

TEA TREE OIL: AS A PROMISING ANTIMICROBIAL AGENT

UMUT VAAT EDEN BİR ANTİMİKROBİYAL: TEA TREE OIL (ÇAY AĞACI YAĞI)

Nalan TEZGÜL ÇAKIR^{1*}, Sakine KALEAĞASI², Gamze KÖKDİL²

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan, Ankara - TÜRKİYE

²Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 33169 Yenişehir
Kampüsü, MERSİN - TÜRKİYE

ÖZET

Tea tree oil (TTO, Çay ağacı yağı), Avusturalya'da doğal olarak yetişen Melaleuca alternifolia (Myrtaceae)'nin yapraklarından buhar distilasyonu ile elde edilen bir uçucu yağdır ve Avusturalya'da 80 yılı aşkın süredir topikal antiseptik olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar yağın yüksek terpinen-4-ol içeriğine atfedilen geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu doğrulamaktadır. Son yıllarda yapılmış klinik denemeler ümit vericidir. Son onbeş yılda tea tree oil, doğal kaynaklı bir ürün olarak geniş bir grup farmasötik ve kozmetik ürün için artan bir popüleriteye sahip olmuştur.

Bu derlemede tea tree oil'in tanımı, kaynağı, tarihçesi, kimyasal içeriği ve farmakolojik özellikleri hakkında bilgi verilmiştir. Yağın genel toksikolojik özelliklerine de değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Melaleuca alternifolia, çay ağacı yağı, antimikrobiyal, kimyasal bileşim, farmakolojik ve toksikolojik özellik*

ABSTRACT

Tea tree oil (TTO) is the essential oil steam distilled from leaves of the Australian native plant Melaleuca alternifolia (Myrtaceae), and has been used widely as a topical antiseptic in Australia for almost 80 years . Recent investigations have confirmed that tea tree oil exhibits broad spectrum antimicrobial activity which can be principally attributed to its high content of terpinen-4-ol. Recent clinical trials have shown promise. In the last fifteen years tea tree oil, as a naturally occurring agent, has become increasingly more popular for a wide range of pharmaceutical and cosmetic products.

In this review; the identity, sources, composition, pharmacological properties of tea tree oil have been summarized. Also, the general toxicology profile of tea tree oil was discussed.

Key Words: *Melaleuca alternifolia*, tea tree oil, antimicrobial agent, chemical constituent, pharmacological and toxicological properties

GİRİŞ

“Tea tree oil (TTO) çay ağacı yağı”, Avrupa ve Kuzey Amerika’da olduğu kadar ülkemizde de çeşitli kozmetik preparatlar ve bakım ürünleri içerisinde yer almaya başlamış olan ve son on yıl içinde doğal kaynaklı olması nedeniyle daha çok tercih edilerek popüler hale gelmiş bir uçucu yağdır. Tea tree yağı, çok geniş bir mikroorganizma grubuna karşı antimikrobiyal etki göstermesi, deriye kolay penetre olması ve irritasyon yapmaması nedeniyle topikal kullanımda ideal bir dezenfektan olarak kabul edilmektedir. Merhem, krem, sabun, şampuan ve şekillendiriciler, el ve vücut losyonları, yüz temizleyicileri, diş pastaları, ağız suları, pudralar, tırnak temizleyiciler ve veteriner hekimlikte kullanılan bakım ürünleri gibi preparatlar içerisinde tea tree oil çeşitli konsantrasyonlarda veya dilüe edilmeden yer almaktadır (1).

