

## مقاله مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ۱۹، فروردین ۱۳۹۹، ۸۱-۹۶

# نقش حفاظتی کارواکرول و تیمول به عنوان پلی فنول های اصلی گیاه آویشن بر برخی سیستم های بیولوژیک در شرایط بیماری: یک مرور روایی

آیت کائیدی<sup>۱</sup>، محمدرضا رحمانی<sup>۲</sup>، جلال حسن شاهی<sup>۳</sup>

دریافت مقاله: ۹۸/۸/۲۸ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۸/۹/۲۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۸/۱۰/۲۱ پذیرش مقاله: ۹۸/۱۰/۲۵

### چکیده

گیاه آویشن (Thyme) یکی از اعضای خانواده نعناع است که به عنوان یک گیاه دارویی معطر چند ساله همیشه سبز در نظر گرفته می شود. کارواکرول (Carvacrol) و تیمول (Thymol) به عنوان دو ترکیب فنولی مهم موجود در گیاه آویشن شناخته شده اند. کارواکرول و تیمول به عنوان مواد آنتی اکسیدان، ضد استرس اکسیداتیو و ضد التهاب قوی شناخته شده اند. هم چنین اثرات حفاظت نوروئی، کبدی و کلیوی این مواد پلی فنولیک در مدل بیماری های مختلف مشخص شده است. علاوه بر این، کارواکرول تجمع پلاکتی را مهار می کند و قادر است که مسیرهای سیگنالینگ درگیر در التهاب و پرولیفراسیون سلولی را نیز تعدیل کند. نقش حفاظتی کارواکرول و تیمول در بعضی از دستگاه های بدن از جمله سیستم تنفس، گوارش و غدد نیز گزارش شده است. در مطالعه مروری حاضر، نقش حفاظتی کارواکرول و تیمول به عنوان ترکیبات اصلی گیاه آویشن بر سیستم های مختلف بیولوژیک در مدل بیماری مورد مطالعه قرار گرفته است.

**واژه های کلیدی:** آویشن، کارواکرول، تیمول، آنتی اکسیدان، اثر حفاظتی

- ۱- استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
- ۲- استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
- ۳- (نویسنده مسئول) استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
تلفن: ۰۳۴-۳۱۳۱۵۰۸۳، دورنگار: ۰۳۴-۳۱۳۱۵۰۰۳، پست الکترونیکی: hasanshahij@rums.ac.ir

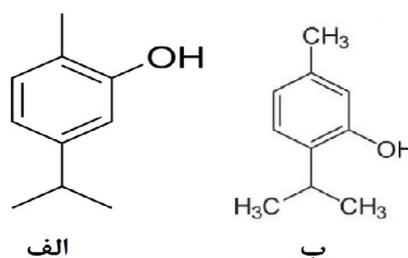
## مقدمه

در طب امروز، گرایش زیادی به استفاده از داروهای گیاهی جهت تخفیف عوارض انواع بیماری‌ها به وجود آمده است، زیرا علاوه بر اثرات مفید خود در کنترل بیماری، خطر بروز عوارض جانبی که با استفاده از داروهای شیمیایی ایجاد می‌شوند را کاهش می‌دهند [۱-۲]. در کنار آنتی‌اکسیدان‌های کلاسیک، ترکیبات فنولیک به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های مهم در گیاهان شناخته شده‌اند [۳-۴]. مطالعات نشان می‌دهد که در سطح مولکولی، فنول‌های گیاهی از قبیل فلاونوئیدها، فلاونولیگنان‌ها و اسیدهای فنولیک می‌توانند به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های مؤثر عمل کنند [۵-۸]. آویشن (*Thymus*) یکی از گیاهان تیره نعنائیان است که در دامنه کوه‌های نواحی مختلف مدیترانه می‌روید و در ایران نیز در نواحی زاگرس مرکزی یافت می‌شود [۴]. روغن آویشن دارای خواص نظیر آنتی‌اکسیدان، ضد اسپاسم، ضد قارچ، ضد عفونی کننده، ضد کرم و ضد روماتیسم می‌باشد [۹]. علاوه بر این، آویشن یک گیاه دارویی است که به عنوان ماده طعم دهنده غذاها از آن استفاده می‌شود و محصولات آن مانند پودر، عصاره و روغن، دارای آنتی‌اکسیدان، ضد دیابتی، آنتی لیپیدمیک، ضد توموری و ضد میکروبی هستند که به عناصر فعال موجود در گیاه آویشن منتسب شده‌اند [۱۰]. کارواکرول و تیمول ترکیبات اصلی اسانس روغنی به دست آمده حاصل از آویشن و گیاهان مشابه می‌باشند که در آب نامحلول بوده ولی در الکل و اتر حل می‌شوند [۱۱]. کارواکرول یک ترکیب فنولی مونوترپنیک است که ساختار آن به صورت ۵- ایزوپروپیل -۲- متیل فنول و

فرمول شیمیایی آن به صورت  $C_{10}H_{14}O$  است (شکل ۱) [۱۱]. فرمول شیمیایی تیمول نیز مشابه کارواکرول است و تفاوت آن با کارواکرول در جایگاه گروه هیدروکسیل در ساختار آن است (شکل ۱). در واقع کارواکرول ایزومر تیمول بوده و بویی شبیه به تیمول دارد. این مواد در ساختار روغن خوراکی گیاهانی مانند آویشن، پونه کوهی و مرزه که به عنوان چاشنی غذا مورد استفاده قرار می‌گیرند، وجود دارند [۱۱]. چگالی کارواکرول در ۲۰ درجه سانتی گراد  $0.976$  گرم بر سانتی متر مکعب و در ۲۵ درجه سانتی گراد  $0.975$  گرم بر سانتی متر مکعب می‌باشد. دمای جوش کارواکرول حدود  $238$  درجه سانتی گراد و تیمول  $332$  درجه سانتی گراد می‌باشد [۱۲]. تیمول در آب با pH خنثی به میزان کم حل می‌شود اما در الکل‌ها و سایر حلال‌های آلی، بسیار محلول است [۱۳]. هم‌چنین در محلول‌های آبی به شدت قلیایی نیز محلول است. تیمول دارای ضریب شکست  $1.5208$  و ضریب تفکیک حدود  $10/59$  است [۱۳]. مطالعات محققان نشان می‌دهد که کارواکرول و تیمول به صورت مولکول‌های کوچک و چربی دوست هستند که به راحتی می‌توانند از سد خونی- مغزی عبور کرده و اثرات خود را روی قسمت‌های مختلف مغز اعمال کنند [۱۴-۱۵]. هم‌چنین نتایج مطالعات *in-vitro* و *in-vivo* نشان می‌دهد که کارواکرول و تیمول دارای خواص مختلف بیولوژیکی و دارویی مانند آنتی‌اکسیدان، ضد باکتری، ضد قارچی، ضد سرطان، ضد التهابی، هیپاتوستروئید، اسپاسمولیتیک و شل کننده عروق می‌باشند [۱۶]، لذا به علت اهمیت بیولوژیکی و دارویی کارواکرول و تیمول، تمرکز این

