



## Timokinon, Timol ve Karvakrolün Antioksidan Aktiviteleri ve Lipit Oksidasyonunu Önleme Kapasiteleri

Şeyma YILDIZ<sup>a</sup> Semra TURAN<sup>\*b</sup>

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Bolu, Türkiye

\*Sorumlu yazar e-mail: [turan\\_s@ibu.edu.tr](mailto:turan_s@ibu.edu.tr)

doi: 10.17097/ataunizfd.773499

Geliş Tarihi (Received): 27.07.2020 Kabul Tarihi (Accepted): 12.01.2021 Yayın Tarihi (Published): 26.01.2021

**ÖZ:** Fenolik bileşikler bitkisel kaynaklı olup, aromatik halkasında bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren bileşiklerdir. Bitki uçucu yağlarında bulunan bu bioaktif komponentler, doğal antioksidan kaynakları olmaları, serbest radikalleri inaktive etmeleri, oksidatif stresi azaltmaları sebepleri ile terapötik ajan olarak kullanılmış, farmasötik, kozmetik ve gıda araştırma alanlarında yer almışlardır. Bu derlemede, gıda endüstrisinde sentetik antioksidanlar yerine kullanılabilen timokinon, timol ve karvakrol fenolik bileşikler incelenmiştir. Timokinon, dünya tarihinde çeşitli hayvan ve insan rahatsızlıklarının tedavisinde yüzyıllardır kullanılan *Nigella sativa* L.'nin ana aktif bileşenidir. Timol ve karvakrol farmakolojide yaygın olarak kullanılan kekik ve türevlerinin ana bileşenleri olarak bilinmektedir. Çeşitli araştırmalarda timokinon, timol ve karvakrolün sahip oldukları antioksidan aktiviteleri ile lipit oksidasyonunu önleme ve oksidasyonun olası etkilerini azaltma potansiyelleri incelendiğinden, bu çalışmada bu konuda yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Timokinon, Timol, Karvakrol, Antioksidan aktivite, Lipit oksidasyonu

### Antioxidant Activities and Lipid Peroxidation Inhibition Capacities of Thymoquinone, Thmol and Carvacrol

**ABSTRACT:** Phenolic compounds possess an aromatic ring bearing one or more hydroxyl substituent and most are of plant origin. These bioactive components found in plant essential oils have been used as therapeutic agents because they are natural sources of antioxidants, inactivate free radicals, reduce oxidative stress, and have taken place in pharmaceutical, cosmetic and food research fields. In this review, phenolic compounds thymoquinone, thymol and carvacrol that can be used instead of synthetic antioxidants in the food industry were examined. Thymoquinone is the main active ingredient of *Nigella sativa* L., which has been used for centuries in the treatment of various animal and human ailments in world history. Thymol and carvacrol are known as the main components of thyme and its derivatives, which are widely used in pharmacology. Since various studies have investigated the antioxidant activities of thymoquinone, thymol and carvacrol and their potential to prevent lipid oxidation and to reduce the possible effects of oxidation, the studies conducted on this subject are summarized in this study.

**Keywords:** Thymoquinone, Thymol, Carvacrol, Antioxidant activity, Lipid peroxidation

### GİRİŞ

Fenolik bileşikler; bitkilerde doğal olarak bulunan ve antioksidan özelliğe sahip olan çok önemli sekonder metabolitlerdir. Meyve ve sebzelere yüksek oranda bulunur, çoğunlukla suda çözünür ve aromatik zincir halkasına bağlı bir veya daha fazla sayıda hidroksil grubu içeren, basit fenolik bileşiklerden, yüksek oranda polimerize olmuş çok sayıda fenolik maddeleri içeren geniş bir gruptur (Meral vd., 2012). Benzen halkası içeren organik maddeler genel olarak “fenolik bileşikler” olarak

bilinmektedir. “Fenol” adıyla bilinen hidroksibenzen, fenolik bileşiklerin en basit şeklidir. Diğer tüm bileşikler hidroksibenzenden türemiştir (Söylemezoğlu, 2003). Fenolik bileşikler, “fenolik asitler” ve “flavonoidler” olmak üzere iki gruba ayrılır (Koca ve Karadeniz, 2005). Antosiyaninler flavonoller, flavonlar, kateşinler, flavanonlar ve izoflavonoidler, flavonoid yapısındaki bileşiklerdendir (Karakaya ve El, 1997). Günümüzde doğal olarak bulunan 8000’ den fazla flavonoid

**Bu makaleye atıfta bulunmak için / To cite this article:** Yıldız, Ş., Turan S., 2021. Timokinon, Timol ve Karvakrolün Antioksidan Aktiviteleri ve Lipit Oksidasyonunu Önleme Kapasiteleri. Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Derg., 52 (1): 108-118. doi: 10.17097/ataunizfd.773499

<sup>a</sup>ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7323-7741> <sup>b</sup>ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1005-3590>



bileşik çeşidi tanımlanabilmiştir (Janabi et al., 2020). Bunlar arasında kuersetin, rutin, kateşin, epikateşin, mirisetin, luteolin, apigenin sayılabilir (Yılmaz, 2010). Fenolik asitler ise, “hidroksisinamik asitler” ve “hidroksibenzoik asitler” olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır (Koca ve Karadeniz, 2005). Hidroksisinamik asitler arasında; ferulik asit, kafeik asit, o-kumarik asit ve sinapik asit ön plana çıkmaktadır. Salisilik asit, p-hidroksibenzoik asit, protokateşik asit, siringik asit, gallik asit ise en çok bilinen hidroksibenzoik asit türleridirler (Kolaç vd., 2017).

Fenolik bileşiklerin antioksidan etkileri lipit radikallerini kararlı bileşikler haline dönüştürerek zincir tepkimesini kırmaktır. Birincil antioksidan olarak görev yaparlar. Fenolik bileşikten ayrılan hidrojenler kararsız serbest (R·) radikalle birleşerek inaktif ürün oluşturmaktadır. Aynı zamanda yeni radikaller de bu etkileşme sonucu meydana gelebilmektedir. Fenolik bileşikler lipitlerin oksidasyonunda zincir tepkimesinin ilerleme aşamasında oluşan peroksit yapısındaki serbest radikallere (ROO) hidrojen vererek onları termodinamik olarak nispeten daha kararlı ara ürünlere dönüştürmekte ve zincir tepkimesini kırmaktadırlar. Böylece fenolik bileşikler serbest radikal sayısını azaltarak dolaylı olarak oksidasyon hızını düşürmekte ve oksidasyonun başlangıç süresini uzatmaktadırlar (Kaya, 2009).

Bitkisel yağlar  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$ -tokoferollerini farklı oran ve miktarlarda içermektedirler. Rafinasyon işlemleri sırasında antioksidan etkili tokoferollerin bir kısmı kaybolmakta dolayısı ile yağların oksidasyona karşı direnci azalmaktadır. Bu kaybolan direnci tekrar kazanabilmek için antioksidan kullanılması gerekmektedir (Kıralan ve Bayrak, 2005).

