



# PİYASADAN TEMİN EDİLEN NİOLİ UÇUCU YAĞI ÖRNEKLERİNİN FARMAKOPE ANALİZİ

## PHARMACOPOEIA ANALYSIS OF NIOLI ESSENTIAL OIL PURCHASED FROM THE MARKET

Burçin ERGENE<sup>1\*</sup> , Gizem ÖZTÜRK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 06560, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Halk arasında doğal kaynakların güvenli olarak kabul edilmesi ve sentetik içerikli ürünlerden uzaklaşma isteği, uçucu yağ kullanımını son zamanlarda arttırmıştır. Fakat uçucu yağlar, içerisinde çok sayıda bileşik barındırdığından standardizasyon konusunda sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu sebeple uçucu yağların kalitesini ve terapötik amaçla kullanılabilirliğini değerlendirmek için monograflardan yararlanılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda nioli uçucu yağının; üst solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonlarına, cilt rahatsızlıklarına karşı kullanılabileceği ve antioksidan, antiinflamatuar, antiseptik, antifungal, antibakteriyel, antihelmintik, insektisidal, larvisidal ve akarisidal etkinliği tespit edilmiştir. Halk arasında ise soğuk algınlığı, influenza, öksürük, sinüzit, farenjit, rinit, romatizmal rahatsızlıklarda ve üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Bu etkinlikleri ve halk arasındaki kullanımından yola çıkılarak, piyasada bulunan bazı nioli uçucu yağ örneklerinin Türk Farmakopesi 2017'ye uygunluğunun değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamında; 5 farklı markadan temin edilen nioli uçucu yağ örneklerinin Türk Farmakopesi'nde (2017) yer alan monografa göre analiz edilmiştir. Analizde, bağıl yoğunluk, kırılım imleci, optik çevirme değerleri tespit edilmiş; organoleptik kontrol, ince tabaka kromatografisi ve gaz kromatografisi analizleri yürütülmüştür.

**Sonuç ve Tartışma:** Çalışma kapsamında yapılan farmakope analizi sonucunda, temin edilen beş nioli uçucu yağ numunesinden sadece bir tanesi farmakope standardına uygun olduğu bulunmuştur. Diğer nioli uçucu yağ numuneleri, farmakopede istenilen şartları karşılamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Aromaterapi, farmakope analizi, nioli uçucu yağı, Türk Farmakopesi

### ABSTRACT

**Objective:** The public's consideration of natural resources as safe and the tendency not to use synthetic component-containing products have increased the use of essential oils recently. However, since essential oils contain a vast number of compounds, there are difficulties in standardization. For this reason, monographs are used to evaluate the quality of the essential oils and their use for therapeutic purposes. As a result of various studies, it has been shown that nioli essential oil can be used against upper respiratory tract and urinary tract infections and skin disorders and has antioxidant, anti-inflammatory, antiseptic, antifungal, antibacterial, anthelmintic, insecticidal, larvicidal and acaricidal activities. It is traditionally used against cold, influenza, cough, sinusitis, pharyngitis, rhinitis, rheumatic disorders and urinary system infections. Due to these activities and

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Burçin Ergene  
e-posta / e-mail: burcinergene@gmail.com, Tel. / Phone: +903122033092

Gönderilme / Submitted : 18.12.2023

Kabul / Accepted : 21.12.2023

Yayınlanma / Published : 20.01.2024

*its traditional use; it is aimed to evaluate the compliance of some nioli essential oil samples available on the market with the Turkish Pharmacopoeia 2017.*

**Material and Method:** *In the content of this study; nioli essential oil samples of 5 different brands are analyzed according to the monograph given in Turkish Pharmacopoeia (2017). In the analysis; relative density, refractive index, optical rotation values were determined; organoleptic control, thin layer chromatography and gas chromatography analyzes were carried out.*

**Result and Discussion:** *As the result of the pharmacopoeia analysis conducted within the scope of the study, only one of the five nioli essential oil samples provided was found to comply with the pharmacopoeia standard. Other nioli essential oil samples did not meet the required conditions in the pharmacopoeia.*

**Keywords:** *Aromatherapy, nioli essential oil, pharmacopoeia analysis, Turkish Pharmacopoeia*

## GİRİŞ

Uçucu yağlar, oda sıcaklığında kolaylıkla buharlaşabilen, kuvvetli kokuya sahip, çok sayıda uçucu bileşeni içeriğinde barındıran karışımlardır. Uçucu yağların halk arasında gerek fizyolojik etkileri, gerekse kokuları dolayısıyla kullanımı çok eski zamanlara uzanmaktadır. Bu kullanım alanları arasında antiseptik etkisi ile, parfüm, mumyalama ve gıdaların saklanması gibi çeşitli amaçların yanı sıra; ağrı kesici, sakinleştirici, spazm giderici, iltihap giderici, lokal anestezi, antimikrobiyal etkileri dolayısıyla kullanıldığına dair kayıtlar da mevcuttur [1].

İnsanların doğal kaynaklı ürünlere yönelimi ve sentetik kökenli ürünlerin istenmeyen etkilerine dair endişenin artması nedeniyle, uçucu yağların gıda, kozmetik ve sağlık sektörlerinde kullanımı önemli ölçüde artmıştır. İçeriklerinde bulunan çok çeşitli bileşikler ve doğal olmaları dolayısıyla halk arasında güvenli olarak kabul görmektedirler. Bununla birlikte gösterdikleri farklı fizyolojik etkiler nedeniyle; üreticiler de pek çok ürün içeriğine uçucu yağları ilave etmeye başlamıştır [2].

