



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**KEKİK ADI İLE BİLİNEREN BAZI BİTKİLERİN
UÇUCU YAĞLARININ EMÜLSİYONLARDA
MİKROBİYAL KORUYUCU ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Duygu BADEMCİ ÖNCÜL

Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

İzmir
2022

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**KEKİK ADI İLE BİLİNEN BAZI BİTKİLERİN
UÇUCU YAĞLARININ EMÜLSİYONLARDA
MİKROBİYAL KORUYUCU ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Duygu BADEMCİ ÖNCÜL

Danışman
Prof. Dr. Şüra BAYKAN ÖZTÜRK
Prof. Dr. Evren HOMAN GÖKÇE

Farmasötik Botanik Anabilim Dalı
Farmasötik Botanik Tezli Yüksek Lisans Programı

İzmir
2022

Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

(Adı Soyadı) Duygu BADEMCI ÖNCÜL

Başkan : Prof. Dr. Şura BAYKAN ÖZTÜRK

(Danışman)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Serdar DEMİR

Üye : Dr. Öğr. Üyesi İsmail ÖZTÜRK



Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih: 06.01.2022

Önsöz

İnsanlar görünüşlerinde değişiklik yapmak için binlerce yıldır kozmetikleri kullanmışlardır. Kozmetik ürünlerin kontaminasyonu insan sağlığı için riskler barındırmaktadır. Bunu önlemek için sentetik koruyucular kullanılmaktadır. İnsanların doğal içeriklere yönelmesi ile birlikte günümüz kozmetik ürünlerinde kullanılan sentetik koruyuculara alternatif araştırılması yoluna gidilmiştir. Birçok çalışma ile antimikrobiyal özellikleri gösterilmiş uçucu yağlar bu konuda güçlü bir alternatif oluşturmaktadır. Uçucu yağlar eski çağlardan beri parfümeride, ilaç, kozmetik ve gıda endüstrisinde aroma , koku verici ve tedavi edici olarak kullanılmaktadır.

Kozmetiklerde uçucu yağların koruyucu olarak kullanımı ile ilgili çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, Ege Bölgesi'nde yayılış gösteren ve "kekik" adı ile bilinen dört cinse ait bitki türünün karşılaştırmalı challenge testiyle koruyucu özelliklerinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Lisansüstü eğitimimin uzun süren zorlu aşamalarında iken öğrenmenin bu zorlanma aşamalarında gerçekleştiğini farkettiğim bu süreçte; çalışmamın konusunun belirlenmesinde ve hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgisini ve zamanını benden esirgemeyerek bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Şura Baykan Öztürk'e minnettarım.

İzmir, 16.12.2022

Duygu BADEMCİ ÖNCÜL

Özet

Kekik Adı ile Bilinen Bazı Bitkilerin Uçucu Yağlarının Emülsiyonlarda

Mikrobiyal Koruyucu Özelliklerinin Araştırılması

Günümüzde doğal ürünlere olan ilginin artması, kozmetik ürünler içerisinde de potansiyel antimikrobiyal doğal kökenli materyaller araştırmalarına ivme kazandırmıştır. Uçucu yağ içeren bitkiler, iyileştirici özellikleri ve hoş kokuları nedeniyle eski çağlardan beri ilaç, gıda, parfümeri ve kozmetikte kullanılmıştır. Bu bitkilerin içerdiği uçucu yağlar, antimikrobiyal özellikleri nedeniyle kozmetiklerde, sentetik koruyucuların kullanımını azaltmaya veya ortadan kaldırmaya imkan vermektedir. Bu çalışmada, Lamiaceae familyasının üyeleri olan, Ege Bölgesinde yayılış gösteren ve Türkiye’de “kekik” adıyla bilinen *Thymbra*, *Origanum* ve *Satureja* cinslerine ait *Thymbra spicata* L., *Origanum onites* L., *Satureja thymbra* L. ve *Satureja cuneifolia* L. türlerine ait uçucu yağların antimikrobiyal etkinliklerinin saptanması ve su bazlı emülsiyon sisteminde antimikrobiyal koruyuculuklarının araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesi, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ölçümü ile değerlendirilmiştir. Dört mikroorganizma grubu ile yapılan mikrodilüsyon testlerinde, *Candida albicans* üzerinde başta *T. spicata* olmak üzere *S. thymbra* ve *S. cuneifolia* uçucu yağları etkinlik göstermiştir. *O. onites*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* üzerinde yüksek aktivite gösterirken, *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi yine *T. spicata* göstermiştir.

Antimikrobiyal aktivitesi araştırılan uçucu yağlar, kozmetik preparatlarda doğal koruyucu olarak kullanılabilme potansiyellerinin incelenmesi için, hazırlanan emülsiyon bazında challenge testine (antimikrobiyal korunmanın etkinliği testi/tarama zorlama testi) tabi tutulmuştur. Çalışmamızda, %2 konsantrasyonundaki uçucu yağ içeren formülasyonların; *P. aeruginosa* dışında, test edilen tüm mikroorganizma suşlarının büyümesini engellediği görülmüştür. *O. onites* uçucu yağı içeren emülsiyon *C. albicans* ve *A. brasiliensis*’e karşı dikkate değer koruyucu aktivite göstermiştir. *S. thymbra*, *T. spicata* ve *O. onites* uçucu yağı *S. aureus* suşlarında parabenle aynı oranda ve yüksek koruyuculuk göstermiştir. *O. onites* uçucu yağı pozitif kontrole göre daha

hızlı inhibisyon sağlarken, *O. onites* ve *S. cuneifolia* uçucu yağlarının *E. coli* suşlarında pozitif kontrole göre daha yüksek koruyucu etki sağladığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler; Tıbbi bitki, kekik, uçucu yağ, antimikrobiyal, kozmetik, koruyucu



Abstract

Investigation of Microbial Preservative Properties of Essential Oils of Certain Types of Thyme in Emulsions

The recent growing interest in natural products has accelerated the research of potential antimicrobial natural origin materials in cosmetic products. Plants containing essential oils have been used in medicine, food, perfumes and cosmetics since ancient times due to their therapeutic properties and pleasant fragrance. The essential oils contained in these plants can make it possible to reduce or eliminate the use of synthetic preservatives in cosmetics due to their antimicrobial properties. In this study, antimicrobial essential oils of *Thymbra spicata* L., *Origanum onites* L., *Satureja thymbra* L. and *Satureja cuneifolia* L. species belonging to *Thymbra*, *Origanum* and *Satureja* genera, which are members of *Lamiaceae* family, were investigated. These plants known as ‘Thyme’ in Turkey are found largely throughout the Aegean Region. This study aims to test their effectiveness and investigate their antimicrobial protection in water-based emulsion system.

In our study, the antimicrobial activity of essential oils was evaluated with the minimum inhibitor concentration (MIC) measurement. In microdilution tests performed with four groups of microorganisms, essential oils of *S. thymbra* and *S. cuneifolia*, especially *T. spicata*, showed activity on *Candida albicans*. While *O. onites* showed high activity on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, *T. spicata* again showed the highest antimicrobial activity on *Pseudomonas aeruginosa*.

Essential oils, whose antimicrobial activity was investigated, were subjected to the challenge test on the basis of the prepared emulsion to examine their potential to be used as a natural preservative in cosmetic preparations. In our study, formulations containing 2% concentration of essential oil; it was found to inhibit the growth of all strains of microorganisms tested, with the exception of *P. aeruginosa*. The emulsion containing *O. onites* essential oil showed remarkable preservative effect against *C. albicans* and *A. brasiliensis*. *S. thymbra*, *T. spicata* and *O. onites* essential oil showed a high preservative effect at the same rate as paraben in *S. aureus* strains. While *O. onites* essential oil provided faster inhibition compared to the positive control, it was observed that *O. onites* and *S. cuneifolia* essential oils provided higher protective efficacy in *E. coli* strains than the positive control.

Keywords; Medicinal plant, thyme, essential oil, antimicrobial, cosmetic, preservative



İçindekiler

Önsöz.....	II
Özet.....	III
Abstract.....	V
İçindekiler	VII
Tablolar Dizini.....	IX
Resimler Dizini	X
Şekiller Dizini	XI
Grafikler Dizini	XII
Kısaltma Listesi	XIII
1.Giriş	1
1.1. Araştırmanın Problemi.....	1
1.2. Araştırmanın Sorusu	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	2
1.4. Araştırmanın Varsayımları.....	3
1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları	3
1.6. Araştırmanın Amacı	3
2.Genel Bilgiler	4
2.1. Kozmetik	4
2.2. Kozmesötikler	5
2.3. Kozmetik Ürünlerde Kontaminasyon	6
2.4. Kozmetik Ürünlerde Kullanılan Koruyucular.....	8
2.5. Bitkilerin kozmetiklerde koruyucu olarak kullanımı.....	8
2.6. Uçucu Yağlar	13
2.7. <i>Lamiaceae</i> Familyası	14
2.8. Türkiye’de Kekik	15
2.8.1. <i>Origanum onites</i>	16
2.8.2. <i>Satureja thymbra</i>	18
2.8.3. <i>Satureja cuneifolia</i>	20
2.8.4. <i>Thymbra spicata</i>	22
3.Gereç ve Yöntem	24
3.1. Kullanılan Gereçler.....	24
3.1.1. Cihazlar	24

3.1.2. Kimyasal maddeler, çözücüler, besiyerleri ve sarf malzemeleri.....	24
3.2. Yöntem	24
3.2.1. Bitkisel materyal.....	24
3.2.2. Uçucu yağ eldesi	25
3.2.3. Uçucu yağ analizi (GC).....	27
3.2.4. Formülasyon hazırlanması.....	28
3.2.5. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi.....	30
3.2.6. Challenge testi	30
4.Bulgular.....	32
4.1. Uçucu yağ verimleri	32
4.2. Kimyasal Analizler.....	32
4.2.1. <i>O. onites</i> uçucu yağının kimyasal bileşimi	32
4.2.2. <i>S. thymbra</i> uçucu yağının kimyasal bileşimi	35
4.2.3. <i>S. cuneifolia</i> uçucu yağının kimyasal bileşimi	38
4.2.4. <i>T. spicata</i> uçucu yağının kimyasal bileşimi	41
4.3. Uçucu yağların antimikrobiyal aktivite test sonucu	43
4.4. Uçucu yağların challenge test sonuçları.....	43
Tartışma	50
Sonuç ve Öneriler	55
Kaynaklar	57
Ekler	70
Teşekkür	71
Özgeçmiş	72

Tablolar Dizini

Tablo 1: Farklı formülasyonlarda koruyucu olarak kullanımı araştırılan bitkiler	10
Tablo 2: Bitki türlerinin toplandığı lokaliteler ve toplanma zamanları	25
Tablo 3: Çalışmada kullanılan bitkilerin uçucu yağ verimleri	32
Tablo 4: <i>O. onites</i> uçucu yağının içerik analizi sonuçları	32
Tablo 5: <i>S. thymbra</i> L. uçucu yağının içerik analizi sonuçları	35
Tablo 6: <i>S. cuneifolia</i> L. uçucu yağının içerik analizi sonuçları	38
Tablo 7: <i>T. spicata</i> L. uçucu yağının içerik analizi sonuçları	41
Tablo 8: Uçucu yağların bakteri ve fungus suşları üzerindeki antimikrobiyal etkisi ve MİK değerleri	43
Tablo 9: <i>O. onites</i> uçucu yağının challenge test sonuçları	44
Tablo 10: <i>S. thymbra</i> uçucu yağının challenge test sonuçları	44
Tablo 11: <i>S. cuneifolia</i> uçucu yağının challenge test sonuçları	44
Tablo 12: <i>T. spicata</i> uçucu yağının challenge test sonuçları	45
Tablo 13: Uçucu yağların ve propil parabenin <i>S. aureus</i> 'a karşı challenge test sonuçları	45
Tablo 14: Uçucu yağların ve propil parabenin <i>E. coli</i> 'ye karşı challenge test sonuçları	46
Tablo 15: Uçucu yağların ve propil parabeninin <i>P. aeruginosa</i> 'ya karşı challenge test sonuçları	47
Tablo 16: Uçucu yağların ve propil parabeninin <i>C. albicans</i> 'a karşı challenge test sonuçları	48
Tablo 17: Uçucu yağların ve propil parabenin <i>A. brasiliensis</i> 'e karşı challenge test sonuçları	49

Resimler Dizini

Resim 1: <i>O. onites</i> genel görünüş	17
Resim 2: <i>S. thymbra</i> genel görünüş	18
Resim 3: <i>S. cuneifolia</i> genel görünüş	20
Resim 4: <i>T. spicata</i> genel görünüş	22
Resim 5: Hidrodistilasyon sonrası elde edilen uçucu yağlar	26
Resim 6: GC-MS Gaz Kromatografi cihazı	27
Resim 7: Mekanik karıştırıcıda emülsiyon hazırlanışı	29
Resim 8: Hazırlanan farklı krem formülasyonları	29



Şekiller Dizini

Şekil 1:Avrupa Farmakopesi'ne göre uçucu yağ eldesinde kullanılan hidrodistilasyon cihazı	26
Şekil 2: <i>O. onites</i> uçucu yağının GC-MS kromatogramı	34
Şekil 3 <i>S. thymbra</i> uçucu yağının GC-MS kromatogramı	37
Şekil 4: <i>S. cuneifolia</i> uçucu yağının GC-MS kromatogramı.....	40
Şekil 5: <i>T. spicata</i> uçucu yağının GC-MS kromatogramı.....	42



Grafikler Dizini

Grafik 1: <i>S. aureus</i> 'un zamana bağlı grafiği	45
Grafik 2: <i>E. coli</i> 'nin zamana bağlı azalma grafiği.....	46
Grafik 3: <i>P. aeruginosa</i> 'nın zamana bağlı azalma grafiği.....	47
Grafik 4: <i>C. albicans</i> 'ın zamana bağlı azalma grafiği	48
Grafik 5: <i>A. brasiliensis</i> 'in zamana bağlı azalma grafiği	49



Kısaltma Listesi

CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
MİK/MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
°C	: Santigrat derece
µg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
g	: Gram
lt	: Litre
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi

1.Giriş

1.1. Araştırmanın Problemi

İnsanlar görünümünde değişiklik yapmak ve güzelleşmek için her zaman kozmetikleri kullanmışlardır. Geçmişten günümüze insan hayatında önemli bir yer tutan kozmetikler, mikrobiyolojik olarak steril olması gerekmeyen ancak tüketici sağlığı açısından uygun kalitede olması gereken ürünlerdir (Birteksoz Tan & Tuysuz, 2013). Bu ürünlerde üretim ortamı, kullanılan ham maddeler -özellikle su-, üretim sonrası sağlıklı saklama koşulları ya da kullanıcı kaynaklı kontaminasyon görülebilmektedir. Bakteriyel kontaminasyon; faz ayrışması, renk bozulması, kötü koku salınımı yaratarak kozmetik ürünün fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmek suretiyle ciltte iritasyon, alerji ve enfeksiyona sebep olabilir (Dreger & Wielgus, 2013; Yorgancıoğlu & Bayramoğlu, 2013). Tüketici sağlığı göz önünde bulundurulduğunda yüksek kontaminasyon riski, kozmetik ürünlerde stabiliteyi sağlamak amaçlı koruyucu kullanımını zorunlu kılmaktadır. Koruyucular; üretim, depolama ve kullanım esnasındaki kontaminasyon kaynaklı mikroorganizma üremesini önler ve kontrol eder. Raf ömrü uzunluğu sağlayan ve yüksek antimikrobiyal etki gösteren parabenler, kozmetiklerde en yaygın olarak kullanılan sentetik koruyuculardır. Etkili bir koruyucu olarak avantajlarına rağmen, bazı araştırmalara göre parabenlerin güneş ışığına maruz kaldığında insan cildi üzerinde zararlı etkileri olabileceği *in vitro* deneylerle gösterilmiştir (Handa et al., 2006). Ciltten, gastrointestinal sistemden ve kandan hızlıca absorbe edilebilen parabenlerin düşük seviyede östrojenik özellikte oldukları gösterilmiş olup insan meme kanser hücre dokusunda yapılan çalışmalarda, tümörlü hücrelerde metabolize olmamış halde bulunan paraben seviyeleri gösterilmiş ve dokulardaki paraben ile memekanseri arasındaki bağlantı sorusu ortaya atılmıştır (Byford et al., 2002; Darbre et al., 2004; Lemini et al., 2003). Almanya'da 1995-2012 yılları arasında yürütülen bir çalışmada deneklerden 24 saat boyunca alınan idrar örneklerinde %79-99 oranında parabene rastlanmıştır (Moos, Angerer, Dierkes, Brüning, & Koch, 2016). Bu sebeplerle kimyasal koruyucuların güvenliği günümüzde çok sayıda tüketici tarafından sorgulanmakta ve sentetik koruyucu içermeyen doğal içerikli ürünlere olan ilgi yükseliş göstermektedir.

Bitkilerden elde edilen ekstraler ve uçucu yağlar, antimikrobiyal özellik gösteren doğal içerikli koruyucu olarak parabenlere güçlü bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Uçucu yağlar ve bitkisel ekstraların antimikrobiyal özellikleri yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (El-Shazly, Dorai, & Wink, 2002; Hammer, Carson, & Riley, 1999; Nostro et al., 2004; Özcan & Erkmen, 2001; Sartoratto et al., 2004). Genellikle sıvı-renksiz ve çok sayıda bileşiğin karışımından oluşan uçucu yağların kimyasal kompozisyonları oldukça zengindir. Bununla birlikte son yıllarda uçucu yağların çeşitli kozmetik formülasyonlarda zengin bileşiminin getirdiği antimikrobiyal özellikleriyle koruyucu olarak kullanımı öne çıkmıştır (Kunicka-Styczyńska, Sikora, & Kalemba, 2009; Maccioni, Anchisi, Sanna, Sardu, & Dessì, 2002; Muyima, Zulu, Bhengu, & Popplewell, 2002; Nostro et al., 2004; Zeragui, Hachem, Halla, & Kahloula, 2019). Uçucu yağ taşıyan bitkiler açısından zengin olan *Lamiaceae* familyasından, Ege Bölgesi'nde yayılış gösteren ve "Kekik" adıyla bilinen dört türe ait uçucu yağların antimikrobiyal aktivitelerinin tespit edilip challenge testlerine tabi tutulup karşılaştırmalı olarak koruyuculuklarının belirlenmesi, ileride kozmetik endüstrisinde doğal koruyucu olarak kullanılma potansiyellerinin ortaya konulması açısından önemlidir.

1.2. Araştırmanın Sorusu

Türkiye'de kekik adıyla bilinen *Thymbra spicata* L., *Origanum onites* L., *Satureja thymbra* L. ve *Satureja cuneifolia* L. türlerine ait uçucu yağların antimikrobiyal koruyuculuk potansiyelleri belirlenebilir mi? Bu uçucu yağların farklı emülsiyon sistemlerindeki antimikrobiyal koruyuculukları kanıtlanabilir mi? Kozmetik formülasyonlarda kullanılan sentetik koruyuculara alternatif olabilir mi?

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

T. spicata, *O. onites*, *S. thymbra* ve *S. cuneifolia* türlerine ait uçucu yağların antimikrobiyal koruyucu etkileri ve sentetik koruyuculara alternatif olma potansiyelleri belirlenebilir.

Araştırmanın Değişkenleri

1-Bağımsız değişkenler: Kekik türleri, toplanan lokaliteler ve toplama zamanı. Araştırma yöntemi, süresi ve bütçesi.

2-Bağımlı değişkenler: *T. spicata*, *O. onites*, *S. thymbra* ve *S. cuneifolia* türlerinden elde edilecek uçucu yağların kimyasal içerikleri ve verimleri. Antimikrobiyal koruyuculuk testleri sonucunda elde edilecek etkinlik değerleri.

1.4. Araştırmanın Varsayımları

T. spicata, *O. onites*, *S. thymbra* ve *S. cuneifolia*. türlerine ait uçucu yağların antimikrobiyal koruyucu etkileri belirlenebilir ve kozmetik formülasyonlarda sentetik koruyuculara alternatif olabilir.

1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

- Bitkilerin temin edilmesi
- Uçucu yağ verimlerinin düşük olması
- Uçucu yağların analiz ve formülasyonlar için yeterli miktarda olmaması
- Elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal koruyuculuklarının düşük olması

1.6. Araştırmanın Amacı

Tezin amacı; Ege Bölgesinde yayılış gösteren ve Türkiye’de kekik adıyla bilinen *T. spicata*., *O. onites*, *S. thymbra* ve *S. cuneifolia*. türlerine ait uçucu yağların antimikrobiyal etkinliklerinin saptanması ve su bazlı emülsiyon sisteminde antimikrobiyal koruyuculuklarının araştırılmasıdır.