Tea tree olarak adlandırılan bitkilerin yapraklarının antiseptik etkisi nedeniyle geleneksel tıpta yıllar boyu kullanılmış olmasına rağmen dünyaya tanıtımı 1700’lü yıllarda gerçekleşmiştir. Bitkinin popüler ismi olan “Tea tree (çay ağacı)” ismi ilk kez Kaptan James Cook’un Avustralya seyahati dönüşünde (1770) denizcilerin çay hazırlamak amacıyla bu bölgeden gemiye aldıkları yapraklar (muhtemelen bir *Leptospermum* türü) için kullanılmıştır. Günümüzde *Myrtaceae* familyasından *Leptospermum*, *Melaleuca* ve *Kunzea* cinslerine ait bitkiler “tea tree” olarak adlandırılmaktadırlar. Bitkilerin gerçek çay bitkisi (*Camelia sinensis*) ile tat, koku ve bileşim açısından herhangi bir benzerlikleri bulunmamaktadır (2). Söz konusu bitkilerin yaprakları bir uçucu yağ taşımaktadır ve bu yağların hepsi “tea tree oil (çay ağacı yağı)” olarak tanınmaktadır. “Tea tree” olarak bilinen bitkiler ve elde edilen uçucu yağların isimleri aşağıda verilmiştir (3, 4);

Melaleuca alternifolia (Australian Tea Tree), **Australian Tea Tree Oil (ATTO)**

M. cajuputi (Swamp Tea tree, Paperbark Tea Tree), **Cajuput Oil**

M. quinquenervia (Broad-leaved Tea tree, Broad-leaved Paperbark), **Niaouli Oil**

Leptospermum scoparium **Manuka Oil**

Kunzea ericoides, **Kanuka Oil**

Bu uçucu yağlardan Manuka ve Kanuka Oil adı verilenler “Yeni Zelanda tea tree yağları” olarak da adlandırılmaktadırlar ancak bu yağlar terapötik kullanımı olan tea tree oil’den farklı yağ bileşimine sahiptirler. Tıbbi kullanımı olan ve ekonomik değere sahip, üzerinde çok sayıda

araştırma yapılmış yağ, *Melaleuca alternifolia*'dan üretilen "Australian Tea Tree Oil (ATTO)"dir (4).

Bitkinin cins ismi olan *Melaleuca* kelimesi, bitkinin büyümesi sırasında gövde kabuklarındaki renk değişimini ifade etmek üzere Yunanca'da mela-: siyah ve leuc(o)-: beyaz anlamına gelen kelimelerden türetilmiştir (5). Yeryüzünde bu cinse ait yaklaşık 230 tür bulunmaktadır (2). Tıbbi olarak kullanılan *Melaleuca alternifolia* türü doğal olarak Avustralya'da yetişmekte ve bitkinin endüstriyel öneme sahip uçucu yağı nedeniyle özellikle Avustralya'da kültürü de yapılmaktadır. Nisan-Eylül aylarında çok miktarda suya ihtiyaç duyan ve killi topraklarda yetişen bitkinin boyu 7 metreye kadar uzamaktadır. Ağaç şeklindeki bu türün genç filizleri sık yumuşak tüylerle kaplı iken yaşlı dallar tüy taşımamaktadır. Gövdesinin kağıt gibi ince ve beyazımsı olan kabuğu geniş şeritler halinde soyulabilen bitkinin çiçekleri ise arıcılık açısından önemlidir. Tıbbi olarak kullanılan kısım olan yapraklar basit, 1- 2.5 cm uzunluğunda ve derimsidir, bu yapraklar "Tea tree oil (TTO)" olarak bilinen değerli terapötik yağın kaynağıdır (2, 5).