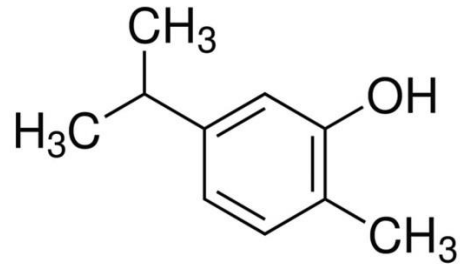
Günümüzde endüstriyel proseslerde gıda maddelerinin depolanma stabiliteğini artırmak için çoğunlukla bütillenmiş hidroksi anisol (BHA), bütillenmiş hidroksi toluen (BHT) ve propil gallat (PG) gibi sentetik antioksidanlar kullanılmaktadır. Ancak, antioksidan olarak kullanılan kimyasalların muhtemel toksisiteleri nedeniyle, son yıllarda ilgi doğal antioksidanlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bitkiler (yağlı tohumlar, tahıllar, sebzeler, meyveler, baharatlar ve çay), hayvansal ürünler (peptitler, amino asitler ve karotenoidler) ve enzimler (glutatifon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz) en önemli doğal antioksidan kaynakları arasında yer almaktadır. Bunların antioksidan aktiviteleri C vitamini, fenolik bileşikler, karotenoidler ve E vitamini gibi bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Turhan ve Üstün, 2006).

Uçucu yağlar, ikincil metabolitler olarak çeşitli bitki kısımlarından ekstrakte edilen aromatik ve

uçucu sıvılardır (Tohidi et al., 2017). Kimyasal bileşimleri, antimikrobiyal ve antioksidatif aktiviteleri ile bitkinin, hayvanın ve insan vücudunun birçok fizyolojik sürecini etkiler, böylece serbest radikal hasarına ve patojenik mikroorganizmaların gelişimine karşı koruma sağlarlar (Stanojevic et al., 2017). Monoterpenler, tıbbi bitkilerde uçucu yağların en sık görülen metabolitleridir (Tohidi et al., 2017).

Gıda endüstrisinde, aroma verme özelliklerinin yanında sahip oldukları farklı biyoaktif özellikler sebebi ile çörekotu (*Nigella sativa*) ve kekik türleri birçok araştırma konusu olmuştur. *Nigella sativa* antioksidan, antimikrobiyal, antitümör, antidiyabetik, antihipertansif gibi birçok farmakolojik özelliklere sahiptir (Benkaci–Ali et al., 2007; Ali and Blunden, 2003). Bu aktivitelerin çoğu timokinon, timol, karvakrol, karvon ve p-simene atfedilmiştir (Benkaci–Ali et al., 2007). Kekik yaprakları aromatik özelliklerinden dolayı dondurma, et, tereyağı, likör ve şekerleme gibi çeşitli endüstriyel gıda ürünlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca, ürünlere dahil edilmeleri oksidasyon sürecini yavaşlatır, renk değişimlerini ve antimikrobiyal aktiviteleri azaltarak raf ömrünü uzatır (Lorenzo et al., 2019). Antioksidan aktivite gibi bir dizi biyolojik aktivite sergileyen, kekik ve kekik türlerinin başlıca bileşenleri timol ve karvakroldür (Ündeğer et al., 2009).

Karvakrol ( $C_{10}H_{14}O$ ) (Şekil 1) oregano (*Origanum vulgare*), dağ kekiği (*Thymus vulgaris*), tere (*Lepidium flavum*), yabani bergamot (*Citrus aurantium* var. *bergamia* Loisel) (Sharifi-Rad et al., 2018), *Trachyspermum ammi*, *Lepidium africanum* (Khan et al., 2017), *Satureja*, *Thymbra*, *Coridothymus* (Youssefi et al., 2019), *Nigella Sativa* (Mouwakeh et al., 2019) vb. bitkilerin uçucu yağlarında bulunan sıvı bir fenolik monoterpendir. Oregano bitkisi uçucu yağında daha fazla miktarda bulunmaktadır (Memar et al., 2017).



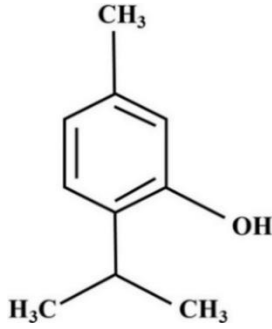
Şekil 1. Karvakrolün kimyasal yapısı (Jiang et al., 2015).

Figure 1. Chemical structure of carvacrol

Karvakrol (5-izopropil-2-metilfenol) lipofilik özellikte, oda sıcaklığında (25°C) 0.976 g/mL yoğunlukta, suda çözünmeyen, etanol, aseton ve

dietil eter içerisinde yüksek çözünürlüğe sahip bir fenoldür (Sharifi-Rad et al., 2018). Avrupa Komisyonu tarafından kimyasal aroma listesine dahil edilmiş (2012), FDA tarafından da toksikolojik açıdan onaylanarak (2017), güvenli gıda katkı (GRAS) olarak adlandırılmıştır (Marinelli et al., 2018). İlaç, kozmetik ve parfüm endüstrisinde geniş kullanım alanına sahipken (Safaei-Ghomi et al., 2009), gıda endüstrisinde katkı maddesi ve aroma maddesi olarak kullanılmaktadır (Nostro and Papalia 2012). Karvakrolün, anti-enflamatuar, antioksidan, antitümör, antimutajenik, AChE inhibitörü, analjezik, antihepatotoksik, antiparazitik, insektisidal ve antimikrobiyal aktiviteler olmak üzere çok çeşitli biyolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (Nostro and Papalia 2012).

Timol (2-izopropil-5-metilfenol,  $C_{10}H_{14}O$ ) (Şekil 2) anti-mikrobiyal, anti-enflamatuar, anti-tümör ve fungusit etkilere sahip beyaz kristal katı yapıda, doğal bir monoteren fenoldür (Milovanovic et al., 2013; Zhu et al., 2016).

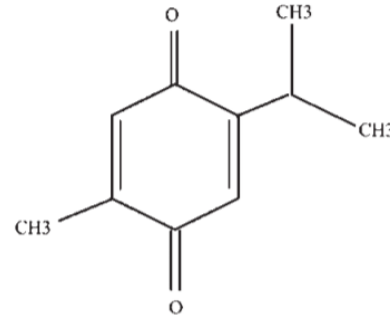


Şekil 2. Timolün kimyasal yapısı (Su et al., 2018)  
Figure 2. Chemical structure of thymol

Timol fenolik zincirin farklı bir bölgesinde hidroksil gruba sahip olan karvakrola yapısal olarak çok benzemektedir. Doğada, özellikle aromatik bitkiler arasında yer alan, bir ya da çok yıllık otsu bitkilerin yer aldığı *Labiatae* (Ballıbabagiller) ailesinden çeşitli bitkilerin uçucu yağlarında bulunmaktadır. Timol, kekik (*Thymus vulgaris*) uçucu yağının en önemli bileşenidir (Çetinkaya, 2011). Kekik uçucu yağı gıda endüstrisinde ve kozmetikte antioksidan ve koruyucu olarak kullanılan başlıca yağlar arasındadır (Salehi et al., 2018). *Thymus vulgaris*, *Ocimum gratissimum*, *Thymus ciliates*, *Satureja thymbra*, *Thymus zygis*, *Trachyspermum ammi*, *Carum copticum*, *Satureja intermedia*, *Thymbra capitata*, *Lippia multiflora*, *Thymus pectinatus*, *Zataria multiflora*, *Satureja hortensis*, *Centipeda minima* ve *Nigella sativa* tohumları gibi bazı bitkilerde bol miktarda bulunur (Nagoor Meeran et al., 2017). Antioksidan, antibakteriyel, antifungal ve antiparazit aktiviteleri

gibi çeşitli biyolojik özellikleri ve bunun yanı sıra büyüme destekleyici ve immünomodülatör özellikleri bulunmaktadır (Najafloo et al., 2020).

