

Gül Yağının Sıçan Trakeal Bazal Tonusu Üzerindeki Bronkoaktif Etkileri

Bronchoactive Effects of Rose Oil on Rat Tracheal Basal Tone

© Sadettin Demirel

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, gül yağının farklı konsantrasyonlarının sıçan trakeal düz kas bazal tonusu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Sıçan trakeal halkalarının izometrik kasılma-gevşeme yanıtları, izole organ banyosu modeli kullanılarak kaydedildi. Trake halkaları 1,5 gram bazal tonusta dengelendi. Kümülatif gül yağı konsantrasyonlarının etkisini belirlemek üzere 60 mM KCl ile oluşturulan ön kasılmalardan sonra artan konsantrasyonlarda (0,1-100 µL/mL) gül yağı uygulandı. Gül yağı konsantrasyonlarının inkübasyona bağlı etkilerini değerlendirmek için trake halkaları 0,1, 1, 10 ve 100 µL/mL'lik gül yağı ile ayrı ayrı inkübe edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Kümülatif olarak uygulanan gül yağı 0,1 ve 1 µL/mL konsantrasyonlarda bazal tonus üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. 10 ve 100 µL/mL'lik gül yağı konsantrasyonları ise relaksasyona yol açtı ve bazal tonus üzerinde anlamlı şekilde bronkoaktif etki gösterdi (10 µL/mL için $p=0,037$; 100 µL/mL için $p=0,016$). Gül yağının 0,1, 1 ve 10 µL/mL'lik konsantrasyonlarının 30 dakikalık inkübasyonları hafifçe gerim azalmasına neden oldu. Bununla birlikte, gül yağı bu konsantrasyonların hiçbirinde bazal tonusta anlamlı bir değişim oluşturmadı. 100 µL/mL'lik gül yağı inkübasyonu ise bazal gerim düzeyindeki trakeal halkaları belirgin şekilde gevşetti ($p=0,029$).

Sonuç: Sonuç olarak, bazal tonus düzeyindeki sıçan trakeal halkalarında hem kümülatif uygulanan gül yağı konsantrasyonlarının hem de değişik konsantrasyonlardaki gül yağı inkübasyonlarının bronkodilatasyonu önemli ölçüde indükleyebildiği ilk kez gösterilmiştir. Böylece, gül yağının trakeal bazal tonusu azaltıcı etkilerine ilişkin ilk fizyolojik bulgular elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Bazal tonus, bronkodilatasyon, gül yağı, trake

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the effects of different concentrations of rose oil on rat tracheal smooth muscle basal tone.

Method: Isometric contraction-relaxation responses of rat tracheal rings were recorded using the isolated organ bath model. Tracheal rings were equilibrated at 1.5 g basal tone. In order to determine the cumulative effect, rose oil was applied in increasing concentrations (0.1-100 µL/mL) after pre-contraction with 60 mM KCl. Tracheal rings were incubated separately with 0.1, 1, 10, and 100 µL/mL rose oil concentrations to evaluate the incubation-dependent effects. Statistical significance level was considered as $p<0.05$.

Results: Cumulatively applied rose oil did not cause a significant change in basal tone at 0.1 and 1 µL/mL. Besides, 10 and 100 µL/mL rose oil caused relaxation and showed a significant bronchoactive effect on basal tone ($p=0.037$ for 10 µL/mL; $p=0.016$ for 100 µL/mL). Incubations of 0.1, 1, and 10 µL/mL concentrations of rose oil for 30 min slightly reduced the tone. However, rose oil did not cause a significant change in basal tone at any of these concentrations. Incubation of 100 µL/mL rose oil significantly dilated the tracheal rings at the basal tone level ($p=0.029$).

Conclusion: In conclusion, it is shown for the first time that both cumulatively applied rose oil concentrations and rose oil incubations at different concentrations can significantly induce bronchodilation in rat tracheal rings at the basal tone level. Thus, the first physiological findings regarding the tracheal basal tone reducing effects of rose oil were obtained.