2.Genel Bilgiler

2.1. Kozmetik

Sağlık Bakanlığı'nın 30.03.2005 tarihli ve 25771 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan 5324 sayılı Kozmetik Kanunu'na göre: Kozmetik ürün; insan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi dış kısımlarına; dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan madde ve preparatları tanımlanmaktadır. Aynı yönetmeliğe göre Kozmetik ürün bileşeni ise kozmetik ürünün yapısında kullanılan, parfüm ve aromatik bileşim dışında olan, sentetik veya doğal kaynaklı her tür kimyasal madde veya karışım tanımlanmaktadır. ("Kozmetik Yönetmeliği," 2005)

Bitkilerin kullanımı insanlık kadar eskidir. Benzer özelliklere sahip maddeleri sentezleme yöntemleri keşfedilmeden önce, bitkiler bir zamanlar tüm kozmetiklerin ana kaynağı ve temeli idi. İnsanlar çok eski çağlardan beri güzelleşmek, dış görünüşü değiştirmek amacıyla çeşitli mineral, bitkisel, hayvansal ve kimyasal ürünler kullanmışlardır. Mısırdaki yapılan arkeolojik kazılarda ortaya çıkarılan boya kaseleri, merhem kaplarının tarihleri M.Ö 4000 yılına kadar uzanmaktadır. Bu kaplarda ruhsal özlerinin doğaüstü güçlere sahip olduğuna inanılan, hoş kokulu bitkisel karışımlar hazırlandığı bilinmektedir. O dönemde deriye uygulanan kozmetik preparatların bileşimine giren bazı bitkiler arasında *Matricaria chamomilla* L., *Camellia sinensis* L., *Vitis vinifera* L., *Calendula officinalis* L., *Ricinus communis* L., *Atropa belladonna* L., *Thymus vulgaris* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Olea europea* L., *Ocimum* L. türleri, *Trifolium pretense* L., *Aloe vera* L. rahatlatıcı, nemlendirici, yumuşatıcı, koruyucu, temizleyici, koku verici olarak bulunmaktadır. (Aburjai & Natsheh, 2003; Kurucu, Demirel, 2006; Çomoğlu, 2012; González-Minero & Bravo-Díaz, 2019; Stallings & Lupo, 2009). Güzellik algısı farklı uygarlıklarda tarih boyunca kültürel ve dini geleneklerle de bağlantılı olarak zaman içerisinde değişen modalar şeklinde yaşanmıştır.

Kozmetikler hakkında yazılmış ilk bilimsel kitabın M.S II. yy da Galenus tarafından yazılan “Local Remedies” olduğu bilinmektedir. Galenus ilkel bir kold krem olan “ceratum refrigrans” formüle etmiştir. (Özer, 2015)

2.2. Kozmesötikler

Kozmesötik terimi ilk kez 1960’larda Raymond E. Reed tarafından ortaya atılmıştır ve ilaç ile kozmetik arası hibrit bir maddeyi ifade etmek için kullanılmıştır. Reed’e göre Kozmesötik bir maddenin harici uygulama, yararlı ve istenen bir etki meydana getirmesi, estetik özellikler taşıması ve kimyasal, fiziksel ve medikal standartlara sahip olması beklenir. Kozmesötiklerin herhangi bir regülasyonda yasal tanımı yoktur ancak genel olarak “istenilen kozmetik sonuca gösterdikleri fizyolojik etki ile ulaşan deri ve deriye bağlı oluşumların yapı ve fonksiyonlarını olumlu yönde etkileyen madde ve ürünler” olarak tanımlanmışlardır. Bugün bu tanım içerisine AHAlar, vitaminler, seramidler, peptitler, vitaminler, biyoteknolojik ürünler ve biyofaktörler ve bitkisel ürünler girmektedir. (Espinosa-Leal & Garcia-Lara, 2019; Tarımcı, 2006). Kozmesötik ürün bitkisel kaynaklar kullanılarak üretilmişse bu ürünlere “**fitokozmetik**” adı verilmektedir. (Demirezer, 2008)

Bitkiler içerdikleri metabolitler (fenolikler, polifenoller, terpenler, steroidler, karetenoitler vs gibi) nedeni ile antiaging, UV koruyucu, nemlendirici, hiperpigmentasyon önleyici gibi pek çok kozmetik uygulama alanında kullanılmaktadır (Charles Dorni, Amalraj, Gopi, Varma, & Anjana, 2017). Kozmetikte kullanım alanı genişliği bitkilerin antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, astrenjan, emoliyan gibi pek çok özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bir bitki içerisinde bulunan kimyasal bileşik grupları çeşitlilik gösterebildiği için etki profilleri de geniş olabilmektedir. Örneğin bir bitki ekstresi içerdiği flavonoid, fenolik yapılu bileşikler nedeni ile anti-aging ve UV koruyucu özellik gösterebilir. Ayrıca aynı bitkinin farklı kısımlarından da kozmetik anlamda farklı etkiler görülebilmesi mümkündür.

Kozmesötikler içerisinde bitkisel kaynaklı saf bileşikler veya bitkisel preparatlar bulunabilmektedir.

Bitkisel Drog Preparatı (Bitkisel Preparat) : Avrupa Farmakopesi ve GBTÜ (Geleneksel, Bitkisel Tıbbi Ürün) Yönetmeliği’ne göre, bitkisel drogların ekstraksiyon, distilasyon, sıkma, fraksiyonlama, saflaştırma, yoğunlaştırma veya fermentasyon gibi işlemlere tabi tutulmaları sonucunda elde edilmiş olan uflanmış

veya toz edilmiş bitkisel droglar, tentürler, ekstreler, uçucu yağlar, özsular, sıkılarak elde edilen usareler ve işlenmiş eksudatlar halindeki preparatlardır (*Avrupa Farmakopesi*, 2019).

Kozmetik ürünlerde kullanımı en yaygın bitkisel preparat çeşitleri aşağıdaki gibidir:

- **Uçucu yağlar**
- Sabit yağlar
- Ekstreler
- Tentürler
- Aromatik sular
- Reçineler ve Katranlar (Kurucu Semra & Demirel Müzeyyen, 2006)

Bugün kozmetik endüstrisinde kullanılan bitkiler genellikle *Asteraceae*, *Lamiaceae*, *Fabaceae*, *Poaceae*, *Malvaceae* ve *Rosaceae* familyasına ait bitkilerdir (Espinosa-Leal & Garcia-Lara, 2019).

Bitkisel preparatlar veya bitkisel kaynaklı saf bileşikler farklı kozmetik formülasyonlar içerisine farklı hedefler amacıyla dahil edilebilirler. Bunlar; cilt bakımı, yaşlanma karşıtı, güneş koruyucu, cilt leke giderici, selülit önleyici, saç bakımı, koku giderici, koku verici olarak veya formülasyon taşıyıcı, surfaktan, penetrasyon arttırıcı ve **koruyucu** olarak kullanımlardır (Aburjai & Natsheh, 2003; Burlando, Verotta, Cornara, & Bottini-Massa, 2010; D'Amelio & York, 1999).

2.3. Kozmetik Ürünlerde Kontaminasyon

İnsan yaşamında önemli yer tutan kozmetik ürünler, mikrobiyolojik açıdan steril olma zorunluluğu olmayan ancak tüketici sağlığı açısından uygun kalitede olması gerekli olan ürünlerdir (Birteksoz Tan & Tuysuz, 2013). Kozmetik ürünler mikroorganizmaların kontaminasyonuna her an açıktır. Mikrobiyolojik bulaşmaya neden olan faktörler:

- Üretimde kullanılan suyun yetersiz saflıkta olması
- Kontamine olmuş hammadde kullanılması
- Steril olmayan ekipman kullanılması
- İşlem ortamının hijyenik olmaması
- Hava kontaminasyonu
- İlk ambalaj kontaminasyonu sayılabilir.

Kozmetik ürünlerin kontaminasyonu tüketiciler için ciddi sağlık riskleri oluşturabilmektedir. Avrupa Komisyonu Hızlı Uyarı Sistemi (RAPEX)'e göre 2008-2014 yılları arasında 62 adet kozmetik ürün mikrobiyal kontaminasyon nedeni ile piyasadan geri çekilmiştir (Halla et al., 2018).

Hammaddenin iyi kalitede olması ve etkin bir kalite kontrol, üretim ortamında ve bitmiş üründe kontaminasyonu en aza indirir. En çok mikrobiyolojik kontaminasyon görülen hammadde grupları bitki ekstraktları ve konsantreleri, karbonhidratlar ve glikozitler, yüksek molekül ağırlıklı alkoller, yüzey aktif maddeler ve deterjanlar, protein ve türevleri, talk, kaolin, mısır nişastası ve sudur.

Çalışmalar, kozmetiklerde en sık bulunan mikroorganizmaların *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Enterobacter gergoviae* ve *Serratia marcescens*'in yanı sıra diğer bakteri, mantar ve mayaları içerdiğini göstermiştir. Kozmetik ürünlerde kabul edilebilir mikrobiyal limitler 1990 yılında İngiltere'de CTFA (Cosmetics, Toiletries and Fragrance Association) yönetmeliklerinde, MQM (Microbial Quality Management) başlığı altında belirtilmiştir (Aras & Eryılmaz, 2022; Özer, 2015). AB pazarında bulunan bitmiş ürünler için ise temel düzenleyici çerçeve EC1223/2009 regülasyonudur. Türkiye'de hâlihazırda yürürlükte olan 5324 sayılı Kozmetik Kanunu ve bu Kanuna bağlı olarak çıkarılmış Kozmetik Yönetmeliği ve ilgili kılavuzlar Avrupa Birliği Kozmetik Regülasyonu ile uyumludur.

Kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik olarak korunması ile ilgili kurallar "Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyolojik Kontrolüne İlişkin Kılavuz"da belirtilmiştir. Bu kılavuz Kozmetik Yönetmeliği'ne dayandırılarak çıkarılmıştır. Buna göre, kozmetik ürünlerde kesinlikle bulunmaması gereken mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans*'tır. Kozmetik ürünler için iki ayrı kategori tanımlanmıştır: "1. 3 yaş altı çocuklara yönelik ürünler, göz bölgesine uygulanan ürünler ve mukoz membranlara uygulanan ürünler 2. Diğer ürünler. İlki için için toplam canlı aerobik mezofilik mikroorganizma sayısı (bakteri, maya ve küf) 1 g veya ml'inde 10^2 kob/g-mL'den fazla olmaması ve ikincisi için 10^3 kob/g-mL'den fazla olmaması belirlenmiştir" (T.C. Sağlık Bakanlığı TITCK, 2005). 2015'te Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu International Organization for Standardization (*ISO 17516:International Organization for Standardization (ISO). Cosmétiques—Microbiologie—Limites Microbiologiques European Committee for Standardization*;; 2014) tarafından bitmiş kozmetik ürünlerde kabul edilebilir kantitatif ve

kalitatif limitlerin tanımlanmasıyla ilgili yeni bir standart yayımlanmıştır. Bu standarda göre her üretici ürününün mikrobiyolojik güvenliği ve kalitesi ile ilgili sorumluluk sahibidir ve hijyenik koşullarda üretildiğini garanti etmelidir. Kozmetiklerin steril olması beklenmez ancak bununla beraber tüketicinin güvenliğini ve ürünün kalitesini etkileyebilecek mikrororganizmaları fazla miktarda ihtiva edemez (Halla et al., 2018; International Organization for Standardization (ISO), 2014).

2.4. Kozmetik Ürünlerde Kullanılan Koruyucular

Kozmetik ürünün açıldıktan sonra son kullanma tarihine kadar tüketici için mikrobiyal açıdan güvenilirliğinin sağlanması, kalitesinin ve özelliklerinin korunması gerekmektedir. Kozmetiklerin mikrobiyolojik saflığı, hem dayanıklılıklarını hem de güvenli kullanımlarını etkileyen bir faktördür. Kozmetik üreticileri, tüm kullanım süresi boyunca ürünlerin özelliklerini etkilemeden mikrobiyal kontaminasyonu önlemek için fiziksel, kimyasal ve fizikokimyasal stratejiler kullanır (Zeragui et al., 2019). Koruyucu, kozmetik üründe bakteriyel ve fungal üremeyi önlemek için kullanılan doğal veya sentetik kökenli bileşen ya da bileşenlerin karışımıdır. Bu engelleme etkili olmalı, geniş bir aktivite yelpazesine sahip olmalı ve kozmetik ürünün raf ömrü artı kullanım süresine eşit olacak şekilde kendisinden daha uzun bir süreye sahip olmalıdır. Ayrıca, antimikrobiyal aktivite mikroorganizmanın adaptasyonunu ve direncini önlemek için yeterince etkili olmalıdır (Halla et al., 2018).

Koruyucu terimi genel olarak sentetik kimyasal koruyucuları tanımlar. Kozmetik ürünlerde kullanılan sentetik koruyucular; organik asitler, alkoller ve fenoller, aldehitler ve formaldehit salınımı uyarıcıları, izotiyazolinonlar, biguanitler, katerner amonyum bileşikleri (QAC), nitrojen bileşikleri, ağır metal türevleri ve inorganik bileşiklerdir (Aras & Eryılmaz, 2022; Halla et al., 2018). En yaygın kullanılan koruyucular parabenlerdir. *p*-hidroksibenzoik asit ester grubuna dahil olan parabenler 22.000'den fazla kozmetik üründe antimikrobiyal aktivitesi sebebiyle % 0,4 konsantrasyonuna kadar kullanılır (Andersen FA, 2008).

Kozmetik Yönetmeliğ Ek-V'te kozmetiklerde koruyucu olarak bulunmaması gereken maddeler listlenmiştir.

2.5. Bitkilerin kozmetiklerde koruyucu olarak kullanımı

Son yıllarda kozmetik ürünlerde sentetik koruyuculardan kaçınmak eğilimi ile beraber antimikrobiyal etkili bitki ekstre ve uçucu yağlarının bu amaçla kullanım potansiyelini

arařtıran çalıřmalarda artıř bařlamıřtır (Herman, Herman, Domagalska, & Młynarczyk, 2013; Nowak, Jabłońska, & Ratajczak-Wrona, 2021).

Allium sativum L., *Thymus vulgaris* L., *Cinnamomum zeylanicum* L., *Camellia sinensis* L., *Melaleuca alternifolia* L., *Lavandula officinalis* L., *Salvia officinalis* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Melissa officinalis* L., *Eucalyptus globulus* L., *Citrus sinensis* L. ve daha pek çok bitkinin antimikrobiyal özellikler gösterdiği çok uzun yıllardır bilinmektedir. Bu bitkiler içerisinde bulunan polifenoller, terpenler, alkaloidler, lektinler, poliasetilenler, glukozinolatlar ve yine daha pek çok metabolit grubunun da antibakteriyel ve antifungal özellikler gösterdiği bilinmektedir. Bitkilerin farklı formölasyonlar içerisinde koruyucu olarak kullanımı ile ilgili yapılan alışmalar Tablo 1’de sunulmuştur.



Tablo 1: Farklı formülasyonlarda koruyucu olarak kullanımı araştırılan bitkiler

Bitki	Bitki Kaynağı	Kullanılan kısım	Bitkisel Preparat	Formülasyon	Kullanılan Bakteri ve Funguslar	Pozitif Kontrol	Doz/	Referans
<i>Matricaria chamomilla</i>		Çiçek						
<i>Aloe vera</i>		Yaprak	Hidroglolik ekstre					
<i>Calendula officinalis</i>	Ticari	Çiçek		Emülsiyon	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i>	Metilparaben (%0.4)	%2.5	(Herman et al., 2013)
<i>Lavandula officinalis</i>		-						
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>		-	Uçucu yağ					
<i>Melaleuca alternifolia</i>		-						
<i>Lavender</i>		-			<i>S. aureus</i>	1,3-dimetilol-5,5-dimetilhidantoin		(Kunicka-Styczyńska et al., 2009)
<i>Tea tree</i>	Ticari	-	Uçucu yağ	Emülsiyon	<i>P. aeruginosa</i> <i>Candida sp.</i> <i>A. niger</i>	, 3-iodo-2-propinil butil karbamat		
<i>Lemon</i>		-						
<i>Calamintha officinalis</i>			Uçucu yağ	Emülsiyon(krem ve şampuan)	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E.coli</i>	Metil paraben, etil paraben, dietil paraben, propil paraben,	%2	(Nostro et al., 2004)

					<i>C. albicans</i> <i>A. niger</i> <i>B. cepacia</i>	fenoksietanol (FENONİP)- %0,5		
<i>Artemisia judaica</i> <i>L.ssp. sahariensis</i>	Cezayir	Çiçek	Uçucu yağ	Emülsiyon(şampuan)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E.coli</i>	Formaldehid		(Zeragui et al., 2019)
<i>Thymus vulgaris</i>	Ticari	Topraküstü kısımları	Uçucu yağ	Emülsiyon	<i>S.aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	-	%3	(Manou, Bouillard, Devleeschouwer , & Barel, 1998)
<i>Euterpe oleracea</i> (açai berry extract)	İtalya	Meyve	Kuru ekstre	Emülsiyon	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>C. albicans</i> <i>A. brasiliensis</i>	-	%0,5 %1 %2	(Censi et al., 2018)
<i>Santolina</i> <i>chamaecyparissus</i>	Fransa	Çiçekli topraküstü kısımlar	Ham ekstre	Emülsiyon	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i> <i>A.niger</i>	Metil paraben %0,4	%0,4	(Kerdudo et al., 2016)
<i>Laurus nobilis</i> <i>Eucalyptus</i> <i>globulus</i> <i>Salvia officinalis</i>	Ticari	Yaprak	Uçucu yağ	Emülsiyon	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E.coli</i>	Metil paraben %0,01	-	(Maccioni et al., 2002)
<i>Artemisia afra</i> <i>Pteronia incana</i> <i>Lavandula</i> <i>officinalis</i>	Afrika	Yaprak ve topraküstü kısımlar	Uçucu yağ	Emülsiyon	<i>S. aureus</i> <i>E.coli</i> <i>C. albicans</i> <i>Ralstonia</i> <i>pickettii</i>	Ticari koruyucu belitrsiz	%0,5- 1-1,5	(Muyima et al., 2002)

*Rosmarinus
officinalis*

*Lonicera
japonica*

Ticari

Sap, çiçek,
meyve

Etanol
ekstresi

%4,85

*Magnolia
obovata*

Ticari

Kabuk

Etanol
ekstresi

Staphylococcus aureus,
Pseudomonas aeruginosa,
E.coli,
Candida albicans,
Bacillus subtilis,
Aspergillus brasiliensis

Metil paraben

%14,5
2

(Lee, Lee, &
Park, 2018)

Çalışmaların çoğunluğu uçucu yağlar ile gerçekleştirilmiştir. Pek çok çalışma *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* bakterileri ve *C. albicans* fungusları üzerinde yapılmıştır. Çalışmalarda genellikle emülsiyonlar kullanılmıştır. En sık kullanılan pozitif kontrol ise farklı oranlarda metilparabendir.

2.6. Uçucu Yağlar

Uçucu yağ (aetheroleum) bitkiler, bitkisel droglar, hayvanlar, deniz canlıları ve mikroorganizmalardan elde edilen özel kokulu, adi sıcaklıkta sıvı halde olan uçucu maddeler karışımıdır. Dilimizdeki 'eterik yağ, esans, ruh' terimleri de aynı anlamda kullanılmaktadır. Uçucu yağ taşıyan bitkiler genellikle sıcak ve ılıman iklim bölgelerinde yetişirler. Türkiye'de Ege ve Akdeniz Bölgesi bu bitkilerce zengindir.

400.000 bilinen tıbbi ve aromatik bitkiler içerisinde yaklaşık 60 familyaya ait, uçucu yağ taşıyan yaklaşık 2000 tür bulunmaktadır. Ekonomik olarak önemli uçucu yağların ağırlıklı olarak bulundupu familyalar özellikle tek bir taksonomik gruba dahil değildir ve tüm bitki sınıflarında bulunabilirler. Uçucu yağ taşıyan bitkiler özellikle *Apiaceae*, *Lamiaceae*, *Lauraceae*, *Myrtaceae*, *Zingiberaceae* ve *Rutaceae* familyalarında bulunur (K. Hüsnu Can Baser & Kırimer, 2021; K.Hüsnu Can. Baser & Buchbauer, 2016; Ceylan, 1996; Chlodwig & Novak, 2016; Sharmeen, Mahomoodally, Zengin, & Maggi, 2021).

Uçucu yağlar genellikle sıvı ve taze iken hemen hemen renksizdir. Suda az, etanol, organik çözücüler ve yağlarda kolay çözünürler. Uçucu yağlar çok sayıda bileşiğin karışımından oluşurlar. Bu nedenle kimyasal kompozisyonları oldukça karmaşıktır. Uçucu yağlarının bileşiminde genellikle hidrokarbonlar ve bunların oksijenli türevleri bulunur. Uçucu yağların çoğu terpenoit kökenlidir. Çok az bir kısmında uçucu alifalik hidrokarbonlar ve aromatik benzene türevleri terpenlerle karışım halindedir. Terpenler, (C₅H₈) genel formülüne uyan izopren ünitelerinin birbirine bağlanması sonucu oluşurlar (Kemal Husnu Can Baser, 2012).