اسیدی ضعیف کارواکرول و تیمول، واکنش با رادیکال‌های آزاد را تسهیل می‌کنند [۲۰-۲۱]. در سال ۲۰۱۸، Güvenç و همکاران اثرات دوزهای مختلف تیمول و کارواکرول را بر میزان کیفیت اسپرم در موش‌ها، استرس اکسیداتیو و سیستم آنتی‌اکسیدانی بررسی نمودند. در این مطالعه با بررسی پارامترهای بیوشیمیایی و بافت‌شناسی مشخص شد که مصرف تیمول و کارواکرول سبب کاهش آسیب اکسیداتیو و افزایش سطح آنتی‌اکسیدانی و بهبود پارامترهای کیفی اسپرم می‌شوند [۲۲]. هم‌چنین در سال ۲۰۱۸، Aybastier و همکاران به بررسی میزان آسیب DNA در سلول‌های ریوی و اثر پیشگیری ترکیبات آویشن پرداختند و اثربخشی مهار آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از پراکسید هیدروژن را بر روی سلول‌های بدخیم ریه (A549) بررسی نمودند [۲۳]. مطالعه این دانشمندان نشان داد که عصاره آویشن دارای اثر آنتی‌اکسیدانی است و می‌تواند اثر حفاظتی خود را در برابر آسیب‌های اکسیداتیو بر روی DNA این سلول‌ها اعمال کند [۲۳]. در سال ۲۰۱۷، de Santana Souza و همکاران به بررسی اثر حفاظتی کارواکرول در کولیت القاء شده توسط استیک اسید در موشها پرداختند. در این تحقیق، موش‌ها دوزهای مختلف کارواکرول را به صورت پیش درمان قبل از القاء کولیت دریافت کردند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که کارواکرول از طریق کاهش التهاب و اثرات اکسیداتیو سبب حفاظت موش‌ها در برابر کولیت القاء شده توسط استیک اسید می‌شود [۲۴]. علاوه بر این، مشخص شده است که مصرف عصاره کارواکرول از طریق مهار ترشح فاکتور نکروز توموری

مطالعه بر روی ارزیابی دانش موجود در مورد اثرات حفاظتی و دارویی کارواکرول و تیمول به عنوان ترکیبات اصلی گیاه آویشن بر ارگان‌های مختلف بدن در مدل بیماری‌های مختلف می‌باشد.



شکل ۱- فرمول ساختاری ترکیبات اصلی گیاه آویشن. الف) کارواکرول، ب) تیمول

اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد استرس اکسیداتیو و ضد

### التهاب کارواکرول و تیمول

با افزایش گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (Reactive oxygen species; ROS) بیش از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن، تغییر در تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها به وجود می‌آید که وضعیت موجود به عنوان استرس اکسیداتیو تعریف شده و این منجر به آسیب اکسیداتیو ماکرومولکول‌ها (پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و لیپیدها) می‌شود [۱۷-۱۸]. مشاهده شده است که کارواکرول و تیمول رادیکال‌های آزاد مثل رادیکال peroxy، رادیکال‌های سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و نیتریک اکسید را به طور مؤثر خنثی می‌کنند [۱۹]. در هر دو شرایط آزمایشگاهی و شرایط زنده، کارواکرول و تیمول فعالیت آنتی‌اکسیدانی از خود نشان می‌دهند و فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن‌ها را به وجود عامل هیدروکسیل متصل به حلقه‌های آروماتیک آن نسبت می‌دهند. مشخصه

آلفا (Tumor necrosis factor alpha; TNF- $\alpha$ ) و مهار مهاجرت نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک هسته‌ای درگیر در تولید عوامل پیش التهابی از جمله نیتریک اکسید و پروستاگلاندین‌ها می‌شود. هم‌چنین یکی از اثرات کارواکرول، کاهش سطح آنزیم نیتریک اکسید سنتاز و در نتیجه کاهش تولید نیتریک اکسید در ماکروفاژها می‌باشد که از این طریق درد تشدید یافته را تعدیل کرده و تسکین می‌دهد [۲۶-۲۵]. علاوه بر این، کارواکرول و تیمول می‌توانند باعث تنظیم کاهشی بیماری التهابی گردند و از این طریق مرگ و میر سلول‌ها را کاهش دهند [۲۸-۲۷]. در این راستا، مطالعات نشان داده‌اند که ترکیبات گیاهی فنولی مانند تیمول و کارواکرول، اثرات ضد التهابی دارند و می‌توانند سبب بهبود سطح سرمی ایمنوگلوبولین E (IgE)، کاهش سیتوکین پیش التهابی (اینترلوکین -۴، TGF- $\beta$  و اینترلوکین -۱۷) و افزایش سیتوکین‌های ضد التهابی (اینترفرون گاما و FOXP3) شوند [۲۹]. این نتایج نشان داد که کارواکرول و تیمول می‌توانند برای درمان بیماری‌های التهابی به عنوان عوامل ضد التهابی جدید استفاده شوند [۲۹]. در سال ۲۰۱۷ Ozer و همکاران در مطالعه خود به بررسی اثر کارواکرول بر زنده ماندن، جریان خون مزانتریک، عملکرد شریان آئورت و آسیب‌های چند ارگانی موش‌های مدل سپسیس پرداختند. در این مطالعه کارواکرول توانست به طور قابل ملاحظه‌ای عملکرد انقباضی آئورت و هم‌چنین بقاء را افزایش دهد و مانع از افزایش سطح لاکتات دهیدروژناز، نیترژن اوره خون، کراتینین، و سیتوکین‌های التهابی (مانند فاکتور TNF- $\alpha$ ، اینترلوکین -۱ بتا و