Timokinon (2-izopropil-5-metilbenzo-1,4-kinon) (Şekil 3) benzokinon yapısında ve 164.2 molekül ağırlığında, doğal yollarla oluşan bir bileşiktir. Çörekotu tohumu (*Nigella sativa* L.) doğal ana kaynağı olarak kabul edilir. Çörekotu tohumunun uçucu yağında ana aktif fenolik bileşen olarak bulunur. Hidrofobik bir molekül olup, ışığa karşı hassasiyeti yüksektir. Yüksek pH'larda degradasyonu artarken, düşük pH'larda degradasyonu minimum seviyede kalmaktadır (Taborsky et al., 2012; Güzelsoy vd. 2018).



Şekil 3. Timokinonun kimyasal yapısı (Amin and Hosseinzadeh, 2016)

Figure 3. Chemical structure of thymoquinone

Kimyasal bileşimleri ve aromatik özelliklerinden dolayı kekik ve çörekotu, yüzyıllardır hem geleneksel tıpta kullanılmış, hem de dünya mutfaklarında tüketilmiştir. Bileşimlerinde yer alan timol, timokinon ve karvakrol gibi bioaktif bileşenler sayesinde bu biyolojik üstünlüğe sahip olmuşlardır. Timol ve geometrik izomeri olan karvakrol ile timol ve karvakrolün oksidasyon ürünü olan (Jukic et al., 2007), aynı zamanda *Nigella Sativa* L. (çörek otu)'nin ana bileşeni olan timokinon, antioksidan, antibakteriyel, antifungal ve birçok terapötik özellikleri ile günümüzde de farmakoloji, gıda, kimya endüstrilerindeki araştırma ve çalışmalarında yer almaktadırlar. Bu çalışmada, sonuçları bilime ve günümüz hastalıklarına, üretilen gıda ürünlerine ışık tutabilecek doğal bileşenlerden timol, timokinon ve karvakrolün antioksidan aktiviteleri ve yağ oksidasyonunu önleme potansiyelleri incelenmiştir. Bu fenolik bileşikler ile ilgili literatürde yapılan çalışmalar özet halinde sunulmuştur.

#### Timokinonun antioksidan aktivitesi

Timokinon güçlü bir süperoksit radikal temizleyicisidir ve süperoksit karşı süpürme gücü süperoksit dismutaz kadar etkilidir (Nagi and Mansour, 2000). Timokinon sadece süperoksit anyon

temizleyicisi olarak değil, aynı zamanda genel serbest radikal temizleyicisi olarak da etki etmektedir (Mansour et al., 2002). Timokinonun çeşitli serbest radikalleri süpürme kabiliyeti, güçlü antioksidan potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Badary et al., 2003).

Kıralan et al. (2017), rafine ayçiçeği yağı (SO) ile soğuk preslenmiş çörekotu yağı (*Nigella sativa*) (BCO) karışımlarını (%5, %10 ve %20, w/w) hızlandırılmış oksidasyon koşullarında depolayarak ayçiçek yağı ve BCO-SO karışımlarının oksidatif stabilitelelerini araştırmışlardır. Peroksit değeri, konjuge dien ve konjuge trien değerleri ve uçucu oksidasyon bileşikleri dikkate alındığında BCO-SO karışımlarının oksidatif stabilitesinin, ayçiçek yağından daha iyi olduğu saptanmış ve yüksek oksidatif stabiliteye çörekotu yağının timokinon ve tokoferol içeriklerinin neden olduğu belirtilmiştir.

Kıralan (2014), çörekotu yağının oksidatif stabilitesini ve uçucu oksidasyon ürünlerini 60°C ve 100°C sıcaklık değerlerinde incelediği bir çalışmada, birçok uçucu bileşenin termal oksidasyon sırasında hızla kaybolduğunu, timokinonun ise her iki sıcaklık seviyesinde de daha kararlı kaldığını ve yavaş yavaş azalış gösterdiğini bildirmiştir. Timokinonun güçlü bir antiradikal aktiviteye sahip olduğunu ve çörekotu yağının oksidasyona karşı gösterdiği güçlü direncin timokinon içeriğinden kaynaklanabileceğini belirtmiştir.

Bourgou et al. (2010), çörekotu uçucu yağı ve onun monoterpenlerinin antioksidan aktivitelerini, antiinflamatuvar, antikanser ve antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. İncelenen bileşenler içinde en yüksek antioksidan aktiviteye timokinonun sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Burits and Bucar (2000), çörekotundan Soxhlet ekstraksiyonu ile elde ettikleri yağın antioksidan aktivitesinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Lipit peroksidasyonunu *N. sativa*'nın temel uçucu yağ bileşenlerinden timokinon, karvakrol, 4-terpineol, *t*-anetol ve kuersetinin inhibe ettiğini öne sürmüşlerdir.

Ahmad and Beg (2013), timokinonun antioksidan özelliklere sahip olduğunu, lipit profilindeki olumsuz değişiklikleri iyileştirdiğini, özellikle koroner kalp hastalığı gibi serbest radikallerle ilişkili hastalıklarda kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

*Nigella sativa* yağı ve timokinonun oksidatif hasarı önleme güçlerinin araştırıldığı çalışmada; sıçan hipokampusunda serebral iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında lipit peroksidasyon seviyesi tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonuna dayanarak malondialdehit (MDA) olarak ölçülmüştür. Timokinon ve *Nigella sativa* yağının MDA düzeyinde anlamlı bir düşüşe yol açarak lipit peroksidasyon süreci üzerinde koruyucu etkileri

olabileceklere belirtilmiştir (Hosseinzadeh et al., 2007).

Ahmad and Beg (2016), antioksidan bileşik olarak timokinon içeren metanol ekstraktının hiperlipidemik sıçanlarda üretilen serbest oksijen türlerini temizlediğini belirtmişlerdir.

Beydilli et al. (2015), timokinonun antioksidan özelliği nedeni ile diazinon zehirlenmesinden kaynaklanan oksidatif stresi tedavi etmek için kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Nagi and Mansour (2000), timokinonun, sıçan kalp homojenatı kullanılarak Fe<sup>3+</sup>/askorbat tarafından indüklenen lipit peroksidasyonu üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

### Timolün antioksidan aktivitesi

2,2'- difenil -1-pikrilhidrazil (DPPH) radikalleri ile hidrojen peroksit yakalama gücü test sonuçlarına göre timolün antioksidan aktivitesinin yüksek olduğu ve doğal antioksidan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Esmaili and Khodadadi, 2012).