Keywords: Basal tone, bronchodilation, rose oil, trachea

Cite as: Demirel S. Bronchoactive Effects of Rose Oil on Rat Tracheal Basal Tone. İKSSTD 2022;14(3):221-226



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sadettin Demirel, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
E-posta: sdemirel@uludag.edu.tr **ORCID ID:** 0000-0002-3629-5344

Geliş tarihi/Received: 06.12.2021
Revize tarihi/Revised: 01.08.2022
Kabul tarihi/Accepted: 29.08.2022
Çevrimiçi tarih/Online: 30.09.2022

GİRİŞ

Bitkisel ilaçlar, özellikle tamamlayıcı sağlık sistemleri için değerli ve kolay erişilebilir bir kaynaktır. Bitkiler dünyasında tıbbi değeri olan ve fizyolojik etkileri hala keşfedilmeyi bekleyen birçok tür bulunmaktadır. Bu bitkilerin terapötik etkileri olan bileşikler açısından zengin olduğunu göstermek yapılacak fizyolojik/farmakolojik araştırmalar ile mümkün olabilir.^[1]

Gül, *Rosaceae* familyasından *Rosa* cinsine ait, uzun ömürlü, tırmanıcı bir bitkidir. Dünyada yaklaşık 1.350 türü vardır. Türkiye'de 24 çeşit gül olmasına rağmen gül yağı (*Oleum rosae*) üretiminde *Rosa damascena* Miller kullanılmaktadır. Bu tür aynı zamanda Isparta gülü, Şam gülü, yağ gülü, pembe yağ gülü ve sakız gülü isimleriyle de bilinmektedir.^[2,3] Pembe ve keskin kokulu Isparta gülü, uçucu yağ oranı diğer güllere göre daha yüksek olduğu için gül yağı üretiminde en çok kullanılan gül çeşididir. Gül yağı, toplanan çiçeklerden su buharı distilasyonu ile elde edilir. Yaklaşık 1 kg gül yağı elde etmek için 4.000 kg gül çiçeği kullanılır.^[3] Esas olarak asiklik terpenik maddelerden oluşan gül yağının yaklaşık %40-50'si sitronellol ve %20'si geranioldür. Geraniol, gülün karakteristik kokusunu verir.^[3]

Trakeden terminal bronşiyollere kadar olan alt hava yolları, hava yolu düz kas tabakası ile çevrilidir. Bu düz kas tabakası hava yollarının kasılmasını ve gevşemesini sağlar. Hava yollarının bu yeteneği ventilasyon-perfüzyon dengesini ve mekanik stabiliteyi sağlayan anahtar faktördür.^[4] Trakeal düz kas hücrelerinin kasılma-gevşeme yanıtları ve bazal tonusu, spesifik membran reseptörlerine etki eden birçok hücre dışı haberci tarafından kontrol edilir.^[5] Trakeal düz kas hücreleri, otonom sinir sistemi nörotransmitterleri, epitelyal veya inflamatuvar mediyatörler, toksik maddeler ve ilaçlar tarafından uyarılabilen spesifik membran reseptörlerine sahiptir.^[6] Trakeal düz kas hücrelerinin parasempatik uyarımı, hava yollarının kasılmasına yol açar ve ayrıca hava yollarının bazal tonusunu sağlamaktan sorumludur.^[7] Trakeal düz kas hücreleri sempatik sinir sistemini uyarabilen birçok β 2-adrenoseptör eksprese eder. β 2-adrenoseptörlerin uyarılması hava yollarının gevşemesine yol açar ve bazal tonusun korunmasına katkı sağlar.^[8] En iyi bilinen bronkodilatörler, trakeal düz kas hücrelerindeki β 2-adrenerjik reseptörleri uyaran β 2-agonistlerdir.^[9] Adrenerjik agonistler, akut astım atağının solunum sıkıntısını hafifletebilir, kronik astımını iyileştirebilir ve hava yolu iltihabına ek olarak, hava yolu kasılmalarını iyileştirebilir. β 2-adrenerjik agonistlerin hava yolu fonksiyonu üzerinde bilinen herhangi bir olumsuz etkisi yoktur.^[10] Trakeal düz kas fonksiyonunu etkileyen ve terapötik avantajı olabilecek faktörlerin anlaşılması solunum yolları fizyolojisi ve farmakolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Güncel deneysel çalışmalar ile gül yağının antibakteriyel, anti-insan immün yetmezlik virüsü (HIV), anksiyolitik, anti-inflamatuvar, analjezik, hipnotik, antispazmodik, antitussif ve antioksidan etkileri gösterilmiştir.^[11-15] Son zamanlarda, özellikle farmasötik endüstrisinde esansiyel yağlar açısından zengin aromatik bitkilerin fizyolojik/farmakolojik ajan olarak alternatif kullanımına büyük ilgi duyulmaktadır. Bu bağlamda, gül yağının farklı sistemler üzerindeki fizyolojik etkilerini gösteren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte,^[16-18] distile su ile dilüe edilmiş konsantrasyonlarının bronkodilatör etkisine ilişkin herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmadı. Bu çalışmada, gül yağının sıçan trakeal düz kas bazal tonusu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM

Etik

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (Bursa Uludağ Üniversitesi HADYEK) 03/09/2021 tarihli ve 2021-10/03 No.lu kararı ile onaylandı.