Günümüzde bilinen üç binden fazla uçucu yağın yaklaşık 300 tanesi çeşitli sanayi kollarında kullanılmaktadır; bu kullanım alanları arasında sağlık, gıda ve kozmetik sektörleri ilk sıralarda gelmektedir. İlaç ve kozmetik formülasyonlarında hem fizyolojik etkileri nedeniyle hem de koku ve aroma verici olarak; gıda sektöründe ise aroma verici ve koruyucu olarak kullanımları örnek olarak verilebilir. Aynı zamanda günlük hayatta ve aromaterapi uygulamaları kapsamında; inhalasyon, masaj, banyo vb. şekillerde doğrudan kullanımı da mevcuttur [3,4]. Son yıllarda aromaterapi uygulamalarının da yaygınlaşmasıyla, halk arasında çoğunlukla inhalasyon ve lokal uygulama şeklinde kullanılan uçucu yağlar, pek çok rahatsızlığın giderilmesi amacıyla dahilen de kullanılmaktadır. Özellikle stres ve gerginliği azaltmak, uyku kalitesini arttırmak amacıyla difüzörler aracılığıyla veya sprey şeklinde; nezle, grip, sinüzit, bronşit gibi solunum sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde destekleyici olarak inhaler şeklinde; sindirim sistemi rahatsızlıklarında, ağrıların giderilmesi amacıyla dahilen; cilt sorunlarının tedavisinde ve hatta doğumun kolaylaştırılması amacıyla topikal olarak yaygın şekilde kullanılmakta olan uçucu yağların kalitesi, halk sağlığı bakımından büyük önem taşımaktadır [5,6]. Yapılan çalışmalar; uçucu yağların antimikrobiyal, antioksidan, antiparazitik, insektisidal, antienflamatuvar, analjezik, sedatif, yara iyi edici, antihipertansif etkileri gibi çok çeşitli fizyolojik etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur [7].

Uçucu yağların içeriği; kullanılan elde ediliş yöntemi, saklama koşulları, bitkinin yetiştiği bölgedeki toprak ve iklim koşulları gibi parametrelerden önemli ölçüde etkilenmektedir [1]. Ayrıca uçucu yağların düşük verimle elde edilen yüksek maliyetli ürünler olması nedeniyle, bazı üretici veya satıcıların, kazanılan karı arttırmak amacıyla, uçucu yağlarda tağşişat yaptıkları da bilinmektedir [8]. Tağşişat amacıyla genellikle bitkisel veya mineral yağlar kullanılmaktadır. Seyreltme sonucunda uçucu yağın rengi değişmekte ve kokusu keskinliğini kaybetmektedir. Yapılan piyasa araştırmaları sonucunda tağşiş için; gazyağı, hindistan cevizi yağı, bademyağı polietilen glikol, triasetin, trietil sitrat veya benzil alkol, etil alkol kullanılabildiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra doğal uçucu yağ olduğu iddia edilen ürünlere sentetik kaynaklı uçucu bileşiklerin ilave edilebildiği de bilinmektedir [9].

Dünya ticaret hacminde, uçucu yağların kapladığı alan 2010 ile 2015 yılları arasında yaklaşık %200 oranında büyüme göstermiştir [10]. Hızla artan bu talep; daha uygun fiyatlı yağlar veya sentetik bileşiklerin ilavesi ile tağşiş edilmiş, ancak tamamen doğal olduğu iddia edilen bazı ürünlerin piyasada yer bulması sonucunu doğurmuştur. Bu durum, uçucu yağdan beklenen etkinin görülmemesine; daha da

önemlisi, içeriği belli olmayan bu ürünlerin kullanan kişilerde istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir [8]. Uçucu yağlar piyasaya sunulurken; kaynak bitkinin botanik adı, menşei, yetiştirme yöntemi, uçucu yağ eldesi için damıtma yapılan bitki bölümü ve ana bileşenleri belirtilmelidir ve ürün satın alınırken bunlara dikkat edilmelidir [11]. Halk arasında ve tedaviye destek olarak bu kadar yaygın kullanılan bu ürünlerin kalitesi ve güvenilirliği son derece önemlidir. Bu bağlamda, çeşitli farmakope ve monograflar, belirli standartların oluşturulabilmesi için ihtiyaç duyulan kaynaklardır [1].

Nioli uçucu yağının elde edildiği *Melaleuca* L. türlerinin dahil olduğu Myrtaceae familyası bitkileri, taşıdıkları uçucu yağlar dolayısıyla kullanımları bakımından öne çıkmaktadır [12]. Terapötik amaçlı kullanılan veya bu tip formülasyonlara yardımcı madde olarak dahil edilen ürünler için ülkemizde referans kaynak olan Türk Farmakopesi 2017’de verilen monografa göre; nioli uçucu yağı *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake’in genç yapraklı dallarından buhar distilasyonu ile elde edilir [13]. Piyasada bulunan nioli yağlarının önemli bir kısmı ise *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn türünden elde edilen uçucu yağdır. *M. quinquenervia*’dan elde edilen ve piyasada bulunan uçucu yağ, sineol kemotipi olarak bilinen yağdır ve içeriğinde majör olarak bulunan 1,8-sineol, yağın yaklaşık %55’ini oluşturur [2,14]. Komisyon E monograflarında, droğun içermesi gereken sineol oranı ise %40-60 olarak belirtilmiştir [15]. Bunun yanı sıra; linalol (%23,9), viridiflorol (%40-45), nerolidol (%75,2-92) kemotiplerine de rastlamak mümkündür [14,16]. Yapılan fitokimyasal çalışmalar sonucunda; *M. quinquenervia* yapraklarından elde edilen uçucu yağın içinde kırktan fazla bileşik tespit edilmiş olup majör olan 1,8-sineol yanında, viridiflorol, p-simen,  $\gamma$ -terpinen,  $\alpha$ -pinen,  $\alpha$ -terpineol, terpinolen, limonen, ledol,  $\beta$ -pinen, karyofilen,  $\beta$ -terpinil asetat, karveol ve longifolen de farklı numunelerde nispeten yüksek miktarlarda tespit edilen bileşikler arasında bulunmuştur [4,17-22].