Uçucu yağların kimyasal kompozisyonu ile antioksidatif aktiviteleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, timolün yüksek antioksidan aktivitesinin, yapısında yer alan fenolik grupların, oksidasyonun ilk basamağında açığa çıkan peroksi radikallerinin oluşumunu azaltmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Bayaz, 2014).

Çoban ve Patır (2010), 40°C'de muhafaza edilen uskumru balığına %0.5 oranında kurutulmuş kekik uygulandığında antioksidan etkinliğinin %0.5 oranındaki kurutulmuş biberiye ve 200 ppm BHT'ye eşdeğer olduğunu ortaya koymuşlardır. Kekige antioksidan özellik kazandıran fenolik bileşiklerin timol ve karvakrol olduğu belirtilmiştir.

Yanislıeva et al. (1999) ise %0.02, 0.05, 0.1 ve 0.2 konsantrasyonlardaki timol ve karvakrolün domuz yağı ve ayçiçek yağı trigliseritlerinin otoksidasyonu üzerine etkisini ortam sıcaklığında araştırmışlardır. İncelenen lipit sistemlerinde, timolün antioksidan aktivitesinin karvakrolden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle timolün karvakrolden daha etkili bir antioksidan olduğu belirtilmiştir. Timolün ayçiçek yağı trigliseritlerinde domuz yağı trigliseritlerine kıyasla daha iyi antioksidan özellik gösterdiği, karvakrolün ise her iki lipit sisteminde de benzer şekilde etkili olduğu bulunmuştur.

Mastelić et al. (2008) yaptıkları çalışmada, basit kimyasal bir sentezle timol, karvakrol ve öjanolün dört farklı türevini sentezlemişlerdir. Araştırma sonuçlarına göre, timol ve karvakrol türevlerinin öjanol türevlerinden DPPH testi ve ransimat testi sonuçlarına göre daha etkili oldukları saptanmıştır.

Aktif gıda ambalajlamada, hassas gıda oksidasyonunu koruma amaçlı ambalaj malzemesine

biyolojik aktif antioksidan bileşik olarak timolün eklendiği bir çalışmada; timol içeren filmlerin göstermiş olduğu yüksek antioksidan aktiviteleri DPPH metodu ile kanıtlanmıştır (Dairi et al., 2019).

Enkapsüle edilmiş ceviz yağında timol ve karvakrolün antioksidan etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; oksidatif stabilite, ransimat ve hızlandırılmış oksidasyon testi ile belirlenmiştir. Kapsüllenen ve antioksidan takviyesi yapılan ceviz yağı trigliseritlerinin indüksiyon periyodu, kapsüllememiş ve takviye yapılmamışlara göre daha yüksek bulunmuştur. Timol içeren enkapsüle edilmiş ceviz yağı trigliseritlerinin indüksiyon periyotları, karvakrolün tüm konsantrasyonlarından 1.5-2 kat daha fazla bulunmuştur. Fenolik maddelerin oksidatif stabilitelerini ölçme amaçlı yapılan hızlandırılmış fırın testinde de ortaya çıkan oldukça düşük peroksit değerleri, timol ve karvakrolün mikroenkapsüle ceviz yağı triağılglicerollerini oksidatif bozulmalara karşı etkili bir şekilde önlediğini göstermiştir (Gursul et al., 2019).

Aktif katkı maddesi olarak timol içeren polilaktik asit bazlı nano-biyokompozit filmlerin antioksidan özellikte bir aktif ambalaj malzemesi olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Ramos et al., 2014a).

Karvakrol ve timolün gıda ürünlerinin raf ömrünü uzatmak için aktif ambalajlamada antioksidan olarak kullanılabilecekleri ifade edilmiştir (Ramos et al., 2014b).

Timol ilavesi yapılan ve nano yara sargısı olarak kullanılmak istenilen jelatin filmlerinin özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada filmlerin mükemmel antioksidan özellik sergiledikleri ifade edilerek timolün antioksidan madde kaynağı olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Kavoosi et al., 2013a).

Yüksek konsantrasyonda çoklu doymamış yağ asitleri içermesi sebebi ile lipit oksidasyonuna duyarlı olan kanatlı etlerde gözlenen oksidasyonun timol ve karvakrol katkılı yemlerle önlenme derecesinin araştırıldığı çalışmada TBA değeri ölçülmüştür. Timol ve karvakrol takviyesi yapılan yemlerin lipit oksidasyonunu geciktirme konusunda BHT katkılı yemlerle benzer etki göstermeleri, karvakrol ve timolün et kalitesini artırmada kanatlı sektöründe kullanılabilecek doğal antioksidanlar olabileceğini göstermiştir (Luna et al., 2010).

Quiroga et al. (2015), kavrulmuş ayçiçek yağı tohumlarını oksidasyondan korumak için tohumları timol ve karvakrol ile muamele etmiştir. Bu monoterpenerin, peroksit ve hekzanal gibi oksidatif bozulma bileşiklerinin oluşumunu inhibe ettiği ve istenmeyen tat ve koku oluşumunu engellediği bulunmuş, sentetik antioksidanlara alternatif olarak kullanılabilecekleri belirtilmiştir.

Ana bileşenleri timol (%45) ve karvakrol (%37.4) olan (*Origanum vulgare* L.) güvey otu uçucu yağının antioksidan aktivitesinin DPPH ve TBA testleriyle incelendiği bir çalışmada; güvey otu uçucu yağının sentetik antioksidanlara alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. DPPH radikallerinin nötralizasyonundan ana bileşenleri olan karvakrol ve timolün sorumlu olabileceği ifade edilmiştir (Stanojevic et al., 2018).

Nagoor and Stanely (2012), izoproterenol (ISO) ile indüklenen miyokard enfarktüsü sıçanlarda timolün oksidatif strese karşı miyokardiyuma koruma sağladığını, güçlü antioksidan etkisi ile lipid peroksidasyon sisteminin inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Deighton et al. (1993), zater, kekik ve güvey otu bitkilerinin uçucu yağlarının ana bileşenlerini potasyum süperoksit ile muamele ederek, potasyum süperoksit ile reaksiyona girdiklerinde kararlı serbest radikal oluşturma yeteneklerini araştırmışlardır. Karvakrol ve timolü O<sub>2</sub><sup>-</sup> ile reaksiyona giren etkili birer antioksidan olarak tanımlamışlardır.

Al-Malki et al. (2010), farelerin karaciğerinde, karbon tetraklorür kaynaklı lipit peroksidasyonunu önleme yetenekleri açısından timol ve butillenmiş hidroksitolüeni (BHT) test etmişlerdir. Timol ve BHT'nin, lipit peroksidasyonunu azaltarak ve antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırarak karbontetraklorürün zararlı etkilerini azalttıklarını belirtmişlerdir.

Luna et al. (2018), timol takviyesinin, depolama sırasında yumurtaların ve etlerin oksidatif stabilitesini artırdığını ve çoklu doymamış yağ asitlerinin nispi oranını artırdığını belirterek, timolün kanatlılar için doğal yem takviyesi olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır.