اینترلوکین -۶) شود [۳۰]. کارواکرول و تیمول هم‌چنین تا حدود زیادی سبب بهبود سطح کاهش یافته گلوکوتایون در بافت‌های کبد، کلیه، طحال و هم‌چنین باعث کاهش سطح مالون دی‌آلدهید (Malondialdehyde; MDA) طحال در این مدل شدند. در نهایت اثرات بهبود دهنده‌ای بر روی سپسیس از طریق اثر حفاظتی خود بر روی جریان خون مزانتریک و عملکرد شریان آئورت و اثرات ضد التهابی و اثرات آنتی‌اکسیدانی از خود نشان دادند [۳۰]. در سال ۲۰۱۰، دانشمندان اثر حفاظتی کارواکرول بر استرس اکسیداتیو و آسیب DNA در لنفوسیت‌های محیطی انسان را به دنبال تابش اشعه فرابنفش مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که اشعه فرابنفش باعث آسیب زدن به DNA، افزایش تجمع رادیکال‌های آزاد اکسیژن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود. هم‌چنین با کاهش دادن فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase; GPx) و سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase; SOD) باعث القاء استرس اکسیداتیو می‌شود [۳۱]. دانشمندان هم‌چنین نشان دادند که مصرف کارواکرول و تیمول باعث افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود و از این طریق استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند. علاوه بر آن با اثرات آنتی‌اکسیدانی خود باعث خنثی شدن پراکسید هیدروژن (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) و اثر رادیکال‌های آزاد اکسیژن تولید در لنفوسیت‌ها می‌شوند و از این طریق مرگ سلول‌ها را کاهش می‌دهند و اثرات حفاظتی بر روی DNA دارد و آسیب دیدن آن را کاهش می‌دهند [۳۱].

در سال ۲۰۱۵، Aristatile و همکاران اثر محافظتی کارواکرول را بر استرس اکسیداتیو و آسیب DNA لنفوسیت های محیطی انسان ناشی از اشعه فرابنفش را بررسی نمودند. گزارش این دانش‌مندان نشان داد که کارواکرول ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی وابسته دوز را در برابر اثرات اکسیدانی ناشی از اشعه UVB از خود نشان می‌دهد و در برابر آن اثر محافظتی دارد [۳۱].

علاوه بر این، مشخص شده است که استفاده از ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم کارواکرول- تیمول، استرس اکسیداتیو ایجاد شده در روده خوکیچه‌ها و کاهش عملکرد سد طبیعی روده را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد [۳۲]. هم چنین Lahmar و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی اکسیداسیون و داکسیداسیون کارواکرول و تیمول بر روی میوفیبریل‌ها پرداختند. این مطالعه نشان داد که کارواکرول نسبت به تیمول تمایل بیش‌تری برای ارتباط شیمیایی با باقی مانده پروتئین‌ها نشان داد [۳۳].

هر دو این ترکیب‌ها، پتانسیل آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی را نسبت به تولید کربونیل‌های فرار حاصل از لیپید و در برابر تشکیل پیوند پروتئین نشان دادند. این روش می‌تواند در محصولات گوشتی برای ارزیابی اثربخشی افزودنی آنتی‌اکسیدانی بدون کاهش اندازه یا پردازش نمونه، مورد استفاده قرار گیرد [۳۳].

#### اثر حفاظت نورونی کارواکرول و تیمول

در سال ۲۰۱۰، اثر ضد افسردگی کارواکرول و ارتباط آن با سیستم دوپامینرژیک در موش، توسط Melo و همکاران

بررسی و مشخص شد که تجویز حاد کارواکرول (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) اثرات ضد افسردگی قابل توجه‌ای را از خود نشان می‌دهد. شواهد تجربی حاصل از این بررسی نشان داد که مکانیسم عمل کارواکرول به احتمال زیاد وابسته به افزایش سطح دوپامین می باشد [۱۹]. به علاوه مشخص شده است که مصرف کارواکرول به دنبال القاء ایسکمی-ریپرفیوژن مغزی در موش‌ها باعث بهبود تست‌های رفتاری و کاهش مرگ نوروها شده است و نکرز و آپوپتوز نورونی را به شدت کاهش داده است، در نتیجه این ماده به عنوان یک آنتی‌آپوپتوز قوی نیز در نظر گرفته شد [۳۴]. علاوه بر این، به دنبال تزریق درون بطنی کارواکرول، حتی ۶ ساعت بعد از القاء ایسکمی-ریپرفیوژن در مغز، نیز اثرات درمانی وسیع این دارو بر روی تغییرات بافتی و رفتاری موش‌ها دیده شده است. اثرات درمانی کارواکرول را به خواص آنتی‌اکسیدانی و خاصیت آنتی‌آپوپتوزی آن و هم‌چنین در ارتباط با اثرات آن بر روی مسیرهای سیگنالینگ در نوروها مغز نسبت داده‌اند [۳۴]. هم‌چنین Hassanshahi و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان دادند که تزریق داخل صفاقی کارواکرول باعث تعدیل اختلالات رفتاری، آنزیمی و بافتی بیماری پارکینسون شده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی نر می‌شود. در این مطالعه اثر حفاظتی کارواکرول به اثر آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داده شده است [۳۵]. علاوه بر این، مطالعات Zotti و همکاران نشان دادند که مصرف مزمن کارواکرول قادر به افزایش محتوای دوپامین در هسته اکومبئس می‌باشد. با توجه به نقش دوپامین در انگیزه و هم‌چنین نقش کارواکرول به عنوان یکی