Deney Hayvanları

Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (BUÜ DEH-YUAM) temin edilen 10-12 haftalık 15 erkek Wistar Albino türü sıçanlar kullanıldı.

Deneylerde Kullanılan Kimyasallar

Deneylerde kullanılmış olan asetilkolin (ACh) ve Krebs solüsyonunu hazırlamak için gerekli kimyasal maddeler Sigma Aldrich'ten (St. Louis, MO, USA); *Oleum rosae* (Rosense %100 Safılıkta Gül Yağı 5 gram) S.S. Gül Gülyağı ve Yağlı Tohumlar Tarım Satış Kooperatifleri Birliği'nden (GÜLBİRLİK, Isparta-TÜRKİYE) temin edildi. Gül yağı ve ACh distile su içerisinde çözüldü.

Gül esansiyel yağının GC-MS analizi üretici firma tarafından yapıldı.

İzole Organ Banyosu Deneyleri

Trakea halkalarının hazırlanması ve organ banyosuna asılması

Deneylerde kullanılan hayvanlar herhangi bir stres faktörüne maruz kalmamalarına dikkat edilerek anestezi uygulanmadan dekapite edildi. Hayvanların boyun bölgesi larenkten bifurkasyona kadar açılarak trakea dikkatlice izole edildi ve normal Krebs solüsyonu (NaCl: 119 mM, KCl: 4,7 mM, MgSO₄: 1,5 mM, KH₂PO₄: 1,2 mM, CaCl₂: 2,5 mM, NaHCO₃: 25 mM, Glukoz: 11 mM) içeren bir petri kabına yerleştirildi. İzole edilen trakeler, hasar vermemeye özen gösterilerek çevre yağ ve bağ dokula-

rından temizlendi ve ardından 2-3 mm'lik halkalara bölündü. Böylece, her bir trakeden 3-4 preparat elde edildi. Trakea halkaları, her birinin içinde 20 mL normal Krebs solüsyonu bulunan dört gözlü organ banyosunun (Commat Ltd., Ankara, Türkiye) her gözüne bir halka gelecek şekilde çelik teller asılarak gergin bir ip aracılığıyla izometrik kuvvet dönüştürücüsüne (SS12LA force transducer, BIOPAC Systems, Inc. Aero Camino, USA) mümkün olan en kısa sürede bağlandı. Organ banyosunun sıcaklığı distile su içeren bir termosirkülatör aracılığı ile 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$)'de sabit tutuldu. Dokuların içinde bulunduğu banyolardaki solüsyon %95 O₂-%5 CO₂ gaz karışımı ile deney boyunca gazlandırıldı ve pH 7,4 olarak ayarlandı. Kısaca, trakea halkalarının izometrik kasılma-gevşeme yanıtları klasik organ banyosu modeli kullanılarak kaydedildi.^[19]

Canlılık testinin ardından sıçan trakea halkaları onar dakika aralıklarla üç kez yıkandı ve sonra 1,5 gram bazal gerim yüklenerek 60 dakika boyunca stabilize edildi. Dokuların içinde bulunduğu banyolardaki Krebs solüsyonu, dengeleme süresi boyunca her 15 dakikada bir yenilendi. Daha sonra ise gül yağı uygulamalarına geçildi. Gül yağı ayarlanabilir otomatik mikropipetler kullanılarak Krebs solüsyonu içerisine hassas bir şekilde uygulandı.

Kümülatif konsantrasyonlarda uygulanan gül yağının sıçan trakeal bazal tonusuna etkisinin ölçülmesi

Gül yağının trakea düz kası bazal tonusu üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla canlılık testini takiben 60 dakikalık alışma/dengeleme periyodu sonunda sıçan trakea halkaları bazal gerimde iken banyolara 60 mM KCl uygulanarak submaksimal kasılma yanıtı elde edildi. Kasılma yanıtı platoya ulaştığında dokular yıkanmış ve 1,5 gram bazal gerim yüklenerek 30 dakika dengelenmiştir. Dengeleme periyodu sonunda, gül yağı beş dakika aralıklarla artan konsantrasyonlarda (0,1+1+10+100 µL/mL) kümülatif olarak uygulandı. 60 mM KCl'ye verilen kasılma yanıtı %100 kabul edildi ve artan gül yağı dozlarının oluşturduğu gevşemeler % olarak kayıt altına alınarak konsantrasyon-yanıt eğrileri elde edildi. Kontrol amacıyla zaman uyumlu distile su grubu oluşturuldu. Kümülatif gül yağı konsantrasyonlarına bağlı gelişen yanıtlar kontrol grubu ile karşılaştırılarak gevşeme genlikleri arasındaki farklar hesaplandı.