### **Karvakrolün antioksidan aktivitesi**

Avrupa Birliğinde kuzu burger etini koruma amaçlı kullanılan sülfitten sağlık sorunlarına yol açması sebebi ile sülfite yerine doğal antimikrobiyal ve antioksidan bileşik olarak karvakrol ve yeşil çayın kullanıldığı bir çalışmada lipit oksidasyonu TBA testi ile belirlenmiştir. Karvakrol 300 ppm konsantrasyonda bile lipit oksidasyonunu önlerken, konsantrasyona bağlı artan bir aktivite sergilemiştir. Sülfitten daha etkili olduğu ve antioksidan olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Belles et al., 2019).

Tchuenchieu et al. (2018), meyve sularına (portakal, ananas ve karpuz suları), genel pastörizasyon (>70°C) yerine doğal fenolik bileşik olan karvakrol ilavesi ile hafif ısıl işlem (50-70°C) uygulamışlardır. Karvakrol ilavesinin meyve sularının renklerini, antioksidan kapasitelerini, C vitamini içeriklerini daha iyi koruduğunu, toplam fenolik içeriğini de artırdığını belirtmişlerdir.

Altan et al. (2018), aktif gıda ambalajlamasında kullanılmak üzere, elektrospinleme kullanarak üç farklı konsantrasyonda (%5, 10 ve 20) karvakrol içeren zein ve polilaktikasitten (PLA) kompozit fibröz filmler geliştirmişlerdir. DPPH antioksidan aktivite testinin kullanıldığı çalışmada hem zein hem de PLA liflerinin DPPH süpürme aktivitesinin, karvakrol içeriği arttıkça arttığı gösterilmiştir.

Karvakrol içeren (%81.8) *Thymus capitatus* yapraklarından elde edilen uçucu yağın DPPH testi sonuçlarına EC<sub>50</sub> değeri 1.03 µg/mL; yapay antioksidan olan BHT için ise 328 µg/mL olarak bulunmuştur. Uçucu yağın, antioksidan aktivitesi yüksek olan karvakrol bakımından zengin olması sebebi ile düşük EC<sub>50</sub> değeri gösterdiği ve işlenmiş gıdaların raf ömrünü uzatmada antioksidan kaynağı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Marin et al., 2018).

Aeschbach et al. (1994), timol, karvakrol ve 6-gingerolün antioksidan özelliğe sahip olduğunu ve sentetik antioksidanlara alternatif olabileceklerini bildirmişlerdir.

Tepe et al. (2005), timol ve karvakrolün hem DPPH, hem de β- karoten/linoleik asit test sistemlerinde güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Katkı maddesi olarak eşit miktarda timol ve karvakrol ilave edilen yemlerin broilerlerde et performansını artırdığı, antioksidan enzim aktivitelerini artırdığı, lipit oksidasyonunu geciktirdiği, sindirim enzimi aktivitelerini artırdığı, ortaya koyulmuştur (Hashemipour et al., 2013).

Karvakrol ile hazırlanan kitosan filmlerin, DPPH testi ve trolox eşdeğeri antioksidan kapasite tayini sonucunda, kontrol kitosan filmlere göre yüksek antioksidan kapasiteye sahip oldukları görülerek, gıda ürünlerini korumak için aktif paketlenmede kullanılabilecekleri belirtilmiştir (López et al., 2013).

Kavoosi et al. (2013b), karvakrol içeren jelatin filmlerin (antioksidan madde ile zenginleştirilmiş biyobozunur film) mükemmel antioksidan aktivite sergilediklerini ifade etmişlerdir.

Guimarães et al. (2010), karvakrolün, TRAP/TAR (Toplam radikal yakalama antioksidan parametresi) testine göre güçlü bir antioksidan potansiyeline sahip olduğunu; ayrıca nitrik okside karşı temizleyici aktivite sunduğunu ve in vitro olarak lipit peroksidasyonunu önlediğini belirtmişlerdir.

Safaei-Ghomi et al. (2009), *Thymus caramanicus*' un uçucu yağının %85.9 karvakrol, %3.3 timol bileşimine sahip olduğunu; radikal temizleme aktivitesinin DPPH testinde (EC<sub>50</sub> = 43.0 µg/mL) BHT'den (BHT, IC<sub>50</sub> = 19.7 g/mL) yüksek,

β-karoten/linoleik asit testinde (%84.4) ise BHT (%93.3)'den daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Gavaric et al. (2015), kekik ve güvey otu uçucu yağları ile karvakrol ve timolün antibakteriyel ve antioksidan özelliklerini araştırmışlardır. Çalışılan tüm örneklerin güçlü antioksidan ve antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları; sinerji testinde de her iki kombinasyonun (kekik/güvey otu uçucu yağları ve timol/karvakrol) daha etkili olduğu bulunmuştur.

Yuan et al. (2015), kitosan bazlı aktif filmlere karvakrol, nar kabuğu ekstresi ve karvakrol + narkabuğu ekstresinin katılması ile toplam fenol içeriği ve antioksidan aktivitesinin önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir.

Horuz and Maskan (2015), mısır ve palm yağı üzerinde bitki bazlı dört aktif bileşenin etkisini araştırmışlardır. Karvakrolün her iki yağın indüksiyon sürelerini önemli ölçüde arttırdığını bildirmişlerdir. Karvakrolün etkinliğini doğrulamak için sadece mısır yağı ile yapılan gerçek bir kızartma deneyinde serbest yağ asidi (%), peroksit değeri (meq/kg), *p*-anisidin ve toplam polar miktarları (%) belirlenmiştir. Karvakrolün yağların kızartma sıcaklıklarında korunması için BHT'ye alternatif olabileceği öne sürülmüştür.

Homayouni et al. (2017), karvakrolün manyok kökünden çıkarılan tapyoka nişastasına eklenmesi ile nişasta dispersiyonlarının antioksidan aktivitesinde önemli ölçüde artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Aristatile et al. (2015), karvakrolün hidrojen verme kabiliyetinden dolayı belirgin serbest radikal temizleme aktivitesi gösterdiğini; güçlü bir süperoksit anyon temizleyicisi olduğunu, ayrıca belirgin DPPH ve ABTS radikal süpürme aktivitesi gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle, karvakrolün serbest bir radikal inhibitörü ve ayrıca serbest radikallerle reaksiyona giren primer bir antioksidan olduğunu belirtmişlerdir.

Lucera et al. (2009), hava ve modifiye edilmiş atmosferde paketlenmiş kanatlı eti preparatlarında timol ve karvakrolün sekonder oksidasyon ürünleri olan malonaldehit (MDA) değerini 2 mg kg<sup>-1</sup> altında tutarak oksidasyon sürecini geciktirdiğini gözlemlemişlerdir.

İnanç and Maskan (2014), tekrarlanan kızartma işlemi sırasında karvakrol kullanımının, palm yağının oksidatif stabilitesini önemli ölçüde geliştirdiğini ortaya koymuşlardır. Kızartma yağında kullanılan karvakrolün, BHT ve kontrol yağıyla karşılaştırıldığında konjuge dien ve trien oluşum hızını yavaşlattığını belirtmişlerdir.