از محرک‌های فعالیت سیستم دوپامینرژیک مغز، این فرضیه بوجود می‌آید که کارواکروول حداقل از یک دیدگاه مبتنی بر رفتار، اثرات تقویت مثبت را دارد [۳۶]. بنابراین مطالعات این محققان نشان می‌دهد که کارواکروول موجود در اسانس گیاه پونه و آویشن اگر به طور منظم در غلظت‌های پایین از طریق رژیم غذایی مصرف شود، ممکن است در تقویت نورون‌های مغزی مرتبط با پاداش را نقش داشته باشد [۳۶]. در این راستا، Trabace و همکاران، اثرات کارواکروول را بر فیزیولوژی غدد درون ریز موش‌های صحرایی ماده در فاز پرواستروس و دیاستروس بررسی کردند. این مطالعه نشان داد، کارواکروول در دوزهای پایین، بر رفتارهای افسردگی و پارامترهای غدد درون ریز (شامل سیستم سروتونرژیک و دوپامینرژیک) در مرحله استروس تاثیر مثبت دارد و باعث تقویت تأثیر آن‌ها می‌گردد [۱۴]. هم‌چنین Noshy و همکاران اثرات بهبود دهنده کارواکروول را بر اثرات سمی عصبی و رفتاری القاء شده به- واسطه پروپیکونازول بررسی نمودند [۳۷]. در این مطالعه بسیاری از اثرات نامطلوب روان شناختی، حرکتی، کاهش اعمال شناختی مغز و کاهش فعالیت آنزیم استیل کولین استراز بافت‌های عصبی و ضایعات بافتی مغز، هیپوکمپ و مخچه به‌واسطه مصرف پروپیکونازول در موش‌های صحرایی ایجاد شده بود و کارواکروول توانست از گسترش آنها جلوگیری کند و تا حد زیادی سبب بهبودی شود [۳۷]. در این رابطه Lins و همکاران طی مطالعه‌ای بر روی موش‌های صحرایی پارکینسونی شده توسط رزپین، دریافتند که تجویز همزمان داروی کارواکروول می‌تواند از رفتارهای کاتالپسی و برخی

جویدن‌های بی‌هدف بکاهد، هر چند در برخی از تست‌های رفتاری از جمله میدان باز (Open field) تغییری ایجاد نکرد [۳۸]. به نظر می‌رسد کارواکروول در برابر بیماری پارکینسون، اثر محافظتی از خود نشان می‌دهد و مانع از اختلالات حرکتی و عصبی ناشی از رزپین می‌شود. بنابراین ممکن است در آینده، استفاده از کارواکروول به عنوان یک استراتژی جدید امیدوار کننده برای پیشگیری و یا درمان بیماری پارکینسون، در نظر گرفته شود [۳۸].

#### اثر حفاظت کبدی کارواکروول و تیمول

امروزه مشخص شده است که مصرف کارواکروول باعث کاهش مرگ سلول‌های کبدی به دنبال القاء ایسکمی- رپرفیوژن کبدی می‌شود و کاهش مرگ این سلول‌ها را مربوط به مهار استرس اکسیداتیو و جلوگیری از تجمع رادیکال‌های آزاد می‌باشد [۳۹]. در این رابطه، Slamenova و همکاران اثرات حفاظتی کارواکروول را در برابر مقاومت افزایش یافته پراکسید هیدروژن بر DNA سلول‌های کبدی و بیضه موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند [۴۰]. مطالعه این محققان نشان داد که استرس اکسیداتیو به راحتی می‌تواند توسط اضافه نمودن H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> خارج سلولی به محیط کشت سلولی ایجاد شود و درمان خوراکی با کارواکروول به طور قابل توجهی می‌تواند DNA سلول‌های کبدی و بیضه موش را در برابر تخریب توسط H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> مقاوم‌تر سازد [۴۱-۴۰]. هم‌چنین Abd El Aal و همکاران اثر ترکیبی کارواکروول و سیمواستاتین را بر روی پروفایل چربی در موش‌های با هیپرلیپیدمی القاء شده توسط poloxamer 407 (P407) بررسی نمودند. این مطالعه

یافته بود و همچنین سطح فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی از جمله SOD و GPx افزایش یافت. در این مطالعه؛ کارواکرول همچنین سبب افزایش بیان نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال نیز کلیه شد [۴۲]. علاوه بر این تاکنون مسمومیت کلیوی به دنبال مصرف حاد و مزمن کارواکرول و تیمول گزارش نشده است.

#### اثر حفاظتی کارواکرول از جزایر لانگرهانس:

در سال ۲۰۱۳، San Dagli و همکاران اثر حفاظتی کارواکرول خوراکی را در برابر آسیب ناشی از H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> در جزایر پانکراس جدا شده از موش مورد بررسی قرار دادند [۴۲]. این محققان جزایر لانگرهانس جدا شده از موش‌ها را در محیط کشت قرار داده و استرس اکسیداتیو را به کمک H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> القاء نمودند و سپس شاخص‌های استرس اکسیداتیو و لیپید پراکسیداسیون را به کمک شاخص‌هایی مثل MDA، پراکسیداز و کاتالاز را اندازه‌گیری نمودند و به این نتیجه رسیدند که پیش‌درمان با کارواکرول باعث تعدیل استرس اکسیداتیو از طریق تغییر غلظت شاخص‌های آن شده است و به طور کلی کارواکرول اثر محافظتی بر روی سلول‌های جزایر لانگرهانس داشته است [۴۲]. در رابطه با تأثیر کارواکرول بر سطح انسولین سرم، Bayramoglu نشان داد که تجویز خوراکی کارواکرول به موش‌های صحرایی دیابتی منجر به کاهش سطح گلوکز سرم و کاهش معنی‌دار سطوح کلسترول کل سرم، آلانین آمینوترانسفراز، آسپارات آمینوترانسفراز و لاکتات دهیدروژناز می‌شود و می‌تواند در برابر این بیماری

نشان داد که کارواکرول به طور معنی‌داری چربی تام بدن، کلسترول و تری‌گلیسرید را کاهش می‌دهد. همچنین کارواکرول اثر هیپولیپدیمی سیمواستاتین را نیز تقویت می‌کند. این مطالعه نشان داد که ترکیب سیمواستاتین و کارواکرول می‌تواند اثر اکسیداتیو القاء شده توسط p407 را کاهش دهد [۴۱]. همچنین کارواکرول در ترکیب با سیمواستاتین به طور معنی‌داری می‌تواند آسیب‌های عضلانی و کبدی ناشی از سیمواستاتین را بهبود بخشد [۴۱]. علاوه بر این تاکنون مسمومیت کبدی به دنبال مصرف حاد و مزمن کارواکرول و تیمول گزارش نشده است.