Farklı konsantrasyonlardaki gül yağı inkübasyonlarının sıçan trakeal bazal tonusuna etkilerinin ölçülmesi

gül yağının trakea düz kası bazal tonusu üzerindeki etkisinde farklı konsantrasyonlardaki inkübasyonlarının rolünü araştırmak üzere, canlılık testini takiben 60 dakikalık alışma/dengeleme periyodu sonunda sıçan trakea halkaları bazal gerimde

iken banyolara 60 mM KCl uygulanarak kontrol kasılma yanıtları elde edildi. Kasılma yanıtı platoya ulaştığında dokular yıkanmış ve 1,5 gram bazal gerim yüklenerek 30 dakika dengelendi. Dengeleme periyodu sonunda, trakea halkaları 0,1, 1, 10 ve 100 µL/mL'lik gül yağı konsantrasyonlarının her biri ile 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon periyodundan sonra banyolara 60 mM KCl uygulanarak submaksimal kasılmalar yeniden oluşturuldu. Kasılma yanıtı platoya ulaştığında, inkübasyon öncesi ve sonrası kasılma yanıtlarının farkları hesaplanarak elde edilen değerler kontrol kayıtları ile karşılaştırıldı.

Deney grupları gül yağının kümülatif, 0,1, 1, 10 ve 100 µL/mL'lik konsantrasyonlarına göre oluşturuldu.

Her bir grup için sekiz trakeal preparat kullanıldı (n=8).

Kasılma-gevşeme yanıtları MP36 kayıt sisteminde (BIOPAC Systems, Inc. Aero Camino, USA) kuvvet dönüştürücü aracılığı ile izometrik olarak ölçüldü. Elde edilen kayıtlar Biopac Student Lab 3.7.7 programı (BIOPAC Systems, Inc. Aero Camino, USA) ile bilgisayar ortamında değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics versiyon 23,0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Tüm veriler ortalaması±standart sapma olarak ifade edildi. İkili karşılaştırmalar Paired Samples T-Test ve Independent Samples T-Test ile analiz edildi. Çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların saptanması amacıyla Dunnett's T3 post hoc testi kullanıldı. P değeri 0,05'in altında bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

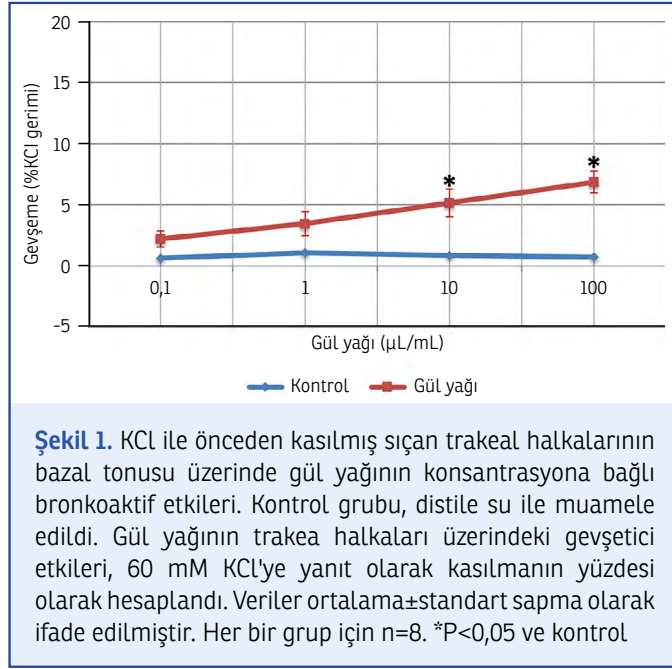
BULGULAR

Gül esansiyel yağının üretici firma tarafından yapılan GC-MS analizi ile tanımlanan 38 bileşen arasında majör bileşenlerin sitronellool (%27,85) ve geraniol (%16,67) olduğu, bunları nonadesan (%10,05) ve heneikosanın (%4,33) izlediği bulundu.

Ön deneylerde, KCl'nin submaksimal konsantrasyonu 60 mM olarak belirlendi. Sıçan trakeal halkalarında, submaksimal KCl konsantrasyonu ile stabil ve tekrarlanabilir kasılma yanıtları elde edildi. Submaksimal KCl dozuna >2000 mg mutlak kasılma yanıtı veremeyen trakea halkaları çalıışma dışı bırakıldı.