Komisyon E monograflarında, nioli yağının üst solunum yolu enfeksiyonlarında kullanımı kayıtlıdır. Kullanım dozu için ise; dahilen 0.2-2 g/gün, burun damlası şeklinde bitkisel yağ içinde %2-5’lik karışım, haricen uygulamada ise yağ içinde %10-30 uçucu yağ içeren karışım şeklinde önerilmektedir [15]. Bunun yanı sıra; çeşitli kaynaklarda, nioli uçucu yağının halk arasında soğuk algınlığı, influenza, öksürük, sinüzit, farenjit, rinit, romatizmal rahatsızlıklar, cilt rahatsızlıkları ve nevrojiye karşı kullanımı belirtilmektedir [17,23]. Halk arasında kullanıma dair yapılan bir çalışmada, nioli yağının vajina florasının bozulması nedeniyle sık rastlanan *Candida* enfeksiyonlarına karşı, kullanılan tampona damlatmak suretiyle kullanımı olduğu tespit edilmiştir [24].

Yapılan çalışmalar sonucunda; nioli uçucu yağının antioksidan, antiinflamatuvar, antiseptik, antifungal, antibakteriyel, antihelmintik, insektisidal, larvisidal ve akarisidal etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir [12,18,19,21,22,25-29].

Uçucu yağların gıdalar ile birlikte kullanımına dair çalışmalar doğrultusunda, nioli uçucu yağının antifungal etki gösterdiği tespit edilmiş ve bu doğrultuda yağın; ekmek, havuç, patates, peynir gibi uzun süre muhafaza edilen gıdalarda raf ömrü süresince mikrobiyal kontaminasyona karşı koruyucu olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Benzeri çalışmalar; gıdaların saklanması sırasında mikotoksin içeriği ve mikrobiyal kontaminasyon gibi nedenlerle kullanılamaz hale gelmesinin engellenmesinde nioli uçucu yağının kullanım potansiyelini ortaya koymuştur [4,20,30,31]. Nioli uçucu yağının sadece gıda patojenlerine değil, insanlar üzerinde etkili pek çok suşa karşı etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Yağın etkili bulunduğu suşlar arasında antibiyotiğe dirençli hastane enfeksiyonları *Candida* türleri de bulunmakta olup, sonuçlar bu tip enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde nioli uçucu yağının önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir [32].

Nioli uçucu yağının dahilen kullanımında gastrik ülserle karşı etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ratlar üzerinde, büyük ölçüde antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliğe atfedilen pozitif sonuçlar elde edilmiştir [23].

Nioli uçucu yağı, bazı ilaç formülasyonlarının içeriğine de katılmaktadır. Özellikle östradiol içeren transdermal ve kütanöz ilaç taşıyıcı sistemlerde, penetrasyonu artırıcı ajan olarak kullanımı üzerinde çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde de, nanoemülsiyon formunda hazırlanan nioli uçucu yağının akne tedavisinde kullanım potansiyeli olduğu gösterilmiştir [2,33]. Nioli yağı içeren farklı yara filmlerinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, formülasyon içine dahil edilen yağın yara iyileştirici ve antibakteriyel etkisi saptanmış, doğada çözünür film formülasyonlarında etkili bileşen olarak nioli yağının kullanılabilmesi gösterilmiştir [34]. Kozmetik sanayinde de önemli bir kullanımı olan nioli yağının, hücrelerde antitirozinaz ve antimelanojenik aktivitesinin değerlendirildiği bir

çalışmanın bulguları; bu yağın cilt rengini açma amacıyla kullanılan preparatların içeriğine dahil edilebileceğini göstermiştir. Aynı çalışmada uçucu yağın antioksidan kapasitesi de test edilmiş ve bu etkisinin de söz konusu hedefe katkı sağladığı belirtilmiştir [35].

Üriner sistem enfeksiyonu olan, kısmi felçli hastalarla yürütülen klinik bir çalışmada; nioli yağı damlatılarak hazırlanan yıkama çözeltisi kullanılmış ve enfeksiyonda önemli ölçüde iyileşme gözlenmiştir. Bu etki uçucu yağın antienflamatuvar ve antimikrobiyal etkinliğine atfedilmiş olup; uçucu yağ uygulamasının antibiyotik tedavisinin etkinliğini artırarak antibiyotik kullanım süresini kısalttığı tespit edilmiştir [36].

Nioli uçucu yağının gıda sanayi ve tarım alanında farklı zararlılara karşı kullanım potansiyelinin değerlendirildiği çalışmalar ise, uçucu yağın fumigant olarak kullanımının mümkün olduğunu ortaya koymuştur [25,26]. Sivrisinek ile mücadelede nioli yağının kullanım potansiyelinin değerlendirildiği çalışmalarda; yağın hem larvalara hem de ergin sineklere karşı etkinlik gösterdiği tespit edilerek sivrisinek ile mücadelede kullanım potansiyeli belirtilmiştir [37,38].