Genellikle yağ hücrelerinde, salgı tüylerinde veya boşluklarında ve salgı tüylerinde bulunmakla beraber, bitkinin çiçek (*Lavandulae flos*), yaprak (*Menthae piperitae folium*), meyve (*Anisi fructus*), toprak üstü kısımları (*Tyhmia herba*), kabuk (*Cinnamomi cortex*), kök (*Valerianae radix*) ve rizomlarında (*Zingiberis rhizome*) da bulunabilirler (K. Hüsnu Can Baser & Kırimer, 2021).

Uçucu yağ elde edilmesi için genellikle buhar distilasyonu, su distilasyonu, soğukta sıkma yöntemleri kullanılır. Bununla beraber çözücü ekstraksiyonu, sıvılaştırılmış gazlarla ekstraksiyon-supercritical fluid ext. gibi yöntemler de kullanılabilir (K. Hüsnü Can Baser & Kırimer, 2021; Carvalho, Estevinho, & Santos, 2016).

Uçucu yağlar terapötik olarak genellikle antimikrobiyal, antioksidan, antiviral, antinosiseptif, antienflamuar, vazodilatör ve sitotoksik etki gösterirler. Bunun dışında diüretik, spazmolitik, karminatif, antihelmintic, immunmodualtör vs gibi pek çok farmakolojik ve biyolojik etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Buchbauer & Bohusch, 2016; Cunha, Ribeiro, Rodrigues, & Araujo, 2022; Pandey, Kumar, Singh, Tripathi, & Bajpai, 2017).

Günümüzde doğal ürünlere olan ilginin artması, doğal kökenli materyallerin araştırılmasına yol açmıştır. Sekonder metabolit olarak uçucu yağ üreten bitkiler, iyileştirici özellikleri ve hoş kokuları sebebiyle eski çağlardan beri ilaç, gıda, parfümeri ve kozmetikte kullanılmıştır. Potansiyel bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olmaları uçucu yağların kozmetikte koruyucu olarak kullanımına imkan vermektedir (Dreger & Wielgus, 2013). Kozmetik formülasyonlarda koruyucu olarak uçucu yağ kullanımına ilişkin yapılan bazı çalışmalarda *Laurus nobilis* L., *Eucalyptus globulus* L. ve *Salvia officinalis* L. uçucu yağlarının kombine kullanımının; ayrıca lemon, *Melaleuca alternifolia* L. ve *Lavandula officinalis* L., *Cinnamomum zeylanicum* L., *Mentha piperita* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Origanum vulgare* L., *Origanum majorana* L., ve *Thymus vulgaris* L. uçucu yağlarının kullanımının da sentetik koruyucu kullanımını azaltma imkanı verdiği gösterilmiştir (Herman et al., 2013; Kunicka-Styczyńska, Sikora, & Kalemba, 2011; Maccioni et al., 2002; Patrone, Campana, Vittoria, & Baffone, 2010; Yorgancioglu & Bayramoglu, 2013).

2.7. Lamiaceae Familyası

Dünyada 245 cins ve 7886 tür ile temsil edilen *Lamiaceae* (Ballıbabagiller) familyası başta Akdeniz ülkeleri olmak üzere Güney Amerika, Güney Batı Asya ve Avustralya'da yayılış göstermektedir. Türkiye, *Lamiaceae* için önemli bir gen merkezi olarak kabul edilir. Bu familyanın ülkemizde 46 cins ve 782 taksonu mevcuttur. 346 taksonu (271 tür ve 785 alttür ve varyete) endemik olup, endemizm oranı %44' tür. Bu taksonlar Anadolu'da sırasıyla; Akdeniz (293 takson), İran-Turan (287 takson) ve Avrupa-Sibirya (90 takson) fitocoğrafik bölgelerinde yayılış

göstermektedir (Kemal Hüsnü Can Başer & Kırimer, 2018; Celep & Dirmenci, 2017; Kuşaksız, 2019; “The Plant List,” n.d.). Familyadaki bitkiler genellikle aromatik bir kokuya sahip otlar ya da çalılardır. Uçucu yağ taşıyan bitkiler açısından zengin bir familyadır (En çok taksonu olan 5 cins şunlardır: *Stachys* (118 takson), *Salvia* (107 takson), *Sideritis* (54 takson), *Phlomis* (53 takson) ve *Teucrium* (49 takson) (K. Hüsnü Can Baser & Kırimer, 2021).

Familya üyeleri, bir veya çok yıllık otsular, nadiren çalılar veya ağaçlardır. Gövde ve dallar genellikle 4 köşelidir ve bu özellik familya için karakteristiktir. Karşılıklı veya dairesel dizilişli yapraklar, basit veya bileşik, stipulasızdır. Çiçekler yaprak koltuklarında kimoz veya rasemus durumda toplanmış, erdişi olup zigomorf simetridir. Kaliks 5 sepalli, birleşik bazen 2 dudaklıdır. Korolla 5 petalli, birleşik 2 dudaklı veya bazen üst dudak körelmiş, alt dudak 3 lobludur. Stamenler 2 veya 4, korollaya bağlı, genellikle didinam tiptir. Pistil 1, ovaryum üst durumlu, 4 loplulu, 2 lokuslu ve karpelli, ovüller 4, anatrop, plasentasyon bazal veya eksenseldir. Ginobazik tip stilus bulunur. Meyvesi tipik olarak 4 nutletten oluşmuş ve şizokarp tiptir. (Seçmen, Gemici, Görk, Bekat, & Leblebici, 2000)

Kozmopolit olan Lamiaceae familyası üyelerinin çoğu özellikle uçucuyağlar ve diğer sekonder metabolitler (terpenoidler, flavonoidler ve fenolik bileşikler) bakımından zengin olması sebebiyle; tıp, eczacılık, gıda, kozmetik ve parfümeri gibi alanlarda oldukça büyük öneme sahiptir (Kahraman, Celep, & Dogan, 2009; Naghibi, Mosaddegh, Motamed, & Ghorbani, 2005). Diğer taraftan bu familya üyelerinin ülkemizde halk arası kullanımı da oldukça yaygındır. Bu familyanın bilinen önemli cinsleri: *Thymbra*, *Thymus*, *Origanum*, *Satureja*, *Mentha*, *Teucrium*, *Ballota*, *Stachys*, *Salvia*, *Ajuga*, *Prunella*, *Melissa*, *Lamium*, *Sideritis* ve *Marrubium*'dur.

2.8. Türkiye’de Kekik

Uçucu yağında ana bileşik olarak timol (veya karvakrol) içeren 50’den fazla bitki ülkemizde “kekik” olarak adlandırılır ve kullanılır. Yabani olarak toplanan ve ihraç edilen Türk kekikleri *Origanum* başta olmak üzere *Thymus*, *Satureja* ve *Thymbra* türlerine aittir. Türkiye Florasında *Origanum* cinsi 28 tür, 32 takson; *Thymus* cinsi 42 tür, 47 takson; *Satureja* cinsi 16 tür, 17 takson; *Thymbra* cinsi 3 tür 5 takson 2 tür 6 takson ile temsil edilmektedir. Kekik ülkemizin en önemli yabani ürünüdür ve Türkiye

dünyanın en büyük kekik üreticisidir. Yılda 15.000 tonu aşkın kuru kekik Türkiye’de tarımsal üretim ürünüdür. En az 1.000 ton kekik yurt içinde tüketilmektedir. Kalanı, ya ihraç edilir, ya da uçucu yağ üretiminde kullanılır. Kekik, Oregano (*Origanum herba*) adıyla, Türkiye’nin de resmi farmakopesi olan Avrupa Farmakopesinde kayıtlıdır. *Origanum onites* L. ve *Origanum vulgare subsp. hirtum* L. ofisinal (resmi) türler olarak kabul edilir.

Kekik çeşni olarak ve uçucu yağ elde etmek için, bilhassa ülkemiz halk tıbbında sindirim rahatsızlıkları için kullanılır. Kekik uçucu yağı antifungal ve antiseptik etkilidir. Kekiğin biyolojik etkileri şöyle sıralanabilir:

Sindirim sistemi kasılmalarını önler, koleretik etkilidir. Tansiyon düşürücü (uçucu yağ); tansiyon arttırıcı (kekik suyu), antiseptik, antitümör, yara iyileştirici, antigenotoksik, antimutajenik, antioksidan, ağrı kesici ve iltihap önleyici, spazm çözücü, AChE inhibitörü (Alzheimer hastalığında etkili), antielastaz (kronik karaciğer yetmezliği ve amfizeme karşı etkili), karaciğer koruyucu, antihepatotoksik, *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Plasmodium* gibi parazitlere karşı antiparaziter, böcek öldürücü, balarısı hastalıklarında etkili, gıda koruyucu, antibiyotik alternatifi olarak yem katkısı olarak kullanılmaktadır.

Uçucu yağ distilasyonu esnasında elde edilen kekik suyu, uçucu yağı uzaklaştırılmış damıtık sudur ve mide-bağırsak rahatsızlıklarında, kolesterol ve şeker düşürücü olarak Batı ve Güney Anadolu’da yaygın şekilde kullanılmaktadır.(K.Hüsnü Can. Baser, 2022)

2.8.1. *Origanum onites*



Resim 1: *O. onites* genel görünüşü

Avrupa’da bilinen ismiyle “Turkish Oregano”nun, İzmir kekiği, bilya kekiği, peynir kekiği, akkekik gibi adları vardır. Batı ve Güney Anadolu’da yaygın olan, 40-50 cm boyunda, grimsi renkli bir bitkidir. 65 cm’ye kadar çalimsı, hirsuttur. Dallar 13 cm’ye kadar uzunlukta, gövde başına 10 çifte kadardır. Yapraklar saplıdan hemen hemen sapsıza kadar (yaprak sapı 6 mm’ye kadar), kordat, ovat ya da eliptik, 3-22 × 2-19 mm, ± akut ya da akuminat, biraz serrulat ya da tam, damarlar alt yüzde ± belirgindir. Spikulalar korimbiform çiçek durumundadır, c. 3-17 × 4 mm. Brakteler obovat ya da eliptik, 2-5 × 1.5-4 mm, obtustan akuminata kadar tam ya da dentikulattır. Kaliks 2-3 mm., korolla beyaz, 3-7 mm’dir (Baytop, 1999; Davis, 1982). Bitkinin genel görünümü Resim 1’de verilmiştir.

Çiçekli dalları İzmir’de “Peynir kekiği” adı ile satılmaktadır. *Origanum* cinsi Türkiye’de 27 tür 29 taksonla temsil edilir. *Origanum*, türleri ticari öneme sahip, büyük miktarlarda ihraç edilen bir bitkidir. Ege bölgesinde kültürü yapılmaktadır. Oldukça yaygın kullanıma sahip ve ekonomik açıdan önemli bu bitki, halk arasında yemeklerde baharat olarak ve çeşitli şekillerde hastalıkların tedavisinde kullanılır. İnfüzyon formu karminatif, antispazmodik, stimulan, haricen antiseptik, antihelmintik ve diüretik olarak kullanılır (Aydın, Öztürk, Beis, & Başer, 1996; Baytop, 1999). Çiçekli dallar, yapraklar ve topraküstü kısımları infüzyon, dekoksasyon, ve yağda maserasyon olarak, ayrıca günde 2 kez 2 kaşık taze olarak çiğnenmek suretiyle karın ağrısı, diş ağrısı, baş ağrısı, kaşıntı ve diyabette kullanılır (Polat & Satil, 2012).

O. onites uçucu yağ bileşikleri temelde ana bileşik karvakrol olmasına rağmen toplandığı bölgeye göre değişiklik gösterebilmektedir. Başer K.H. C ve ekibi *O. onites* uçucu yağı ile yaptıkları çalışmalarda 13 örnekte karvakrolün (%67-82) ana bileşik olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte Güney Anadolu’dan Antalya ve Muğla’dan toplanan 4 örnekte linalool (%80-92) major bileşik olarak öne çıkmıştır. 3 örnek Karışık tip olarak (%36-66 karvakrol ve %15-52 linalol) tespit edilmiş ve bir örnekte karvakrol %57 ve timol %12 bulunmuştur.(Kemal Husnu Can Baser, 2002). Tanımlanan diğer ana bileşikler terp-1-in-4-ol sabinen hidrat, y-terpinen, p-simen ve a-terpineoldur (Spyridopoulou et al., 2019). Ayrıca borneol, sineol, pinene, linalil asetat ve mirsen içerdiği gösterilmiştir (Arıdoğan et al., 2002).

Origanum onites L., uçucu yağının antibakteriyel ve antifungal etkisi iyi bilinen bitkilerdendir. Antibakteriyel, antifungal, analjezik antispazmodik, antioksidan,

insektisit ve allelopatik etkileri yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Atak, Mavi, & Uremis, 2016; Ayvaz, Sagdic, Karaborklu, & Ozturk, 2010; Baydar, Sağdıç, Özkan, & Karadoğan, 2004; Koca & Cevikbas, 2015; Lagouri, Blekas, Tsimidou, Kokkini, & Boskou, 1993; Lagouri & Boskou, 1996; Aydın, Öztürk, Beis ve Başer, 1996).

2.8.2. *Satureja thymbra*



Resim 2: *S. thymbra* genel görünüş

Girit Sateri, Halilibrahim zahteri.

Grimsi renkli, tüylü, çalı görünüşünde, pembe çiçekli, kekik kokulu, çok yıllık bir bitkidir. Küçük, kubbe şeklinde, çok dallı çalı, 20-40 cm. Gövde kıvrık tüylüdür. Yapraklar lineer- obovat-spatulat, 9-14 x 3-5 mm, pütürlü. Çiçek durumu sert, gevşek, 4-12 cm. Çiçek halkaları 2-7, mesafeli, altı küremsi, yoğun, çok çiçekli. Çiçek yaprakları genelde 1-1.5 x kaliks. Brakteoller belirgin, oval, akuminat-aristat, siliat, kalikslerin çoğunu gizler. Kaliks 4-6 mm, aktinomorfik, dişler lanseolat ve kısaca aristat. Korolla leylak rengi veya mor, 8-12 mm (Davis, 1982). Bitkinin genel görünümü Resim 2'de verilmiştir.

Girit adası, Güneybatı ve Güney Anadolu'da bol olarak bulunur. Baharat ve çay olarak kullanımının yanında, diğer *Satureja* türleriyle birlikte halk arasında astım, kramp, ishal gibi çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek, hazımsızlık, bulaşıcı hastalıklar, kas ağrısı, mide bulantısı ve romatizmada kullanımı vardır. Ticari olarak önem taşımakla beraber, yılda 100 ton *S. thymbra* ihraç edilmek ve uçucu yağı çıkarılmak üzere toplanmaktadır. Ayrıca topraküstü kısımları dekoksasyon halinde antiseptik olarak

soğuk algınlığı ve bronşitte kullanılır (Baytop, 1999; Dorman, Bachmayer, Kosar, & Hiltunen, 2004; Gören et al., 2004; Gürdal & Kültür, 2013; Satil, Dirmenci, Tumen, & Turan, 2008). *S. thymbra* uçucu yağının kimyasal bileşiminde ana bileşenler karvakrol, gama-terpinen, p-simen ve timol olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte farklı bölgelerden alınan numunelerde uçucu yağ bileşiminde önemli farklılıklar rapor edilmiştir (Giweli, Džamic, Sokovic, Ristic, & Marin, 2012; Marković et al., 2011; Öztürk, 2012; Skoula & Grayer, 2005).

S. thymbra uçucu yağı başta *Stenotrophomonas maltophilia* MU 64, ve *S. maltophilia* MU 99 olmak üzere Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı antimikrobiyal etki göstermiştir. Ayrıca uçucu yağın *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine ve *Candida albicans* mayasına antibakterisit ve antifungusit etkileri gösterilmiştir (Azaz, Kürkcüoğlu, Satil, Baser, & Tümen, 2005; Gören et al., 2004; Krisilia, Deli, Koutsaviti, & Tzakou, 2021; Marković et al., 2011; Öztürk, 2012; Sarac & Ugur, 2008). Diğer *Satureja* türleriyle birlikte uçucu yağının insektisit aktivite gösterdiği kanıtlanmış olup; yapılan başka bir çalışmada antinosiseptif ve analjezik etkileri değerlendirilmiştir (Ayvaz et al., 2010; Karabay-Yavasoglu, Baykan, Ozturk, Apaydin, & Tuglular, 2006; Tepe, 2015; Tepe & Cilkiz, 2016), Karabörklü, Ayvaz ve Yılmaz, 2010). Ayrıca antikolinesteraz ve antioksidan aktivite gösterdiği bulunmuştur (Giweli et al., 2012; Lagouri et al., 1993; Lagouri & Boskou, 1996; Öztürk, 2012).

2.8.3. *Satureja cuneifolia*



Resim 3: *S. cuneifolia* genel görünüş

Dağ kekiği, Kaya kekiği, Wild Savory.

Odunsu çok yıllık, 20-30 cm yükseklikte, çalı görünüşünde, tüylü ve beyaz çiçekli bir bitkidir. Batı ve Güney Anadolu dağlarında bulunur (Baytop, Bitkilerle tedavi). Gövdeler basit veya yukarıya doğru dallanmış, dik veya yükselen 12-30(-40) cm, kıvrık-tüylü, tüyler 0.1-0.2 mm.'dir. Yapraklar kuneat-oblanseolat, 6-16 x 2-5 mm, mukronat, alta görünür yanal damarlar yok, pütürlü-tüylü, grimsidir. Çiçek durumu genelde uzun ve gevşek (en azından alt kısımda), 2-20 cm.'dir. Çiçek halkaları 2(-6)-çiçekli, çiçekler subsesildir. Çiçek yaprakları 1-2 x kaliks. Kaliks 3-4.5 mm, ortaya yakın sub-bilabiate, tüylü; dişler 1/3-1/2 x kaliks, lanseolat-subulattır. Korolla beyaz, (nadiren soluk leylak rengi), 6-8 mm.'dir. Nutletler 1-1.4 mm, obovat-oblong. Bitkinin genel görünümü Resim 3'te yer almaktadır.

Uçucu yağı ve aromatik suyu yapılmak üzere Ege ve Akdeniz'in dağlık bölgelerinden toplanır (Tümen, Kirimer, Ermin, & Başer, 1998). Baharat olarak tüketilir ve ayrıca çay olarak stimule edici, tonik ve karminatif etkileri sebebiyle kullanılır (Baytop, 1999) Diğer bazı *Satureja* türleriyle beraber; topraküstü kısımları çay olarak ve geleneksel tıpta karın ağrısı, kas ağrısı, bulantı, ishal ve bulaşıcı hastalıklar gibi birçok rahatsızlıkta kullanılır (Eminagaoglu et al., 2007; Güllüce et al., 2003).

Satureja türlerine ait uçucu yağların genel bileşimi; fenolik bileşikler, karvakrol, timol, p-simen, beta karyofilen, linalool, monoterpenler, seskiterpenler, alkoller ve flavonoidlerden oluşur (Momtaz & Abdollahi, 2008). *S. cuneifolia* L. uçucu yağının ana bileşenleri karvakrol (%45), p-simen (%22) ve timol (%9)'dür (Oke, Aslim, Ozturk, & Altundag, 2009). Miktarları toplandığı bölgeye göre değişiklik göstermekle birlikte aralarında gama-terpinen, borneol, geraniol ve 1,8-cineol'ün de bulunduğu 40'a yakın kimyasal bileşik içermektedir. *S. cuneifolia* uçucu yağı ile yapılmış çalışmalar, kimyasal bileşimindeki maddelerin dikkat çekici antioksidan etkisi olduğunu göstermiştir (Kemal Hüsnü Can Başer & Kırimer, 2018; Ćavar, Šolić, & Maksimović, 2013; Eminagaoglu et al., 2007; Oke et al., 2009).

Fenolik bileşikler karvakrol ve timolün antibakteriyel ve antimikrobiyal etkisi bilinmektedir. *S. cuneifolia*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağının, içlerinde bazı antibakteriyel ajanlara karşı direnç gösteren *Pseudomonas aeruginosa*'nın da bulunduğu Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı güçlü antimikrobiyal etkisi kanıtlanmış olup bu yağın tıp, gıda mühendisliği ve veterinerlik tıbbında kullanım potansiyeli gösterebilecek yararlı bir doğal karışım kaynağı olduğunu göstermektedir (Baydar et al., 2004; Kan et al., 2006). İçeriğindeki monoterpenler sayesinde *Herpes simplex* tip-1 ve parainfluenza tip-3'e karşı güçlü antiviral etki gösterdiği bulunmuştur (Erdoğan Orhan, Özçelik, Kartal, & Kan, 2012).