Kümülatif Konsantrasyonlarda Uygulanan Gül Yağının Sıçan Trakeal Bazal Tonusuna Etkileri

Bazal gerimde bulunan sıçan trakea halkalarının konsantrasyon bağımlı kasılma-gevşeme yanıtlarını belirlemek amacıyla kümülatif (0,1-100 µL/mL) olarak uygulanan gül



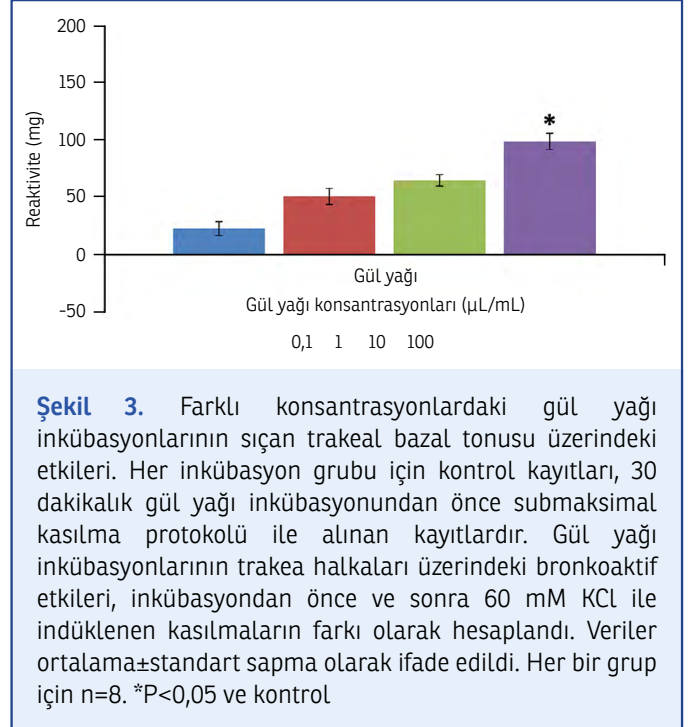
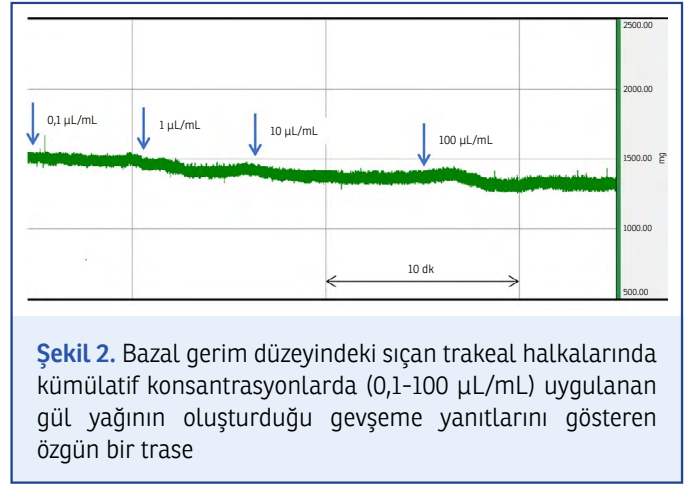
yağı 0,1 ve 1 µL/mL konsantrasyonlarda kontrol grubuna (distile su uygulanmış sıçan trakea halkalarına) kıyasla bazal tonus üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. 10 ve 100 µL/mL'lik gül yağı konsantrasyonları ise relaksasyona yol açtı ve bazal tonus üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde bronkoaktif etki gösterdi (kontrol grubu ile kıyaslandığında 0,1 µL/mL için $p=1,000$; 1 µL/mL için $p=0,460$; 10 µL/mL için $p=0,037$; 100 µL/mL için $p=0,016$) (Şekil 1, 2).

Farklı Konsantrasyonlardaki Gül Yağı İnkübasyonlarının Sıçan Trakeal Bazal Tonusuna Etkileri