Toksisite çalışmaları; nioli uçucu yağının ana bileşeni olan 1,8-sineolün karaciğerde CYP2B1 ve CYP3A2 enzimlerini uyardığını, ancak bu etkinin terapötik dozun çok üzerinde olduğu için bileşiğin kullanımına dair bir uyarı gerektirmediğini göstermiştir. Nadir vakalarda bileşiğin, deri iritasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir. 9 aylık ile 3 yaş arasındaki bebek ve çocuklarla yapılan bir çalışmada, 1,8-sineol ve nioli uçucu yağının inhalasyon yoluyla, mukoza iritasyonu, taşikardi, nefes darlığı, bulantı, kusma, kaslarda güçsüzlük, vertigo gibi toksik etkilere neden olabileceği gözlenmiştir. 1,8-sineol içeriği yüksek olan diğer uçucu yağlar gibi, nioli uçucu yağının da, merkezi sinir sistemi ve solunum sistemi sorunlarına yol açma riskinden dolayı bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanımı önerilmemektedir [14]. Fibroblast hücreleri üzerinde yapılan sitotoksisite çalışmaları ise, nioli uçucu yağının düşük dermal toksisite riski taşıdığını ve haricen güvenle kullanılabileceğini göstermiştir [21]. Nioli yağı uygulamasında melanoma hücrelerinin canlılığının değerlendirildiği bir çalışmada ise, uçucu yağın sitotoksik etki göstermediği tespit edilmiştir [36]. Topikal kullanımda, uçucu yağın bebek ve küçük çocukların yüz bölgesine, özellikle de burun çevresine sürülmemesi gerektiği belirtilmiştir [15]. Çalışmalarda fetal toksisite görülen dozun günlük kullanım dozunun çok üzerinde olması ve içeriğindeki bileşiklerin de bu bağlamda güvenli bulunması dolayısıyla, nioli uçucu yağının hamilelikte kullanımı riskli görülmemiştir [14]. Ancak hamilelerde inhalasyon yoluyla kullanılan nioli uçucu yağının hormonlar üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; yağın progesteron ve plasental laktojen salımını arttırdığı; dolayısıyla hormonlar üzerindeki etkisi nedeniyle dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada nioli uçucu yağının plasental toksisitesi de değerlendirilmiş ve bu bağlamda yağın güvenli olduğu tespit edilmiştir [5]. Bununla birlikte, karaciğer rahatsızlığı, gastrointestinal kanal ve safra yolları iltihabı olan kişilerin nioli yağıni dahilen kullanması önerilmemektedir [15]. Nioli uçucu yağı, diğer uçucu yağlarda olduğu gibi doğrudan cilt üzerine uygulanmamalıdır. Oluşabilecek alerjik reaksiyonları öngörmek için cildin küçük bir yerine uygulanarak 1 saat gözlemlenmelidir. Göze temasından kaçınılıp temas olması durumunda, göz bol suyla yıkanmalıdır [39].

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma Materyali

Nioli uçucu yağı numuneleri üzerinde yapılan farmakope analizi için çalışma kapsamında beş farklı markadan numune temin edilmiştir. Çalışma sonucunu etkilememesi amacıyla her markaya harf kodu verilmiştir. Çalışma kapsamında değerlendirilen numunelere A, B, C, D, E kodu verilmiştir. Analiz sonuçları markalar göz önüne alınmadan yorumlanmıştır.

Türk Farmakopesi 2017'de nioli uçucu yağının *Melaleuca quinquenervia* bitkisinden elde edilen türü kayıtlıdır fakat piyasada yaygın olarak *M. viridiflora* türünden elde edilen uçucu yağlar bulunmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda *M. viridiflora* türünden elde edilen uçucu yağlar temin edilebilmiştir.

Nioli uçucu yağ numunelerinin farmakope analizi, Türk Farmakopesi 2017 (TF 2017) referans alınarak farmakopede belirtilen monograflara göre yapılmıştır. TF 2017 monograflarına göre Nioli uçucu yağı için istenilen testler;

- Organoleptik Kontrol
- İnce Tabaka Kromatografisi
- Bağıl Yoğunluk
- Kırılım İmleci
- Optik Çevirme
- Gaz Kromatografisi olarak verilmiştir [13].

### **Organoleptik Kontrol**

TF 2017'ye göre organoleptik kontrol testinde uçucu yağın renksiz veya soluk sarı renkli görünüp aromatik sineol kokulu olması beklenmektedir. Tüm numuneler bu bağlamda değerlendirilmiştir.

### **İnce Tabaka Kromatografisi**

Nioli uçucu yağ için TF 2017'de belirtilen monografa göre, 100 µl numune 2 ml toluen içinde çözülüp 10 ml'ye tamamlanarak test çözeltisi hazırlanmış, bu çözeltiden ve 25 µl trans-nerolidol ve 50 µl sineol, toluene içinde çözülüp 5 ml'ye tamamlanarak hazırlanan şahit çözeltisi ile ince tabaka kromatografisi (İTK) uygulaması yapılmıştır. Farmakopeye göre test çözeltisinin kromatogramında ilk önce starta yakın noktada viyole-kahverengi bir leke ve yoğun bir viyole-kahverengi leke gözükmelidir. Daha sonra 1,8-sineolün oluşturduğu yoğun bir viyole-kahverengi leke görülmelidir. Bu lekenin üstünde de sırasıyla mor ve hafif gri bir leke gözükmelidir. Farmakopeye göre şahit çözeltisinde, test çözeltisi ile aynı yerde 1,8-sineolü temsilen viyole-kahverengi bir leke ve bu lekenin altında trans-nerolidolü temsilen koyu viyole renkte leke gözükmelidir. Farmakopede, test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda başka lekelerin de bulunabileceği belirtilmiş ve ince tabaka kromatografisinin deneysel prosedürü TF 2017'de 2.2.27 kısmında belirtilmiştir.

Çalışmamızda yapılan ince tabaka kromatografisi için; standart olarak trans-nerolidol ve 1,8-sineol, plak olarak ise İTK Silika Jel F254 kaplı alüminyum plak kullanılmıştır. Mobil faz olarak kullanılan etil asetat:toluen (5:95 h/h) ile doyurulmuş tankta, plak üzerinde 9 cm'lik sürüklenme sağlanmıştır. Plak en son anisaldehit sülfürik asit reaktifi ile muamele edilerek 3 dakika boyunca 100-105 °C'de ısıtıldıktan sonra gün ışığında incelenmiştir.

### **Bağıl Yoğunluk**

Bir bileşiğin bağıl yoğunluğu;  $t_1$  sıcaklığında belirli hacminin kütesinin,  $t_2$  sıcaklığında aynı hacimdeki suyun kütesine oranıdır. Farmakopede bağıl yoğunluk testinin deneysel prosedürü ve formülü 2.2.5 kısmında yer almaktadır. Nioli uçucu yağ monografında bağıl yoğunluk değerinin bulunması gereken aralık 0,904-0,925 olarak verilmiştir. Çalışmada, numunelerin bağıl yoğunluğu piknometre yardımıyla ölçülmüştür.

### **Kırılım İmleci**

Numunelerin kırılım imlecini ölçerken refraktometre kullanılmıştır. Nioli uçucu yağ monografında kırılım imleci değerinin bulunması gereken aralık 1,463-1,472 olarak verilmiştir. Farmakopede bağıl kırılım imleci testine dair deneysel prosedür 2.2.6 kısmında yer almaktadır.

