



TÜRKİYE TABİATINI KORUMA DERNEĞİ
TABİAT VE İNSAN DERGİSİ
JOURNAL OF NATURE AND MAN
2022 1(191)

KEKİK

Kemal Hüsnü Can Başer ^{ID}

Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC
husnu.baser@neu.edu.tr

Referans: Başer KHC (2022) Kekik. Tabiat ve İnsan, 1(191), p-p.

Kekik

Özet

Kekik uçucu yağında ana bileşik olarak karvakrol (veya timol) içeren muhtelif türlerinin genel adıdır. Türkiye dünyanın en çok kekik ihraç ettiği türler, ülkemizin en önemli yabancı ürünüdür. Türkiye'nin kekik ihracatının büyük kısmını; (önem sırasına göre) *Origanum onites* (Türk kekiği, Bilyalı kekik), *Origanum vulgare subsp. hirtum* (= *Origanum heracleoticum*) (Yunan kekiği, İstanbul kekiği), *Origanum minutiflorum* (Yayla kekiği, Sütçüler kekiği) [endemik], *Origanum dubium* (Beyaz kekik), *Origanum syriacum var. bevanii* (İsrail kekiği)'dir. Bu çalışmada Türkiye'deki kekik türlerinin özellikleri ve etkilerinin tanıtılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Farmakoloji, Kekik türleri, Türkiye.

Thyme

Abstract

It is the general name of various species containing carvacrol (or thymol) as the main compound in thyme essential oil. Thyme, of which Turkey is the world's largest producer, is the most important wild product of our country. The species to which Turkey exports the most thyme; (in order of importance) *Origanum onites* (Turkish thyme, Top thyme), *Origanum vulgare subsp. hirtum* (= *Origanum heracleoticum*) (Greek thyme, Istanbul thyme), *Origanum minutiflorum* (Highland thyme, Sütçüler thyme) [endemic], *Origanum dubium* (White thyme), *Origanum syriacum var. bevanii* (Israeli thyme). In this study, it is aimed to introduce the characteristics and effects of thyme species in Turkey.

Keywords: Pharmacology, Thyme species, Turkey.

1. GİRİŞ

Kekik uçucu yağında ana bileşik olarak karvakrol (veya timol) içeren muhtelif cinslerin türlerine ülkemizde verilen genel bir isimdir. Bu bitkilerin tümü kokularının benzerliğinden ötürü "kekik" olarak isimlendirilirler. Bu cinsler arasında Lamiaceae (Labiatae) familyasına dahil *Origanum*, *Thymbra*, *Satureja* ve *Thymus* yanında ülkemiz dışında yetişen çok sayıda cins ve tür arasında *Lippia graveolens* sayılabilir.

Origanum türleri dünya kekik (oregano) ticareti içinde önemli bir paya sahiptir. *Origanum* cinsi tamamıyla kuzey yarıkürede bulunur ve yüzde 90'ı Akdeniz bölgesinde yayılış gösterir.

Origanum cinsinin Dünya'da 10 seksiyona dahil 43 türü (50 takson) bulunmaktadır. Ayrıca, 22 doğal hibriti tanımlanmıştır. Türkiye'de ise 28 türü (32 takson) mevcuttur. Türkiye'de kayıtlı *Thymus* türlerinin sayısı 42 (47 takson) olup, Avrupa'da bulunan ve kullanılan *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis* ve *Thymus serpyllum* türleri Türkiye florasında mevcut değildir. *Thymus* polimorfik bir cinstir ve çok sayıda kemotipe sahiptir. Yani, her *Thymus* türü kekik gibi kokmaz. *Thymbra* cinsi ülkemizde iki cinse ait dört türle temsil edilir. Biri hariç tüm yağlarda karvakrol ana bileşiktir. *Satureja* cinsi ülkemizde 16 tür (17 takson) ile temsil edilir.

Kekik ülkemizin en önemli yabancı ürünüdür ve Türkiye dünyanın en büyük kekik üreticisidir. Ülkemizde 2020'de, kuru kekik ihracatı en yüksek miktar olan 20.259 ton'a karşılık 66.3 milyon dolara; birim ihraç değeri ise 3.3 \$/kg'a ulaşmıştır. 2005'de, bu değer 10.4 milyon kg'a karşılık 17.9 milyon dolardı. Birim ihraç değeri ise 1.7 \$ / kg. idi. Yılda 15.000 ton'u aşkın kuru kekik Türkiye'de tarımsal üretim ürünüdür. En az 1.000 ton kekik yurt içinde

tüketilmektedir. Kalanı, ya ihraç edilir, ya da uçucu yağ üretiminde kullanılır. Halen, Türkiye 2018 halen >48 ton kekik yağı ihraç etmektedir. [9.1 MŞ-2020].

Türkiye’de son yıllarda kekik tarımı yaygınlaşmıştır. Organik tarımı da yapılmaktadır. 2018’de tescilli tarım alanları 139.061 dekara ulaşmış, ürün miktarı ise 15.895 ton olarak gerçekleşmiştir.

Türkiye’nin kekik ihracatının büyük kısmını aşağıdaki beş tür oluşturur (önem sırasına göre) *Origanum onites* (Türk kekiği, Bilyalı kekik), *Origanum vulgare subsp. hirtum* (= *Origanum heracleoticum*) (Yunan kekiği, İstanbul kekiği), *Origanum minutiflorum* (Yayla kekiği, Sütçüler kekiği) [endemik], *Origanum dubium* (Beyaz kekik), *Origanum syriacum var. bevanii* (İsrail kekiği).

Diğer önemli kekik türleri şunlardır: Thymbra spicata, *Thymbra sintenisii* (Sivri kekik, kara kekik, karabaş kekik), *Satureja cuneifolia*, *Satureja hortensis*, *Satureja montana* (Zahter, Savory), *Satureja spicigera* (Trabzon kekiği) Kuzey Doğu Anadolu’da kekik olarak kullanılır. *Thymus capitatus* (Sin. *Coridothymus capitatus*) (Tımarı, İspanyol kekiği, tülümbe) ve *Thymus kotschyanus* (Bitlis kekiği) hariç diğer *Thymus* türleri ihraç ürünü değildir. Sadece yetiştikleri yörelerde çay olarak içilir.

Kekik, Oregano (Origanı herba) adıyla, Türkiye’nin de resmi farmakopesi olan Avrupa Farmakopesinde kayıtlıdır. *Origanum onites* ve *Origanum vulgare subsp. hirtum* ofisial (resmi) türler olarak kabul edilir. Kuru drogda uçucu yağ veriminin en az yüzde 2.5, karvakrol+timol miktarının ise en az yüzde 1.5 olması istenir. Türk kekikleri bu tanıma uymaktadır.