Gül yağı inkübasyonlarının trakeal bazal tonus üzerindeki etkilerini analiz etmek için trakea halkaları bazal gerimde iken banyolara eklenen gül yağının 0,1, 1 ve 10 µL/mL'lik konsantrasyonlarının 30 dakikalık inkübasyonları hafifçe gerim azalmasına neden oldu. Bununla birlikte, gül yağı bu konsantrasyonların hiçbirinde bazal tonusta istatistiksel olarak anlamlı bir değişim oluşturmadı (0,1 µL/mL için $p=1,000$; 1 µL/mL için $p=0,540$; 10 µL/mL için $p=0,179$) (Şekil 3). 100 µL/mL'lik gül yağı konsantrasyonunun 30 dakikalık inkübasyonu ise bazal gerim düzeyindeki trakeal halkaları belirgin şekilde gevşetti ($p=0,029$) (Şekil 3, Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, gül yağının sıçan trakeal düz kas bazal tonusu üzerindeki bronkoaktif etkilerini araştırmaktır. Çalışmamızda, bazal tonus düzeyindeki sıçan trakeal halkalarında hem kümülatif uygulanan gül yağı konsantrasyonlarının hem de değişik konsantrasyonlardaki gül yağı inkübasyon-



larının bronkodilatasyonu önemli ölçüde indükleyebildiği ilk kez gösterilmiştir. Böylece, gül yağının trakeal bazal tonusu azaltıcı etkilerine ilişkin ilk fizyolojik bulgular elde edilmiştir.

Solunum yolu düz kası, solunum yolu hacmini kontrol eden faktörlerin başında yer almaktadır. Solunum yolu düz kası üzerinde yapılan çalışmaların, astım gibi solunum yolu hastalıkları sonucu ortaya çıkan fizyopatolojik durumların çözümüne katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.^[20]

Trakea düz kasının kasılma-gevşeme mekanizmasının incelenmesi, tıbbi araştırmalar için önemlidir. Bu, solunum sistemi hastalıkları ve işlev bozuklukları ile ilgili ilaç geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Trakeal düz kas hücrelerinde gevşeme

Tablo 1. Bazal gerim düzeyindeki trakealarda gül yağı konsantrasyonlarının inkübasyonuna ve kümülatif uygulanmasına bağlı gelişen yüzde gevşeme değerleri

Konsantrasyon (µL/mL)	Kümülatif ^a	p değeri	İnkübasyon ^b	p değeri
0,1	2,2±0,65	1,000	1,89±0,44	1,000
1	3,45±0,99	0,460	3,14±0,63	0,540
10	5,15±1,14	0,037*	4,66±0,89	0,179
100	6,85±0,88	0,016*	6,11±0,74	0,029*

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. ^a: Her bir konsantrasyon için n=8; ^b: n=8. *P<0,05 (kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)

sinyali veren ajanlar öksürük savunma mekanizması için potansiyel bir tehdit olarak kabul edilirken, kasılmaya neden olanlar astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularını komplike hale getirebilir.^[6]

Düz kasların farklı ajanlara ve bitkisel bileşiklere tepkisini incelemek için organ banyosu sistemi kullanılarak birçok deney yapılmıştır. Undale ve ark.^[21] alternatif hayvanların tıbbi ve farmasötik deneylerde kullanılabilirliğini kanıtlamak için organ banyosu kullanmıştır. Abdur Rahman ve ark.^[22] *Phyllanthus odiflora*'nın düz kaslar üzerindeki kontraktıl etkilerini test etmek üzere organ banyosu sistemini kullanmıştır. Aynı araştırmacılar, *Ailanthus altissima*'nın düz kaslar üzerindeki gevşetici etkilerini araştırmak için organ banyosu sistemini kullanmıştır.^[23] *R. damascena* Mill. esansiyel yağının sıçan aort halkalarındaki kasılma-gevşeme yanıtına etkisini ölçmek için organ banyosu metodolojisi uygulamıştır.^[24] İrisinin sıçan trakeal düz kasında relaksasyona yol açtığı organ banyosu modeli kullanılarak gösterilmiştir.^[25]

Konuyla ilgili çalışmaların eksikliğinden dolayı, mevcut çalışmada gül yağının sıçan trakeal düz kas bazal tonusu üzerindeki fizyolojik etkileri izole organ banyosu sistemi kullanılarak araştırılmıştır. Gül yağının sıçan solunum yolu düz kaslarındaki bronkoaktif etkilerinin daha önce çalışılmaması nedeniyle deney hayvanı olarak Wistar türü sıçanların kullanılması uygun görülmüştür. Böylece özgün veriler elde edilerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, gül yağı kümülatif uygulandığında 10 ve 100 µL/mL'lik konsantrasyonlarda sıçan trakeal bazal tonusunu azaltmıştır (Şekil 1, 2). Gül yağı inkübasyonlarının trakeal gerim üzerindeki etkilerinin test edildiği deneylerin sonuçları ise yalnızca 100 µL/mL'lik gül yağı inkübasyonunun bronkoaktif etki gösterdiğini ve bazal trakea gerimini azalttığını göstermiştir (Şekil 3). Benzer çalışmalarda, terpinen-4-ol gibi bazı uçucu yağların ve bileşenlerinin bazal tonus üzerinde bronkodilatör etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu etkinin,

sarkoplazmik retikulumda Ca⁺² depolanmasını etkilemek yolu ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.^[26,27] Başka bir çalışmada, Pinho-da-Silva ve ark.^[28] transkaryofillerin sıçan trakeal bazal tonusu üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmiştir. Bu sonuçlar, gül yağı ve bileşenlerinin trakea düz kasının tonusunu değiştirip değiştirmediğini belirlemenin önemli olduğunu göstermektedir.