TARİHÇE VE GELENEKSEL TIPDA KULLANIM

Tea tree oil, tıbbi kullanım açısından 80 yıla yakın süredir bilinmektedir. Avustralya halkı bu yağı baş ağrılarında, soğuk algınlığında, böcek ısırıklarında ve cilt enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanmıştır. Bitkinin soluk sarı renkli, viskoz ve batıcı kokulu uçucu yağı fenolden daha etkili bir topikal antiseptik olarak 1920'li yıllarda keşfedilmiştir (6, 7). Tıp dünyasında bu uçucu yağdan ilk söz ediliş 1930 yılında "Medical Journal of Australian"da görülmektedir. Bu yayında Avustralyalı bir cerrah yağın bazı çözeltilerinin cerrahi yaraların temizlenmesi amacıyla kullanımında etkileyici sonuçlardan söz etmiştir. Bu yağ 2.Dünya savaşı sırasında yaralanmaları takiben görülen cilt enfeksiyonlarını azaltmak için genel bir antimikrobiyal ve böcek kaçıracı ürün olarak ilk yardım kutularında yer almıştır. Tea tree yağının geniş çapta üretimi özellikle Avustralya ordusunun bu yağın önemine dikkat etmesiyle başlamıştır (8). Savaştan sonraki yıllarda antibiyotiklerin teminindeki güçlükler nedeniyle doğal bir antiseptik olan *M. alternifolia* yağına ilgi artmıştır. Ancak sentetik bileşiklere olan eğilim Tea Tree Oil Endüstrisi'nin ilerlemesini 30 yıl kadar engellemiştir. 1970'li yılların sonlarında Avustralya'da Tea tree oil endüstrisi yeniden doğmuş, bitkinin kültüre alınma çalışmaları hızla gelişmiş ve geniş çapta üretimi, yüksek kalitede yağ elde edilişi ve standardizasyonu mümkün olmuştur (1, 9).

KİMYASAL BİLEŞİMİ VE STANDARDİZASYONU

Melaleuca türleri üzerinde ilk kimyasal araştırmalar 1906 yılında başlamış ve *M. thymifolia*, *M. uncinata*, *M. nodosa*, *M. genistifolia*, *M. gibbosa*, *M. pauciflora*, *M. leucadendron*

gibi türler üzerinde çalışılmıştır, ancak *Melaleuca alternifolia* ve *Melaleuca linariifolia* türlerinin uçucu yağları 1925 yılında incelenmeye başlanmıştır (10). Yağın antimikrobiyal etkisi nedeniyle Avustralyalı bilim adamları tarafından çok sayıda araştırma yapılmış olması endüstri açısından da önem kazanmasına neden olmuştur. Elde edilen farklı sonuçlar “tea tree oil” olarak bilinen yağlarda kimyasal bileşimin incelenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Tea tree oil kaynağı bitkiler başlıca *M. alternifolia*, *M. linariifolia*, *M. dissitiflora* ve *M. uncinata*’dır. Ancak son iki türün terpinen-4-ol kemotipleri yanı sıra 1,8-sineolce zengin kemotiplerine daha sık rastlanmaktadır. “Australian Tea Tree Oil” olarak bilinen *M. alternifolia* uçucu yağı üzerinde yapılan araştırmalar ise bitkinin iki farklı kimyasal varyetesi olduğunu göstermiştir. Bu kimyasal varyeteler “terpinen-4-ol” ile “terpinolen” kemotipleri olarak adlandırılmıştır (2, 5, 11, 12).

Tea tree oil, *M.alternifolia*’nın geniş çapta kültüre alındığı Avusturalya’da (New South Wales ve Queensland) ticari olarak üretilmektedir. Bitkinin doğal olarak yetiştiği alan ise New South Wales’in Kuzeydoğu kıyısında Clarence ve Richmond nehirleri civarı ile sınırlıdır (4). Bitkilerin çiçekli dönemde toplanan taze yaprakları ve dal uçları uçucu yağ eldesi için kullanılmaktadır. Buhar distilasyonu ile elde edilen yağın verimi taze bitki üzerinden hesaplanmak üzere %1-2’dir. Bitkinin hasat zamanı, hasattan sonra bekletilme süresi, distilasyon süresi yağ kalitesini ve yağın bileşimini etkilemektedir. Tablo 1’de terpinen-4-ol tip yağ üretilen *M.alternifolia* ve *M.linariifolia* uçucu yağ bileşimleri görülmektedir (10, 13).

Tedavi amacıyla kullanımın yaygınlaşması nedeniyle ticari Avustralya Tea Tree yağlarının kalitesi başlıca üretici ülke olan Avusturalya’da ATTORİ (Avustralian Tea Tree Oil Research Institute) tarafından standartlarla belirlenmiştir. Yağın standardizasyonu için başlangıçta bileşimdeki iki ana madde esas alınmış ve yağın antimikrobiyal aktivitesinden sorumlu tutulan terpinen-4-ol miktarının minimum %30 olması istenirken irritan özelliğinden dolayı 1,8 sineol miktarı maximum %15 ile sınırlandırılmıştır.