## SONUÇ

Yapılan çalışmalar timol, timokinon ve karvakrolün uygulanan farklı antioksidan aktivite testlerinde yüksek antioksidan aktivite

sergilediklerini göstermiştir. Gıdalarda ve yemlerde lipit oksidasyonunu önleyen doğal antioksidan kaynağı olarak kullanılacakları, özellikle kızartma yağlarında BHT gibi sentetik antioksidana kıyasla etkili sonuç verdikleri, toksisitesinin düşük olması sebebi ile sentetik antioksidanlara alternatif olarak kullanılacakları, ürünlerin raf ömürlerini artıracakları yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Timol, timokinon ve karvakrolün termal oksidasyon sırasında daha kararlı kalabildikleri, gıdaların renk, tat, koku gibi kalite özelliklerini ve vitamin gibi besin içeriklerini daha iyi koruyabildikleri, gıda ambalajlamasında antioksidan özellik kazandıran ajan olarak katılabilecekleri de belirtilmiştir. Yem katkıları olarak kullanıldıklarında ürün performansını ve antioksidan enzim aktivitelerini artırdıkları, lipit oksidasyonunu geciktirdikleri öne sürülmüştür. Timol/karvakrol kombinasyonunun, fenoliklerin bireysel kullanımlarından daha etkili sonuç verdiği bulguları, bioaktif bileşenler hakkında sinerjistik kullanımları kapsayan daha çok çalışma yapılabileceğini göstermiştir. Timol, timokinon ve karvakrolün oksidatif stresi baskılayan, lipit oksidasyonunun olumsuz etkilerini azaltan, serbest radikalleri temizleyen primer antioksidan olarak etki gösterdikleri de araştırmalarda yer almaktadır.

#### TEŞEKKÜR

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine 2018.09.04.1288 numaralı projedeki desteklerinden dolayı teşekkürlerimizi sunarız.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

#### Yazar Katkıları

ŞY ve ST literatür taramasını yaparak derlemeyi hazırlamışlardır. Tüm yazarlar makalenin son halini okumuş ve onaylamıştır.

#### KAYNAKLAR

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

Ahmad, S., Beg, Z.H., 2013. Hypolipidemic and antioxidant activities of thymoquinone and limonene in atherogenic suspension fed rats. *Food Chemistry*, 138 (2-3): 1116-1124.

Ahmad, S., Beg, Z.H., 2016. Evaluation of therapeutic effect of omega-6 linoleic acid and thymoquinone enriched extracts from *Nigella Sativa* oil in the mitigation of lipidemic

oxidative stress in rats. *Nutrition*, 32 (6): 649-655.

Ali, B.H., Blunden, G., 2003. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research: An international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives*, 17 (4): 299-305.

Al-Malki, A.L., 2010. Antioxidant properties of thymol and butylated hydroxytoluene in carbon tetrachloride-induced mice liver injury. *Journal of King Abdulaziz University*, 22 (1): 239.

Altan, A., Aytac, Z., Uyar, T., 2018. Carvacrol loaded electrospun fibrous films from zein and poly (lactic acid) for active food packaging. *Food Hydrocolloids*, 81: 48-59.

Amin, B., Hosseinzadeh, H., 2016. Black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: An overview on the analgesic and anti-inflammatory effects. *Planta Medica*, 82 (1-2): 8-16.

Aristatile, B., Al-Numair, K.S., Al-Assaf, A.H., Veeramani, C., Pugalendi, K.V., 2015. 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*, 29 (11): 497-507.

Badary, O.A., Taha, R.A., Gamal El-Din, A.M., Abdel-Wahab, M.H., 2003. Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug and Chemical Toxicology*, 26 (2): 87-98.

Bayaz, M., 2014. Esansiyel yağlar: antimikrobiyal, antioksidan ve antitumörjenik aktiviteleri. *Akademik Gıda*, 12: 45-53.

Benkaci-Ali, F., Baaliouamer, A., Meklati, B.Y., Chemat, F., 2007. Chemical composition of seed essential oils from Algerian *Nigella sativa* extracted by microwave and hydrodistillation. *Flavour and Fragrance Journal*, 22 (2): 148-153.

Bellés, M., Alonso, V., Roncalés, P., Beltrán, J.A., 2019. Sulfite-free lamb burger meat: Antimicrobial and antioxidant properties of green tea and carvacrol. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99 (1): 464-472.

Beydilli, H., Yilmaz, N., Cetin, E.S., Topal, Y., Topal, H., Sozen, H., Cigerci, I.H., 2015. The effects of thymoquinone on nitric oxide and superoxide dismutase levels in a rat model of diazinon-induced brain damage. *Studies on Ethno-Medicine*, 9 (2): 191-195.

Bourgou, S., Pichette, A., Marzouk, B., Legault, J., 2010. Bioactivities of black cumin essential oil and its main terpenes from Tunisia. *South African Journal of Botany*, 76: 210-216.