Hava yolu düz kaslarının hem hücre dışı Ca⁺² akışı hem de sarkoplazmik retikulum depolarından Ca⁺² salınımı ile düzenlenen trakeal gevşemede önemli bir rolü vardır.^[29] Ca⁺² kanallarının inhibisyonu, *R. damascena*'nın asiklik monoterpenoid majör bileşenleri olan geraniol ve β-sitronellol için tanımlanmıştır.^[30] Bu sonuçlar birlikte ele alındığında, gül yağının bronkoaktif etkisinden majör komponentleri olan sitronellol ve geraniolün sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada gül yağının sıçan trakeal düz kas bazal tonusu üzerindeki azaltıcı etkisi literatürde ilk kez gösterilmiştir. Hücre dışı haberciler, trakea düz kaslarında Ca⁺² salınımı yoluyla kasılmaya ya da siklik adenosin monofosfat (cAMP) reseptörleri, siklik guanozin monofosfat (cGMP) reseptörleri, fosfodiesteraz (PDE) yerleşimi, K⁺ kanallarının aktivasyonu veya Ca⁺² kanallarının aktivasyonu yoluyla gevşemeye neden olur. Trakeal düz kas hücrelerinin gevşemesi, β2 reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşir. Bu nedenle, trakeal düz kas hücrelerinin gevşemesine gül yağı bileşimindeki potansiyel β2-agonistlerin neden olmuş olabileceği düşünülmektedir.^[9] Gül yağının trakea düz kası bazal tonusu üzerindeki etkilerini gösteren sonuçlarımız, bu ürünün gelecekte terapötik bir ajan olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, çalışmamız başlangıç niteliğindedir ve gül yağının trakeal bazal tonus üzerindeki bronkoaktif etkisinde hangi terpenik bileşeni veya bileşenlerinin rolü olduğunun araştırılması gerekmektedir. Ayrıca, gül yağının bronkodilatör etkisinin hangi yolaklar üzerinden gerçekleştiğinin belirlenebilmesi için ileri mekanizma çalışmaları yapılmalıdır.

Disclosures

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Bursa Uludağ University Animal Experiments Local Ethics Committee (No: 2021-10/03, Date: 03/09/2021).

Peer-review: Externally peer reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Numara: 2021-10/03, Tarih: 03/09/2021).

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almamışlardır.