Avusturalya’da ilk standardizasyon 1967 yılında “Oil of *M. alternifolia*” ismi ile yapılmışken yağ bileşimindeki ve kaynak bitki türündeki değişkenlik nedeniyle şu andaki standart (Australian Standard AS 2782-1997), “Oil of *Melaleuca* (terpinen-4-ol tip)” olarak değiştirilmiştir. Tea tree oil ile ilgili günümüze dek yapılmış standartlar ve yağın yer aldığı monograflar Tablo 2’de verilmiştir (4, 10).

Tablo 1. *Melaleuca alternifolia* ve *Melaleuca linariifolia* (terpinen-4-ol tip) Uçucu Yağlarının Bileşimi

Bileşik	<i>M.alternifolia</i> (%)	<i>M.linariifolia</i> (%)
α -tuyen	0.7	4.1
α -pinen	2.0	2.1
β -pinen	0.7	0.6
sabinen	0.0	2.7
mirsen	0.9	1.0
α -fellandren	0.0	0.4
α -terpinen	10.2	9.3
limonen	1.0	1.3
β -fellandren	0.5	0.9
1,8-sineol	3.6	6.0
γ -terpinen	20.7	18.9
<i>p</i> -simen	0.7	1.4
terpinolen	3.6	3.5
<i>trans</i> -sabinen hidrat	0,0	0.1
<i>cis</i> -sabinen hidrat	1.7	0.3
<i>trans</i> -ment-2-en-1-ol	0.6	0.8
aromadendren	1.0	0.5
terpinen-4-ol	40.5	38.2
<i>cis</i> -menth-2-en-1-ol	0.2	0.6
<i>trans</i> -piperitol	0.0	0.1
viridifloren	1.5	0.4
α -terpineol	3.3	1.5
<i>cis</i> -piperitol	0.0	0.1
γ -kadinen	1.5	0.9
globulol	0.4	0.5
viridiflorol	0.1	0.2

M. alternifolia bitkisinden başka diğer bazı bitkilerden elde edilen yağlar da “tea tree oil” olarak isimlendirilip ticarete kullanılmaktadır, ancak bu yağların kemotiplerinin bulunması bazı yağların tıbbi kullanım için uygun olmadığını göstermektedir. 1996 yılında tea tree oil için “Oil of Melaleuca-terpinen-4-ol type (tea tree oil)” başlığı ile uluslararası standart düzenlenmiştir. “International Standard Organizations” tarafından düzenlenen standart, “Australian Standard”ın belirlediği 2 ana maddeye ilave olarak içerikteki 100 bileşenden 14 tanesi için de sınır getirmiştir. Tablo 3’de ISO 4730 ile belirlenmiş olan 14 bileşene ait değerler görülmektedir (4, 10, 14-16).

Tablo 2. Tea tree oil standartları ve monografaları

	Yıl	İsim	İçerik
British Pharmaceutical Codex	1949	<i>Oleum Melaleuca</i>	Tanım, çözünürlük, yoğunluk, refraksiyon indisi, Optik çevirme, ester indisi, bileşenler listesi
Australian Standart K-175	1967	<i>Oil of Melaleuca alternifolia</i>	Tanım, çözünürlük, yoğunluk, refraksiyon indisi, optik çevirme
Martindale, The Extra Pharmacopoeia	1972 1993	<i>Melaleuca Oil</i>	Sinominleri, tanım, çözünürlük, yoğunluk başlıca bileşenler, saklama, kullanım
Deutscher Arzneimittel Codex Draft	1996	<i>Teebaumol</i>	ISO 4730 asitlik derecesi, ITK için metot
French Standart T75-358	1991	<i>Huile essentielle de Melaleuca</i> (terpinen-4-ol type)	GC analiz tablosu (13 bileşen) ve tipik eser bileşikler
Australian Standart 2782	1985 1997	<i>Oil of Melaleuca</i> (terpinen-4-ol type)	AS K-175 için maksimum sineol, minimum terpinen-4-ol yüzdesi
International Standart 4730	1996	<i>Oil of Melaleuca</i> (terpinen-4-ol type)	T75-358 'de belirtilen özellikler, 14 bileşik ve 3 eser bileşen