#### اثر حفاظت کلیوی کارواکرول و تیمول

در سال ۲۰۱۱، دانش‌مندان اثر حفاظتی کارواکرول را هنگام آسیب به کلیه‌ها به دنبال ایسکمی-ریپرفیوژن در موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که به دنبال مصرف کارواکرول، آپوپتوز و نکروز سلول‌های آسیب دیده به شدت کاهش یافته است [۲۵]. در این مطالعه با اندازه‌گیری غلظت SOD و GPx، مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی را بالقوه مؤثر دانسته‌اند [۲۵]. علاوه بر این، در سال ۲۰۱۸، Ozturk و همکاران اثر حفاظتی کارواکرول را به دنبال ایسکمی-ریپرفیوژن دو طرفه کلیه در موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند [۴۲]. این مطالعه نشان داد که سطح اوره، کراتینین در گروهی از حیوانات که دچار آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن بودند، افزایش یافت و همچنین تغییرات بافت‌شناسی قابل ملاحظه‌ای در آن‌ها مشاهده شد، ولی گروهی که تحت درمان با کارواکرول بودند، سطح اوره، کراتینین و MDA کاهش

اثرات حفاظتی خود را اعمال کند، هر چند تأثیر چندانی روی سطح انسولین سرم ندارد [۴۳].

#### اثر حفاظتی کارواکرول و تیمول در برابر قارچ‌ها

بسیاری از مردم با عفونت مخمر که اغلب اوقات کاندیدا آلبیکنس است، گرفتار می‌شوند که ممکن است دهان، دستگاه گوارش و یا هر نقطه دیگری را درگیر کند [۴۴]. استفاده سنتی از اسانس پونه کوهی و آویشن که سرشار از کارواکرول هستند، به عنوان یک درمان طبیعی برای کاندیدا محسوب می‌شوند [۴۴]. در این رابطه Wang و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی اثر ضد قارچی کارواکرول و تیمول همراه با استرهای هتروآروماتیک کربوکسیلیک اسید پرداختند. دانشمندان در این مطالعه با کمک گرفتن از روش رشد میسیلیوم، فعالیت ضد قارچی این ترکیبات را بر روی پنج قارچ بیماری‌زا ارزیابی نمودند [۴۵]. نتایج این مطالعه نشان داد که استرهای کارواکرول، عملکرد ضد قارچی خوب تا عالی دارند. همچنین مشخص شد که تولید واحدهای فوران، تیوفن و پیریدین می‌تواند فعالیت ضد قارچی کارواکرول و تیمول استر را در برابر *Botrytis cinerea* افزایش دهد و اتم برم به‌جای بنزن در این ترکیبات می‌تواند سبب افزایش فعالیت ضد قارچی آن‌ها شود [۴۵]. با توجه به مطالعات ذکر شده، مصرف کارواکرول و تیمول می‌تواند درصد ابتلاء به بیماری‌های قارچی را کاهش دهد.

#### اثر حفاظت عروقی کارواکرول و تیمول:

اکسیداسیون و تجمع لیپیدهای با دانسیته پایین منجر به افزایش رسوب آنها در امتداد دیواره شریان‌ها می‌شود. اسانس

موجود در گیاهان آویشن و پونه کوهی به عنوان یک روغن گیاهی، اثرات محافظتی برای جلوگیری از اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) و رسوب آن در امتداد دیواره رگ‌ها دارد [۴۶]. بر اساس این تحقیقات، اثر حفاظت عروقی گیاه آویشن و پونه کوهی به فعالیت کارواکرول و تیمول موجود در آن‌ها نسبت داده شده است.

#### اثرات ضد میکروبی کارواکرول و تیمول:

اثر ضد میکروبی کارواکرول و تیمول به دلیل نفوذپذیر نمودن غشاء سلول توسط این مواد است که می‌تواند به کاتیون‌های سطح غشاء عوامل پاتوژن متصل شده و فعالیت‌های حیاتی آن‌ها را مختل کند. از طریق واکنش با غشاء میکروارگانیسم‌ها و تغییر در نفوذپذیری ترکیباتی چون پتاسیم و هیدروژن دارای اثرات ضد میکروبی است [۴۷]. اسانس‌های آویشن و مرزه و مواد کارواکرول و تیمول در غلظت ۰/۰۵ مولار در محیط کشت به ترتیب به میزان ۶، ۵ و ۷ میلی‌متر سبب هاله بازداری از رشد باکتری‌ها می‌شوند [۴۷]. در این راستا، García-Salinas و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی اثر ضد میکروبی و سمیت ترکیب‌های طبیعی تشکیل دهنده روغن‌های ضروری پرداختند و مکانیسم اثر این اجزاء را در فعالیت‌شان علیه استافیلوکوک اورئوس و اش‌ریشیا کلی بررسی نمودند و تمرکز این مطالعه بر این بود که بتوانند به بررسی قابلیت ذاتی این مولکول‌ها بپردازند، فارغ از این که از چه گیاهی استخراج شده‌اند. در این زمینه دانشمندان دریافتند که کارواکرول، سینامالددید و تیمول بالاترین فعالیت ضد میکروبی را در برابر استافیلوکوک اورئوس و اش‌ریشیا کلی

آسم گواژ شد و طی دو ماه به بررسی تغییرات عملکردی ریه پرداخته شد. در این مطالعه دانشمندان شاهد افزایش معنی‌دار سطح عملکردی ریه در گروه تحت درمان با کارواکرول بودند و علامت‌های بیماری آسم در این گروه کاهش یافت [۵۱]. در مجموع این مطالعه نشان داد که کارواکرول می‌تواند در درمان بیماری آسم مؤثر واقع شود.

#### اثر ضد سرطان کولون:

در سال ۲۰۱۵، Fan و همکاران نشان دادند که کارواکرول مانع تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطان روده می‌شود [۵۲]. تهاجم سلولی پس از درمان با کارواکرول به‌واسطه کاهش بیان ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ مهار شد. هم‌چنین درمان با این ماده سبب توقف چرخه سلولی در مرحله G2/M شده و سبب کاهش بیان Cyclin B1 شد [۵۲]. در نهایت کارواکرول وابسته به غلظت سبب القاء آپوپتوز شد. پژوهش‌گران در سطح مولکولی، دریافتند که کارواکرول سبب کاهش بیان BCL-2 (B-cell lymphoma 2) شده و سبب القاء فسفریلاسیون پروتئین کیناز خارج سلولی می‌شود و سبب افزایش بیان پروتئین Bax و c-Jun N-terminal kinase می‌شود [۵۲]. مجموع یافته‌های این مطالعه نشان داد که کارواکرول ممکن است توان بالقوه‌ای جهت پیشگیری و درمان سرطان کولون داشته باشد.