### **Optik Çevirme**

Optik çevirme testi yapılırken polarimetre cihazı ve 10 ml hacimli (10 cm uzunluğunda) polarimetre tüpü kullanılmıştır. Farmakopede optik çevirme testine ait deneysel prosedür ve formül 2.2.18 kısmında yer almaktadır. Nioli uçucu yağ monografında optik çevirme değerinin bulunması gereken aralık  $-4^{\circ}$  to  $+1^{\circ}$  olarak verilmiştir.

### **Gaz Kromatografisi**

Gaz kromatografisi analizi hariç yapılan banko üzeri testler tamamlandıktan sonra farmakope standartlarına en yüksek uyumluluk gösteren numune ile GC-MS analizi yapılmış ve numunenin içeriği analiz edilmiştir. Nioli uçucu yağ için monografda verilen bileşenler ve % miktarları ve numunenin analiz sonuçları ile birlikte Tablo 1'de yer almaktadır.

Yapılan analiz için Agilent 7890B GC System kullanılmıştır. Kolon olarak, Agilent HP-Innowax

(60 m x 0,25 mm iç çap x 0,25 µm film kalınlığı) ve dedektör olarak ise Alev İyonlaşma Dedektörü (FID) kullanılmıştır. Enjeksiyon ünitesi ve kolon sıcaklığı 250°C olacak şekilde ayarlanmıştır. Sıcaklık programı ise 60°C (10 dk), 4°C/dk. 220°C (10 dk) 1°C/dk 240°C olmak üzere toplam 80 dakikadır. Taşıyıcı gaz olarak 0.7 ml/dk akışta helyum gazı kullanılmıştır.

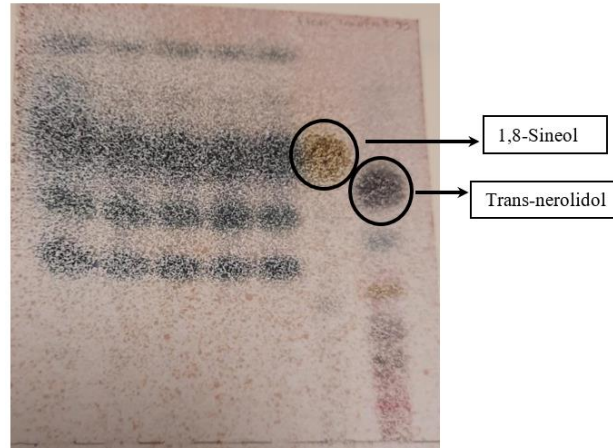
## SONUÇ VE TARTIŞMA

### Organoleptik Kontrol

İncelenen nioli uçucu yağ numunelerinin tümünün, TF 2017 ile uyumlu renk ve kokuya sahip olduğu tespit edilmiştir.

### İnce Tabaka Kromatografisi

Sırasıyla uygulanan 5 uçucu yağ numunesi ile farmakopede referans olarak verilen 1,8-sineol ve trans-nerolidol maddelerinin İTK kromatogramı Şekil 1'de görülmektedir. Nioli uçucu yağ numunelerine ait kromatogramların hepsinde, standart olarak kullanılan 1,8-sineol ile aynı  $R_f$  değerinde leke gözlenmiştir ve nioli uçucu yağ numunelerinin hiçbirinde, trans-nerolidol ile aynı  $R_f$  değerinde leke görülmemiştir. Aynı zamanda nioli uçucu yağ numunelerinde farmakopede belirtildiği gibi viyole-kahverengi bir leke ve yoğun bir viyole-kahverengi leke, mor ve gri leke gözlemlenmiştir. Çalışma kapsamında yapılan ince tabaka kromatografisi uygulamasına göre incelediğimiz nioli uçucu yağlarının farmakopeye uygun olduğu söylenebilir.



Şekil 1. Nioli uçucu yağı İTK kromatogramı

### Bağıl Yoğunluk

Çalışma kapsamında bağıl yoğunluğu ölçülen numuneler arasında, elde edilen değeri farmakopede belirtilen 0,904-0,925 aralığında bulunan sadece A kodlu nioli uçucu yağı olmuştur. B, C, D, E kodlu nioli uçucu yağları referans aralığı dışında kalmıştır. Numuneler için hesaplanan bağıl yoğunluk değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Nioli Uçucu yağların bağıl yoğunluk testi sonucunun verileri

Marka Kodu	Bağıl Yoğunluk
A	0.91207
B	0.95230
C	0.93305
D	0.89120
E	0.86569

### Kırılım İmleci

Çalışma kapsamında kırılım imleci ölçülen tüm numuneler için elde edilen sonuçlar, farmakopede belirtilen 1,463-1,472 referans aralığında bulunmuştur. Numuneler için ölçülen kırılım imleci değerleri Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Nioli Uçucu yağ numunelerinin kırılım imleci değerleri

Marka Kodu	Kırılım İmleci
A	1.467
B	1.465
C	1.465
D	1.466
E	1.465

### Optik Çevirme

Çalışma kapsamında optik çevirme dereceleri ölçülen tüm nioli uçucu yağ numuneleri için elde edilen sonuçlar farmakopede belirtilen  $-4^{\circ}$  -  $+1^{\circ}$  referans aralığında bulunmuştur. Numuneler için hesaplanan optik çevirme değerleri, Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3.** Nioli Uçucu yağları için hesaplanan optik çevirme dereceleri

Marka Kodu	Bağlı Yoğunluk	Polarimetrede okunan değer	Optik Çevirme
A	0.91207	-1.9525	-2.1407
B	0.95230	-1.5980	-1.6780
C	0.93305	-1.7940	-1.9222
D	0.89120	-1.8905	-2.1212
E	0.86569	-1.9995	-2.3097