- Burits, M., Bucar, F., 2000. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy Research*, 14 (5): 323-328.
- Çetinkaya, A., 2011. Timol, karvakrol, eugenol ve alfa terpineolun soğukta depolanan vakum paketlenmiş hamsi filetoları üzerine etkilerinin incelenmesi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Adana, 114 s.
- Çoban, Ö.E., Patr, B., 2010. Antioksidan etkili bazı bitki ve baharatların gıdalarda kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5: 7-19.
- Dairi, N., Ferfera-Harrar, H., Ramos, M., Garrigós, M.C., 2019. Cellulose acetate/agnps-organoclay and/or thymol nano-biocomposite films with combined antimicrobial/antioxidant properties for active food packaging use. *International Journal of Biological Macromolecules*, 121: 508-523.
- Deighton, N., Glidewell, S.M., Deans, S.G., Goodman, B.A., 1993. Identification by EPR spectroscopy of carvacrol and thymol as the major sources of free radicals in the oxidation of plant essential oils. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 63 (2): 221-225.
- Esmaceli, A., Khodadadi, A., 2012. Antioxidant activity of a solution of thymol in ethanol. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 14 (7): 14-18.
- Gavaric, N., Mozina, S.S., Kladar, N., Bozin, B., 2015. Chemical profile, antioxidant and antibacterial activity of thyme and oregano essential oils, thymol and carvacrol and their possible synergism. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 18 (4): 1013-1021.
- Guimarães, A.G., Oliveira, G.F., Melo, M.S., Cavalcanti, S.C., Antonioli, A.R., Bonjardim, L.R., Araújo, A.A., 2010. Bioassay-guided evaluation of antioxidant and antinociceptive activities of carvacrol. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107 (6): 949-957.
- Gursul, S., Karabulut, I., Durmaz, G., 2019. Antioxidant efficacy of thymol and carvacrol in microencapsulated walnut oil triacylglycerols. *Food Chemistry*, 278: 805-810.
- Güzelsoy, P., Aydın, S., Başaran, N., 2018. Çörekotunun (*Nigella sativa* L.) aktif bileşeni timokinonun insan sağlığı üzerine olası etkileri. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 7 (2): 118-135.
- Hashemipour, H., Kermanshahi, H., Golian, A., Veldkamp, T., 2013. Effect of thymol and carvacrol feed supplementation on performance, antioxidant enzyme activities, fatty acid composition, digestive enzyme activities, and immune response in broiler chickens. *Poultry Science*, 92 (8): 2059-2069.
- Homayouni, H., Kavooosi, G., Nassiri, S.M., 2017. Physicochemical, antioxidant and antibacterial properties of dispersion made from tapioca and gelatinized tapioca starch incorporated with carvacrol. *LWT-Food Science and Technology*, 77: 503-509.
- Horuz, T.İ., Maskan, M., 2015. Effect of the phytochemicals curcumin, cinnamaldehyde, thymol and carvacrol on the oxidative stability of corn and palm oils at frying temperatures. *Journal of Food Science and Technology*, 52 (12): 8041-8049.
- Hosseinzadeh, H., Parvardeh, S., Asl, M.N., Sadeghnia, H.R., Ziaee, T., 2007. Effect of thymoquinone and *Nigella sativa* seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia-reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine*, 14 (9): 621-627.
- Inanc, T., Maskan, M., 2014. Effect of carvacrol on the oxidative stability of palm oil during frying. *Grasas y Aceites*, 65 (4): e042.
- Janabi, A.H.W., Kamboh, A.A., Saeed, M., Xiaoyu, L., BiBi, J., Majeed, F., Alagawany, M., 2020. Flavonoid-rich foods (FRF): A promising nutraceutical approach against lifespan-shortening diseases. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23 (2): 140.
- Jiang, Z.S., Pu, Z.C., Hao, Z.H., 2015. Carvacrol protects against spinal cord injury in rats via suppressing oxidative stress and the endothelial nitric oxide synthase pathway. *Molecular Medicine Reports*, 12 (4): 5349-5354.
- Jukic, M., Politeo, O., Maksimovic, M., Milos, M., Milos, M., 2007. In vitro acetylcholinesterase inhibitory properties of thymol, carvacrol and their derivatives thymoquinone and thymohydroquinone. *Phytotherapy Research*, 21 (3): 259-261.
- Karakaya, S., El, S.N., 1997. Flavonoidler ve sağlık. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 26 (2): 54-60.
- Kavooosi, G., Dadfar, S.M.M., Purfard, A.M., 2013a. Mechanical, physical, antioxidant, and antimicrobial properties of gelatin films incorporated with thymol for potential use as nano wound dressing. *Journal of Food Science*, 78 (2): e244-e250.
- Kavooosi, G., Dadfar, S.M.M., Mohammadi Purfard, A., Mehrabi, R., 2013b. Antioxidant and antibacterial properties of gelatin films incorporated with carvacrol. *Journal of Food Safety*, 33 (4): 423-432.
- Kaya, Ü., 2009. İznik'te yetiştirilen Gemlik zeytininin ve yağının bazı fiziksel, kimyasal ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Adana, 71 s.



- Khan, I., Bahuguna, A., Kumar, P., Bajpai, V.K., Kang, S.C., 2017. Antimicrobial potential of carvacrol against uropathogenic *Escherichia coli* via membrane disruption, depolarization, and reactive oxygen species generation. *Frontiers in Microbiology*, 8: 2421.
- Kiralan, M., Bayrak, A., 2005. Bitkisel yağların stabilizasyonunda doğal antioksidanların rolü. *Gıda/The Journal of Food*, 30: 247-254.
- Kiralan, M., 2014. Changes in volatile compounds of black cumin (*Nigella sativa* L.) seed oil during thermal oxidation. *International Journal of Food Properties*, 17: 1482-1489.
- Kiralan, M., Özdemir, N., Özkan, G., Bayrak, A., Ramadan, M.F., 2017. Blends of cold pressed black cumin oil and sunflower oil with improved stability: A study based on changes in the levels of volatiles, tocopherols and thymoquinone during accelerated oxidation conditions. *Journal of Food Biochemistry*, 41: e12272, 1-10.
- Koca, N., Karadeniz, F., 2005. Gıdalardaki doğal antioksidan bileşikler. *Gıda*, 30 (4): 229-236.
- Kolaç, T., Gürbüz, P., Yetiş, G., 2017. Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, 5 (1): 26-42.
- Lorenzo, J.M., Mousavi Khaneghah, A., Gavahian, M., Marszałek, K., Eş, I., Munekata, P.E., Barba, F.J., 2019. Understanding the potential benefits of thyme and its derived products for food industry and consumer health: From extraction of value-added compounds to the evaluation of bioaccessibility, bioavailability, anti-inflammatory, and antimicrobial activities. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59 (18): 2879-2895.
- Lucera, A., Mastromatteo, M., Sinigaglia, M., Corbo, M.R., 2009. Combined effects of thymol, carvacrol and grapefruit seed extract on lipid oxidation and colour stability of poultry meat preparations. *International Journal of Food Science & Technology*, 44 (11): 2256-2267.
- López-Mata, M.A., Ruiz-Cruz, S., Silva-Beltrán, N.P., Ornelas-Paz, J.D.J., Zamudio-Flores, P.B., Burrueal-Ibarra, S.E., 2013. Physicochemical, antimicrobial and antioxidant properties of chitosan films incorporated with carvacrol. *Molecules*, 18 (11): 13735-13753.
- Luna, A., Labaque, M.C., Zygadlo, J.A., Marin, R.H., 2010. Effects of thymol and carvacrol feed supplementation on lipid oxidation in broiler meat. *Poultry Science*, 89 (2): 366-370.
- Luna, A., Labaque, M.C., Fernandez, M.E., Zygadlo, J.A., Marin, R.H., 2018. Effects of feeding thymol and isoeugenol on plasma triglycerides and cholesterol levels in Japanese quail. *JAPS: Journal of Animal & Plant Sciences*, 28 (1): 56-62.
- Mansour, M.A., Nagi, M.N., El-Khatib, A.S., Al-Bekairi, A.M., 2002. Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and DT-diaphorase in different tissues of mice: A possible mechanism of action. *Cell Biochemistry and Function*, 20 (2): 143-151.
- Marin, M., Novakovic, M., Vuckovic, I., Tešević, V., Kolarevic, S., Vukovic-Gacic, B., 2018. Wild *Thymus capitatus* Hoff. Et Link. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 21 (2): 388-399.
- Marinelli, L., Di Stefano, A., Cacciato, I., 2018. Carvacrol and its derivatives as antibacterial agents. *Phytochemistry Reviews*, 17 (4): 903-921.
- Mastelić, J., Jerković, I., Blažević, I., Poljak-Blaži, M., Borović, S., Ivančić-Baće, I., Smrečki, V., Žarković, N., Brčić-Kostić, K., Vikić-Topić, D., Müller, N., 2008. Comparative study on the antioxidant and biological activities of carvacrol, thymol, and eugenol derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56 (11): 3989-3996.
- Memar, M.Y., Raei, P., Alizadeh, N., Aghdam, M.A., Kafil, H.S., 2017. Carvacrol and thymol: Strong antimicrobial agents against resistant isolates. *Reviews in Medical Microbiology*, 28 (2): 63-68.
- Meral, R., Doğan, İ.S., Kanberoğlu, G.S., 2012. Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2 (2): 45-50.
- Milovanovic, S., Stamenic, M., Markovic, D., Radetic, M., Zizovic, I., 2013. Solubility of thymol in supercritical carbon dioxide and its impregnation on cotton gauze. *The Journal of Supercritical Fluids*, 84: 173-181.
- Mouwakeh, A., Kincses, A., Nové, M., Mosolygó, T., Mohácsi-Farkas, C., Kiskó, G., Spengler, G., 2019. *Nigella sativa* essential oil and its bioactive compounds as resistance modifiers against *Staphylococcus aureus*. *Phytotherapy Research*, 33 (4): 1010-1018.
- Nagi, M.N., Mansour, M.A., 2000. Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: a possible mechanism of protection. *Pharmacological Research*, 41 (3): 283-289.
- Nagoor Meeran, M.F., Stanely Mainzen Prince, P., 2012. Protective effects of thymol on altered plasma lipid peroxidation and nonenzymic antioxidants in isoproterenol-induced myocardial infarcted rats. *Journal of*