Tablo 1 Karvakrol’ce zengin kekik türleri

Tür	Familya	Ülke	Karvakrol yüzdesi
<i>Zataria multiflora</i>	Lamiaceae	İran	95-28
<i>Origanum minutiflorum</i>	Lamiaceae	Türkiye	93-44
<i>Origanum tyttanthum</i>	Lamiaceae	Özbekistan	89-48
<i>Origanum vulgare subsp. hirtum</i>	Lamiaceae	Türkiye ve Yunanistan	88-14
<i>Thymus capitatus</i>	Lamiaceae	Türkiye’den İspanya’ya	86-53
<i>Lavandula multifida</i>	Lamiaceae	Fas	86-47
<i>Anabasis setifera</i>	Chenopodiaceae	Mısır	85
<i>Origanum x intercedens</i>	Lamiaceae	Türkiye ve Yunanistan	85
<i>Origanum dubium*</i>	Lamiaceae	Türkiye	84-32
<i>Origanum syriacum var. aegypticum</i>	Lamiaceae	Mısır	83
<i>Origanum dictamnus</i>	Lamiaceae	Girit	82-59
<i>Origanum onites</i>	Lamiaceae	Türkiye	82-50
<i>Origanum syriacum var. bevanii</i>	Lamiaceae	Türkiye	79-42
<i>Thymbra spicata var. spicata</i>	Lamiaceae	Türkiye	77-56
<i>Coleus aromaticus</i>	Lamiaceae	Hindistan	77-51

<i>Origanum syriacum</i> CT-type	Lamiaceae	İsrail	76-68
<i>Origanum dubium</i>	Lamiaceae	Kıbrıs	76
<i>Thymus eigii</i>	Lamiaceae	Türkiye	75-31
<i>Monarda fistulosa</i> var. <i>menthaefolia</i>	Lamiaceae	ABD	74
<i>Satureja cuneifolia</i>	Lamiaceae	Türkiye	72-26
<i>Callistemon citrinus</i>	Myrtaceae	Etyopya	72
<i>Thymbra spicata</i> var. <i>intricata</i>	Lamiaceae	Türkiye	71-49
<i>Origanum compactum</i>	Lamiaceae	Fas	71-4
<i>Lippia graveolens</i>	Lamiaceae	Orta Amerika	71-20
<i>Satureja boissieri</i>	Lamiaceae	İran	70

*Beyaz kekik adıyla bilinen bu tür, yayınlarda *Origanum majorana* olarak kayıtlıdır. Yapılan çalışmalarda, karvakrolce zengin türün *Origanum dubium* olduğu ispatlanmıştır.

Bazı kekik türlerine ait fotoğraflar Şekil 1-4'te verilmiştir.



Şekil 1. *Origanum majorana* L. var.



Şekil 2. *Origanum onites*



Şekil 3. *Origanum vulgare subsp. hirtum*



Şekil 4. *Origanum dubium*



Şekil 4. *Thymus capitatus*

1.1. Kekik'in Tarihsel ve Etnobotanik kullanımları

Kekik çorba, pizza, zeytin, salata ve etlere (bilhassa ızgara et, biftek ve pirzola) çeşni olarak katılır. Sosların da terkiğine girer.

Kekik çayı ülkemizde popülerdir. Karvakrolce zengin kekik suyu dahilen sindirim sistemi rahatsızlıkları ve özellikle mide yanması (heartburn), kandaki kolesterol ve glikoz seviyesinin düşürülmesi, dıştan sürerek romatizma ağrılarınin giderilmesi amaçlarıyla ve çürük diş tedavisinde antiseptik ve analjezik olarak kullanılır. Kekik yağı açık yaralara uygulandığında yanma hissi vermez ve yara iyileşmesini hızlandırır. Ağız yaraları ve iltihaplı dişeti rahatsızlıklarında kullanılır.

Eski Mısırlılar kekik'i iyileştirici ve dezenfektan olarak kullanmışlardır. Eski Yunan'da Aşk ve Güzellik Tanrıçası Afrodit'in gözde bitkisi olduğuna inanılıyordu. Bu yüzden yeni evli çiftlerin başına aşk, onur ve mutluluğu temsilen kekikten yapılmış taçlar takılıyordu. Ölüyü sonsuz huzur ve mutluluğa kavuşturmak için mezarlara kekik ekiliyordu. Hipokrat (MÖ 500) kekik'in antiseptik özelliklerini biliyordu ve karın ağrısı ile solunum rahatsızlıklarında kullanıyordu. Dioskorides (MS 1. yy) ünlü herbal'i Materia Medica'da kekik çayını şarapla birlikte yılan sokmalarına karşı tavsiye ediyordu. Balla karıştırılmış kekik'in soğuk algınlığı, öksürük ve zatürre'ye iyi geldiğini söylüyordu. Kekik'in dekoksionunu mide rahatsızlıkları ve deniz tutması için öneriyordu. Bu dekoksionla yapılan banyonun sedef hastalığı ve sarılığa iyi geldiğini iddia ediyordu. Dioskorides'e göre bitkinin sıkılmış usaresi bademcik ve aftlara iyi gelir. Paracelsus (MS 16. yy) kekik'i ishal, sedef ve mantar hastalıkları için tavsiye etmişti.

Kekik ve adaçayı yağlarından yapılan bir pomat Almanya'da diyabetik ayak sendromu ve sporcuların masajı için tavsiye edilmektedir.

Göz ve kenarı, ağız, vajina ve ince cilt derisi gibi hassas dokulara uygulanan kekik yağı hassasiyete sebep olabilir. Bazı hassas ciltlerde iritasyon yapabilir.

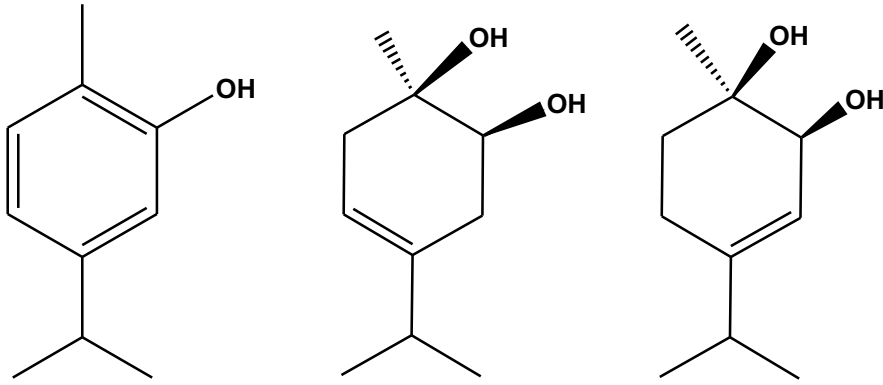
1.2. Kekik'in Farmakolojik Etkileri

Türk halk tıbbında kekik bilhassa sindirim sistemi rahatsızlıkları için kullanılır. Yapılan bilimsel çalışmalarda kekik yağı, kekik suyu ve karvakrol'ün aşağıdaki biyolojik etkileri saptanmıştır:

Sindirim sistemi kasılmalarını önler, koleretik etkilidir. Tansiyon düşürücü (uçucu yağ); tansiyon arttırıcı (kekik suyu), mikrop öldürücü, antitümör, yara iyileştirici, antijenotoksik, antimitojenik, antioksidan, serbest radikal süpürücü, ağrı kesici ve iltihapları önleyici, spazm çözücü, AChE inhibitörü (Alzheimer hastalığında etkili), antielastaz (Kronik akciğer yetmezliği ve anfizeme karşı etkili), karaciğer koruyucu/antihepatotoksik; karaciğerde iskemi tahribatını önleyici, Şark çıbanına sebep olan *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Plasmodium* gibi parazitlere karşı antiparaziter, böcek öldürücü, balarısı hastalıklarında etkili. Gıda koruyucu olarak gıdalara ve antibiyotik alternatifi olarak yemlere katılır.