### Gaz Kromatografisi

Farmakopeye göre, nioli uçucu yağ numunelerinin içeriğinde bulunması gereken madde miktarları ve gaz kromatografisi (GC-MS) analizi sonucunda tespit edilen değerler Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4.** Nioli uçucu yağının GC-MS analizi için, TF 2017’de verilen limitler ve analizi yapılan numunenin içeriği

Bileşik	Analiz Sonucu Tespit Edilen Bağlı Yüzde (%)*	Farmakopede Verilen Bağlı Yüzde (%)
$\alpha$ -pinen	6.9	5.0-15.0
$\beta$ -pinen	1.9	1.0-4.0
$\beta$ -mirseneol	0.8	
Limonen	6.9	5.0-10.0
1,8-sineol	57.4	45.0-65.0
$\gamma$ -terpinen	1.1	
p-simen	1.3	0.05-4.0
Benzaldehit	-	0.05-0.5
$\alpha$ -terpinolen	0.6	
$\beta$ -karyofillen	2.6	
$\alpha$ -terpineol	7.9	3.0-8.0
$\alpha$ -terpinil asetat	1.0	
Alloaromadendren	0.5	
Trans-nerolidol	0.5	0.05-1.5
Ledol	0.7	
Viridiflorol	4.3	2.5-9.0

\*Analizde miktarı %0.5 ve üzerindeki bileşikler tespit edilmiştir.

Aromaterapi uygulamalarının son yıllarda yaygınlaşması ile birlikte uçucu yağ satışı yapan çok sayıda firma piyasada yer almaya başlamıştır. Fakat piyasada yer alan uçucu yağların kalitesi ve bileşimi farklılık göstermektedir. Piyasadaki bu çeşitlilik terapötik etki amacıyla kullanılmak istenilen uçucu yağlarda sorun yaratabilmektedir. Terapötik etki için kullanılmak istenilen uçucu yağların farmakope standardında olması gerekmektedir. Aksi takdirde bu ürünlerden beklenen etkinin görülmemesi ve daha da önemlisi, bu ürünlerin insan fizyolojisine zarar verme riski doğmaktadır. Uçucu yağların, ürün güvenliği için kalite kontrolleri son derece gereklidir [40]. Uçucu yağların kalitesi, güvenliği ve etkilerini değerlendirmek amacıyla Türk Farmakopesi 2017 (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), Avrupa Farmakopesi, ESCOP Monografları, Komisyon E Monografları gibi kaynaklardan yararlanılmaktadır [41].

Nioli uçucu yağı üzerinde yapılan biyolojik aktivite testlerine göre; yağın antibiyotiğe dirençli hastane enfeksiyonlarına sebep olan *Candida* türleri üzerinde etki göstermesi, ratlar üzerinde dahilen kullanımda, antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliklik göstermesi ve nioli uçucu yağı içeren yıkama çözeltilerinin üriner sistem enfeksiyonlarında iyileşme göstermesi sebebiyle nioli uçucu yağının aromaterapideki yeri önemlidir [23,32,36].

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, bizlere piyasadaki durumun ciddiyetini göstermektedir. Halk sağlığı için terapötik amaçla kullanılmak istenilen yağların farmakope analizleri ile kontrol edilmesi, uçucu yağları kullanan bireylerin kullanım ve temin konusunda bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Uçucu yağlar, sıcaklık ve ışıktan etkilenebilen, özel koşullarda saklanması gereken ürünlerdir. Ürünlerin uygun olmayan koşullarda saklanması da uçucu yağ içeriğinde değişikliklere neden olabilmektedir. Uçucu yağlar, koyu renkli cam şişelerde serin ve ışık görmeyen yerlerde saklanmalıdır [42]

Çalışma sonucunda; A kodlu nioli uçucu yağı için ince tabaka kromatografisi, bağıl yoğunluk, kırılım imleci, optik çevirme testleri sonucunda elde edilen değerlerin farmakope sınırı içinde kaldığı görülmüştür. Çalışma kapsamında yürütülen GC analizinde, numune içinde %0,5 ve üzerindeki oranlarda bulunan bileşiklerin miktarı tespit edilebildiğinden, farmakopede limitleri %0,05-1,5 oranında belirtilen benzaldehit bileşiğine dair yorum yapılamamıştır. Diğer bileşikler için GC analizinin sonucuna göre farmakopeye uygunluğu tespit edilmiştir. Tüm bu testler ışığında A kodlu nioli uçucu yağının farmakopeye uygun olduğu söylenebilmektedir.

B, C, D, E numuneleri ile elde edilen İTK kromatogramında, farmakopede istenilen lekeler gözlemlenmiştir. Bağıl yoğunluk testine göre; B, C, D, E kodlu numuneler referans aralığı dışında kalmıştır. Kırılım imleci ve optik çevirme testlerine göre tüm numuneler referans değeri aralığında kalmıştır. Ancak bağıl yoğunluğun piknometreyle ölçüldüğü, ve düşük hacimlerle çalışıldığı için sonuçlarda sapmanın fazla olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla, bağıl yoğunluk kullanılarak hesaplanan spesifik optik çevirme değerindeki sapmalara bu etkenin sebep olma ihtimali de değerlendirilmelidir. Tüm testler baz alındığında farmakopede verilen değerlere göre A kodlu nioli uçucu yağı farmakopeye göre uygun bulunmuştur.

Çalışma kapsamında elde edilen sonuçlar, küçük bir örneklem dahilinde uçucu yağ piyasasının durumunu gözler önüne sermektedir. Terapötik etki beklenerek kullanılan uçucu yağların farmakopeye uygunluğu, insan sağlığı bakımından büyük önem arz etmekte olup, piyasada bulunan çok sayıdaki ürünün analizi ile etkinlik ve güvenilirliğinin tespiti; bunun yanı sıra halkın uçucu yağların kullanımına dair bilinçlendirilmesi bu alandaki suistimallerin önüne geçmek için önemli adımlar olarak görülmektedir.

## TEŞEKKÜR

Yazarlar, çalışma kapsamında GC-MS analizlerine olanak sağlayan Anadolu Üniversitesi, Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (AÜBİBAM)'ne teşekkürlerini sunarlar.