#### کارواکرول و سلول‌های بنیادی:

در سال ۲۰۱۸، Matluobi و همکاران مطالعه‌ای بر روی پیش‌برد اثر بالقوه کارواکرول بر روی آنژیوزن و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمال را انجام دادند و دریافتند که

نشان می‌دهند و مکانیسم این اثر نیز از طریق تغییر نفوذپذیری غشاء بود [۴۸]. علاوه بر این، در سال ۲۰۱۴، Chueca و همکاران مطالعه‌ای جهت بررسی اثر اکسیداتیو کارواکرول بر روی اشرفیسیا کلی انجام دادند و مکانیسم اثر این ترکیب را بررسی نمودند. محققان در این مطالعه به این نتیجه رسیدند که اثر کارواکرول در مرگ سلولی در شرایط هوازی، به‌صورت متفاوت از شرایط بی‌هوازی صورت می‌گیرد و تحقیق بیش‌تر را در این زمینه در جهت به‌کارگیری عوامل ضد میکروبی طبیعی لازم دانستند [۴۹]. در مجموع از مطالعات ذکر شده می‌توان چنین نتیجه گرفت که کارواکرول و تیمول به عنوان دو ترکیب اصلی گیاه آویشن دارای اثرات ضد میکروبی علیه تعداد زیادی از میکروارگانیسم‌ها می‌باشند.

#### اثر محافظتی کارواکرول در برابر بیماری سل:

در سال ۲۰۱۸، Nakamura و همکاران به بررسی آویشن، مشتقات آن و ترکیب کارواکرول و یک داروی ضد سل (ریفامپیسین) پرداختند [۵۰]. در این مطالعه مشخص شد که ترکیب کارواکرول و داروی ضد سل، اثر سینرژیستی با یک‌دیگر در برابر بیماری سل دارند [۵۰]. از مطالعه مذکور می‌توان نتیجه گرفت که کارواکرول یک ماده با فعالیت ضد سل می‌باشد که در همراهی با ریفامپیسین اثری سینرژیک دارد.

#### اثر ضد آسم کارواکرول:

در سال ۲۰۱۸، Alavinezhad و همکاران اثر کارواکرول را بر روی حیواناتی که آسم داشتند، بررسی نمودند. در این مطالعه کارواکرول به صورت خوراکی به حیوانات دچار بیماری

نتایج مطالعات مذکور در این مطالعه نشان می‌دهد که کارواکرول و تیمول به علت اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهاب و ضد استرس اکسیداتیو می‌توانند در انواع بیماری‌ها کارآیی قابل توجهی داشته باشند. لذا استفاده گسترده از آویشن که حاوی ترکیبات کارواکرول و تیمول می‌باشد، نه تنها به عنوان افزودنی غذا هم‌چنین به عنوان یک مکمل دارویی گیاهی نیز می‌تواند مفید واقع شود.

#### تشکر و قدردانی

به این وسیله نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان ابراز می‌نمایند.

کارواکرول قادر به افزایش بقاء و افزایش مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمال شده و سبب تمایز سلول‌های اندوتلیال از سلول‌های بنیادی می‌شود [۵۳] و هم‌چنین بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را افزایش می‌دهد و نیز در فضای in-vitro می‌تواند سبب آنژیوژنز از سلول‌های بنیادی مزانشیمال شود [۵۳]. به طور کلی مشخص شد که کارواکرول می‌تواند آنژیوژنز را در سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی القاء نماید و تمایز این سلول‌ها را نیز هدایت کند.

#### نتیجه‌گیری

## References

- [1] Rice-Evans C, Miller N, Paganga G. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in plant science* 1997; 2(4): 152-9.
- [2] Kaeidi A, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Abbasnejad M, Rasouljan B, Hajjalizadeh Z, et al. Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Journal of ethnopharmacology* 2011; 136(1): 188-96.
- [3] Kaeidi A, Taati M, Hajjalizadeh Z, Jahandari F, Rashidipour M. Aqueous extract of *Zizyphus jujuba* fruit attenuates glucose induced neurotoxicity in an in vitro model of diabetic neuropathy. *Iranian journal of basic medical sciences* 2015; 18(3): 301.
- [4] Hajjalizadeh Z, Nasri S, Kaeidi A, Sheibani V, Rasouljan B, Esmaeili-Mahani S. Inhibitory effect of *Thymus caramanicus* Jalas on hyperglycemia-induced apoptosis in in vitro and in vivo models of diabetic neuropathic pain. *Journal of ethnopharmacology* 2014; 153(3): 596-603.
- [5] Shibani F, Sahamsizadeh A, Fatemi I, Allahtavakoli M, Hasanshahi J, Rahmani M, et al. Effect of oleuropein on morphine-induced hippocampus neurotoxicity and