2.8.4. *Thymbra spicata*



Resim 4: *T. spicata* genel görünüş

Zaatar, Karabaş Kekik, Kara Kekik, Sater, Zater, Zahter,

50 cm kadar boylanabilen çok yıllık bir bitkidir. 10-40 cm boyunda çalıdır. Çiçekli saplar yükselen veya dik, basit veya bazen çatallanarak dallanmış, esas olarak karşılıklı iki tarafta kıvrık-tüylüdür. Yapraklar lineer ile lineer-lanseolat şeklinde, geniş, tüysüz veya tabana doğru seyrek tüylüdür. Çiçek durumu ovat-oblong -zayıf-, 1-8(-10)cm, genellikle yoğundur. Brakteoller lanseolat, genellikle kısa tüylüdür. Brakteoller benzer fakat akut-akuminat, yoğun uzun tüylü, morumsu, 1.5-2 x kaliks. Kaliks 4-6 mm, meyveye doğru morumsu-kahverengi ve dökülendir. Korolla mor, 12-16 leylak rengi veya pembe, 12-16 mm, salgı bezi noktalıdır. Çiçeklenme zamanı Haziran-Ağustos olup çiçekleri erguvan renkli ve çiçek durumu başak şeklindedir (Baytop, 1999; Davis, 1982). Bitkinin genel görünümü Resim 4'te yer almaktadır.

Ege, Akdeniz, Güneydoğu Anadolu, Batı Karadeniz, Trakya, bölgelerinde yayılış gösterir. *O. onites* L. ile beraber ihraç edilen kekik türleri arasındadır. Kurutulmuş yaprak ve çiçek durumları Güneydoğu Anadolu'da (Gaziantep) Sater veya Zater (Zahter) ismiyle tanınır. İnfüzyon şeklinde dahilen antiseptik ve uyarıcı olarak kullanılmakta, ayrıca çay olarak da halk arasında içilmektedir.(Baytop, 1999) Eski uygarlıklardan beri geleneksel olarak astım ve bronşiti tedavi etmenin yanı sıra gıda

endüstrisinde lezzet, aroma ve koruyucu olarak kullanımı vardır (Daneshvar-Royandezagh, Khawar, & Ozcan, 2009).

T. spicata'dan elde edilen uçucu yağda baskın komponent karvakrol olup, diğer ana komponentler gama-terpinen ve *p*-simendir (Marković et al., 2011).

Thymbra spicata uçucu yağı, başta *Staphylococcus aureus* ATCC 9144 olmak üzere, Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı bakterisit ve fungusit etki göstermiştir (Baydar et al., 2004; Gedikoğlu, Sökmen, & Çivit, 2019; Gumus, 2010; Marković et al., 2011; Ünlü, Vardar-Ünlü, Vural, Dönmez, & Özbaş, 2009). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, etanol ekstresinin potansiyel kolesterol düşürücü etkisi, karaciğer koruyucu etkisi, uçucu yağ içeriğindeki antioksidan bileşenler sayesinde antioksidan etkisi ve enzim inhibisyon aktivitesi tespit edilmiştir (Akdogan, Kisioglu, Ciris, & Koyu, 2014; Akkol et al., 2009; Avcı, Kupeli, Eryavuz, Yesilada, & Kucukkurt, 2006; Kirkan, Sarikurcu, & Amarowicz, 2019); Köroğlu, Çelebioğlu, 2020).

3.Gereç ve Yöntem

3.1. Kullanılan Gereçler

3.1.1. Cihazlar

Otoklav (Hirayama / HMC / HICLAVE HG-50)

Güvenlik Kabini (Esco Class-2 ESC)

Analitik terazi (4 digit) (Denver/SI-234)

Koloni Sayıcı (Funke Gerber/8200)

pH metre (Hanna / HI 221)

İnkübatör (Mettler/IPP500)

Vorteks (IKA /MS 3 Basic)

Analitik Terazi (2 digit) (Sartorius/GE812)

Manyetik karıştırıcı ısıtıcı (IKA /RH Basic 2)

McFarland Densitometre (Biosan/DEN-1)

3.1.2. Kimyasal maddeler, çözücüler, besiyerleri ve sarf malzemeleri

Tryptic Soy Agar (Merck)

Sabouraud Dextrose Agar (Merck)

Sabouraud Dextrose Broth (Merck)

Mueller Hinton Broth (Merck)

Mueller Hinton Agar (Merck)

Eugon LT 100 (Sigma)

Maximum Recovery Diluent (Merck)

3.2. Yöntem

3.2.1. Bitkisel materyal

2020 yılı Mayıs-Haziran ayında bitkilerin toprak üstü kısımları Ege Bölgesi'ndeki belirtilen lokalitelerden toplanarak kurutma raflarında düzenli hava akışı altında kurutulmuş ve herbaryum örnekleri hazırlanarak Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'na kaydedilmiştir. Bitkilerin toplandığı lokaliteler ve toplanma zamanı Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2: Bitki türlerinin toplandığı lokaliteler ve toplanma zamanları

IZEF No	Takson	Lokalite	Toplanma zamanı
6690	<i>O. onites</i>	İzmir, Bergama, Yukarıbey, Kozak yaylası N 39° 15' 39" E 27° 05' 21" 100 m	16.07.2020
6691	<i>S. thymbra</i>	İzmir, Karaburun, Ambarseki, yol kenarı 38° 36' 49.5"K 26° 31' 24.24"E	13.04.2020
6692	<i>S. cuneifolia</i>	İzmir, Kiraz Cevizli köy çıkışı 38° 13' 47 "K 28° 27' 35.4" E	03.07.2020
6693	<i>T. spicata</i>	İzmir, Kiraz, Cevizli Köyü köy çıkışı 38° 13' 47 "K 28° 27' 35.4" E	03.07.2020

3.2.2. Uçucu yağ eldesi

Her bir araştırma materyalinden uçucu yağ elde etmek için parçalanmış drogdan 100 g tartılmış ve 2 L'lik cam balon içerisine alınıp, üzerine 1 L distile su ilave edilerek Clevenger tipi hidrodistilasyon cihazında sabit sıcaklıkta 3 saat tutulmuştur. İşlem sonunda cihazın ml ölçekli toplama kısmında biriken uçucuyağ pipetle viale alınmıştır. Uçucu yağ analizi yapılmaya kadar -18°C'de bekletilmiştir. (European Pharmacopeia, 2019). Clevenger cihazı Şekil 1'de ve hidrodistilasyon ile elde edilen uçucu yağlara ait fotoğraf Resim 5'te yer almaktadır.

3.2.3. Uçucu yağ analizi (GC)

GC- MS analizleri; E.Ü. İlaç Araştırma Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi bünyesinde gerçekleştirilmiştir. Analizlerde Agilent HP 6890 gaz kromatografi cihazı ile kombine HP 5973 kütle selektif dedektörü kullanılmıştır. Analizlerde HP Innovax kapiller kolon (60m x 320 µm i.d., film kalınlığı 0.25 µm) kullanılmış (HP 19091Z-416), sıcaklık 40 °C'den 260 °C'ye dakikada 4°C artarak ve 260 °C'de 5dk sabit kalıp bitecek şekilde programlanmıştır. Taşıyıcı gaz olarak 1 ml/dak akış hızında helyum kullanılmıştır. Resim 6'da GC/MS Gaz Kromatografi cihaz fotoğrafı yer almaktadır.

Uçucu yağlar n-hekzan ile 1/100 oranında seyreltilerek analiz edilmiştir. Uçucu yağ örnekleri 3'er kez analiz edilmiş, bileşiklerin relatif miktarlarının ortalamaları alınmıştır.

Uçucu yağ bileşiklerinin tanımlanabilmesi için;

GC/MS analizleri yapılan uçucu yağların bileşenlerinin kütle spektrumları, Wiley 275 L. kütüphanesindeki ve standart uçucu yağ bileşikleriyle oluşturulmuş ARGEFAR uçucu yağ kütüphanesindeki verilerle bilgisayar taraması yapılarak karşılaştırılmıştır. Bileşikler %90 üzerindeki Mass onayı dikkate alınarak sunulmuştur.



Resim 6: GC-MS Gaz Kromatografi cihazı

3.2.4. Formülasyon hazırlanması

Mekanik karıştırıcı yardımıyla ortamda emülgatör oluşturarak emülsiyon yapısında stearat kremi hazırlanmıştır. Yağ fazı ve su fazı ayrı olarak hazırlanmış, parabenler suda çözündüğünden fazlar birleştirilmeden önce su fazına aşağıda belirtilen oranlarda eklenmiştir.

Preparat terkibi:

Stearik asit	15 g	
Setil alkol	0,5 g	Yağ Fazı
İzopropil miristat	3 g	
Gliserin	5,2 g	
Potasyum hidroksit	0,7 g	Su Fazı
Distile su	80 g	

Paraben ile Hazırlanış:

Stearik asit, setil alkol ve izopropil miristat porselen kapsülde ayrı ayrı tartılıp bir behere alındı. Bek üzerinde eritilerek 75°C'ye gelmesi sağlandı. Potasyum hidroksit ayrı bir beherde tartıldı, üzerine paraben eklenerek distile su ve gliserinde çözüldürüldü ve bek üzerinde 75°C'ye kadar ısıtıldı. İki faz da istenilen sıcaklığa geldiğinde ısıtıcıdan alındı, yağlı faz mekanik karıştırıcıya konuldu. Emülsiyon oluşumu için mekanik karıştırıcı 300 rpm'de çalışırken sulu faz yağlı faz üzerine yavaşça eklendi. Daha sonra 550 rpm'de 5 dk daha karıştırıldı. Propil paraben ve metil parabenli formülasyonlar parabenin minimum kullanımı olan % 0.1 oranında ve maksimum kullanımı olan % 0.4 oranında hazırlandı.

Uçucu yağ ile Hazırlanış:

Stearik asit, setil alkol ve izopropil miristat porselen kapsülde ayrı ayrı tartılıp bir behere alındı. Bek üzerinde eritilerek 75°C'ye gelmesi sağlandı. Potasyum hidroksit ayrı bir beherde tartıldı, distile su ve gliserinde çözüldürüldü ve bek üzerinde 75°C'ye kadar ısıtıldı. İki faz da istenilen sıcaklığa geldiğinde ısıtıcıdan alındı, yağlı faz mekanik karıştırıcıya konuldu. Emülsiyon oluşumu için mekanik karıştırıcı 300 rpm'de çalışırken sulu faz yağlı faz üzerine yavaşça eklendi. Daha sonra 550 rpm'de

5 dk daha karıştırıldı. Emülsiyon 45°C'ye soğuduğunda % 2 oranında uçucu yağ ilave edildi. Emülsiyon hazırlanışına ait fotoğraflar Resim 7-8'de verilmiştir.



Resim 7: Mekanik karıştırıcıda emülsiyon hazırlanışı



Resim 8: Hazırlanan farklı krem formülasyonları

3.2.5. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi

Mikrodilüsyon yöntemi

Uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesi, mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ölçümü ile değerlendirilmiştir. MİK değerleri, Clinical and Laboratory Standards Institute tarafından geliştirilen prosedürlere göre mikrodilüsyon denemesi ile belirlenmiştir (CLSI). *In-vitro* antimikrobiyal çalışmalar, American type culture collection (ATCC) ve Biomeriuex BTF ve Microbiologics firmalarından ticari olarak satın alınan Gram negatif, Gram pozitif bakteri suşları ve mayaya karşı gerçekleştirilmiştir.

Bakteri suşları Mueller-Hinton broth (Difco, Cas: 221275) besiyerine inokule edilmiş ve 24 saat 37°C’ de, *C. albicans* ise Sabouraud dextrose broth (Biomerieux, Lot: 100960600) besiyerinde 48 saat 30°C’de inkübe edilmişlerdir. Bakteri suşlarının inokulumları 24 saatlik broth kültürden hazırlanmış ve süspansiyonlar 0,5 McFarland standart turbiditeye göre ayarlanmıştır. Steril 96’lık mikropilaya kuyucukları, bakteriler için Mueller-Hinton broth, *C. albicans* için Sabouraud dekstroz broth besiyerlerine inokulum ($1,5 \times 10^8$ kob/mL) eklenerek hazırlanmıştır. Son kuyucuk negatif kontrol olarak kullanılmış ve plakaların üzeri steril kapaklarıyla örtülmüştür. Bakteriler 37°C’de 24 saat, *C.albicans* ise 25°C’de 72 saat inkübe edilmişlerdir. Denemeler 2 paralel yapılmıştır. MİK değeri, uçucu yağların mikroorganizmaları öldüren en düşük konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. Standart antibiyotik gentamisin (Sigma, Cas: 1405-41-0) ve standart antifungal olarak da nistatin (Sigma, Cas: 1400-61-9) kullanılmıştır. Ayrıca üreme olduğu tespit edilen kuyucuklardan alınan örnekler Mueller-Hinton agar (Difco, Cat No: 221275) ve Sabouraud dekstroz kloramfenikol (Biomerieux, Ref No: 43596) içeren petri kaplarına damlatma plaka yöntemi ile ekim yapılarak kontrol edilmiştir (Kajaria et al., 2012).

3.2.6. Challenge testi

Örneklerin içerisindeki koruyucuların etkinliği, uluslararası bir metot olan TS EN ISO 11930:2012 standardına göre tespit edilmiştir. Bu metoda göre 20 g örnek tartılmış, tartılan örneklere *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerinden son konsantrasyon 10^5 kob/mL-g, *Candida albicans* ve

Aspergillus brasiliensis funguslarından son konsantrasyon 10^4 kob/mL-g olacak şekilde inoküle edilmiştir. Başlangıç inokülüm sayısının belirlenmesi amacıyla hazırlanan süspansiyon uygun dilüente seyreltilerek ekim yapılmıştır. Bakteriler 37°C 'de 24 saat, *C. albicans* ise 30°C 'de 48 saat inkübe edilmişlerdir. Bunun ardından örnekler 28 gün boyunca 25°C 'lik iklimlendirme kabininde inkübe edilmiştir. İnkübasyonun 7, 14 ve 28. günlerinde örneklerden 1 g alınarak 9 mL nötralizer içerisine aktarılmıştır. 30 dakikalık nötralizasyonun ardından her organizma için uygun besiyeri kullanılarak ekim yapılmıştır. Uygun sürede yapılan inkübasyonun ardından koloni sayımları gerçekleştirilerek başlangıç inokülüm miktarına göre logaritmik azalma belirlenmiştir (*ISO 11930 Cosmetics - Microbiology - Evaluation of the antimicrobial protection of a cosmetic product*, 2019).



4.Bulgular

4.1. Uçucu yağ verimleri

Çalışmada kullanılan bitkilerin kurutulmuş 100 g droglarından elde edilen uçucu yağ verimi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışmada kullanılan bitkilerin uçucu yağ verimleri

Bitki adı	Kullanılan miktar (g)	Elde edilen yağ miktarı (mL)	Verim (%)
<i>O. onites</i>	300 g	5.6	1.86
<i>S. cuneifolia</i>	200 g	3.4	1.7
<i>S. thymbra</i>	200 g	2.4	1,2
<i>T. spicata</i>	500 g	5.5	1.1

4.2. Kimyasal Analizler

4.2.1. *O. onites* uçucu yağının kimyasal bileşimi

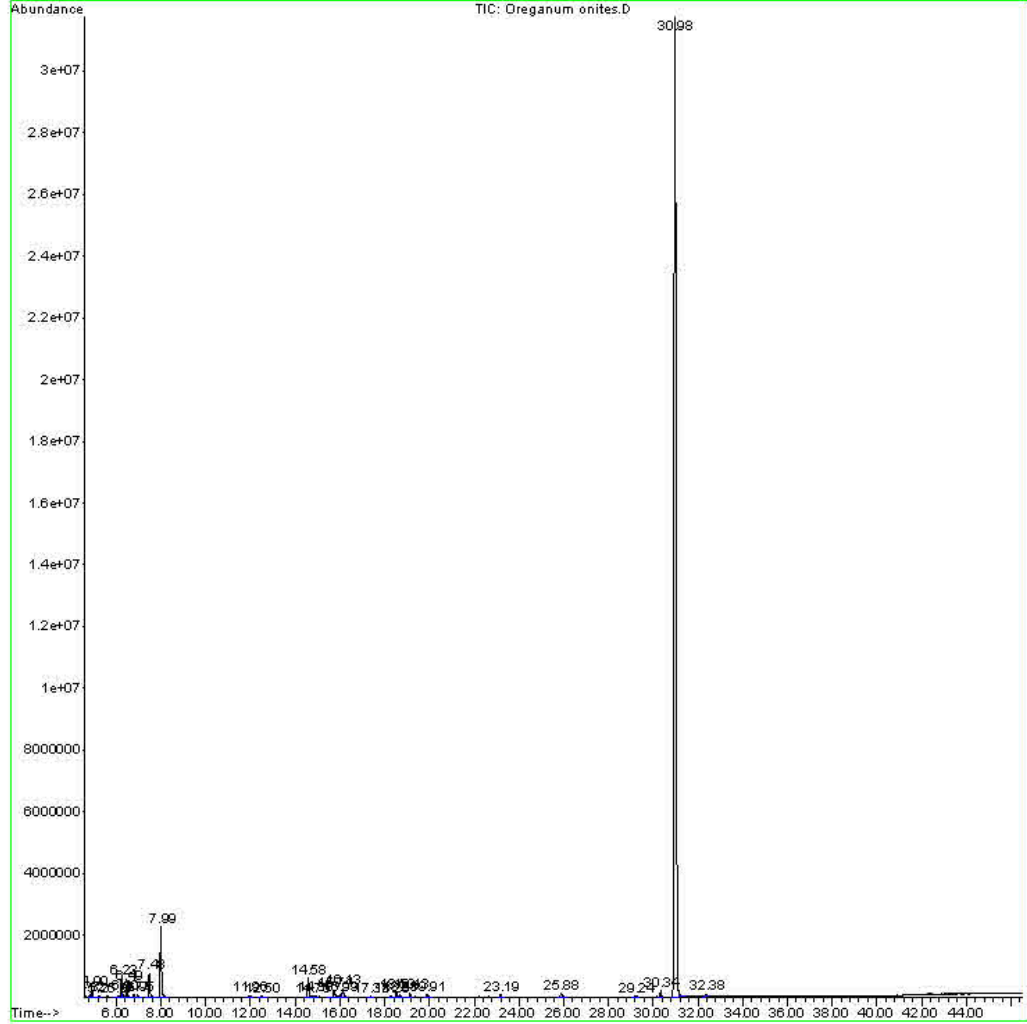
O. onites uçucu yağının içerik analiz verileri Tablo 4'te ve GC-MS kromatogramı Şekil 2'de yer almaktadır. Uçucu yağın GC-MS analizi sonucu toplam 29 bileşen tanımlandı. Tanımlanan bileşen yüzdesi %99,52'dir. Uçucu yağın ana bileşenleri karvakrol (%88,50) ve p-simen (%4,03)'tür. Bu sonuç daha önce yapılmış olan bazı çalışmaları destekler niteliktedir (Katar & Katar, 2020; Mersin, 2022; Sarac & Ugur, 2008).