1.3. Kekik Suyu

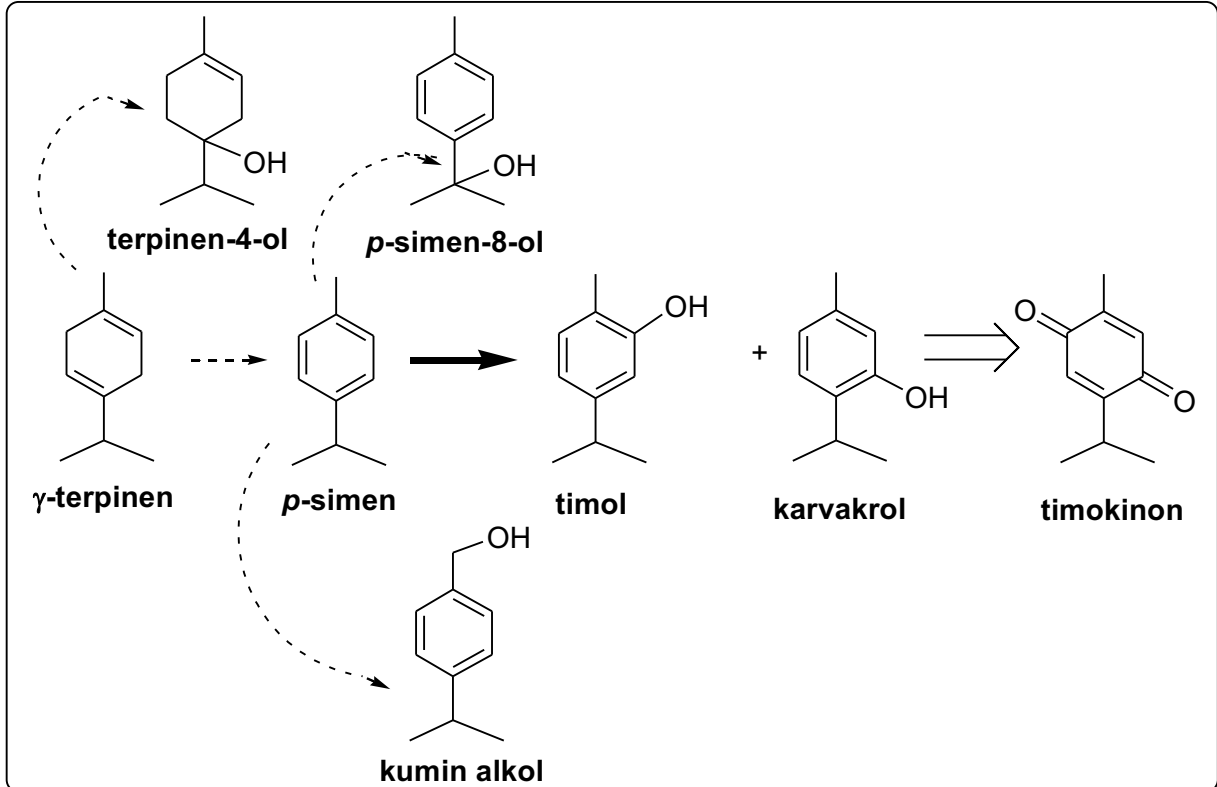
Türkiye'nin bilhassa batı ve güney illerinde çok tüketilen bir içecektir. Bu aromatik su (hidrosol) distilasyonla hazırlanır. Damıtma sonucu uçucu yağın altında kalan sudur. Kekik suyunda ca. 0.1% oranında bulunan uçucu yağ içinde ana bileşikler karvakrol (70%) dür, ayrıca bazı nadir *p*-menten-dioller (ca.%10) de bulunur.



carvacrol **cis-p-menth-4-en-1,2-diol** **cis-p-menth-3-en-1,2-diol**

Şekil 5. Kekik suyunda bulunan yağ bileşikleri

Kekik suyu köy mutfaklarında dahice tasarlanmış çok basit imbiklerde üretilmektedir. Bunun için ocak üzerine yerleştirilen genişçe bir tencere içine kekik ve su koyulur. Ortasında bir saç ayak, üzerine de bir kavanoz yerleştirilir. Tencerenin kapağı ters çevrilip içine buz ve soğuk su koyulur. Ocak açılır ve distilasyon başlar. Su buharı ile yükselen uçucu yağ soğuk yüzeye çarpıp sıvılaşır ve kavanozun içinde birikir. Suyun üzerinde yüzen uçucu yağ bir kaşıkla alınıp ayrı bir şişeye koyulur ve romatizma'da cilde sürülerek ovulur veya diş ağrılarında diş tatbik edilir. Yağından arındırılan hidrosol kekik suyu olarak kullanılır.



Şekil 6. Karvakrol ve Timol'ün biyosentezi

Bazı firmalar uçucu yağ fabrikalarından aldıkları suyu %20-50 oranında suyla seyrelttikten sonra 1 ila 5 L'lik plastik veya cam şişelerde aktar dükkanlarında, eczanelerde ve

süpermarketlerde pazarlamaktadırlar. Kekik suyu ülkemizde genel olarak hastalıklardan koruyucu (profilaktik), sindirim sistemi regülatörü, antiülser, hazmettirici, antidiyabetik, tansiyon düşürücü, lipit düşürücü olarak kullanılır. Halk tıbbında antiülser, dijestif, antidiyabetik, sindirim sistemi regülasyonu, hastalıklardan genel bir koruyucu (profilaktik) olarak kullanılır. Farmakolojik çalışmalarda safra akışını arttırdığı, barbitürat uyku zamanını uzattığı, izole ileum ve aorta deneylerinde sindirim sistemi kontraksiyonlarının inhibisyonuna sebep olduğu, antihipertansif etkili olduğu bulunmuştur. Karvakrol'un antimikrobik, antispazmodik, analjezik, antifungal, antikanser, antilayşmanyal (Şark çıbanı) etkileri gösterilmiştir. Akut ve kronik toksisitesi görülmemiştir. Kekik suyunun akut toksisitesi: LD₅₀ > 21.9 mL/kg (i.p., fare) olarak gösterilmiştir. Kekik yağının akut toksisitesi [LD₅₀ (ml/kg, i.p., fare)] *O. onites* için 1.6; *O. minutiflorum* için ise 2.4 olarak belirlenmiştir. Karvakrolce zengin kekik yağının akut toksisitesi albino farelerde tayin edilmiş sedasyon ve anesteziyi takiben solunum durması ve ölüm meydana gelmiştir.

1.3.1. Etnobotanik bilgi:

Kekik çayı mide sancısı ve soğuk algınlığında kullanılır. Kekik suyu karın ağrısı için dahilen kullanılır. Kekik yağı kesme şekere 1 damla damlatılarak karın ağrısı için dahilen kullanılabilir ama uçucu yağların dahilen alınması genel olarak tavsiye edilmez. Kekik yağı haricen romatizmada olduğu gibi ya da bir sabit yağda seyreltikten sonra cilde sürülerek kullanılabilir.

1.4. Kekik'in Farmakolojik Etkileri

Kekik yağının hipotansif etkili, kekik suyunun ise hipertansif etkili olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

1.4.1. Kekik ve Karvakrolün Sindirim Sistemi Üzerindeki Etkileri

Kekik yağından izole edilen saf karvakrol (99.3%) sıçan ileumunda denenmiş ve güçlü antispazmodik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Kekik suyu koleretik etkilidir. Kekik suyunun sıçanlar üzerindeki olumlu farmakolojik etkileri: safra akışı, barbitürat uyku zamanı, izole ileum ve aorta deneyleri. Kekik suyu sindirim sistemi spazmlarını inhibe etmiştir. Karvakrolce zengin kekik yağları sıçan mide fundusunun tonusunu, izole sıçan ileumunun karbakol'e bağlı kontraksiyonlarını ve koyun üreterinin spontan etkilerini azaltmıştır.