- memory impairments in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2019; 1-9.
- [6] Zamani M, Hassanshahi J, Soleimani M, Zamani F. Neuroprotective effect of olive oil in the hippocampus CA1 neurons following ischemia: Reperfusion in mice. *Journal of neurosciences in rural practice* 2013; 4(2): 164.
- [7] Hassanshahi J, Zamani M, Soleimani M, Zamani F. An Assay of Bax and Bcl2 Expression in Mice Hippocampus Following Ischemia-Reperfusion Treatment with CoQ10. *ZUMS* 2013; 15(10): 21-27.
- [8] Rasoulia B, Hajializadeh Z, Esmaeili-Mahani S, Rashidipour M, Fatemi I, Kaeidi A. Neuroprotective and antinociceptive effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract in rats with painful diabetic neuropathy. *The Journal of Physiological Sciences* 2019; 69(1): 57-64.
- [9] Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boiselle PM, Hatabu H. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics* 2006; 26(2): 335-48.
- [10] Khafaji S. Subject Review: Pharmacological Application of Thyme. *Adv Anim Vet Sci* 2018; 6(9): 366-71.
- [11] White SB. Antibacterial efficacy of phosvitin, carvacrol, or nisin alone or combined against foodborne human enteric pathogens. Theses and Dissertations. 2011.
- [12] Yadav GD, Kamble SB. Synthesis of carvacrol by Friedel-Crafts alkylation of o-cresol with isopropanol using superacidic catalyst UDCaT-5. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 2009; 84(10): 1499-508.
- [13] Meeran N, Fizur M, Javed H, Al Tae H, Azimullah S, Ojha SK. Pharmacological properties and molecular mechanisms of thymol: prospects for its therapeutic potential and pharmaceutical development. *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8: 380.
- [14] Trabace L, Zotti M, Morgese M, Tucci P, Colaianna M, Schiavone S, et al. Estrous cycle affects the neurochemical and neurobehavioral profile of carvacrol-treated female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2011; 255(2): 169-75.
- [15] Jukic M, Politeo O, Maksimovic M, Milos M, Milos M. In vitro acetylcholinesterase inhibitory properties of thymol, carvacrol and their derivatives thymoquinone and thymohydroquinone. *Phytotherapy Research* 2007; 21(3): 259-61.

- [16] Suntres ZE, Coccimiglio J, Alipour M. The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. *Critical reviews in food science and nutrition* 2015; 55(3): 304-18.
- [17] Kohen R, Nyska A. Invited review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology* 2002; 30(6): 620-50.
- [18] Hassanshahi J, Nematbakhsh M. The role of Mas receptor on renal hemodynamic responses to angiotensin 1-7 in both irreversible and reversible unilateral ureteral obstruction rats. *Adv Biomed Res* 2018; 7: 12.
- [19] Melo FHC, Moura BA, de Sousa DP, de Vasconcelos SMM, Macedo DS, de França Fonteles MM, et al. Antidepressant-like effect of carvacrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement of dopaminergic system. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2011; 25(3): 362-7.
- [20] Hanrott K, Gudmunsen L, O'Neill MJ, Wonnacott S. 6-hydroxydopamine-induced apoptosis is mediated via extracellular auto-oxidation and caspase 3-dependent activation of protein kinase C $\delta$ . *Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(9): 5373-82.
- [21] Jin F, Wu Q, Lu Y-F, Gong Q-H, Shi J-S. Neuroprotective effect of resveratrol on 6-OHDA-induced Parkinson's disease in rats. *European journal of pharmacology* 2008; 600(1-3): 78-82.
- [22] Güvenç M, Cellat M, Gökçek İ, Yavaş İ, Yurdagül Özsoy Ş. Effects of thymol and carvacrol on sperm quality and oxidant/antioxidant balance in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2018; 1-8.
- [23] Aybastier Ö, Dawbaa S, Demir C, Akgün O, Ulukaya E, Arı F. Quantification of DNA damage products by gas chromatography tandem mass spectrometry in lung cell lines and prevention effect of thyme antioxidants on oxidative induced DNA damage. *Mutation Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2018;808:1-9.
- [24] de Santana Souza MT, Teixeira DF, de Oliveira JP, Oliveira AS, Quintans-Júnior LJ, Correa CB, et al. Protective effect of carvacrol on acetic acid-induced colitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 96: 313-9.
- [25] Uyanoglu M, Canbek M, Ceyhan E, Senturk H, Bayramoglu G, Gunduz O, et al. Preventing organ injury with carvacrol after renal ischemia/reperfusion. *Journal of Medicinal Plants Research* 2011; 5(1): 72-80.

- [26] Kaufmann D, Dogra AK, Wink M. Myrtenal inhibits acetylcholinesterase, a known Alzheimer target. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011; 63(10): 1368-71.
- [27] Cohen IR. Biomarkers, self-antigens and the immunological homunculus. *Journal of Autoimmunity* 2007; 29(4): 246-9.
- [28] Chinetti G, Fruchart J-C, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflammation Research* 2000; 49(10): 497-505.
- [29] Khazdair MR, Ghorani V, Alavinezhad A, Boskabady MH. Pharmacological effects of *Zataria multiflora* Boiss L. and its constituents focus on their anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2018; 32(1): 26-50.
- [30] Ozer EK, Goktas MT, Toker A, Bariskaner H, Ugurluoglu C, Iskit AB. Effects of carvacrol on survival, mesenteric blood flow, aortic function and multiple organ injury in a murine model of polymicrobial sepsis. *Inflammation* 2017; 40(5): 1654-63.
- [31] Aristatile B, Al-Numair KS, Al-Assaf AH, Veeramani C, Pugalendi KV. Protective effect of carvacrol on oxidative stress and cellular DNA damage induced by UVB irradiation in human peripheral lymphocytes. *Journal of biochemical and molecular toxicology* 2015; 29(11): 497-507.
- [32] Wei H-K, Xue H-X, Zhou Z, Peng J. A carvacrol-thymol blend decreased intestinal oxidative stress and influenced selected microbes without changing the messenger RNA levels of tight junction proteins in jejunal mucosa of weaning piglets. *Animal* 2017; 11(2): 193-201.
- [33] Lahmar A, Akcan T, Chekir-Ghedira L, Estévez M. Molecular interactions and redox effects of carvacrol and thymol on myofibrillar proteins using a non-destructive and solvent-free methodological approach. *Food Research International* 2018; 106: 1042-8.
- [34] Yu H, Zhang Z-L, Chen J, Pei A, Hua F, Qian X, et al. Carvacrol, a food-additive, provides neuroprotection on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *PloS One* 2012; 7(3): e33584.
- [35] Hassanshahi J, Roghani M, Raoufi S. Protective effect of carvacrol in 6-hydroxydopamine hemi-parkinsonian rat model. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology* 2014; 2(2): 29-34.