Tablo 4: *O. onites* uçucu yağının içerik analizi sonuçları

	Tutulma zamanı	Bileşen ismi	Alan(%)
1	4,82	bütanoik asit, 2-metil-,metilester	e
2	4.90	α pinen	0,34
3	5,24	käfur	e
4	6,08	γ -3 caren	e
5	6,23	β - mirsen	0,68
6	6,30	α fellandren	0,12

7	6,49	α -terpinen	0,58
8	6,77	limonen	0,12
9	6,95	Beta fellandren	0,13
10	7,48	Gama terpinen	1,18
11	7,98	p-simen	4,03
12	11,97	1-Okten-3-ol	0,10
13	12,50	Trans sabinen hidrat	e
14	14,58	Linalool	0,98
15	14,75	Cis sabinen hidrat	e
16	14,89	Linalil asetat	e
17	15,74	Trans karyofilen	0,55
18	15,99	(+)Aromadendren	0,14
19	16,13	Terpinen-4-ol	0,58
20	18,26	Ledene	e
21	18,53	(+)Borneol	0,30
22	18,68	Alfa terpineol	0,13
23	19,13	Beta bisabolen	0,21
24	19,91	(+)Carvone	0,18
25	23,19	Karvakril asetat	0,12
26	25,99	Karyofilen oksit	0,26
27	30,34	Timol	0,29
28	30,98	Karvakrol	88,50
29	29,23	Tanımlanamayan	e
		TOPLAM	99,52

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\2021\04\NISAN\05pazartes\Oreganum onites.D
Operator : M.GURSOY
Acquired : 5 Apr 2021 16:23 using AcqMethod ESSENNEW36.M
Instrument : Instrument #1
Sample Name: ucucu
Misc Info :
Vial Number: 4



Şekil 2: *O. onites* uçucu yağının GC-MS kromatogramı

4.2.2. *S. thymbra* uçucu yağının kimyasal bileşimi

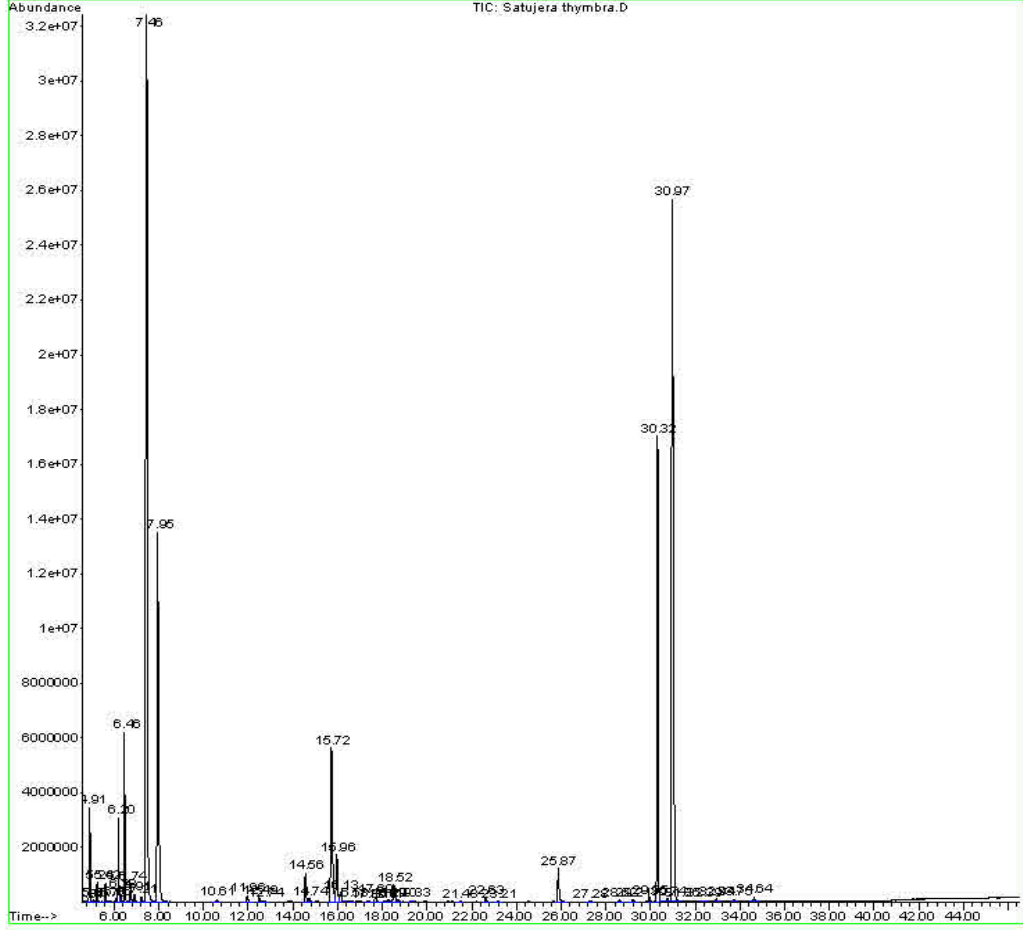
S. thymbra uçucu yağının içerik analiz verileri Tablo 5'te ve GC-MS kromatogramı Şekil 3'te verilmiştir. *S. thymbra* uçucu yağının GC-MS analizi sonucu toplam 32 bileşen tanımlandı. Tanımlanan bileşen yüzdesi %99,49'dur. Uçucu yağın ana bileşenleri γ -terpinen (%28,28), karvakrol (%27,74), timol (%12,49) ve p-simen (%12,49)' dur. Bu sonucu destekler bazı çalışmalar (Gören et al., 2004; Karabay-Yavasoglu et al., 2006) çalışmamızı desteklerken; başka bir çalışmada farklı olarak timol miktarı yüksek çıkmıştır ki, bu da coğrafi şartların uçucu yağ içerik kimyasına etkisini ortaya koymaktadır (Marković et al., 2011).

Tablo 5: *S. thymbra* L. uçucu yağının içerik analizi sonuçları

	Tutulma zamanı	Bileşen ismi	Alan (%)
1	4,91	Alfa-tujen	1,93
2	5,06	2,5-dietil-tetrahidrofur	e
3	5,24	Kafur	0,37
4	5,62	Beta pinen	0,35
5	6,06	Delta-3 caren	e
6	6,20	Beta mirsen	1,22
7	6,28	Alfa fellandren	0,20
8	6,47	Alfa terpinen	2,82
9	6,74	Limonen	0,35
10	6,91	Beta fellandren	0,16
11	7,21	Cis ocymene	0,15
12	7,46	Gama terpinen	28,28
13	7,95	p-cymene	12,49
14	10,61	3-oktanol	e
15	11,96	1-okten-3-ol	0,19
16	12,49	Trans sabinen hidrat	0,14
17	14,56	Linalool	0,71
18	14,74	Cis sabinen hidrat	0,11
19	15,73	Trans karyofilen	5,74

20	15,97	Karvakrol metil eter	1,55
21	16,13	Terpinen-4-ol	0,34
22	17,69	Alfa humulen	0,22
23	18,29	Ledene	e
24	18,52	(+)Borneol	0,61
25	18,71	Alfa terpineol	e
26	22,63	Para cymene 8-ol	0,12
27	25,87	Karyofilen oksit	1,02
28	28,62	Cuminic alkol	e
29	29,22	Spathulenol	e
30	30,32	Timol	12,49
31	30,97	Karvakrol	27,74
32	32,94	Adamantene	e
33	34,64	Tanımlanamayan	0,19
		TOPLAM	99,49

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\2021\04\NISAN\13\salii\Satujera thymbra.D
Operator : M.GURSOY
Acquired : 13 Apr 2021 17:17 using AcqMethod ESSENNEW36.M
Instrument : Instrument #1
Sample Name: ucucu
Misc Info :
Vial Number: 2



Şekil 3 *S. thymbra* uçucu yağının GC-MS kromatogramı

4.2.3. *S. cuneifolia* uçucu yağının kimyasal bileşimi

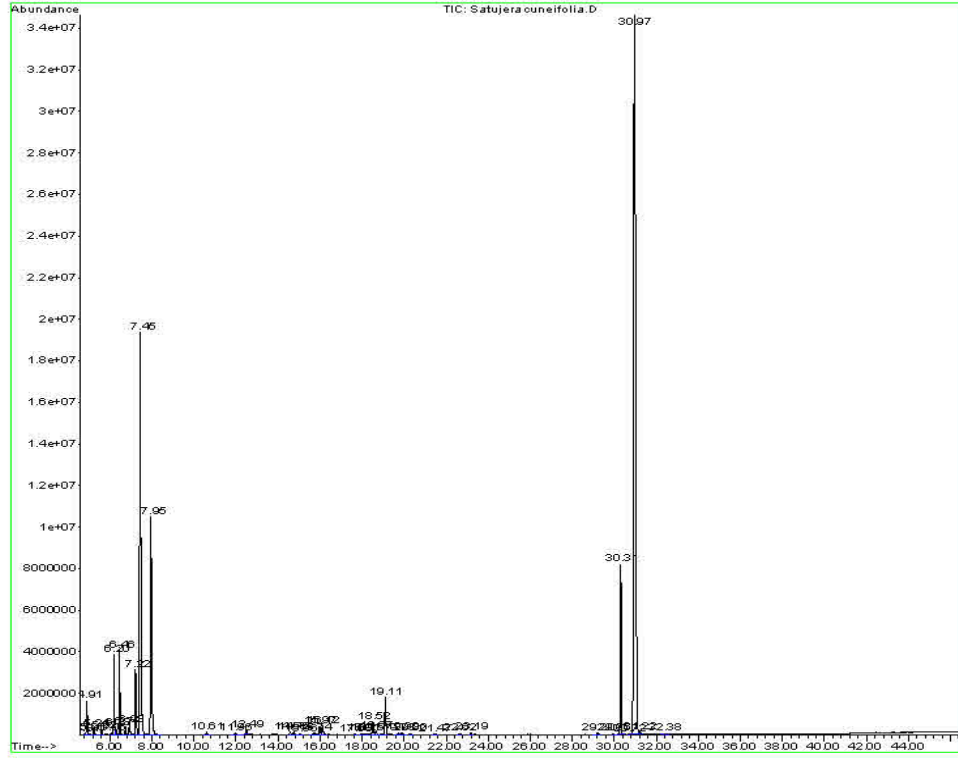
S. cuneifolia uçucu yağının içerik analizine ait veriler Tablo 6’da ve GC-MS kromatogramı Şekil 4’te yer almaktadır. *S. cuneifolia* uçucu yağının GC-MS analizi sonucu toplam 37 bileşen tanımlandı. Tanımlanan bileşen yüzdesi %99,29’dur. Uçucu yağın ana bileşenleri karvakrol (%54,34), gama terpinen (%17,15), p-simen (%9,99), timol (%5,47)’dir. Bu sonuç daha önce yapılmış bazı çalışmaları desteklemektedir (Baydar et al., 2004; Eminagaoglu et al., 2007; Oke et al., 2009).

Tablo 6: *S. cuneifolia* L. uçucu yağının içerik analizi sonuçları

	Tutulma zamanı	Bileşen ismi	Alan (%)
1	4,81	Bütanoik asit, 2-metil-,metilester	e
2	4,90	Alfa pinen	1,08
3	5,06	2,5-dietil-tetrahidrofuran	e
4	5,24	Kafur	0,18
5	5,62	Beta pinen	0,11
6	6,06	Delta-3 Caren	e
7	6,20	Beta mirsen	1,81
8	6,28	Alfa fellandren	0,19
9	6,46	Alfa terpinen	2,19
10	6,74	Limonen	0,23
11	6,93	1,8 sineol	0,45
12	7,22	Cis ocymene	2,20
13	7,45	Gama terpinen	17,15
14	7,96	p-cymene	9,99
15	10,60	3-oktanol	0,10
16	11,96	1-okten-3-ol	e
17	12,49	Trans sabinen hidrat	0,24
18	14,58	Linalool	0,12
19	14,75	Cis sabinen hidrat	0,15
20	15,06	Terpinen-1-ol	e
21	15,74	Trans karyofilen	e
22	15,97	Karvakrol metil eter	0,36

23	16,92	Terpinen-4-ol	0,44
24	18,01	Alfa amorfen	e
25	18,25	Ledene	e
26	18,52	(+)Borneol	0,60
27	18,67	Alfa terpineol	0,17
28	19,11	Beta bisabolen	1,39
29	19,74	Delta cadinene	e
30	19,91	(+)Carvone	0,15
31	20,30	Cis alfa bisabolen	e
32	22,63	Para cymen-8-ol	e
33	23,19	Karvakril asetat	e
34	29,21	Spathulenol	e
35	30,31	Timol	5,47
36	30,97	Karvakrol	54,34
37	31,22	Tanımlanamayan	0,18
		TOPLAM	99,29

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\2021\04\NISAN\05\pazartesi\Satujera_cuneifolia
... a.D
Operator : M.GURSOY
Instrument : Instrument #1
Acquired : 5 Apr 2021 17:15 using AcqMethod ESSENNEW36.M
Sample Name: ucucu
Misc Info :



Şekil 4: *S. cuneifolia* uçucu yağının GC-MS kromatogramı

4.2.4. *T. spicata* uçucu yağının kimyasal bileşimi

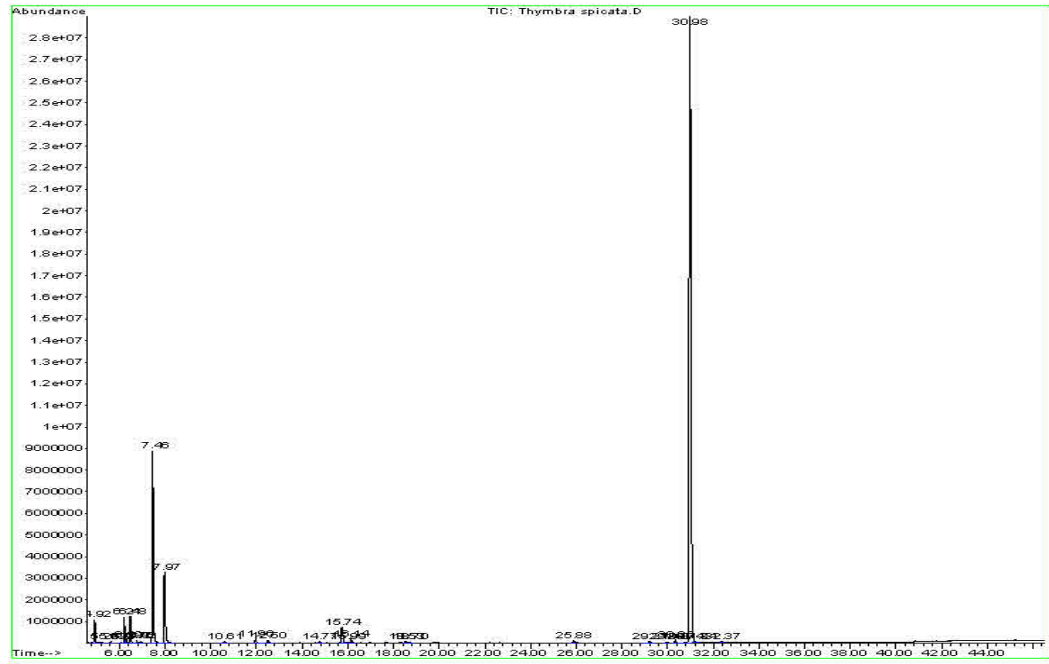
T. spicata uçucu yağının içerik analiz verileri Tablo 7’de ve GC-MS kromatogramı Şekil 5’te verilmiştir. *T. spicata* uçucu yağının GC-MS analizi sonucu toplam 26 bileşen tanımlandı. Tanımlanan bileşen yüzdesi %99,68’dir. Uçucu yağın ana bileşenleri karvakrol (%73,19), gama terpinen (%12,60), p-simen (%5,71)’dir. Bu sonuçlar daha önce yapılmış bazı çalışmalarını desteklemektedir (Gedikoğlu et al., 2019; Marković et al., 2011; Sarac, Ugur, & Duru, 2009).

Tablo 7: *T. spicata* L. uçucu yağının içerik analizi sonuçları

	Tutulma zamanı	Bileşen ismi	Alan(%)
1	4,91	Alfa tujen	1,25
2	5,24	Kafur	e
3	5,62	Beta pinen	e
4	6,07	Delta-3 caren	e
5	6,21	Beta mirsen	1,22
6	6,29	Alfa fellandren	0,18
7	6,48	Alfa terpinen	1,45
8	6,76	Limonen	0,15
9	6,93	Beta fellandren	0,14
10	7,46	Gama terpinen	12,60
11	7,98	p-cymene	5,71
12	10,61	3-oktanol	0,11
13	11,96	1-okten-3-ol	0,34
14	12,50	Trans sabinen hidrat	0,24
15	14,77	Cis sabinen hidrat	0,12
16	15,74	Trans karyofilen	1,72
17	15,99	(+)Aromadendren	0,10
18	16,12	Terpinen-4-ol	0,37
19	18,53	(+)Borneol	0,14
20	18,69	Alfa terpineol	e
21	19,94	(+)Carvone	e
22	25,89	Karyofilen oksit	0,16

23	29,22	Spathulenol	0,14
24	30,35	Timol	0,26
25	30,98	Karvakrol	73,19
26	31,35	Tanımlanamayan	0,06
		TOPLAM	99,68

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\2021\04\NISAN\05\pazartes\Thymbra spicata.D
Operator : M.GURSOY
Acquired : 5 Apr 2021 18:07 using AcqMethod ESSENNEW36.M
Instrument : Instrument #1
Sample Name: uçucu
Misc Info :
Vial Number: 6



Şekil 5: *T. spicata* uçucu yağının GC-MS kromatogramı

4.3. Uçucu yağların antimikrobiyal aktivite test sonucu

Uçucu yağların MİK değerlerinin belirlenmesi amacıyla mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Tüm uçucu yağlar, test organizmaları üzerine etki göstermiştir. *T. spicata* uçucu yağı tüm test organizmalarına karşı düşük konsantrasyonda etkili olmuştur. *O. onites* uçucu yağı ise özellikle *S. aureus* ve *E. coli* üzerindeki etkinliğini daha düşük konsantrasyonlarda göstermiştir. Uçucu yağların antimikrobiyal etkilerine ait veriler Tablo 8’de yer almaktadır.

Tablo 8: Uçucu yağların bakteri ve fungus suşları üzerindeki antimikrobiyal etkisi ve MİK değerleri

Mikroorganizma	MİK (µg/mL)					
	Örnekler				Gentamisin	Nistatin
	<i>S. cuneifolia</i>	<i>S. thymbra</i>	<i>O. onites</i>	<i>T. spicata</i>		
<i>E. coli</i> ATCC 8739	32	64	16	16	1.0	
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	32	32	16	16	1.0	
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	32	32	32	16	1.0	
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	16	16	32	8		1.0

4.4. Uçucu yağların challenge test sonuçları

Antimikrobiyal aktivitesi Tablo 8’de gösterilen *O. onites*, *S. thymbra*, *S. cuneifolia*, *T. spicata* uçucu yağları, kozmetik preparatlarda doğal koruyucu olarak kullanılabilme potansiyellerinin incelenmesi için, hazırlanan emülsiyon bazında challenge testlere tabi tutulmuştur. Örneklere inoküle edilen mikroorganizmaların zamana bağlı logaritmik azalmaları Tablo 9-12’de verilmiştir. Propil paraben içeren emülsiyon bazı pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Uçucu yağların ve propil parabenin bakteri ve fungus suşlarına göre challenge test sonuçları Tablo 13-17’de verilmiştir. Mikroorganizmaların zamana bağlı azalma grafikleri Grafik 1-5’te yer almaktadır.

Çalışmamızda, %2 konsantrasyonundaki uçucu yağ içeren formülasyonların; *P. aeruginosa* dışında, test edilen tüm mikroorganizma suşlarının büyümesini engellediği

görülmüştür. *O. onites* uçucu yağı içeren emülsiyon *C. albicans* ve *A. brasiliensis*'e karşı dikkate değer antimikrobiyal aktivite göstermiştir. *S. thymbra*, *T. spicata* ve *O. onites* uçucu yağı *S. aureus* suşlarında parabenle aynı oranda ve yüksek antimikrobiyal etki göstermiştir. *O. onites* uçucu yağı pozitif kontrole göre daha hızlı inhibisyon sağlarken, *O. onites* ve *S. cuneifolia* uçucu yağlarının *E. coli* suşlarında pozitif kontrole göre daha yüksek antimikrobiyal etki sağladığı görülmüştür.