KAYNAKLAR

- Hindumathy CK, Kumar U, Kumar K. Study of antimicrobial activity of *Rosa indica* against Gram-positive and Gram-negative microorganisms. *Int J Microbiol Res* 2012;4:186-9. [CrossRef]
- Arici ŞE, Özgönen HÖ. The determination of prevalence and severity of rust [*Phragmidium mucronatum* (Pers.) Schltdl.] on rose oil (*Rosa damascena* Mill.). *Suleyman Demirel Univ J Nat Appl Sci* 2014;18:66-71.
- Demircan V. The determination of the inputs, cost and profit of rose production in Isparta province. *Suleyman Demirel Univ J Nat Appl Sci* 2005;9:64-71. Available at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/193576>. Accessed Aug 31, 2022.
- Mitzner W. Airway smooth muscle: The appendix of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:787-90. [CrossRef]
- Knox AJ, Tattersfield AE. Airway smooth muscle relaxation. *Thorax* 1995;50:894-901. [CrossRef]
- Beeh KM. The role of bronchodilators in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016;79:241-7. [CrossRef]
- Barnes PJ. Pharmacology of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S123-32. [CrossRef]
- Betul Altinisik H, Kirdemir P, Altinisik U, Gokalp O. Effects of magnesium sulfate on airway smooth muscle contraction in rats. *Med Glas (Zenica)* 2016;13:68-74.
- Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:541-7.
- Bramley AM, Thomson RJ, Roberts CR, Schellenberg RR. Hypothesis: Excessive bronchoconstriction in asthma is due to decreased airway elastance. *Eur Respir J* 1994;7:337-41. [CrossRef]
- Basim E, Basim H. Antibacterial activity of *Rosa damascena* essential oil. *Fitoterapia* 2003;74:394-6. [CrossRef]
- de Almeida RN, Motta SC, de Brito Faturi C, Cattalani B, Leite JR. Anxiolytic-like effects of rose oil inhalation on the elevated plus-maze test in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;77:361-4. [CrossRef]
- Bradley BF, Starkey NJ, Brown SL, Lea RW. The effects of prolonged rose odor inhalation in two animal models of anxiety. *Physiol Behav* 2007;92:931-8. [CrossRef]
- Mahmood N, Piacente S, Pizza C, Burke A, Khan AI, Hay AJ. The anti-HIV activity and mechanisms of action of pure compounds isolated from *Rosa damascena*. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;229:73-9.
- Wei A, Shibamoto T. Antioxidant activities and volatile constituents of various essential oils. *J Agric Food Chem* 2007;55:1737-42. [CrossRef]
- Mohebitabar S, Shirazi M, Bioos S, Rahimi R, Malekshahi F, Nejatbakhsh F. Therapeutic efficacy of rose oil: A comprehensive review of clinical evidence. *Avicenna J Phytomed* 2017;7:206-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511972/>. Accessed Aug 31, 2022.
- Surya M, Zuriati Z, Zahlimar, Poddar S. Nursing aromatherapy using lavender with rose essence oil for post-surgery pain management. *Enferm Clin* 2020;30:171-4. [CrossRef]
- Akram M, Riaz M, Munir N, Akhter N, Zafar S, Jabeen F, et al. Chemical constituents, experimental and clinical pharmacology of *Rosa damascena*: A literature review. *J Pharm Pharmacol* 2020;72:161-74. [CrossRef]
- Jespersen B, Tykocki NR, Watts SW, Cobbett PJ. Measurement of smooth muscle function in the isolated tissue bath-applications to pharmacology research. *J Vis Exp* 2015:52324. [CrossRef]
- Şahin Y, Yıldırım E, Yurdakök Dikmen B. Gamitromisin ve tulatromisinin siğir trakea düz üzerine etkileri. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg* 2020;31:140-6. [CrossRef]
- Undale VR, Jagtap PN, Yadav AV, Sangamnerkar SK, Upasani CD, Bho-sale AV. An isolated chicken ileum: Alternative to laboratory animals for isolated tissue experimentation. *IOSR J Pharm* 2012;2:39-45. [CrossRef]
- Abdur Rahman HM, Ahmed K, Rasool MF, Imran I. Pharmacological evaluation of smooth muscle relaxant and cardiac-modulation potential of *Phyla nodiflora* in ex-vivo and in-vivo experiments. *Asian Pac J Trop Med* 2017;10:1146-53. [CrossRef]
- Rahman HMA, Rasool MF, Imran I. Pharmacological studies pertaining to smooth muscle relaxant, platelet aggregation inhibitory and hypotensive effects of *ailanthus altissima*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019;2019:1871696. [CrossRef]
- Demirel S. *Rosa damascena* Miller essential oil relaxes rat thoracic aorta through the NO-cGMP-dependent pathway. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2022;162:106661. [CrossRef]
- Demirel S, Ozyener F. Irisin relaxes rat trachea via KV channels, KATP channels, and BKCa channels. *Protein Pept Lett* 2022. [CrossRef]
- Câmara CC, Nascimento NR, Macêdo-Filho CL, Almeida FB, Fonteles MC. Antispasmodic effect of the essential oil of *Plectranthus barbatus* and some major constituents on the guinea-pig ileum. *Planta Med* 2003;69:1080-5. [CrossRef]
- Peixoto-Neves D, Silva-Alves KS, Gomes MD, Lima FC, Lahlou S, Magalhães PJ, et al. Vasorelaxant effects of the monoterpene phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:341-50. [CrossRef]
- Pinho-da-Silva L, Mendes-Maia PV, Teófilo TM, Barbosa R, Ceccatto VM, Coelho-de-Souza AN, et al. trans-Caryophyllene, a natural sesquiterpene, causes tracheal smooth muscle relaxation through blockade of voltage-dependent Ca²⁺ channels. *Molecules* 2012;17:11965-77. [CrossRef]
- Lam M, Lamanna E, Bourke JE. Regulation of airway smooth muscle contraction in health and disease. *Adv Exp Med Biol* 2019;1124:381-422.
- Vasconcelos TB, Ribeiro-Filho HV, Lucetti LT, Magalhães PJ. β-Citronellol, an alcoholic monoterpene with inhibitory properties on the contractility of rat trachea. *Braz J Med Biol Res* 2016;49:e4800. [CrossRef]