1.4.2. Kekik ve Karvakrolün Antimikrobik Etkileri

Besinlerin bozulmasına neden olan ve diğer patojen mantar, maya ve bakteriler, insan ve hayvan patojenik mikroorganizmaları, bitki ve ürün patojen mikroorganizmalarına karşı > 0.01 % konsantrasyonda etkili olduğu bulunmuştur (LC₁₀₀: 5-100 µl , MIC: 0.5-500 µg/ml).

1.4.2.1. Karvakrol'ün antimikrobik etki mekanizması

Karvakrol antimikrobik etkisini bakterilerin biyolojik membranı üzerinde gösterir. ATP sentezinin indirgenmesi ve hidrolizin artması yoluyla hücrelerarası ATP havuzunda hızlı bir azalmaya yol açarak etki eder. ATP sentezinin ana gücü olan membran potansiyelinin (Transmembran elektrik potansiyeli) azalması membranın proton geçirgenliğini artırır. Yüksek dozda karvakrol (1 mM) bakterilerin iç pH'sını hücre membranının iyon gradientlerine bağlı olarak 7.1'den 5.8'e düşürür. 1mM karvakrol bakterilerin hücre potasyumunu (K⁺) kullanarak kısa sürede (5 dakika) hücre protein miktarını 12mmol/mg'dan 0.99 mmol/mg'a düşürür.

Potasyum (K⁺) sitoplazmik enzimlerin aktivasyonunda, ozmotik basıncı sağlamakta ve sitoplazmik pH'nın regülasyonunda rol oynar. Hücre dışına K⁺ sızması membran hasarının en bariz göstergesidir.

Karvakrol'ün hidroksil grubu yerine amino grubu takarak sentez edilen 2-amino *p*-simen'in karvakrolle aynı hidrofobisiteyi gösterirken 3 misli daha düşük antimikrobik etkiye sahip olduğu anlaşıldı. Bundan da hidroksil grubunun etkide önemli rol oynadığı sonucu çıkarıldı. Kekik yağlarının etki şeklinin, bilhassa yapısal komponentlerin sentezi ve bir seri enerji sisteminin bozulmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Hücreden iyon, ATP ve amino asit sızması bu etki şeklini izah eder. Potasyum ve fosfat iyonu konsantrasyonları MIC değerinin çok altında etkilenmişlerdir. Hücreler karvakrol'ün subletal konsantrasyonlarına maruz bırakıldığında bakteri hücre membranlarının yağ asit kompozisyonlarının değişime uğradığı, yani doymamış yağ asiti oranlarının arttığı gözlenmiştir. Karvakrol, karvakrol metileter, karvakril asetat, öjenol ve mentol'ün antimikrobik etkileri *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens*, *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bacillus subtilis* bakterileri; bira mayası (*Saccharomyces cerevisiae*) ve *Botrytis cinerea* fungus'una karşı hem sıvı hem de gaz fazlarında denendiğinde öjenol ve mentol en hidrofobik olan karvakrolden daha zayıf etki gösterdiler. Karvakrol türevleri yeterli etki göstermedi. Buna göre, etki için molekülde serbest hidroksil grubunun varlığı ile bir delokalize sistemin proton alış verişini sağlamasının şart olduğu sonucuna varıldı. Hidrofobisitenin ve aromatik hidroksil grubunun etki için elzem olduğuna karar verildi. Karvakrol (1 Mm) gece boyunca inkübe edildiğinde *E. coli* O157:H7'yi stimüle ederek önemli miktarda HSP60 (GroEL) üretilmesine neden olur ve flagellin sentezini engeller. Sonuç olarak hücreler kamçısız (flagellasız) olur ve hareket yeteneğini yitirir. *E. coli*'de kamçı çevrim motor hızı proton hareket gücü ile doğru orantılıdır. Hareketle ilgili bu gözlemler, karvakrolün proton hareket gücünü yok ettiği fikrini destekler mahiyettedir. Ayrıca, kamçısız bakterilerin epitelyum hücrelerine yapışma yeteneğinin kamçılılara nazaran çok daha az olması karvakrolün sağladığı bir başka avantajdır. Bu şekilde bakterinin enfeksiyon yapma kabiliyeti kalmamaktadır. Karvakrol çilek antraknozu'na neden olan fungal bitki patojenleri *Colletotrichum acutatum*, *Colletotrichum fragariae* ve *Colletotrichum gloeosporioides*'e karşı non-selektif antifungal etki gösterdi. *Lippia sidoides* uçucu yağı ile timol ve karvakrol ağız patojenlerine karşı denenmiş ve hepsinin denenmiş mikroorganizmalara karşı 0.625 ila 10.0 mg/mL MIC değerleriyle güçlü antimikrobik etki gösterdikleri anlaşılmıştır. En güçlü etki *C. albicans* ve *Streptococcus mutans*'ta gözlenmiştir. *Origanum dubium* (%88 karvakrol) ve *Cinnamomum cassia* [%92 (E)-sinamaldehit] uçucu yağlarından hazırlanan diş macunu'nun *Streptococcus mutans* üzerine etkisi denendi ve yağ katkılı diş macununun yağ katkısız diş macununa nazaran daha yüksek antibakterial etki gösterdiği görüldü. . Çok düşük konsantrasyonlarda uçucu yağ ve aromakimyasalları içeren veya *Origanum* ve *Thymus* yaprakları ile masere edilmiş şarapların gıda ve diğer ortamlarda patojenleri azalttığı rapor edildi. Karvakrolle yapılan detaylı çalışmalarda etkisinin *Salmonella enterica*'ya karşı *Escherichia coli*'den daha fazla olduğu gözlemlendi. Karvakrol ve *p*-simen'in tek tek veya birlikte pastörize edilmemiş elma suyunda *Escherichia coli* O157:H7'i inhibe ettiği ve bu tip elma suyunun raf ömrünü ve güvenliğini artırdığı gözlemlendi. Karvakrol ve timol'ün , bilhassa bir stabilizatör veya etanol ile birlikte kullanıldığında sıvı gıdalarda *Escherichia coli* O157:H7 üretimini inhibe ettiği anlaşıldı. Karvakrol ve timol akut orta kulak iltihabı olan sıçanların kulağına damlatıldığında %81'e kadar iyileşme sağladığı görüldü. Karvakrol ve timol'ün, bilhassa bir stabilizatör veya etanol ile birlikte kullanıldığında sıvı gıdalarda *Escherichia coli* O157:H7 üretimini inhibe ettiği anlaşıldı.

Origanum minutiflorum uçucu yağı mide ülserine neden olan *Helicobacter pylori*'ye karşı antibiyotiklerden çok daha güçlü bir etki gösterdi.

1.4.2.2. Karvakrol'ün buhar fazındaki antimikrobik etkileri

Karvakrol, timol ve sinamaldehit'in buhar-fazında Gram-negatif bakteriler (*Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Salmonella choleraesuis*), Gram-pozitif bakteriler (*Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve *Enterococcus faecalis*), küf mantarları (*Penicillium islandicum* ve *Aspergillus flavus*), ile maya (*Candida albicans*)'a karşı çok güçlü antimikrobik etki gösterdikleri görüldü.