- Biochemical and Molecular Toxicology, 26 (9): 368-373.
- Nagoor Meeran, M.F., Javed, H., Al Taei, H., Azimullah, S., Ojha, S.K., 2017. Pharmacological properties and molecular mechanisms of thymol: Prospects for its therapeutic potential and pharmaceutical development. *Frontiers in pharmacology*, 8: 380.
- Najafloo, R., Behyari, M., Imani, R., Nour, S., 2020. A mini-review of Thymol incorporated materials: Applications in antibacterial wound dressing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60: 101904.
- Nostro, A., Papalia, T., 2012. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future perspectives. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, 7 (1): 28-35.
- Quiroga, P.R., Asensio, C.M., Nepote, V., 2015. Antioxidant effects of the monoterpenes carvacrol, thymol and sabinene hydrate on chemical and sensory stability of roasted sunflower seeds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95 (3): 471-479.
- Ramos, M., Jiménez, A., Peltzer, M., Garrigós, M.C., 2014a. Development of novel nanobiocomposite antioxidant films based on poly (lactic acid) and thymol for active packaging. *Food Chemistry*, 162: 149-155.
- Ramos, M., Beltrán, A., Peltzer, M., Valente, A.J., del Carmen Garrigós, M., 2014b. Release and antioxidant activity of carvacrol and thymol from polypropylene active packaging films. *LWT-Food Science and Technology*, 58 (2): 470-477.
- Safaei-Ghomi, J., Ebrahimabadi, A.H., Djafari-Bidgoli, Z., Batooli, H., 2009. GC/MS analysis and in vitro antioxidant activity of essential oil and methanol extracts of *Thymus caramanicus* *Jalal* and its main constituent carvacrol. *Food Chemistry*, 115 (4): 1524-1528.
- Salehi, B., Mishra, A.P., Shukla, I., Sharifi-Rad, M., Contreras, M.D.M., Segura-Carretero, A., Sharifi-Rad, J., 2018. Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytotherapy Research*, 32 (9): 1688-1706.
- Sharifi-Rad, M., Varoni, E.M., Iriti, M., Martorell, M., Setzer, W.N., del Mar Contreras, M., Sharifi-Rad, J., 2018. Carvacrol and human health: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 32 (9): 1675-1687.
- Söylemezoğlu, G., 2003. Üzümde fenolik bileşikler. *Gıda*, 28 (3): 277-285.
- Stanojevic, L.P., Marjanovic-Balaban, Z.R., Kalaba, V.D., Stanojevic, J.S., Cvetkovic, D.J., Cakic, M.D., 2017. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of basil (*Ocimum basilicum* L.) essential oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 20 (6): 1557-1569.
- Stanojević, L.P., Stanojević, J.S., Cvetković, D.J., Ilić, D.P., 2018. Antioxidant activity of oregano essential oil (*Origanum vulgare* L.). *Biologica Nyssana*, 7 (2): 131-139.
- Su, G., Zhou, X., Wang, Y., Chen, D., Chen, G., Li, Y., He, J., 2018. Effects of plant essential oil supplementation on growth performance, immune function and antioxidant activities in weaned pigs. *Lipids in Health and Disease*, 17 (1): 139.
- Taborsky, J., Kunt, M., Kloucek, P., Lachman, J., Zeleny, V., Kokoska, L., 2012. Identification of potential sources of thymoquinone and related compounds in Asteraceae, Cupressaceae, Lamiaceae, and Ranunculaceae families. *Central European Journal of Chemistry*, 10: 1899-1906.
- Tohidi, B., Rahimmalek, M., Arzani, A., 2017. Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of *Thymus* species collected from different regions of Iran. *Food Chemistry*, 220: 153-161.
- Tchuenchieu, A., Essia Ngang, J.J., Servais, M., Dermience, M., Sado Kamdem, S., Etoa, F. X., Sindic, M., 2018. Effect of low thermal pasteurization in combination with carvacrol on color, antioxidant capacity, phenolic and vitamin c contents of fruit juices. *Food Science & Nutrition*, 6 (4): 736-746.
- Tepe, B., Sokmen, M., Akpulat, H.A., Daferera, D., Polissiou, M., Sokmen, A., 2005. Antioxidative activity of the essential oils of *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus* and *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *rosulans*. *Journal of Food Engineering*, 66: 447-454.
- Turhan, S., Üstün, N.Ş., 2006. Doğal antioksidanlar ve gıdalarda kullanımı. *Türkiye 9. Gıda Kongresi*, 24-26 Mayıs 2006, Bolu, s: 273-276.
- Ündeğer, Ü., Başaran, A., Degen, G.H., Başaran, N., 2009. Antioxidant activities of major thyme ingredients and lack of (oxidative) DNA damage in V79 Chinese hamster lung fibroblast cells at low levels of carvacrol and thymol. *Food and Chemical Toxicology*, 47 (8): 2037-2043.
- Yanishlieva, N.V., Marinova, E.M., Gordon, M.H., Raneva, V.G., 1999. Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. *Food Chemistry*, 64 (1): 59-66.
- Yılmaz, D.Ç., 2010. Flavonoidlerin ve metal komplekslerinin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemiyle yan yana

- belirlenmesi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 92 s.
- Youssefi, M.R., Tabari, M.A., Esfandiari, A., Kazemi, S., Moghadamnia, A.A., Sut, S., Maggi, F., 2019. Efficacy of two monoterpenoids, carvacrol and thymol, and their combinations against eggs and larvae of the west Nile vector *Culex pipiens*. *Molecules*, 24 (10): 1867.
- Yuan, G., Lv, H., Yang, B., Chen, X., Sun, H., 2015. Physical properties, antioxidant and antimicrobial activity of chitosan films containing carvacrol and pomegranate peel extract. *Molecules*, 20 (6): 11034-11045.
- Zhu, P., Chen, Y., Fang, J., Wang, Z., Xie, C., Hou, B., Xu, F., 2016. Solubility and solution thermodynamics of thymol in six pure organic solvents. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 92: 198-206.