Tablo 9: *O. onites* uçucu yağının challenge test sonuçları

<i>O. onites</i> uçucu yağı	0. gün	7. gün	14. gün	28. gün
<i>S. aureus</i>	5,92	2,70	2,03	<1,48
<i>E. coli</i>	5,34	2,18	1,92	<1,48
<i>P. aeruginosa</i>	5,66	4,51	4,26	4,10
<i>C. albicans</i>	4,26	2,87	1,96	<1,48
<i>A. brasiliensis</i>	4,73	3,20	2,85	2,14

Tablo 10: *S. thymbra* uçucu yağının challenge test sonuçları

<i>S. thymbra</i> uçucu yağı	0. gün	7. gün	14. gün	28. gün
<i>S. aureus</i>	5,92	2,34	1,55	<1,48
<i>E. coli</i>	5,34	4,16	3,01	2,88
<i>P. aeruginosa</i>	5,66	5,41	5,22	4,93
<i>C. albicans</i>	4,26	4,55	3,45	2,96
<i>A. brasiliensis</i>	4,73	3,16	3,04	2,90

Tablo 11: *S. cuneifolia* uçucu yağının challenge test sonuçları

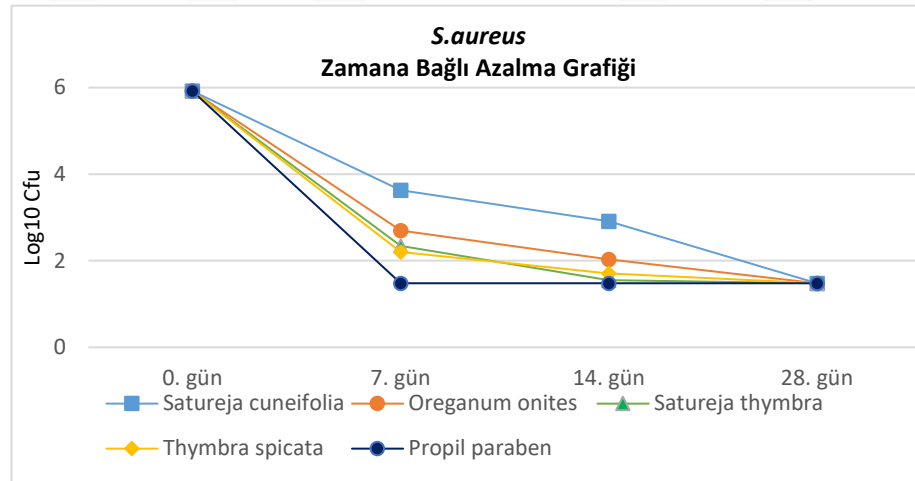
<i>S. cuneifolia</i> uçucu yağı	0. gün	7. gün	14. gün	28. gün
<i>S. aureus</i>	5,92	3,63	2,91	<1,48
<i>E. coli</i>	5,34	2,95	2,03	<1,48
<i>P. aeruginosa</i>	5,66	5,1	4,93	4,56
<i>C. albicans</i>	4,26	3,85	3,45	2,96
<i>A. brasiliensis</i>	4,73	3,93	3,12	2,80

Tablo 12: *T. spicata* uçucu yağının challenge test sonuçları

<i>T. spicata</i> uçucu yağı	0. gün	7. gün	14. gün	28. gün
<i>S. aureus</i>	5,92	2,20	1,71	<1,48
<i>E. coli</i>	5,34	3,90	2,35	1,92
<i>P. aeruginosa</i>	5,66	4,46	4,16	4,00
<i>C. albicans</i>	4,26	4,11	3,01	2,80
<i>A. brasiliensis</i>	4,73	3,15	2,95	2,71

Tablo 13: Uçucu yağların ve propil parabenin *S. aureus* 'a karşı challenge test sonuçları

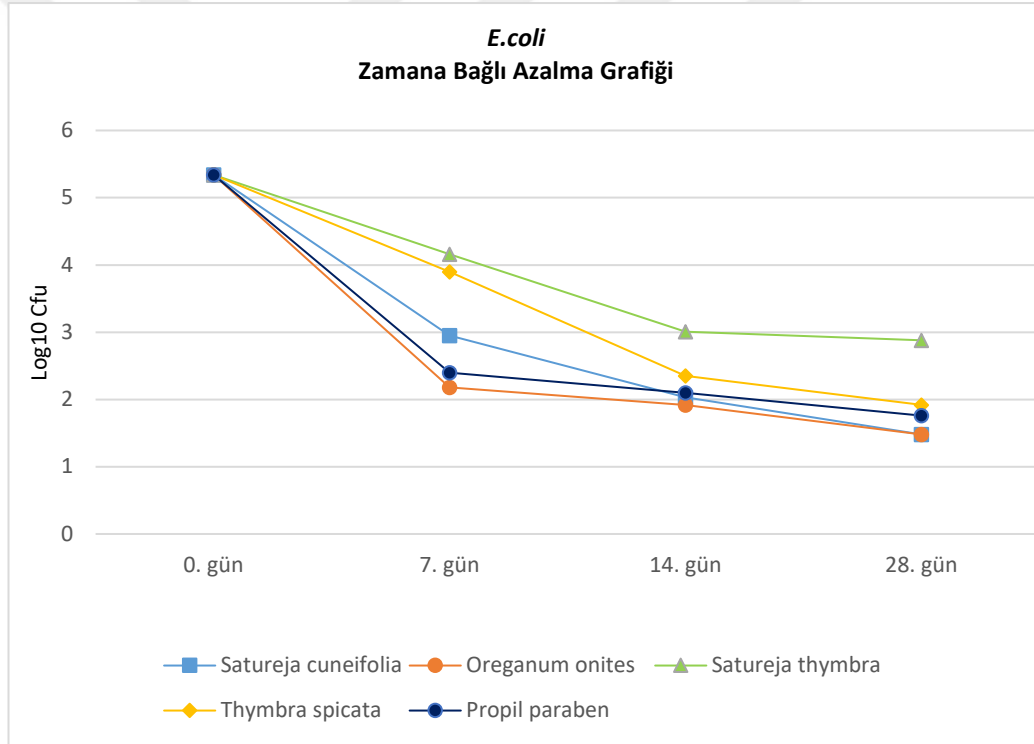
Örnekler	<i>S. aureus</i>			
	0. gün	7. gün	14. gün	28. gün
<i>S. cuneifolia</i> uçucu yağı	5.92	3.63	2.91	<1.48
<i>O. onites</i> uçucu yağı	5.92	2.7	2.03	<1.48
<i>S. thymbra</i> uçucu yağı	5.92	2.34	1.55	<1.48
<i>T. spicata</i> uçucu yağı	5.92	2.2	1.71	<1.48
Propil paraben	5.92	<1.48	<1.48	<1.48



Grafik 1: *S. aureus*'un zamana bağlı grafiği

Tablo 14: Uçucu yağların ve propil parabenin *E. coli* 'ye karşı challenge test sonuçları

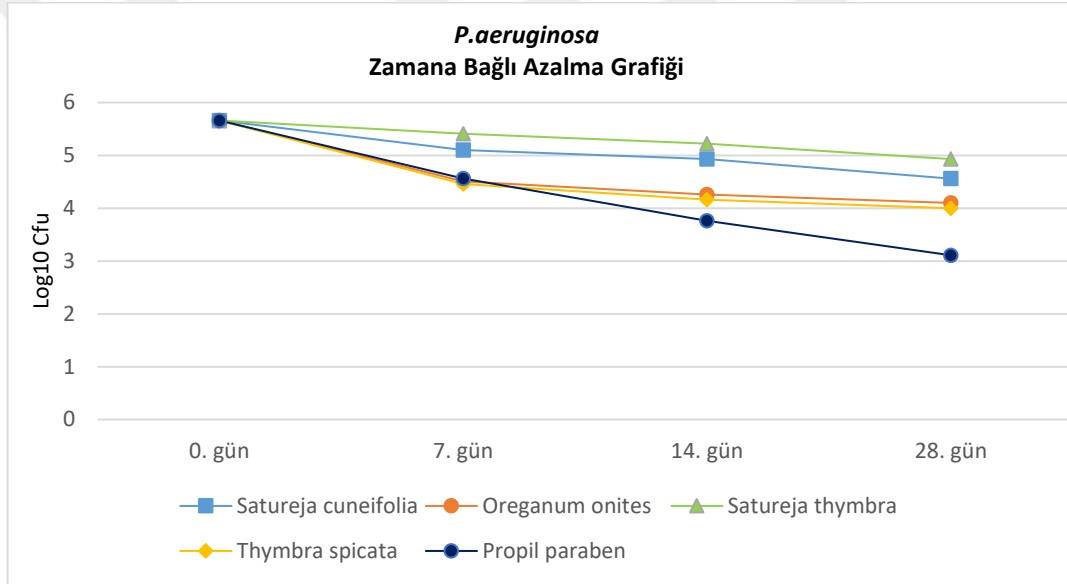
Örnekler	<i>E. coli</i>			
	0. gün	7. gün	14. gün	28. gün
<i>S. cuneifolia</i> uçucu yağı	5,34	2,95	2,03	<1,48
<i>O. onites</i> uçucu yağı	5,34	2,18	1,92	<1,48
<i>S. thymbra</i> uçucu yağı	5,34	4,16	3,01	2,88
<i>T. spicata</i> uçucu yağı	5,34	3,9	2,35	1,92
<i>Propil paraben</i>	5,34	2,40	2,10	1,76



Grafik 2: *E. coli*'nin zamana bağlı azalma grafiği

Tablo 15: Uçucu yağların ve propil parabeninin *P. aeruginosa* 'ya karşı challenge test sonuçları

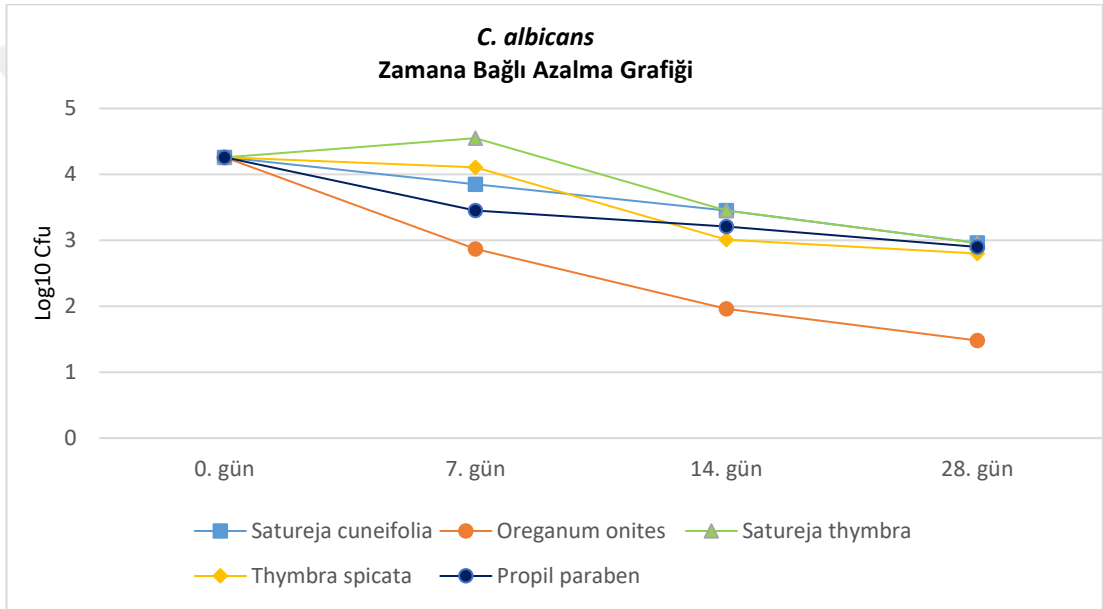
Örnekler	<i>P. aeruginosa</i>			
	0. gün	7. gün	14. gün	28. gün
<i>S. cuneifolia</i> uçucu yağı	5,66	5,10	4,93	4,56
<i>O. onites</i> uçucu yağı	5,66	4,51	4,26	4,10
<i>S. thymbra</i> uçucu yağı	5,66	5,41	5,22	4,93
<i>T. spicata</i> uçucu yağı	5,66	4,46	4,16	4,00
<i>Propil paraben</i>	5,66	4,56	3,76	3,11



Grafik 3: *P. aeruginosa*'nın zamana bağlı azalma grafiği

Tablo 16: Uçucu yağların ve propil parabeninin *C. albicans* 'a karşı challenge test sonuçları

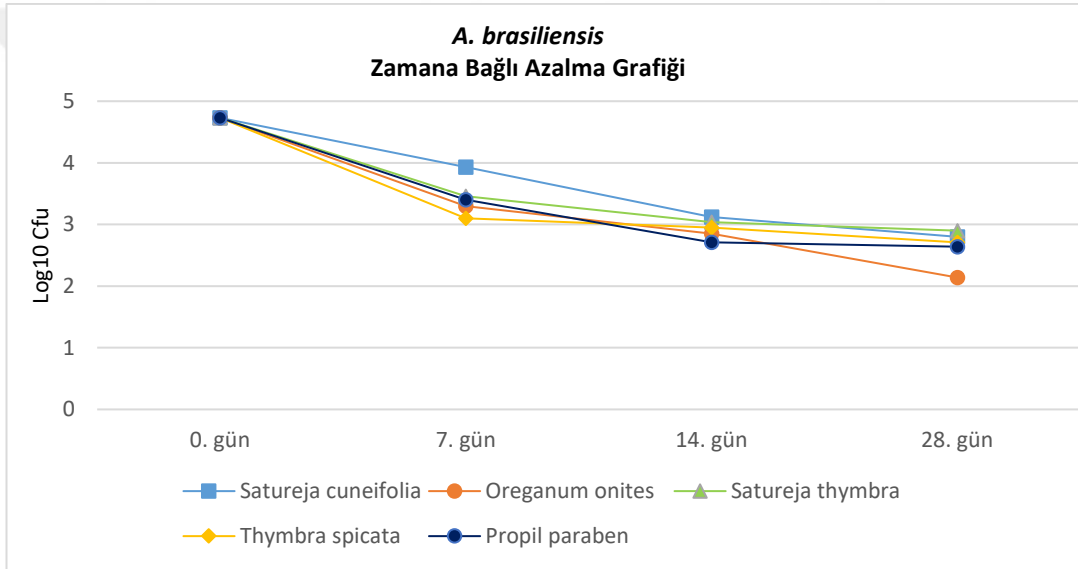
Örnekler	<i>C. albicans</i>			
	0. gün	7. gün	14. gün	28. gün
<i>S. cuneifolia</i> uçucu yağı	4,26	3,85	3,45	2,96
<i>O. onites</i> uçucu yağı	4,26	2,87	1,96	<1,48
<i>S. thymbra</i> uçucu yağı	4,26	4,55	3,45	2,96
<i>T. spicata</i> uçucu yağı	4,26	4,11	3,01	2,80
Propil paraben	4,26	3,45	3,21	2,90



Grafik 4: *C. albicans*'ın zamana bağlı azalma grafiği

Tablo 17: Uçucu yağların ve propil parabenin *A. brasiliensis*'e karşı challenge test sonuçları

Örnekler	<i>A. brasiliensis</i>			
	0. gün	7. gün	14. gün	28. gün
<i>S. cuneifolia</i> uçucu yağı	4,73	3,93	3,12	2,80
<i>O. onites</i> uçucu yağı	4,73	3,30	2,85	2,14
<i>S. thymbra</i> uçucu yağı	4,73	3,46	3,04	2,90
<i>T. spicata</i> uçucu yağı	4,73	3,10	2,95	2,71
<i>Propil paraben</i>	4,73	3,40	2,71	2,64



Grafik 5: *A. brasiliensis*'in zamana bağlı azalma grafiği

Tartışma

Günümüzde, sentetik koruyuculara yönelik kullanıcı endişeleri, uçucu yağlar gibi çeşitli doğal antimikrobiyallere yönelik ilginin artmasına neden olmuştur. Uçucu yağlar ve komponentlerinin antimikrobiyal etkileri geçmiş yıllarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (Altintas et al., 2009; Goñi et al., 2009; Hammer et al., 1999; Leonard, Virijevic, Regnier, & Combrinck, 2010; Tavassoli, Mousavi, Emam-Djomeh, & Razavi, 2011). Çalışmamızda, hammadde içeriğine, saklama koşullarına ve kullanıcıya bağlı kontaminasyonu önlemesi ve stabiliteyi sağlması amacıyla kozmetik formülasyonlara eklenen sentetik koruyuculara alternatif olarak kullanılmak üzere, Ege Bölgesi'nde "Kekik" adı verilen bitkilerden elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal etki mekanizmalarını araştırılması hedeflenmiş; antimikrobiyal etkinlikleri saptanan uçucu yağlar, su bazlı emülsiyon sisteminde doğal koruyucu olarak kullanılabilme potansiyellerinin incelenmesi için challenge testlere tabi tutulmuştur.

Origanum onites L., *Satureja thymbra* L. *Satureja cuneifolia* L. ve *Thymbra spicata* L. türlerine ait uçucu yağların antimikrobiyal etkinlikleri MİK değerleri belirlenerek değerlendirilmiştir. Yapılan mikrodilüsyon testlerinde tüm uçucu yağlar tüm suşlar üzerinde anlamlı derecede etkinlik göstermiştir. Bu beklenen bir sonuçtur. Nitekim çalışmamızda kullandığımız tüm uçucu yağların antimikrobiyal etkileri üzerinde yapılmış oldukça fazla sayıda çalışma mevcuttur (Marković et al., 2011; Sarac & Ugur, 2008; Sarac Sivrikaya, Tosun, & Karakaya, 2021; Ünlü et al., 2009). Sadece farklı suşlar üzerindeki etkinlikleri toplandıkları lokalitelere bağlı olarak değişen içerik kimyalarından kaynaklı olarak etki profillerinde bazı değişiklikler göstermiştir ki bu da beklenen bir sonuçtur (Ayvaz et al., 2010; Eminagaoglu et al., 2007; Gedikoğlu et al., 2019; Karabay-Yavasoglu et al., 2006; Maral, Türk, Çalışkan, Kafkas, & Kırıcı, 2017). Örneğin çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda *O. onites* ve *T. spicata*, özellikle *S. aureus* ve *E. coli* üzerinde aynı ve güçlü etkinlik göstermiş, her iki *Satureja* türü de tüm suşlara karşı yakın etki göstermiştir. Bu noktada *O. onites* ve *T. spicata* bitkilerinde benzer biçimde çok yüksek oranda bulunan ana komponent karvakrolün etkisinden bahsetmek mümkündür. Bu bulgular, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup, *O. onites*'in ve *T. spicata*'nın en baskın komponentinin karvakrol olması ile açıklanabilir. "Karvakrol" antimikrobiyal etkisi yüksek bir fitokimyasaldır ve "kekik"

adı ile bilinen çoğu türün uçucu yağının kimyasal bileşiminde bulunmaktadır (Eminagaoglu et al., 2007; Sarac et al., 2009; Yaylı, Tosun, Karaköse, Renda, & Yaylı, 2014). Karvakrolün antimikrobiyal etkisi yapılan bir çok çalışma ile gösterilmiş olup (Bayan, Genc, Kusek, Gul, & Imecik, 2017; Hernández-Pérez & Rabanal, 2002; Köse & Koyuncu Özyurt, 2020; Oke et al., 2009; Şarer, Pañçali, & Yildiz, 1996; Sertkaya, Kaya, & Soylu, 2010) tipik olarak *O. onites* uçucu yağındaki ana bileşen olması da literatürle uyumludur (Altintas et al., 2013; Lambert, Skandamis, Coote, & Nychas, 2001; Spyridopoulou et al., 2019; Wogiatzi, Gougoulis, Papachatzis, Vagelas, & Chouliaras, 2009). *O.onites*'in uçucu yağına ait içerik taraması yaptığımızda, başlıca komponentleri karvakrol, γ -terpinen ve p-simen olarak tespit edilmiş olup; yapılan bazı çalışmalarda *O. onites*'in baskın komponenti olan karvakrol oranları sırasıyla %81 (Katar & Katar, 2020), %79 (Mersin, 2022) , %79 (Sarac & Ugur, 2008) ve %84-89 (Ozkan, Baydar, & Erbas, 2010) olarak gösterilmiştir. Başer'in "Kekik" makalesindeki *O. onites*'in uçucu yağının maksimum karvakrol oranı %82 olarak belirtilmiştir (K.Hüsnü Can. Baser, 2022). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz *O. onites* uçucu yağının karvakrol oranı ise %88'dir. Bu sonuç, Bergama Kozak yaylasından topladığımız *O. onites* uçucu yağının yüksek antimikrobiyal aktivitesiyle emülsiyonlarda koruyucu olarak kullanılabilme potansiyelini daha da artırmaktadır.

Antimikrobiyal etkinlikleri saptanan uçucu yağlar, koruyucularının araştırılması için su bazlı emülsiyon sisteminde propil paraben ile karşılaştırmalı challenge testlerine tabi tutulmuştur. Çalışmamızdaki challenge test sonuçlarında, %2 konsantrasyonundaki uçucu yağ içeren formülasyonların; *P. aeruginosa* dışında, test edilen tüm mikroorganizma suşlarının büyümesini engellediği görülmüştür. *P. aeruginosa*'nın genel olarak dirençli bir bakteri olduğu bilinmektedir (Kiliç, 2006; Sivropoulou et al., 1996). *A.brasiliensis*'e karşı yavaş inhibasyon gösteren, bununla birlikte parabenden daha fazla etkili olduğu gösterilmiş olan *O. onites* uçucu yağı, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı çok güçlü ve parabenden daha fazla oranda, *S. aureus* suşlarında ise pozitif kontrolle aynı oranda ve kuvvetli etki göstermiştir. *S. aureus* ve *E. coli*'nin zamana bağlı azalma grafiğine baktığımızda, 7.günde azalma olduğu görülmekte iken *C. albicans*'ın zamana bağlı azalma grafiğine baktığımızda inkübasyon süresi uzamış ancak sonuç olarak pozitif kontrolden daha etkili inhibasyon sağlanmıştır. *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı *O. onites*'in antimikrobiyal etkisinin gösterildiği bu sonuçlar literatürle uyumludur (Arıdoğan et al., 2002; Baydar

et al., 2004). Yorgancıoğlu'nun 2013'teki çalışmasında içlerinde *O. onites*'in de bulunduğu bazı bitkilere ait uçucu yağların antimikrobiyal özelliklerinden yararlanarak kolajen hidrolizati içeren kozmetik amaçlı antimikrobiyal emülsiyon üretimi araştırılmıştır. Disk difüzyon metodu ile antimikrobiyal teste tabi tutulan uçucu yağların hazırlanan kozmetik formülasyonlardaki etkilerine baktığımızda; *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı en yüksek etkiyi gösteren formülasyonların, %2 oranında kullanılan *Thymus vulgaris* L. ve *O.onites* uçucu yağlarını içeren formülasyonlar olduğu tespit edilmiş, bu uçucu yağların da aynı zamanda diğer uçucu yağlar gibi *P. aeruginosa*'ya karşı etkisiz olduğu gösterilmiştir (Yorgancıoğlu & Bayramoğlu, 2013).