Karvakrol buhar atmosferinde sofrta üzümüleri üzerindeki *Botrytis cinerea*'yi inhibe ederek bozulmasını önlemiş ve raf ömrünü uzatmıştır. Karvakrol atmosferinde saklanan üzümle'rin koku, renk ve tadının değişmediği görüşmüştür. Karvakrol'ün armuttaki mavi küfün amili *Penicillium expansum*'un miselyum üretimini engellediği (MIC=24.6 mL L-1; ED50= 9 mL L-1) ancak fumigan olarak trans-2- hexenal kadar etkili olmadığı anlaşılmıştır. Karvakrolce zengin kekik yağlarının (*Origanum syriacum* var. *bevanii* ve *Thymbra spicata* subsp. *spicata*) havadaki 0.3 mg/ml konsantrasyonunun domates patojeni olan *Phytophthora infestans*'ı tamamen inhibe ettiği gözlemlendi.

1.5. Karvakrol'ün antitümör etkileri

Karvakrol sıçanlarda DMBA ile *in vivo* oluşturulmuş akciğer tümörlerinde 0.1 mg/kg *i.p.* dozda güçlü antitümör etki göstermiştir. Gözlenen anjiogenik etkiler antitümör etkinin kalsiyum metabolizmasıyla muhtemel bir bağlantısı olabileceğini akla getirmiştir. 3,4-benzopiren'le kanser yapılmış sıçanlarda karvakrol'ün %30 oranında antikarsinojenik etki gösterdiği, hücrelerin 24 ila 48 saat inkübasyonunda karvakrol'ün antiproliferatif etkisinin sırasıyla IC50 90 ve 67 mikroM olduğu bulundu. Tromboksan A2'yi azaltarak hafif bir antiplatelet etkiye de sahip olduğu gözlemlendi. Küçük hücreli olmayan insan akciğer kanseri (NSCLC) hücre hattı A549'da karvakrol doza bağlı olarak (100, 250, 500 and 1000 µM) kanserli hücre sayısını, toplam protein miktarını azaltıp hücre morfolojisini düzene sokarak antikarsinojenik etki gösterdi.

Polisorbat 80 ile hazırlanan karvakrol nanoemülsiyonu A549 hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açtı ve apoptozisin anahtar regülatörleri p-JNK, Bax ve Bcl2'yi aktive ettiği gibi sitokrom C salınımına neden oldu ve kaspaz kaskat'ını aktive etti. Mito-TEMPO ile mitokondriyal ROS'un baskılanması CANE'nin apoptotik potansiyelini tersine çevirdi ve hücre ölümünde mitokondriyal ROS'un önemini ortaya çıkardı. Ayrıca, atimik çıplak fare modelinde, CANE güçlü antitümör etki gösterdi. Bu sonuçlar CANE'nin A549 hücrelerinde ROS salınımına sebep olarak apoptozise neden olması nedeniyle akciğer kanseri tedavisinde ümit vaadeden bir aday olabileceğini gösterdi. Hela serviks kanser hücreleri veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücreleri ile yapılan MTT deneyinde 0.01-10 µg/ml doz aralığında karvakrol kanser hücreleri üzerinde proliferatif etki göstermedi. Ancak, 75-200 µg/ml dozlarda optik dansiteyi azalttı ve antiproliferatif aktivite, yani antikanser etki gösterdi. Karvakrolün antitümör etkisi için ek veriler mutant insan N-ras onkogeni taşıyan CO25 miyoblast hücrelerinde farklılaşma işlemleri veya transformasyon işlemi esnasında elde edildi. DNA sentezini inhibe ettiği ancak protein sentezini etkilemediği anlaşıldı. Bu bulgular karvakrolün antitümör etkisinin sitotoksositeye değil muhtemelen ras dahil çeşitli proteinlerin prenilenmesinin önlenmesine bağlı olabileceğini gösterdi. Karvakrol NIH3T3 fibroblast hücrelerine 0.01-100 µg/ml dozlarda uygulandığında MTT deneyi, Nötral Kırmızısı Alımı

deneyi ve hücre sayımı karvakrolün fibroblastlar üzerinde antioksidan ve proliferatif etkileri olduğunu gösterdi. Bu etki 0.01µg/ml'den başlayıp 10 µg/ml'de maksimuma ulaşırken 100 µg/ml doz seviyesinde hiçbir etki görülmedi.

1.6. Karvakrol'ün genotoksik ve antigenotoksik etkileri

Karvakrol'ün 0.01-10 µg/ml dozlarda fibroblastlar üzerindeki antioksidan ve proliferatif etkisi anti-aging (yaşlanmayı önleyici) ve yara iyi edici etkilerine işaret etmektedir. Kanser hücreleri üzerinde seçici (selektif) etkiye sahiptir ve akciğer ve serviks kanserlerinde 75-200 µg/ml dozlarda etkili bulunmuştur. Karvakrol'ün genotoksik ve antigenotoksik etkileri insan periferik kan lenfositleri üzerinde *in-vitro* kardeş kromatit değişimi (sister chromatid exchange) (SCE) deneyi ile denenmiştir. Karvakrol'ün inhibe edici etkisi mitomisin C (MMC) varlığında aynı deneyde denenmiştir. Uygulanan tüm dozlarda karvakrol SCE oluşumunu artırmamış, MMC'nin kullanıldığı deneyde SCE oranının azalmasına neden olmuştur.

1.7. Kekik yağı ve karvakrol'ün antimutajenik etkileri

Sonuçlar karvakrol'ün güçlü antimutajenik etkisi olduğunu bunun da antitümör etkisini desteklediğini gösterdi. Karvakrolce zengin (%74) kekik yağı ve karvakrolün güçlü antimutajenik etki gösterdikleri *Salmonella typhimurium*'un TA98 ve TA100 suşlarında gösterildi. TA98 için inhibisyon oranı metabolik aktivitenin varlığında %50-60 iken, TA100 için %40 olarak belirlendi. Bu etkiler de karvakrolün antitümör etkisini destekler mahiyettedir. *Origanum compactum* uçucu yağı, karvakrol ve timol ile *Drosophila melanogaster* üzerinde yapılan somatik mutasyon ve rekombinant testinde (SMART) yağ ve maddeler antimutajenik etki gösterirken, en güçlü etki karvakrol ile görülmüştür. Karvakrol'ün 0.05 mM dozda lenfositleri hidrojen peroksit, 2-amino-3-metimidazo[4,5-f]-kinolin (IQ) ve mitomisin C (MMC)'nin sebep olduğu DNA hasarından koruduğu ancak 0.1 mM'ın üstündeki dozlarda DNA hasarı yaptığı belirlendi.

1.8. Karvakrol'ün hücre koruyucu etkileri

İnsan hepatoma hücreleri, insan kolon hücreleri Caco-2 ve hamster akciğer hücreleri V79 kullanılarak yapılan deneylerde karvakrol ve timol'ün DNA kırılması yapmadığı, aksine hidrojen peroksitle oluşturulan DNA kırıklarına karşı önemli ölçüde koruma sağladığı anlaşılmıştır.