- [36] Zotti M, Colaianna M, Morgese MG, Tucci P, Schiavone S, Avato P, et al. Carvacrol: from ancient flavoring to neuromodulatory agent. *Molecules* 2013; 18(6): 6161-72.
- [37] Noshay PA, Elhady MA, Khalaf AAA, Kamel MM, Hassanen EI. Ameliorative effect of carvacrol against propiconazole-induced neurobehavioral toxicity in rats. *Neurotoxicology*. 2018; 1;67:141-9.
- [38] Lins LCR, Souza MF, Bispo JMM, Gois AM, Melo TCS, Andrade RAS, et al. Carvacrol prevents impairments in motor and neurochemical parameters in a model of progressive parkinsonism induced by reserpine. *Brain Research Bulletin* 2018; 139: 9-15.
- [39] Canbek M, Uyanoglu M, Bayramoglu G, Senturk H, Erkasap N, Koken T, et al. Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver. *Phytomedicine* 2008; 15(6-7): 447-52.
- [40] Slamenova D, Horvathova E, Marsalkova L, Wsolova L. Carvacrol given to rats in drinking water reduces the level of DNA lesions induced in freshly isolated hepatocytes and testicular cells by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Neoplasma* 2008; 55(5): 394-9.
- [41] Abd El Aal HA, Ahmed LA, Hassan WA, Fawzy HM, Moawad H. Combination of carvacrol with simvastatin improves the lipid-lowering efficacy and alleviates simvastatin side effects. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2017; 31(12): e21981.
- [42] Ozturk H, Cetinkaya A, Duzcu SE, Tekce BK, Ozturk H. Carvacrol attenuates histopathologic and functional impairments induced by bilateral renal ischemia/reperfusion in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 98: 656-61.
- [43] Bayramoglu G, Senturk H, Bayramoglu A, Uyanoglu M, Colak S, Ozmen A, et al. Carvacrol partially reverses symptoms of diabetes in STZ-induced diabetic rats. *Cytotechnology* 2014; 66(2): 251-7.
- [44] Marcos-Arias C, Eraso E, Madariaga L, Quindós G. In vitro activities of natural products against oral *Candida* isolates from denture wearers. *BMC complementary and Alternative Medicine* 2011; 11(1): 119.
- [45] Wang K, Jiang S, Yang Y, Fan L, Su F, Ye M. Synthesis and antifungal activity of carvacrol and thymol esters with heteroaromatic carboxylic acids. *Natural Product Research* 2018:1-7.
- [46] Kulišić T, Kriško A, Dragović-Uzelac V, Miloš M, Pifat G. The effects of essential oils and aqueous tea infusions of oregano (*Origanum vulgare* L. spp. *hirtum*), thyme (*Thymus vulgaris* L.) and wild thyme (*Thymus serpyllum* L.) on the copper-induced oxidation of human low-density lipoproteins.

- International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2007; 58(2): 87-93.
- [47] Can Baser K. Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14(29): 3106-19.
- [48] Garcia-Salinas S, Elizondo H, Arruebo M, Mendoza G, Irusta S. Evaluation of the antimicrobial activity and cytotoxicity of different components of natural origin present in essential oils. *Biorxiv* 2018: 325639.
- [49] Chueca B, Pagán R, García-Gonzalo D. Oxygenated monoterpenes citral and carvacrol cause oxidative damage in *Escherichia coli* without the involvement of tricarboxylic acid cycle and Fenton reaction. *International Journal of food Microbiology* 2014; 189: 126-31.
- [50] Nakamura de Vasconcelos SS, Caleffi-Ferracioli KR, Hegeto LA, Baldin VP, Nakamura CV, Stefanello TF, et al. Carvacrol activity & morphological changes in *Mycobacterium tuberculosis*. *Future Microbiology* 2018; 13(08): 877-88.
- [51] Alavinezhad A, Khazdair MR, Boskabady MH. Possible therapeutic effect of carvacrol on asthmatic patients: A randomized, double blind, placebo-controlled, Phase II clinical trial. *Phytotherapy Research* 2018;32(1):151-9.
- [52] Fan K, Li X, Cao Y, Qi H, Li L, Zhang Q, et al. Carvacrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon cancer cells. *Anti-cancer drugs* 2015; 26(8): 813-23.
- [53] Matluobi D, Araghi A, Maragheh BFA, Rezaabakhsh A, Soltani S, Khaksar M, et al. Carvacrol promotes angiogenic paracrine potential and endothelial differentiation of human mesenchymal stem cells at low concentrations. *Microvascular Research* 2018; 115: 20-7.

## The Protective Effect of Carvacrol and Thymol as Main Polyphenolic Compounds of Thyme on Some Biologic Systems in Disease Condition: A Narrative Review

A. Kaeidi<sup>1</sup>, M. R. Rahmani<sup>2</sup>, J. Hassanshahi<sup>3</sup>

Received: 19/11/2019 Sent for Revision: 17/12/2019 Received Revised Manuscript: 11/01/2020 Accepted: 15/01/2020

Thyme plant is a member of the mint family that is considered as an aromatic perennial evergreen medical herb. Carvacrol and thymol are known as two important phenolic compounds of thyme plant. Carvacrol and thymol have been identified as antioxidant, anti-oxidative and anti-inflammatory substances. Also, the neuroprotective, hepatoprotective and renoprotective effects of these polyphenolic compounds have been identified in various diseases. In addition, carvacrol inhibits platelet aggregation and is capable to modulate the signaling pathways involved in inflammation and cellular proliferation. The protective effects of carvacrol and thymol have also been reported in some body systems including the respiratory, gastrointestinal, and endocrine systems. In the present review study, the protective role of carvacrol and thymol as the main compounds of thymus plant has been studied on different biologic systems in disease models.

**Key words:** Thymus, Carvacrol, Thymol, Antioxidant, Protective effect

**Funding:** None declared.

**Conflict of interest:** All of the authors declared no conflict of interest.

**Ethical approval:** None declared

**How to cite this article:** Kaeidi A, Rahmani M R, Hassanshahi J. The Protective Effect of Carvacrol and Thymol as Main Polyphenolic Compounds of Thyme on Some Biologic Systems in Disease Condition: A Narrative Review. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2020; 19 (1): 81-96. [Farsi]

1- Assistant Prof., Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran, ORCID: 0000-0002-3292-2603

Dept. of Physiology and Pharmacology, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

2- Assistant Prof., Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran, ORCID: 0000-0001-7395-5770

3- Assistant Prof., Dept. of Physiology and Pharmacology, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran, ORCID: 0000-0003-3754-8152

(Corresponding Author) Tel: (034) 31315083, Fax: (034) 31315003, E-mail: hasanshahij@rums.ac.ir