Yüksek karvakrol içeriğiyle etkin antimikrobiyal aktivite gösteren bir diğer tür *T. spicata*'dır. Yapılan bazı çalışmalarda *T. spicata* uçucu yağının başlıca komponentlerinde karvakrol, γ -terpinen ve p-simen ve timolü görmekteyiz ki bunlardaki karvakrol oranları sırasıyla %75 (Sarac et al., 2009), %74 (Marković et al., 2011) ve %68 (Gedikoğlu et al., 2019)'dur. Bizim çalışmamızda kullandığımız uçucu yağdaki karvakrol oranı %73'tür. *T. spicata*'nın challenge test sonuçlarına baktığımızda, *S. aureus* suşlarına karşı 7.günde çok hızlı bir inhibisyon sağladığını görmekteyiz. Manou ve arkadaşlarının yaptığı challenge test çalışmasında, %3 oranında emülsiyon formülasyonuna eklenen *T. vulgaris* uçucu yağının 2.günden itibaren tüm suşlarda hızlı bir inhibisyon sergilediği tespit edilmiştir (Manou et al., 1998). Bu sonuç, uçucu yağ miktarının %3 olması ve *T. vulgaris*'teki düşük karvakrol miktarının bir surfaktan olarak formülasyona giren Tween 80 ile kompanse edilmesi ile değerlendirilebilir. Bu noktada, çalışmamızda kullanılan *T. spicata* uçucu yağındaki yüksek karvakrol oranının, kullanılan uçucu yağ miktarının %3'e çıkarılması durumunda, kozmetik emülsiyonlardaki antimikrobiyal koruyuculukta çok daha iyi bir sonuç vereceği öngörülebilir.

S. thymbra'nın challenge test sonuçlarına baktığımızda, *S. aureus*'un zamana bağlı azalma grafiğinde, hızlı ve pozitif kontrolle aynı oranda düşüş gözlenmektedir. Diğer suşlarda anlamlı bir inhibisyona rastlanmamıştır. Bu sonuç, antimikrobiyal test sonuçlarıyla karşılaştırıldığında bazı farklılıklar gözlenmektedir. *C. albicans*'a karşı yüksek antimikrobiyal etki gösteren *S. thymbra* challenge testlerde koruyucu etki göstermemiştir. Bu noktadan, *S. thymbra* uçucu yağının uzun vadede stabilizasyon gerektiren kozmetik formülasyonlarda, mayalar üzerinde yeterli koruyucu etkinlik

gösteremeyebileceği sonucuna varılabilir. *S. thymbra* uçucu yağının içerik kimyasına baktığımızda çalıştığımız diğer uçucu yağlar arasında en düşük karvakrol oranına sahip olduğu görülmektedir.

S. cuneifolia'nın challenge test sonuçlarında, *E. coli*'ye karşı en hızlı ve pozitif kontrolden daha kuvvetli koruyuculuk etkisini gösteren uçucu yağ olduğu gözlenmektedir. *S. aureus* suşlarında ise diğer uçucu yağlara göre en yavaş etkiyi göstermiştir. *S. cuneifolia* uçucu yağının içerik kimyasına baktığımızda %54 karvakrol, %17 γ -terpinen, %9 p-simen ve %5 timol görülmektedir. Antimikrobiyal test sonuçlarına bakarsak, *S. thymbra*'ya benzer olarak *C. albicans*'a olan kuvvetli antimikrobiyal etki, challenge testlerde gözlenmemiştir. *S. cuneifolia* uçucu yağının, *S. thymbra* uçucu yağının içerik kimyasına benzer olarak nispeten düşük karvakrol oranı ve diğer baskın bileşenlerin sinerjetik etkileri ile birlikte Gram negatif bakteriler üzerinde etkili bir koruyuculuk sağladığı düşünülebilir. Aynı etki, mayalarda gözlenmemiştir, bu da *S. cuneifolia* uçucu yağının kozmetik formülasyonlarda koruyucu etkinliğinin kapsamını daralttığı olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızdaki kekik türlerine ait %2 oranında kullandığımız tüm uçucu yağlar koruyucu olarak kullanımda antimikrobiyal etki göstermişlerdir. Bu alanda daha önce yapılan çalışmalara baktığımızda Herman ve arkadaşlarının, kozmetik emülsiyonlarda *Lavandula officinalis*, *Melaleuca alternifolia*, *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağlarının antimikrobiyal ajan olarak kullanımının araştırılması üzerine yaptığı çalışmada; %2,5 oranında kullanılan uçucu yağlar metilparabenle karşılaştırmalı challenge teste tabi tutulmuş, uçucu yağ içeren formülasyonların tüm mikroorganizmaların büyümesini inhibe etmekte metilparabenden daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Herman et al., 2013). Nostro ve arkadaşları, *Calamintha officinalis* uçucu yağının %1 ve %2 oranlarında eklendiği kozmetik formülasyonlarda bakteri ve maya oluşumunu inhibe ettiğini tespit etmiştir (Nostro et al., 2004). Manou ve arkadaşlarının çalışmasında, %3 oranında kozmetik formülasyona eklenen *Thymus vulgaris* uçucu yağının *Aspergillus niger* dışında tüm suşlar üzerinde etkin koruyuculuk gösterdiği tespit edilmiştir (Manou et al., 1998). Tüm bu çalışmaların ve sonuçlarımızın ışığında; Ege Bölgesi'nde yayılış gösteren "kekik" adı ile bilinen türlerin emülsiyonlarda koruyuculuk özellikleri ilk defa çalışılmıştır. Herman'ın ve Manou'nun çalışmasına göre daha az miktarda uçucu yağ kullanarak antimikrobiyal etki sağlanması ve uçucu yağların iritan etkilerinden kaçınılması avantajı ortaya

konulabilir. Çalışmamızda kullandığımız Türkiye’de ticari bir öneme sahip kekik türlerinin uçucu yağlarının emülsiyonlarda koruyucu olarak kullanılma potansiyelinin değerlendirilip kozmetik endüstrisinde kullanılma yolunun önü açılabilir.



Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada Ege Bölgesi'nde yayılış gösteren ve kekik adı ile bilinen bazı bitki türlerine ait uçucu yağların, kozmetik emülsiyonlarda koruyuculuk özellikleri araştırılmıştır.

Tüm uçucu yağların içerik kimyası araştırılmıştır.

Kimyasal bileşim ve antimikrobiyal aktivite sonuçları literatür ile uyum göstermektedir. *O. onites*'in baskın komponentinin %88'lik yüksek bir oran ile karvakrol olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuç *O. onites* uçucu yağının hazırladığımız kozmetik formülasyonların challenge testlerinde *P. aeruginosa* dışında tüm bakteri ve fungus suşlarına karşı en etkin koruyuculuk özelliği göstermesiyle ilişkilidir.

T. spicata'nın uçucu yağı çalışmamızda kullandığımız tüm uçucu yağlar arasında 2. en yüksek karvakrol oranına sahiptir. Antimikrobiyal aktivite testlerinde en yüksek etkiye sahip uçucu yağ olarak karşımıza çıkmaktadır. Challenge testlerinde ise *S. aureus* suşlarına karşı güçlü etkinlik göstermiştir.

S. thymbra'da en düşük oranda (%27) karvakrol görülmekle beraber, diğer başlıca komponentler γ -terpinen (%28), timol (%12) ve p-simen (%12)'dir. Tüm uçucu yağlar arasında antimikrobiyal aktivite testinde ve challenge testlerinde en düşük etkinliği *S. thymbra* uçucu yağı göstermiştir.

S. cuneifolia'nın karvakrol oranı %54 olarak tespit edilmiş olup diğer baskın komponentleri γ -terpinen %17, p-simen %9 ve timol %5'tir. Challenge testlerinde *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı güçlü koruyucu etkinlik göstermiş olması, karvakrolün diğer komponentlerle sinerjik etki göstermiş olmasını düşündürmektedir.

Günümüzde, kozmetik formülasyonlarda kullanılan hammaddelerin ve kontaminasyonu önlemek amacıyla eklenen koruyucuların doğal içerikli olmasına büyüyen bir talep mevcuttur. Bunun sebebi, sentetik koruyucuların insan sağlığına zararlı etkileri ile ilgili yapılan çalışmaların kullanıcıları, sentetik koruyucuların güvenliğini sorgulamaya itmiş olmasıdır.

Antimikrobiyal etkileri iyi bilinen bazı kekik türlerinin ileride kozmetik endüstrisinde doğal koruyucu olarak kullanılma potansiyellerinin ortaya konulması açısından önem taşıyan bu çalışmada, ülkemizdeki kekik türlerinin antimikrobiyal aktiviteleri karşılaştırılmış ve etkinlikleri gösterilmiştir. Çalışmamızdaki dört kekik türü de koruyucu potansiyel taşımakla beraber, yüksek antimikrobiyal etkisi ile *O. onites* etkili

bir aday olarak önerilebilir ve kozmetik formülasyonlarda paraben gibi sentetik koruyucuların yerine kullanılabilir.



Kaynaklar

- Aburjai, T., & Natsheh, F. M. (2003). Plants Used in Cosmetics. *Phytotherapy Research*, 17(9), 987–1000. <https://doi.org/10.1002/ptr.1363>
- Akdogan, M., Kisioglu, A. N., Ciris, M., & Koyu, A. (2014). Investigating the effectiveness of different tea types from various thyme kinds (*Origanum onites*, *Thymbra spicata* and *Satureja cuneifolia*) on anemia and anticholesterolemic activity. *Toxicology and Industrial Health*, 30(10), 938–949. <https://doi.org/10.1177/0748233712466136>
- Akkol, E. K., Avci, G., Küçükkurt, I., Keleş, H., Tamer, U., Ince, S., & Yesilada, E. (2009). Cholesterol-reducer, antioxidant and liver protective effects of *Thymbra spicata* L. var. *spicata*. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(2), 314–319. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.08.020>
- Altintas, A., Tabanca, N., Tyihák, E., Ott, P. G., Móricz, Á. M., Mincsovcics, E., ... R, P. (2009). Analysis of essential oil composition of *Thymbra spicata* var. *spicata*: Antifungal, antibacterial and antimycobacterial activities. *Food Chemistry*, 96(4), 7595–7599. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2010.07.002>
- Altintas, A., Tabanca, N., Tyihák, E., Ott, P. G., Móricz, Á. M., Mincsovcics, E., & Wedge, D. E. (2013). Characterization of volatile constituents from *Origanum onites* and their antifungal and antibacterial activity. *Journal of AOAC International*, 96(6), 1200–1208. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGEAltintas>
- Aras, A., & Eryilmaz, M. (2022). Microbiological Contamination of Cosmetic Products. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 46(1), 262–276. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1027507>
- Arıdoğan, B. C., Baydar, H., Kaya, S., Demirci, M., Özbaşar, D., & Mumcu, E. (2002). Antimicrobial activity and chemical composition of some essential oils. *Archives of Pharmacal Research*, 25(6), 860–864. <https://doi.org/10.1007/bf02977005>
- Atak, M., Mavi, K., & Uremis, I. (2016). Bio-herbicidal effects of oregano and rosemary essential oils on germination and seedling growth of bread wheat cultivars and weeds. *Romanian Biotechnological Letters*, 21(1), 11149–11159.
- Avci, G., Kupeli, E., Eryavuz, A., Yesilada, E., & Kucukkurt, I. (2006). Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(3), 418–423. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.032>

- Avrupa Farmakopesi*. (2019). Strasbourg.
- Aydın, S., Öztürk, Y., Beis, R., & Başer, K. H. C. (1996). Investigation of *Origanum onites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* Essential Oils for Analgesic Activity. *Phytotherapy Research*, *10*, 342–344.
- Ayvaz, A., Sagdic, O., Karaborklu, S., & Ozturk, I. (2010). Insecticidal activity of the essential oils from different plants against three stored-product insects. *Journal of Insect Science*, *10*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1673/031.010.2101>
- Azaz, A. D., Kürkcüoğlu, M., Satil, F., Baser, K. H. C., & Tümen, G. (2005). In vitro antimicrobial activity and chemical composition of some *Satureja* essential oils. *Flavour and Fragrance Journal*, *20*(6), 587–591. <https://doi.org/10.1002/ffj.1492>
- Baser, K. Hüsnü Can, & Kırimer, N. (2021). *Farmakognozi ve Fitoterapi* (1st ed.). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Baser, K. Hüsnü Can. (2022). Kekik. *Türkiye Tabiatını Koruma Derneği, Tabiat ve İnsan Derghisi. Journal of Nature and Man*, *1*(191), 15–31.
- Baser, K. Hüsnü Can., & Buchbauer, G. (2016). *Handbook of Essential Oils Science, Technology, and Applications*. CRC Press Taylor & Francis Group. Boca Raton, FL, USA.
- Baser, Kemal Husnu Can. (2002). Turkish Oregano Species. In S. E. Kintzios (Ed.), *Oregano* (pp. 109–126). CRC Press.
- Baser, Kemal Husnu Can. (2012). Tıbbi ve Aromatik Bitkisel Ürünler. In Kemal Hüsnü Can Başer (Ed.), *Tıbbi ve Aromatik bitkiler ders Kitabı* (p. 11). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları.
- Başer, Kemal Hüsnü Can, & Kırimer, N. (2018). Essential oils of anatolian lamiaceae- An update. *Natural Volatiles and Essential Oils*, *5*(4), 1–28.
- Bayan, Y., Genc, N., Kusek, M., Gul, F., & Imecik, Z. (2017). Determination of chemical compositions, antifungal, antibacterial and antioxidant activity of *thymbra spicata* L. From Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, *26*(12), 7595–7599.
- Baydar, H., Sağdıç, O., Özkan, G., & Karadoğan, T. (2004). Antibacterial activity and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra* and *Satureja* species with commercial importance in Turkey. *Food Control*, *15*(3), 169–172. [https://doi.org/10.1016/S0956-7135\(03\)00028-8](https://doi.org/10.1016/S0956-7135(03)00028-8)

- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmiste ve Bugün)*. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, II. Baskı.
- Birteksoz Tan, A. S., & Tuysuz, M. (2013). The Use of Preservatives in Cosmetic Products and Their Efficiency Testing. *Ankem Dergisi*, 27(2), 83–91. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.083>
- Buchbauer, G., & Bohusch, R. (2016). Biological Activities of Essential Oils: An Update. In K. Hüsnü Can. Başer & G. Buchbauer (Eds.), *Handbook of essential oils. Science, Technology, and applications* (2nd ed., p. 281). London: CRC Press.
- Burlando, B., Verotta, L., Cornara, L., & Bottini-Massa, E. (2010). *Herbal principles in cosmetics: Properties and mechanisms of action. Herbal Principles in Cosmetics: Properties and Mechanisms of Action*. <https://doi.org/10.1201/EBK1439812136>
- Byford, J. R., Shaw, L. E., Drew, M. G. B., Pope, G. S., Sauer, M. J., & Darbre, P. D. (2002). Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 80(1), 49–60. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(01\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(01)00174-1)
- Carvalho, I. T., Estevinho, B. N., & Santos, L. (2016). Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products - A review. *International Journal of Cosmetic Science*, 38(2), 109–119. <https://doi.org/10.1111/ics.12232>
- Ćavar, S., Šolić, M. E., & Maksimović, M. (2013). Chemical composition and antioxidant activity of two *Satureja* species from Mt. Biokovo. *Botanica Serbica*, 38(1), 159–166.
- Celep, F., & Dirmenci, T. (2017). Systematic and Biogeographic overview of Lamiaceae in Turkey. *Volatiles & Essent. Oils*, 2017(4), 14–27.
- Censi, R., Peregrina, D. V., Lacava, G., Agas, D., Lupidi, G., Sabbieti, M. G., & Di Martino, P. (2018). Cosmetic formulation based on an Açai extract. *Cosmetics*, 5(3). <https://doi.org/10.3390/COSMETICS5030048>
- Ceylan, A. (1996). *Tıbbi Bitkiler II*. (A. Ceylan, Ed.) (2nd ed.). İzmir: Ege Üniversitesi Ziraat fakültesi yayını.
- Charles Dorni, A. I., Amalraj, A., Gopi, S., Varma, K., & Anjana, S. N. (2017). Novel cosmeceuticals from plants—An industry guided review. *Journal of Applied*

- Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 7(May), 1–26.
<https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2017.05.003>
- Chlodwig, F., & Novak, J. (2016). Sources of essential oils. In Kemal Hüsnü Can Başer & G. Buchbauer (Eds.), *Handbook of essential oils. Science, Technology, and applications* (2nd ed., pp. 43–86). London and new York: CRC Press.
- Çomoğlu, T. (2012). Kozmetikler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16(1), 1–8.
<https://doi.org/10.12991/201216414>
- Cunha, C., Ribeiro, H. M., Rodrigues, M., & Araujo, A. R. T. S. (2022). Essential oils used in dermocosmetics: Review about its biological activities. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(2), 513–529. <https://doi.org/10.1111/jocd.14652>
- D'Amelio, F. S., & York, N. (1999). *Botanicals : A Phytocosmetic Desk Reference*.
- Daneshvar-Royandezagh, S., Khawar, K. M., & Ozcan, S. (2009). In vitro micropropagation of garden thyme (*thymbra spicata* l. var. *Spicata* l.) collected from southeastern turkey using cotyledon node. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 23(3), 1319–1321.
<https://doi.org/10.1080/13102818.2009.10817661>
- Darbre, P. D., Aljarrah, A., Miller, W. R., Coldham, N. G., Sauer, M. J., & Pope, G. S. (2004). Concentrations of Parabens in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology*, 24(1), 5–13. <https://doi.org/10.1002/jat.958>
- Davis, P. H. (1982). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. (P. H. Davis, Ed.). Edinburgh: Edinburgh University Press.
- Demirezer, Ö. (2008). Fitokozmetikler. *Türkiye Klinikleri J of Medicinal Sciences*, 28, 178–181.
- Dorman, H. J. D., Bachmayer, O., Kosar, M., & Hiltunen, R. (2004). Antioxidant Properties of Aqueous Extracts from Selected Lamiaceae Species Grown in Turkey. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(4), 762–770.
<https://doi.org/10.1021/jf034908v>
- Dreger, M., & Wielgus, K. (2013). Application of essential oils as natural cosmetic preservatives. *Herba Polonica*, 59(4), 142–156. <https://doi.org/10.2478/hepo-2013-0030>
- El-Shazly, A., Dorai, G., & Wink, M. (2002). Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil and Hexane-Ether Extract of *Tanacetum santolinoides* (DC.) Feinbr. and Fertig. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section C Journal of*

- Biosciences*, 57(7–8), 620–623. <https://doi.org/10.1515/znc-2002-7-812>
- Eminagaoglu, O., Tepe, B., Yumrutas, O., Akpulat, H. A., Daferera, D., Polissiou, M., & Sokmen, A. (2007). The in vitro antioxidative properties of the essential oils and methanol extracts of *Satureja spicigera* (K. Koch.) Boiss. and *Satureja cuneifolia* ten. *Food Chemistry*, 100(1), 339–343. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.09.054>
- Erdoğan Orhan, I., Özçelik, B., Kartal, M., & Kan, Y. (2012). Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected Umbelliferae and Labiatae plants and individual essential oil components. *Turkish Journal of Biology*, 36(3), 239–246. <https://doi.org/10.3906/biy-0912-30>
- Espinosa-Leal, C. A., & Garcia-Lara, S. (2019). Current Methods for the Discovery of New Active Ingredients from Natural Products for Cosmeceutical Applications. *Planta Medica*, 85(7), 535–551. <https://doi.org/10.1055/a-0857-6633>
- Gedikoğlu, A., Sökmen, M., & Çivit, A. (2019). Evaluation of *Thymus vulgaris* and *Thymbra spicata* essential oils and plant extracts for chemical composition, antioxidant, and antimicrobial properties. *Food Science and Nutrition*, 7(5), 1704–1714. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1007>
- Giweli, A., Džamic, A. M., Sokovic, M., Ristic, M. S., & Marin, P. D. (2012). Antimicrobial and antioxidant activities of essential oils of *satureja thymbra* growing wild in libya. *Molecules*, 17(5), 4836–4850. <https://doi.org/10.3390/molecules17054836>
- Goñi, P., López, P., Sánchez, C., Gómez-Lus, R., Becerril, R., & Nerín, C. (2009). Antimicrobial activity in the vapour phase of a combination of cinnamon and clove essential oils. *Food Chemistry*, 116(4), 982–989. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.03.058>
- González-Minero, F. J., & Bravo-Díaz, L. (2019). The use of plants in skin-care products, cosmetics and fragrances: Past and present. *Cosmetics*, 5(3), 1–9. <https://doi.org/10.3390/cosmetics5030050>
- Gören, A. C., Topçu, G., Bilsel, G., Bilsel, M., Wilkinson, J. M., & Cavanagh, H. M. A. (2004). Analysis of essential oil of *Satureja thymbra* by hydrodistillation, thermal desorber, and headspace GC/MS techniques and its antimicrobial activity. *Natural Product Research*, 18(2), 189–195. <https://doi.org/10.1080/14786410310001608145>

- Güllüce, M., Sökmen, M., Daferera, D., Açar, G., Özkan, H., Kartal, N., ... Şahin, F. (2003). In vitro antibacterial, antifungal, and antioxidant activities of the essential oil and methanol extracts of herbal parts and callus cultures of *Satureja hortensis* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(14), 3958–3965. <https://doi.org/10.1021/jf0340308>
- Gumus, T. (2010). Determination of the changes of antifungal properties of *Satureja hortensis*, *Thymus vulgaris* and *Thymbra spicata* exposed to gamma irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 79(1), 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2009.07.025>
- Gürdal, B., & Kültür, Ş. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 113–126. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.012>
- Halla, N., Fernandes, I. P., Heleno, S. A., Costa, P., Boucherit-Otmani, Z., Boucherit, K., ... Barreiro, M. F. (2018). Cosmetics preservation: A review on present strategies. *Molecules*, 23(7), 1–41. <https://doi.org/10.3390/molecules23071571>
- Hammer, K. A., Carson, C. F., & Riley, T. V. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology*, 86(6), 985–990. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00780.x>
- Handa, O., Kokura, S., Adachi, S., Takagi, T., Naito, Y., Tanigawa, T., ... Yoshikawa, T. (2006). Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology*, 227(1–2), 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.07.018>
- Herman, A., Herman, A. P., Domagalska, B. W., & Młynarczyk, A. (2013). Essential Oils and Herbal Extracts as Antimicrobial Agents in Cosmetic Emulsion. *Indian Journal of Microbiology*, 53(2), 232–237. <https://doi.org/10.1007/s12088-012-0329-0>
- Hernández-Pérez, M., & Rabanal, R. M. (2002). Evaluation of the antiinflammatory and analgesic activity of *Sideritis canariensis* var. *pannosa* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 81(1), 43–47. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00033-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00033-8)
- ISO 11930 Cosmetics - Microbiology - Evaluation of the antimicrobial protection of a cosmetic product. (2019).
- ISO 17516:International Organization for Standardization (ISO). *Cosmétique—Microbiologie—Limites Microbiologiques* European Committee for

Standardization; (2014). Geneva.