1.9. Karvakrol'ün ACE inhibitörü etkisi

Timohidrokinon en güçlü asetilkolinesteraz inhibisyonu gösterirken 2. sırada karvakrol, 3. sırada ise timokinon güçlü etki göstermişlerdir. Karvakrol'ün timol'den 10 kat daha güçlü inhibisyonu sebep olduğu anlaşılmıştır. Karvakrolce zengin *Origanum onites* uçucu yağının sıçanlarda skopolaminle oluşturulan Alzheimer tipi bellek yitimi modeli üzerindeki nöroprotektif ve biliş artırıcı etkilere sahip olduğu gösterildi.

1.10. Karvakrol'ün antiplatelet etkisi

Karvakrol'ün araşidonik asit'in maydana getirdiği platelet (trombosit) kümeleşmesini inhibe ettiği ve bu etkinin aspirinin ki kadar güçlü olduğu anlaşıldı.

1.11. Analjezik, antiinflamatuvar ve antianjiojenik etki

Kekik yağının farelerde hot-plate ve tail-flick testlerinde analjezik etkiye sahip oldukları bulundu.

Origanum onites ve ana bileşikleri: karvakrol, timol, *p*-simen, γ -terpinen *in vivo* Koroallantoik Membran Deneyinde (CAM) denendi. 10-250 μ g/pellet dozda ne uçucu yağ ne de bileşikleri önemli antienflamatuar veya antianjiogenik etki göstermedi. Ancak, uçucu yağın iritan etkisinden timol'ün sorumlu olduğu ve etkinin doza bağlı olduğu, 10 μ g/pellet dozda dahi iritan etki gösterdiği anlaşıldı. Karvakrol, timol ve öjenol dilde ılık bir his yaratır. Bu maddelerin ciltte hassasiyet ve alerji yarattığı da bilinmektedir. Geçici reseptör potansiyel Kanalı (Transient receptor potential channel)(TRPV3) cilt, dil ve burunda faaliyet gösteren sıcağa hassas Ca^{2+} 'a geçirgen katyon kanalıdır. TRPV3'ün karvakrol, timol ve öjenol tarafından güçlü şekilde aktive edildiği anlaşılmıştır. Dil ve cilt epitelyum hücreleri karvakrol ve öjenole intraselüler Ca^{2+} seviyelerini arttırarak cevap vermişlerdir. TRPV3 aktivitesi fosfolipaz C'ye bağlı G protein'e eş reseptör stimülasyonu ile güçlenmiştir. Karvakrol ayrıca TRPA1'i aktive ederken hassasiyetini hızla azaltmıştır ki bu kekiğin yakıcılığını izah edebilir. Karvakrol prostaglandin sentezini inhibe ederek güçlü analjezik etki gösterdi.

1.12. Antioksidan etki

Satureja montana ve *Origanum vulgare* yağları ile karvakrol ve timol 3-nitrotirosin ve malondialdehit oluşumunu inhibe etmişlerdir. Bu sonuç kekiğin baharat olarak nutrasötik değerini vurgularken, timol ve karvakrol'ün reaktif nitrojen türleriyle oluşan toksik maddelerin oluşumunu engellediğini göstermiştir.

1.13. Karvakrol'ün antielastaz aktivitesi

Çörekotu (*Nigella sativa*) uçucu yağı ve ana bileşiği karvakrol'ün insan nötrofil elastaz (HNE) aktivitesi üzerindeki etkileri incelendi. Uçucu yağ 5.8 mg/ml'de total inhibisyona sebep olurken karvakrol çok düşük IC_{50} değerinde (12 mM) kayda değer HNE inhibisyonuna neden oldu. Karvakrol'ün doğal bir antielastaz ajanı olarak, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (chronic obstructive pulmonary disease) ve anfizem'de kullanım potansiyeline sahip olduğu bildirildi.

1.14. Kısmi hepatektomi yapılmış sıçanlarda karvakrol'ün karaciğer üzerindeki etkileri

Karvakrol'ün antihepatotoksik etkisi kısmi hepatektomi yapılmış erkek Wistar Albino sıçanlarda silimarin'e karşı denendi. Karaciğerinin %68'inin alınmasından 1 saat önce test materyalleri tek doz halinde kontrol ve test grubundaki sıçanlara enjekte edildi. Sıçanların karaciğerlerinin rejenerasyon oranı hepatektomi öncesi ve sonrasında karaciğerin yarı ağırlığını tartılarak belirlendi. Karaciğer seksiyonlarına H&E, IL-6 ve PCNA uygulamaları yapıldı. AST, ALT, TNF- α ve IL-6 seviyeleri serum örneklerinde ölçüldü. AST, ALT, TNF- α ve IL-6 seviyelerinde önemli bir istatistiksel fark görülmedi. Mitotik indeks ve PCNA indeksinin birbirinden oldukça farklı olduğu gözlemlendi. Histolojik bulgular da bu sonuçları doğruladı ve karvakrol'ün karaciğer rejenerasyonunu silimarin'e benzer şekilde arttırdığı sonucuna varıldı.

1.15. Karvakrol'ün karaciğerde iskemi/reperfüzyon hasarına etkileri

4 gruba ayrılan sıçanlara işlemlerden 60 dakika önce sırasıyla tek doz serum fizyolojik, karvakrol ve silimarin enjekte edildi. Kontrol grubu hariç diğerleri 45 dakika karaciğer iskemisi ve 60 dakika reperfüzyona maruz bırakıldı. Deney sonunda biyokimyasal ve histolojik analizler için kan ve doku örnekleri alındı. Karvakrolün iskemi/reperfüzyon hasarına karşı, silimarin gibi, karaciğeri koruduğu ve uygulanmış olan dozda hepatotoksik olmadığı gözlemlendi.

1.16. *Origanum onites*, karvakrol ve timol'ün antiprotozoal etkileri (IC₅₀ values)

Origanum onites uçucu yağı (karvakrol >%70) parazitik protozoalar *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma cruzii*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium falciparum* üzerinde denendi. *T.b. rhodesiense* (IC₅₀ 180 ng/mL) üzerinde önemli, diğer parazitler üzerinde ılımlı etki gösterdi. Karvakrol ve timol de benzer antiparazitik etkiler gösterdi. Test materyallerinin hiçbirisi memeli L6 hücrelerinde sitotoksiste göstermedi (IC₅₀ > 50 mg/ml).

1.17. Kekik yağının insektisit etkileri

Satureja yağları (karvakrol %40) erişkin turp yaprak bitine (*Lipaphis pseudobrassicae*) karşı 0.3 to 1.0 mgml⁻¹ gibi düşük dozlarda dahi etkili bulundu. Yaygın hububat böceği *Tribolium castaneum*'a karşı % 10 konsantrasyonda % 100 ölüm meydana geldi. Karvakrol havada 46.2 mg/L konsantrasyonda 24-96 saat sürede un böceği *Tribolium confusum*'a karşı %90'ın üzerinde insektisit etki gösterdi. Karvakrol, *Culex pipiens* sivrisineğine karşı N,N-dietil-metilbenzamid (deet)'ten daha güçlü ve uzun kovucu etki gösterdi.