Bu çalışma, TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında desteklenmiştir.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: B.E.; Tasarım: B.E.; Denetim: B.E.; Kaynaklar: B.E., G.Ö.; Malzemeler: B.E., G.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: B.E., G.Ö.; Analiz ve/veya Yorumlama: B.E., G.Ö.; Literatür Taraması:



G.Ö.; Makalenin Yazılması: B.E., G.Ö.; Kritik İnceleme: B.E.; Diğer: -

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## ETİK KURUL ONAYI

Yazarlar bu çalışma için etik kurul onayının zorunlu olmadığını beyan etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils - A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446-475. [CrossRef]
2. Shakeel, F., Salem-Bekhit, M.M., Haq, N., Alshehri, S. (2021). Nanoemulsification improves the pharmaceutical properties and bioactivities of niaouli essential oil (*Melaleuca quinquenervia* L.). *Molecules*, 26(16), 4750. [CrossRef]
3. Burt, S. (2004). Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods - A review. *International Journal of Food Microbiology*, 94(3), 223-253. [CrossRef]
4. Valkova, V., Duranova, H., Vukovic, N.L., Vukic, M., Kluz, M., Kacaniova, M. (2022). Assessment of chemical composition and anti-penicillium activity of vapours of essential oils from *Abies Alba* and two *Melaleuca* species in food model systems. *Molecules*, 27(10), 3101. [CrossRef]
5. Fouyet, S., Olivier, E., Leproux, P., Dutot, M., Rat, P. (2022). Evaluation of placental toxicity of five essential oils and their potential endocrine-disrupting effects. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(7), 2794-2810. [CrossRef]
6. Erçin, E., Dincel, D. (2021). Sindirim Sistemi Hastalıklarında Aromaterapi, Türkiye Klinikleri, Ankara, p. 95-104.
7. Ishfaq, P.M., Shukla, A., Beraiya, S., Tripathi, S., Mishra, S.K. (2018). Biochemical and pharmacological applications of essential oils in human health especially in cancer prevention. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(13), 1815-1827. [CrossRef]
8. Truzzi, E., Marchetti, L., Benvenuti, S., Ferroni, A., Rossi, M.C., Bertelli, D. (2021). Novel strategy for the recognition of adulterant vegetable oils in essential oils commonly used in food industries by applying (13)C NMR spectroscopy. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 69(29), 8276-8286. [CrossRef]
9. Do, T.K.T., Hadji-Minaglou, F., Antoniotti, S., Fernandez, X. (2015). Authenticity of essential oils. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 66, 146-157. [CrossRef]
10. Temel, M., Tınmaz A.B., Öztürk, M., Gündüz, O. (2018). Dünyada ve Türkiye’de tıbbi-aromatik bitkilerin üretimi ve ticareti. *KSÜ Tarım ve Doğa Derg*, 21(Özel Sayı), 198-214.
11. Ng, T.B., Fang, E.F., Bekhit, A.E.D.A., Wong, J.H. (2016). Methods for the characterization, authentication, and adulteration of essential oils. In *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*, 11-17. [CrossRef]
12. Pino, O., Sanchez, Y., Rojas, M.M., Rodriguez, H., Abreu, Y., Duarte, Y., Martinez, B., Peteira, B., Correa, T.M., Martinez, D. (2011). Composicion quimica y actividad plaguicida del aceite esencial de *Melaleuca quinquenervia* (Cav) S.T. Blake. *Rev Proteccion Veg*, 26(3), 177-186.
13. Türk Farmakopesi 2017. (2018). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları p. 57-58.
14. Tisserand, R., Young, R. (2014). Essential oil profiles. In *Essential Oil Safety*, 187-482. [CrossRef]
15. Blumethal, M. (1998). *The Complete German Commission E Monograph Therapeutic Guide to Herbal Medicines*, Austin, Texas: The American Botanical Council, p. 174-175.
16. Ramanoelina, P.A.R., Viano, J., Bianchini, J.P., Emile M. Gaydou, J.P. (1994). Occurrence of various chemotypes in niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) essential oils from Madagascar using multivariate statistical analysis, p. 1177-1182.
17. Trilles, B.L., Bombarda, I., Bouraïma-Madjebi, S., Raharivelomanana, P., Bianchini, J.P., Gaydou, E.M. (2006). Occurrence of various chemotypes in niaouli [*Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S. T.Blake] essential oil from New Caledonia. *Flavour and Fragrance Journal*, 21(4), 677-682. [CrossRef]
18. Siddique, S., Mazhar, S., Firdaus-e-Bareen, Parveen, Z. (2018). Chemical characterization, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil from *Melaleuca quinquenervia* leaves. *Indian Journal of Experimental Biology*, 56(9), 686-693.
19. Aumeeruddy-Elalfi, Z., Gurib-Fakim, A., Mahomoodally, M.F. (2016). Chemical composition,