- Kahraman, A., Celep, F., & Dogan, M. (2009). Morphology, Anatomy and Palynology of *Salvia indica* L. (Labiatae). *World Applied Sciences Journal*, 6(2), 289–296.
- Kajaria, D. K., Gangwar, M., Kumar, D., Sharma, A. K., Tilak, R., Nath, G., ... Tiwari, S. K. (2012). Evaluation of antimicrobial activity and bronchodialator effect of a polyherbal drug-Shrishadi. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(11), 905–909. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60251-2](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60251-2)
- Kan, Y., Uçan, U. S., Kartal, M., Altun, M. L., Aslan, S., Sayar, E., & Ceyhan, T. (2006). GC-MS analysis and antibacterial activity of cultivated *Satureja cuneifolia* Ten. essential oil. *Turkish Journal of Chemistry*, 30(2), 253–259.
- Karabay-Yavasoglu, N. U., Baykan, S., Ozturk, B., Apaydin, S., & Tuglular, I. (2006). Evaluation of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Satureja thymbra* L. essential oil. *Pharmaceutical Biology*, 44(8), 585–591. <https://doi.org/10.1080/13880200600896827>
- Katar, N., & Katar, D. (2020). Eskişehir Ekolojik Koşullarında Farklı Hasat Dönemlerinin İzmir Kekiği (*Origanum onites* L .)’ nin Uçucu Yağ Oranı ve Bileşenleri Üzerine Etkisi The Effect of Different Harvest Periods on Essential Oil Content and Components of Turkish Oregano (*Origanum*. *Turkish Journal of Agricultural Engineering Research*, 1(2), 441–451.
- Kerdudo, A., Burger, P., Merck, F., Dingas, A., Rolland, Y., Michel, T., & Fernandez, X. (2016). Développement d’un ingrédient naturel: Étude de cas d’un conservateur naturel. *Comptes Rendus Chimie*, 19(9), 1077–1089. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.06.004>
- Kiliç, T. (2006). Analysis of essential oil composition of *Thymbra spicata* var. *spicata*: Antifungal, antibacterial and antimycobacterial activities. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, 61(5–6), 324–328. <https://doi.org/10.1515/znc-2006-5-604>
- Kirkan, B., Sarikurkcu, C., & Amarowicz, R. (2019). Composition, and antioxidant and enzyme-inhibition activities, of essential oils from *Satureja thymbra* and *Thymbra spicata* var. *spicata*. *Flavour and Fragrance Journal*, 34(6), 436–442. <https://doi.org/10.1002/ffj.3522>
- Koca, S. B., & Cevikbas, M. (2015). Antifungal effect of *Origanum onites* essential oil as an alternative to formalin in the artificial incubation of narrow-clawed

- crayfish (*Astacus leptodactylus* Eschscholtz, 1823). *Aquaculture Research*, 46(9), 2204–2210. <https://doi.org/10.1111/are.12374>
- Köse, E. O., & Koyuncu Özyurt, Ö. (2020). In Vitro Evaluation of the Combination Activity of Carvacrol and Oxacillin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Üniversitesi, Düzce Bilimleri, Sağlık Dergisi, Enstitüsü DÜ, / Bil, Sağlık Derg, Enst, 10(2)*, 138–144. Retrieved from <https://dx.doi.org/10.33631/duzcesbed.633259>
- Kozmetik Yönetmeliği. (2005). Retrieved from <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=8157&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
- Krisilia, V., Deli, G., Koutsaviti, A., & Tzakou, O. (2021). Thymbra L. and Satureja L. essential oils as rich sources of carvacrol, a food additive with health-promoting effects. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 9(1), 12–23.
- Kunicka-Styczyńska, A., Sikora, M., & Kalemba, D. (2009). Antimicrobial activity of lavender, tea tree and lemon oils in cosmetic preservative systems. *Journal of Applied Microbiology*, 107(6), 1903–1911. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04372.x>
- Kunicka-Styczyńska, A., Sikora, M., & Kalemba, D. (2011). Lavender, tea tree and lemon oils as antimicrobials in washing liquids and soft body balms. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(1), 53–61. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00582.x>
- Kurucu Semra, & Demirel Müzeyyen. (2006). Kozmetik Preparatlarda Kullanılan Bitkiler ve Formülasyon Özellikleri. *Türkiye Klinikleri J of Medicinal Sciences*, 2(17), 47–56.
- Kuşaksız, G. (2019). Rare and Endemic Taxa of Lamiaceae in Turkey and Their Threat Categories. *Journal of Scientific Perspectives*, 3(1), 69–84. <https://doi.org/10.26900/jsp.3.008>
- Lagouri, V., Blekas, G., Tsimidou, M., Kokkini, S., & Boskou, D. (1993). Composition and antioxidant activity of essential oils from Oregano plants grown wild in Greece. *Zeitschrift Für Lebensmittel-Untersuchung Und -Forschung*, 197(1), 20–23. <https://doi.org/10.1007/BF01202694>
- Lagouri, V., & Boskou, D. (1996). Nutrient antioxidants in oregano. *International*

Journal of Food Science and Nutrition, 47, 493–497.

- Lambert, R. J. W., Skandamis, P. N., Coote, P. J., & Nychas, G. J. E. (2001). A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. *Journal of Applied Microbiology*, 91(3), 453–462. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2001.01428.x>
- Lee, Y. S., Lee, Y. J., & Park, S. N. (2018). Synergistic antimicrobial effect of *Lonicera japonica* and *magnolia obovata* extracts and potential as a plant-derived natural preservative. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28(11), 1814–1822. <https://doi.org/10.4014/jmb.1807.07042>
- Lemini, C., Jaimez, R., Ávila, M. E., Franco, Y., Larrea, F., & Lemus, A. E. (2003). In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens. *Toxicology and Industrial Health*, 19(6), 69–79. <https://doi.org/10.1191/0748233703th177oa>
- Leonard, C. M., Virijevic, S., Regnier, T., & Combrinck, S. (2010). Bioactivity of selected essential oils and some components on *Listeria monocytogenes* biofilms. *South African Journal of Botany*, 76(4), 676–680. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2010.07.002>
- Maccioni, A. M., Anchisi, C., Sanna, A., Sardu, C., & Dessì, S. (2002). Preservative systems containing essential oils in cosmetic products. *International Journal of Cosmetic Science*, 24(1), 53–59. <https://doi.org/10.1046/j.0412-5463.2001.00113.x>
- Manou, I., Bouillard, L., Devleeschouwer, M. J., & Barel, A. O. (1998). Evaluation of the preservative properties of *Thymus vulgaris* essential oil in topically applied formulations under a challenge test. *Journal of Applied Microbiology*, 84, 368–376. <https://doi.org/10.3166/phyto-2018-0067>
- Maral, H., Türk, M., Çalışkan, T., Kafkas, E., & Kırıcı, S. (2017). Chemical composition and antioxidant activity of essential oils of six Lamiaceae plants growing in Southern Turkey, 4(4), 62–68.
- Marković, T., Chatzopoulou, P., Siljegović, J., Nikolić, M., Glamočlija, J., Ćirić, A., & Soković, M. (2011). Chemical analysis and antimicrobial activities of the essential oils of *Satureja Thymbra* L. and *Thymbra Spicata* L. and their main components. *Archives of Biological Sciences*, 63(2), 457–464. <https://doi.org/10.2298/ABS1102457M>
- Mersin, B. (2022). *Origanum Onites* L. Uçucu Yağı Ve Ekstresinin Elde Edilmesinde

Kullanılan Farklı Distilasyon Ve Ekstraksiyon Tekniklerinin Ürün Kalitesine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Momtaz, S., & Abdollahi, M. (2008). A systematic review of the biological activities of *Satureja L.* species. *Pharmacologyonline Newsletter Momtaz and Abdollahi*, 2, 34–54.
- Moos, R. K., Angerer, J., Dierkes, G., Brüning, T., & Koch, H. M. (2016). Metabolism and elimination of methyl, iso- and n-butyl paraben in human urine after single oral dosage. *Archives of Toxicology*, 90(11), 2699–2709. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1636-0>
- Muyima, N. Y. O., Zulu, G., Bhengu, T., & Popplewell, D. (2002). The potential application of some novel essential oils as natural cosmetic preservatives in a aqueous cream formulation. *Flavour and Fragrance Journal*, 17(4), 258–266. <https://doi.org/10.1002/ffj.1093>
- Naghbi, F., Mosaddegh, M., Motamed, S. M., & Ghorbani, A. (2005). Labiatae family in folk medicine in Iran: From ethnobotany to pharmacology. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 4(2), 63–79. <https://doi.org/10.22037/IJPR.2010.619>
- Nostro, A., Cannatelli, M. A., Morelli, I., Musolino, A. D., Scuderi, F., Pizzimenti, F., & Alonzo, V. (2004). Efficiency of *Calamintha officinalis* essential oil as preservative in two topical product types. *Journal of Applied Microbiology*, 97(2), 395–401. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02319.x>
- Nowak, K., Jabłońska, E., & Ratajczak-Wrona, W. (2021). Controversy around parabens: Alternative strategies for preservative use in cosmetics and personal care products. *Environmental Research*, 198(November 2020). <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110488>
- Oke, F., Aslim, B., Ozturk, S., & Altundag, S. (2009). Essential oil composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Satureja cuneifolia* Ten. *Food Chemistry*, 112(4), 874–879. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.06.061>
- Özcan, M., & Erkmen, O. (2001). Antimicrobial activity of the essential oils of Turkish plant spices. *European Food Research and Technology*, 212(6), 658–660. <https://doi.org/10.1007/s002170100310>
- Özer, Ö. (Ed.). (2015). *Kozmetoloji* (4th ed.). İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları, Eczacılık Fakültesi.
- Ozkan, G., Baydar, H., & Erbas, S. (2010). The influence of harvest time on essential

- oil composition, phenolic constituents and antioxidant properties of Turkish oregano (*Origanum onites* L.). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90(2), 205–209. <https://doi.org/10.1002/jsfa.3788>
- Öztürk, M. (2012). Anticholinesterase and antioxidant activities of Savoury (*Satureja thymbra* L.) with identified major terpenes of the essential oil. *Food Chemistry*, 134(1), 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.054>
- Pandey, A. K., Kumar, P., Singh, P., Tripathi, N. N., & Bajpai, V. K. (2017). Essential oils: Sources of antimicrobials and food preservatives. *Frontiers in Microbiology*, 7(JAN), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02161>
- Patrone, V., Campana, R., Vittoria, E., & Baffone, W. (2010). In vitro synergistic activities of essential oils and surfactants in combination with cosmetic preservatives against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Current Microbiology*, 60(4), 237–241. <https://doi.org/10.1007/s00284-009-9531-7>
- Polat, R., & Satil, F. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir - Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2), 626–641. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.004>
- Sarac, N., & Ugur, A. (2008). Antimicrobial activities of the essential oils of *Origanum onites* L., *Origanum vulgare* L. subspecies *hirtum* (Link) Ietswaart, *Satureja thymbra* L., and *Thymus cilicicus* Boiss. & Bal. growing wild in Turkey. *Journal of Medicinal Food*, 11(3), 568–573. <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.0520>
- Sarac, N., Ugur, A., & Duru, M. E. (2009). Antimicrobial activity and chemical composition of the essential oils of *Thymbra spicata* var. *intricata*. *International Journal of Green Pharmacy*, 3(1), 24–28. <https://doi.org/10.4103/0973-8258.49370>
- Sarac Sivrikaya, I., Tosun, B., & Karakaya, E. (2021). *Origanum onites* L. ve *Rosmarinus officinalis* L. uçucu yağlarının kimyasal içerikleri ve *Fusarium solani*'ye karşı antifungal aktivitelerinin belirlenmesi. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 8, 329–335. <https://doi.org/10.30910/turkjans.825090>
- Şarer, E., Pañçali, S., & Yıldız, S. (1996). Chemical Composition and Antimicrobial Properties of the Essential Oil of *Origanum minutiflorum* O. Schwarz et P.H.Davis. *Ankara Ecz. Fak. Der.*, 25, 1. Retrieved from <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/24/988/12058.pdf>

- Sartoratto, A., Machado, A. L. M., Delarmelina, C., Figueira, G. M., Duarte, M. C. T., & Rehder, V. L. G. (2004). Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 35(4), 275–280. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822004000300001>
- Satil, F., Dirmenci, T., Tumen, G., & Turan, Y. (2008). Commercial and ethnic uses of Satureja (Sivri kekik) species in Turkey. *Ekoloji*, 17(67), 1–7. <https://doi.org/10.5053/ekoloji.2008.671>
- Seçmen, Ö., Gemici, Y., Görk, G., Bekat, L., & Leblebici, E. (2000). *Tohumlu Bitkiler Sistemiği (Ders Kitabı)*. İzmir: E.Ü. Fen Fakültesi Yayınları No:116.
- Sertkaya, E., Kaya, K., & Soylu, S. (2010). Acaricidal activities of the essential oils from several medicinal plants against the carmine spider mite (*Tetranychus cinnabarinus* Boisd.) (Acarina: Tetranychidae). *Industrial Crops and Products*, 31(1), 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2009.09.009>
- Sharmeen, J. B., Mahomoodally, F. M., Zengin, G., & Maggi, F. (2021). Essential oils as natural sources of fragrance compounds for cosmetics and cosmeceuticals. *Molecules*, 26(3). <https://doi.org/10.3390/molecules26030666>
- Sivropoulou, A., Papanikolaou, E., Nikolaou, C., Kokkini, S., Lanaras, T., & Arsenakis, M. (1996). Antimicrobial and cytotoxic activities of Origanum essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(5), 1202–1205. <https://doi.org/10.1021/jf950540t>
- Skoula, M., & Grayer, R. J. (2005). Volatile oils of *Coridothymus capitatus*, *Satureja thymbra*, *Satureja spinosa* and *Thymbra calostachya* (Lamiaceae) from Crete. *Flavour and Fragrance Journal*, 20(6), 573–576. <https://doi.org/10.1002/ffj.1489>
- Spyridopoulou, K., Fitsiou, E., Bouloukosta, E., Tiptiri-Kourpeti, A., Vamvakias, M., Oreopoulou, A., ... Chlichlia, K. (2019). Extraction, Chemical Composition, and Anticancer Potential of *Origanum onites* L. Essential Oil. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(14). <https://doi.org/10.3390/molecules24142612>
- Stallings, A. F., & Lupo, M. P. (2009). Practical uses of botanicals in skin care. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2(1), 36–40.
- Tarımcı, N. (2006). No Title. *Türkiye Klinikleri J of Medicinal Sciences*, 2(17), 1–5.
- Tavassoli, S. K., Mousavi, S. M., Emam-Djomeh, Z., & Razavi, S. H. (2011). Chemical composition and evaluation of antimicrobial properties of *Rosmarinus*

- officinalis L. essential oil. *African Journal of Biotechnology*, 10(63), 13895–13899. <https://doi.org/10.5897/ajb11.788>
- Tepe, B. (2015). Inhibitory effect of Satureja on certain types of organisms. *Records of Natural Products*, 9(1), 1–18.
- Tepe, B., & Cilkiz, M. (2016). A pharmacological and phytochemical overview on Satureja. *Pharmaceutical Biology*, 54(3), 375–412. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1043560>
- The Plant List. (n.d.). Retrieved from <http://www.theplantlist.org/>
- Tümen, G., Kirimer, N., Ermin, N., & Başer, K. H. C. (1998). The essential oil of Satureja cuneifolia. *Planta Medica*, 64(1), 81–83. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957376>
- Ünlü, M., Vardar-Ünlü, G., Vural, N., Dönmez, E., & Özbaş, Z. Y. (2009). Chemical composition, antibacterial and antifungal activity of the essential oil of Thymbra spicata L. from Turkey. *Natural Product Research*, 23(6), 572–579. <https://doi.org/10.1080/14786410802312316>
- Wogiatzi, E., Gougoulis, N., Papachatzis, A., Vagelas, I., & Chouliaras, N. (2009). Chemical composition and antimicrobial effects of greek origanum species essential oil. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 23(3), 1322–1324. <https://doi.org/10.1080/13102818.2009.10817662>
- Yaylı, B., Tosun, G., Karaköse, M., Renda, G., & Yaylı, N. (2014). SPME/GC-MS Analysis of Volatile Organic Compounds from three Lamiaceae Species (Nepeta conferta Hedge & Lamond, Origanum onites L. and Satureja cuneifolia Ten.) Growing in Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 26(12), 70–73.
- Yorgancioglu, A., & Bayramoglu, E. E. (2013). Production of cosmetic purpose collagen containing antimicrobial emulsion with certain essential oils. *Industrial Crops and Products*, 44, 378–382. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.11.013>
- Zeragui, B., Hachem, K., Halla, N., & Kahloula, K. (2019). Essential Oil from Artemisia judaica L. (ssp. sahariensis) Flowers as a Natural Cosmetic Preservative: Chemical Composition, and Antioxidant and Antibacterial Activities. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 22(3), 685–694. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2019.1649200>

Ekler

Araştırmada kullanılan “Etik Kurul Onay Belgesi”, “Gönüllü Onam Formu”, “Olgu Rapor Formu” eklenmeli ve araştırmacının gerekli gördüğü diğer belgeler bu bölümde belirtilmelidir.



Teşekkür

Öncelikle danışmanlığımı üstlenen, konu seçiminden araştırmanın yürütülmesine dek bana kıymetli destek ve emeğini sunan, her adımda beni yüreklendiren danışman hocam Prof.Dr. Şüra BAYKAN ÖZTÜRK şükranlarımı sunarım. Bitki örneklerinin toplanması ve teşhisi konusunda desteğini ve ayrıca engin bilgilerini esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Bintuğ ÖZTÜRK'e ve Dr. Öğrt. Üyesi Serdar DEMİR'e minnettirim. . Deneylem ve sonuçlarımın değerlendirilmesi sırasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Dr. Öğrt. Üyesi Aslı ŞAHİNER'e müteşekkirim. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarım, yüksek lisans eğitimim boyunca olan ilgileri ve bana kattıkları her değerli bilgi için teşekkür ederim. Formülasyon hazırlanması konusundaki destekleri için Prof. Dr. Evren HOMAN GÖKÇE'ye ve Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'na, bitki teşhisleri konusunda bilgi ve tecrübesini cömertçe paylaşan Prof. Dr. Serdar G. Şenol'a minnetimi sunmaktan büyük bir mutluluk duyuyorum. Ayrıca her ihtiyacım olduğunda elinden gelen desteği sunmaktan çekinmeyen arkadaşım Uzm. Ecz. Fatmanur Önal'a, dostane destekleri için Biol. Elif Nur Davaslıoğlu'na ve Gamze Oruç'a, son olarak eğitimim süresince bana her türlü desteği veren aileme teşekkür ederim.

İzmir, 2.02.2023