Nootkaton-1,10-epoksit (RC₅₀ %0.0858) ve karvakrol (RC₅₀ %0.112) nispeten düşük dozlarda geyik kenesine (*Ixodes scapularis*) karşı Deet (RC₅₀ %0.0728) kadar olmasa da etkili bulunmuş ve sentetik ticari kene kovuculara iyi birer alternatif oldukları anlaşılmıştır. Çam ağacı nematodu *Bursaphelenchus xylophilus*'a karşı karvakrol ve timol güçlü nematisit aktivite gösterdi. Genç nematotlara karşı karvakrol ve timol'ün LC₅₀ değerleri 0.096 ve 0.099 mg ml⁻¹ olarak ölçüldü. Ülkemizin Akdeniz bölgesinde çam ağaçlarına musallat olan çam kese böceği (*Thaumetopoea wilkinsoni* Tams. (Lepidoptera: Thaumetopoeidae) 'ne karşı *Origanum onites* uçucu yağı ve karvakrol, timol, gamma-terpinen ile terpinen-4-ol denenmiş, karvakrol'ün (LD₅₀ 3100µL L⁻¹) en etkili larvisit madde olduğu bulunmuştur. Timol (LD₅₀ 5500µL L⁻¹) ikinci en etkili madde bulunurken diğer iki maddenin etkileri daha düşüktür.

1.18. Karvakrol'ün balarısı hastalıklarına karşı etkileri

Origanum onites yağı ve karvakrol Amerikan yavru çürüklüğü ve Avrupa yavru çürüklüğü hastalıklarına karşı etkili bulunmuştur.

Paenibacillus larvae (Amerikan yavru çürüklüğü'nün sebebi) *Melissococcus pluton* (Avrupa yavru çürüklüğü'nün sebebidir

1.19. Yem katkısı olarak Kekik yağı ve Karvakrol

Kekik yağı* 50 ve 100 mg/kg dozda yeme katılıp etlik piliçlerde denenmiş gelişmeyi sağlayıcı bir etkisi görülmemiştir. Yeme 100 mg/kg oranında katıldığında tavuk dokularında antioksidan etki gözlenmiştir.

* Kekik yağı *Orego-Stim* adıyla toz formuna getirilmiştir. Bu ürün % 5 kekik yağı (*Ecopharm Hellas, SA, Kilkis, Yunanistan*) ve % 95 doğal yem kalitesinde inert taşıyıcı içerir. Bu üründe kullanılan *Origanum vulgare subsp. hirtum* yağının terkinde % 85 karvakrol + timol bulunur. Tavuk yemine karıştırılan kekik yağı ile olumlu sonuçlar alınmıştır.

Tavuk yemlerine 38 gün süreyle % 0.005 and 0.01 oranında kekik yağı karıştırılması 9 gün buzdolabında saklanan çiğ ve pişmiş göğüs ve but etlerinde önemli antioksidan etki göstermiştir. %55 karvakrol içeren kekik yağı laktobasiller üzerinde güçlü bakterisit etki gösterdi. Yağın tavuklara ağızdan verilmesiyle amikain, apramisin, streptomisin ve neomisin'in *E.coli* suşlarına karşı MIC değerleri artış gösterdi. Kekik (*Origanum onites*), Defne yaprağı (*Laurus nobilis*), Adaçayı yaprağı (*Salvia fruticosa*), rezene meyvesi (*Foeniculum vulgare*), mersin yaprağı (*Myrtus communis*) and portakal kabuğu (limonen'ce zengin) uçucu yağlarından enkapsülasyonla üretilen bir yem katkısı İzmir'de bir firma tarafından hazırlanmış

olup Herbromix® adıyla tavuk üreticilerine pazarlanmaktadır. Bu karışım içerisindeki başlıca bileşikler karvakrol, timol, 1,8-sineol ve limonen'dir. Bu ürünle gerçekleştirilen *in vivo* deneylerde şu sonuçlar alınmıştır: 1250 adet 1-günlük broyler civciv'le yapılan kontrollü klinik denemelerde yeme 48 mg/kg nispetinde katılan uçucu yağ karışımı 42 günlük dönemde piliçlerin vücut ağırlığı, yem çevirim nispeti (feed conversion ratio) ve et veriminde kontrollere nazaran önemli artışlar meydana getirmiştir. Ayrıca hayvanlarda ölüm nispeti önemli ölçüde düşmüştür.

480 adet 54 günlük yumurtalık tavukla, yeme katılan uçucu yağ karışımı'na karşı antibiyotik (Kavilomisin) ve mannan oligosakkariti kullanılarak yapılan 20 haftalık kontrollü bir çalışma sonunda, tüm uygulamalarda kontrole nazaran günlük yumurta üretiminin arttığı, Mannan oligosakkaritli yemlerle yem tüketimi azalırken, uçucu yağlı yemde arttığı, tüm uygulamalarda yem verimliliğinin (feed efficiency) arttığı ve kırık yumurta nispetinin azaldığı, ancak tavuk ölümlerinin uygulamadan etkilenmediği anlaşıldı.

1.20. Gıda koruyucu olarak kekik

Karvakrol gıdaların tatlandırılması için yeterli konsantrasyonlarda biyolojik etki gösterir (örn., Alkolsüz içeceklerde [0.18 mM/28.54 ppm], unlu mamullerde [15.75 ppm]). *B. cereus* tarafından kolayca enfekte olan ürünlerde (örn., pirinç, makarna, çorba) karvakrol hem tat verici hem de antimikrobik olarak kullanılabilir.

5. KAYNAKÇA

Alçiçek A, Bozkurt M, Çabuk M (2004). The effect of a mixture of herbal essential oils, an organic acid or a probiotic on broiler performance. South African Journal Animal Science, 34(4):217-222.

Alçiçek A, Bozkurt M, Çabuk M (2003). The effect of an essential oil combination derived from selected herbs growing wild in Turkey on broiler performance, South African Journal Animal Science, 33(2): 89-94. <http://doi.org/10.4314/sajas.v33i2.3761>.

Aydın S, Başer KHC, Öztürk Y (1997). The Chemistry and Pharmacology of Origanum (Kekik) Water, in Essential Oils: Basic and Applied Research, Proceeding of the 27th International Symposium on Essential Oils, 8-11 September 1996, Vienna, Austria, Eds. Ch.Franz, A.Mathe and G.Buchbauer, p. 52-60.

Aydın S, Öztürk Y, Beis R, Başer KHC (1996). Investigation of Origanum onites, Sideritis congesta and Satureja cuneifolia essential oils for analgesic activity. Phytotherapy Research, 10: 342-344.

Aykaç A, Becer E, Özbeyli D, Şener G, Başer KHC (2020). Protective Effects of Origanum onites Essential Oil in the Methotrexate-Induced Rat Model: Role on Apoptosis and Hepatotoxicity. Records Natural Products, 14(6) 395-404. <http://doi.org/10.25135/rnp186.20.04.1631>.

Aykaç A, Teralı K, Özbeyli D, Ede S, Albayrak O, Başer KHC, Şener G (2021). A Multi-Parameter Evaluation of the Neuroprotective and Cognitive-Enhancing Effects of Origanum onites L. (Turkish Oregano) Essential Oil on Scopolamine-Induced Amnesic Rats. Metabolic Brain Disease, 37(4): 1041-1055. <http://doi.org/10.1007/s11011-022-00933-6>

Başer KHC (2002). The Turkish Origanum Species, In: Oregano, The Genera Origanum and Lippia, Ed.: S.E.Kintzios, Taylor and Francis, UK.