- antimicrobial and antibiotic potentiating activity of essential oils from 10 tropical medicinal plants from Mauritius. *Journal of Herbal Medicine*, 6(2), 88-95. [\[CrossRef\]](#)
20. Tančinová, D., Foltí-nová, D., Mašková, Z., Štefániková, J., Árvay, J. (2019). Effect of essential oils of Myrtaceae plants on the *Penicillium commune*. *Potravinárstvo Slovak Journal of Food Sciences*, 13(1), 604-613. [\[CrossRef\]](#)
  21. Onem, E., Soyocak, A., Muhammed, M.T., Ak, A. (2021). *In Vitro* and *In Silico* Assessment of the potential of niaouli essential oil as a quorum sensing inhibitor of biofilm formation and its effects on fibroblast cell viability. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 64. [\[CrossRef\]](#)
  22. Gainza, Y.A., Domingues, L.F., Perez, O.P., Rabelo, M.D., López, E.R., Chagas, A.C.D.S. (2015). Anthelmintic activity in vitro of *Citrus sinensis* and *Melaleuca quinquenervia* essential oil from Cuba on *Haemonchus contortus*. *Industrial Crops and Products*, 76, 647-652. [\[CrossRef\]](#)
  23. Cilingir-Kaya, O.T., Gurler, E.B. (2022). Therapeutic potential of essential oil of *Melaleuca quinquenervia* (Myrtaceae) in a rat model of ethanol-induced peptic ulcer. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 20(5), 981-986. [\[CrossRef\]](#)
  24. Selçuk, B. (2020). Yüksek Lisans Tezi, Eczaneye Başvuran Hastaların Klinik Aromaterapiye Bakış Açısının Belirlenmesi Ve Klinik Eczacının Aromaterapi Uygulamalarındaki Rolü. Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, p.11.
  25. Yi, C.G., Choi, B.R., Park, H.M., Park, C.G., Ahn, Y.J. (2006). Fumigant toxicity of plant essential oils to *Thrips palmi* (Thysanoptera: Thripidae) and *Orius strigicollis* (Heteroptera: Anthocoridae). *Journal of Economic Entomology*, 99(5), 1733-1738. [\[CrossRef\]](#)
  26. Sim, M.J., Choi, D. R., Ahn, Y.J. (2006). Vapor phase toxicity of plant essential oils to *Cadra cautella* (Lepidoptera: Pyralidae). *Journal of Economic Entomology*, 99(2), 593-598.
  27. Özdemir, E., Aslan, İ., Çakıcı, B., Türker, B., Çelik, C.E., Kayhan, H. (2018). Microbiological property evaluation of natural essential oils used in green cosmetic industry. *Curr Pers MAPs*, 2, 111-116.
  28. Lee, Y.S., Kim, J., Shin, S.C., Lee, S.G., Park, I.K. (2008). Antifungal activity of Myrtaceae essential oils and their components against three phytopathogenic fungi. *Flavour and Fragrance Journal*, 23(1), 23-28. [\[CrossRef\]](#)
  29. Acha, E., Ahounou Aikpe, J.F., Adovelande, J., Assogba, M.F., Agossou, G., Sezan, A., Dansou, H.P., Gbenou, D.J. (2019). Anti-inflammatory properties of *Melaleuca quinquenervia*. *International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 30-40. [\[CrossRef\]](#)
  30. Valková, V., Ďuranová, H., Galovičová, L., Kačániová, M. (2020). Rosalina, Niaouli and Fir Essential Oils: Strong Antifungal but Weak Antioxidant Activity, p. 171-176.
  31. Andrade Santiago, J., Cardoso, M.D.G., Batista, L.R., Santiago, W.D., Passamani, F.R.F., Rodrigues, L.M.A., Nelson, D.L. (2018). Effect of the essential oils from *Melaleuca alternifolia*, *Melaleuca quinquenervia* and *Backhousia citriodora* on the synthesis of ochratoxin A by *Aspergillus niger* and *Aspergillus carbonarius* isolated from tropical wine grapes. *Journal of Food Science and Technology*, 55(1), 418-423. [\[CrossRef\]](#)
  32. Fernandes, L., Ribeiro, R., Costa, R., Henriques, M., Rodrigues, M.E. (2022). Essential oils as a good weapon against drug-resistant *Candida auris*. *Antibiotics (Basel)*, 11(7), 977. [\[CrossRef\]](#)
  33. Monti, D., Najarro, M., Chetoni, P., Burgalassi, S., Saettone, M.F., Boldrini, E. (2006). Niaouli oil as enhancer for transdermal permeation of estradiol evaluation of gel formulations on hairless rats. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 16(6), 473-476. [\[CrossRef\]](#)
  34. Parin, F.N., El-Ghazali, S., Yesilyurt, A., Parin, U., Ullah, A., Khatri, M., Kim, I.S. (2023). PVA/Inulin-based sustainable films reinforced with pickering emulsion of niaouli essential oil for potential wound healing applications. *Polymers (Basel)*, 15(4), 1002. [\[CrossRef\]](#)
  35. Chao, W.W., Su, C.C., Peng, H.Y., Chou, S.T. (2017). *Melaleuca quinquenervia* essential oil inhibits alpha-melanocyte-stimulating hormone-induced melanin production and oxidative stress in B16 melanoma cells. *Phytomedicine*, 34, 191-201. [\[CrossRef\]](#)
  36. Aygün Bilecik, N., Yaşa Öztürk, G. (2023). Could niaouli aromatherapy oil be an option in the treatment of urinary tract infections in hemiplegic patients? *Anatolian Current Medical Journal*, 5(1), 59-64. [\[CrossRef\]](#)
  37. Park, H.M., Kim, J., Chang, K.S., Kim, B.S., Yang, Y.J., Kim, G.H., Shin, S.C., Park, I.K. (2011). Larvicidal activity of Myrtaceae essential oils and their components against *Aedes aegypti*, acute toxicity on *Daphnia magna*, and aqueous residue. *Journal of Medical Entomology*, 48(2), 405-410. [\[CrossRef\]](#)
  38. Leyva, M., French-Pacheco, L., Quintana, F., Montada, D., Castex, M., Hernandez, A., Marquetti, M.D.C. (2016). *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake (Myrtales: Myrtaceae): Natural alternative for mosquito control. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(10), 979-984. [\[CrossRef\]](#)
  39. Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (2021). A'dan Z'ye Tıbbi

- Yağlar ve Aromatik Sular, Hayykitap, İstanbul, p.218.
40. Demirci, B., Demirbolat, İ., Kartal, M. (2021). Aromaterapide Kullanılan Uçucu ve Sabit Yağların Kalite Kontrol Analizleri, Türkiye Klinikleri, Ankara, p.50-55.
  41. Ergene, B., Haddur, D., Karaaslan, M., İleri Özler, K., Saltan İşcan, G. (2023). Piyasada bulunan bazı uçucu yağların farmakope uygunluğunun değerlendirilmesi. Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 47(1), 157-167.
  42. Özdemir, H., Öztunç, G. (2013). Hemşirelik Uygulamalarında Aromaterapi. Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences, 98-104.