Başer KHC (2005). New trends in the utilization of medicinal and aromatic plants, *Acta Horticulturae*, 676: 11-23. [http://doi.org/ 10.17660/ActaHortic.2005.676.1](http://doi.org/10.17660/ActaHortic.2005.676.1)

Başer KHC (2008). Biological and Pharmacological Activities of Carvacrol and Carvacrol Bearing Essential Oils, *Current Pharmaceutical Design*, 14: 3106-3120. [http://doi.org/ 10.2174/138161208786404227](http://doi.org/10.2174/138161208786404227).

Bostancıoğlu RB, Kürkçüoğlu M, Başer KHC, Koparal AT (2012). Assessment of anti-angiogenic and anti-tumoral potentials of *Origanum onites* L. essential oil, *Food and Chemical Toxicology*, 50(6): 2002-2008. [http://doi.org/ 10.1016/j.fct.2012.03.074](http://doi.org/10.1016/j.fct.2012.03.074).

Bozkurt M, Başer KHC (2002). The effect of antibiotic, Mannan oligosaccharide and essential oil mixture on the laying hen performance, 1st European Symposium on Bioactive Secondary Plant Products in Veterinary Medicine, 4-5 October 2002, Vienna,.

Bozkurt M, Başer KHC (2002). The effect of commercial organic acid, probiotic and essential oil mixture at two levels on the performance of broilers, 1st European Symposium on Bioactive Secondary Plant Products in Veterinary Medicine, 5 October 2002, Vienna, Austria.

Canbek M, Uyanoglu M, Bayramoglu G, Şentürk H, Erkasap N, Köken T, Uslu S, Demirüstü C, Aral E, Başer KHC (2008). Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the liver. *Phytomedicine*, 15:447-452. <http://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.11.022>.

Carroll JF, Demirci B, Kramer M, Bernier UR, Agramonte NM, Başer KHC, Tabanca N (2017). Repellency of the *Origanum onites* L. essential oil and constituents to the lone star tick and yellow fever mosquito. *Natural Product Research*, 31(18): 2192-2197. <http://doi.org/10.1080/14786419.2017.1280485>.

Cingi M., Kırimer N, Sarıkardaşoğlu I, Cingi C, Başer KHC (1992). Pharmacological activities of the essential oils of *Origanum onites* and *Origanum minutiflorum*, In: *Proceedings of the 9th Symposium on Plant Drugs*, K.H.C.Başer, Ed., Eskişehir, pp. 10-15

Coşkun S, Girişkin O, Kürkçüoğlu M, Girişkin AO, Kırimer N, Başer KHC (2008). Acaricidal efficacy of *Origanum onites* L. essential oil against *Rhipicephalus turanicus* (Ixodidae). *Parasitology Research*, 103: 259-261. <http://doi.org/10.1007/s00436-008-0956-x>.

Çabuk M, Bozkurt M, Alçiçek A, Akbaş Y, Küçükylmaz K (2006). Effect of a herbal essential oil mixture on growth and internal organ weight of broilers from young and old breeder flocks. *South African Journal Animal Science*, 36(2): 135-141. <http://doi.org/10.4314/sajas.v36i2.3996>.

Çabuk M, Bozkurt M, Alçiçek A, Çatlı AU, Başer KHC (2006). Effect of a dietary essential oil mixture on performance of laying hens in the summer season. *South African Journal Animal Science*, 36(4): 215-22.

Demirci F, Paper DH, Franz G, Başer KHC (2004). Investigation of the *Origanum onites* L. Essential Oil Using the Chorioallantoic Membrane (CAM) Assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52: 251 – 254. [http://doi.org/ 10.1021/jf034850k](http://doi.org/10.1021/jf034850k).

Dündar E, Olgun EG, Işıksay S, Olgun EG, Kürkçüoğlu M, Başer KHC, Bal C (2008). The effects of intra-rectal and intra-peritoneal application of *Origanum onites* L. Essential oil

on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in the rat, *Experimental Toxicology Pathology*, 59 (6) 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2007.11.009>.

İslam A, Susever S, Yiğit Hanoğlu D, Başer KHC, Çetiner S (2021). Comparative Antibacterial Capabilities of Origanum onites oil and Diode Laser against *Enterococcus faecalis* contaminated primary root canals. *Cyprus Journal of Medical Sciences*, 6(3): 237-243. <http://doi.org/10.5152/cjms.2021.1136>.

Karadağlıoğlu Öİ, Ulusoy N, Başer KHC, Hanoğlu A, Şık İ (2019). Antibacterial Activities of Herbal Toothpastes Combined with Essential Oils against *Streptococcus mutans*. *Pathogens*, 8(1): 20. <http://doi.org/10.3390/pathogens8010020>.

Khan I, Bahuguna A, Kumar P, Bajpai V K, Kan SC (2018). In vitro and in vivo antitumor potential of carvacrol nanoemulsion against human lung adenocarcinoma A549 cells via mitochondrial mediated apoptosis. *Nature Scientific Reports*, 8(1):144. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-18644-9>.

Lukas B, Samuel R, Mader E, Başer, KHC, Duman H, Novak J (2013). Complex evolutionary relationships in the Origanum L. section Majorana Benth. (Lamiaceae). *Botanical Journal of Linnean Society*, 171: 667-686

Özdemir B, Ekbul A, Topal NB, Sarandol E, Sağ A, Başer KHC, Cordan J, Güllülü S, Tuncel E, Baran I, Aydınlar A (2008). Effects of Origanum onites on endothelial function and serum biochemical markers in hyperlipidaemic patients. *Journal of International Mediderrrenaen Research*, 36(6); 1326-1334. <http://doi.org/10.1177/147323000803600621>.

Özkum D, Kürkçüoğlu M, Tıprıdamaz R, Başer KHC (2010). Essential oils from wild and micropropagated plants of Origanum minutiflorum O. Schwarz et Davis. *Journal of Essential Oil Research*, 22, 135-137 (2010). <http://doi.org/10.1080/10412905.2010.9700284>

Taşdemir D, Kaiser M, Demirci B, Demirci F, Başer KHC (2019). Antiprotozoal Activity of Turkish Origanum onites Essential Oil and Its Components. *Molecules*, 24(23):4421. <http://doi.org/10.3390/molecules24234421>

Tınmaz AB, Başer KHC, Karık Ü, Kürkçüoğlu M, Öztürk M (2009). Determination of Quality Specifications of Origanum vulgare subsp. hirtum Populations Growing in Marmara Region of Turkey, *Acta Horticulturae*, 826: 153-158.

Ultee A, Kets EPW, Smid EJ (1999), Mechanisms of action of carvacrol in the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 65(10): 4606-4610. <http://doi.org/10.1128/aem.65.10.4606-4610.1999>.

Uyanoğlu M, Canbek M, Aral E, Başer KHC (2008). Effects of carvacrol upon the liver of rats undergoing partial hepatectomy. *Phytomedicine*, 15(3): 226-229. <http://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.06.010>.

Zeytinoğlu H, Incesu Z, Başer KHC (2003). Inhibition of DNA synthesis by carvacrol in mouse myoblast cells bearing a human N-Ras oncogene. *Phytomedicine*, 10(4): 292-299. <http://doi.org/10.1078/094471103322004785>.

Başer KHC (2022) Kekik.

Zeytinoğlu M, Aydın S, Öztürk Y, Başer KHC (1998). Inhibitory Effects of Carvacrol on DMBA Induced Pulmonary Tumorigenesis in Rats, *Acta Pharmaceutica Turcica*, 40(2): 93-98.