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Tea tree oil geleneksel tıpta yüzyıllardır çeşitli biçimlerde özellikle antiseptik amaçla kullanılmış bir yağdır. Ayak tırnağı mantarı ve tinea pedis gibi problemlerde tedavi amacıyla kullanımı da uzun bir geçmişe sahiptir (1, 16). Yapılan araştırmalar, bu yağın akne, kepek, baş biti ve yinelenen herpes labialis tedavilerinde de etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca tea tree oil'in mukoz membran enfeksiyonlarında (*Trichomonas vaginalis* vb) ve orofarengeal candidiazis tedavilerinde başarılı kullanımları ile ilgili araştırmalar da mevcuttur (16, 17).

1930'lu yıllarda diabetik ülserlerin iyileştirilmesi sırasında dezenfektan olarak Tea tree oil'in

Melasol isimli preparatı denenmiştir ve %2.5'lük çözeltisinin hemolitik streptokoklara bakterisit etkili, 1/60'luk çözeltisinin ise *Staphylococcus aureus*'a karşı bakterisit etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Melasol'ün inhalasyon yoluyla kullanıldığı da bilinmektedir (8). Yağın antiseptik özelliği nedeniyle kullanımının uzun bir geçmişe sahip olması araştırmaların bu konuda yoğunlaşmasına neden olmuş ve birçok araştırmacı yağın antimikrobiyal aktivitesi üzerinde çalışmıştır. Günümüze dek yapılan araştırmalarda Tea tree oil'in Gram-pozitif ve Gram-negatif

olmak üzere çok geniş spektrumlu antibakteriyel etkisi olduğu bulunmuştur. Yağ *E. coli*, vankomisin-resistant *E. faecium*, *S. aureus*,

Tablo 3. Tea tree oil (*Melaleuca alternifolia* uçucu yağı)'in ana bileşenlerinin standartlarda istenilen % maksimum ve minimum değerleri

Bileşik	% maksimum	% minimum
α -pinen	6	1
sabinen	3.5	eser
α -terpinen	13	5
limonen	4	0.5
<i>p</i> -simen	12	0.5
1,8-sineol	15	-
γ -terpinen	28	10
terpinolen	5	1.5
terpinen-4-ol	-	30
α -terpineol	8	1.5
aromadendren	7	eser
δ -kadinen	8	eser
globulol	3	eser
viridiflorol	1.5	eser

metisillin-resistant *S. aureus*, *S. pyogenes* ve bir grup *Streptomyces* türüne karşı inhibitör etkilidir ve MIC değerlerinin %0.04-0.5 arasında değiştiği saptanmıştır (16-21). Tea tree yağının bileşenlerinden olan terpinen-4-ol, linalol, α -terpineol, α -terpinen, terpinolen ve 1,8-sineol de *in vitro* etkileri denenmiş bileşiklerdir ve bu bileşikler *C.albicans*, *E.coli* ve *S.aureus* gibi geniş bir grup mikroorganizmanın gelişimini durdurmaktadır (MIC 0.06-0.50% h/h). Başka bir araştırmada terpinen-4-ol'ün testte kullanılan 24 bakteriye karşı en yüksek aktivite gösteren bileşik olduğu buna karşın 1,8 sineol'ün antibakteriyel etkisinin az olduğu saptanmıştır (18, 21-23). Ayrıca tea tree oil'in, *Trichophyton mentagrophytes*, *T.rubrum*, *Microsporum canis*, *Malassezia furfur*, *C.albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum ovale* ve *Trichosporon cutaneum*'a karşı inhibitör etkili olduğu (MIC 1.1-2.2 mg/ml) belirlenmiştir (21). Ayak tırnağı mantarı tedavisi için %2 butenafin ve %5 tea tree oil içeren krem kullanılarak yapılan bir çalışmada tea tree oil uygulamasından 4 hafta sonra hastaların %80'inde iyileşme görülmüştür. 2000 yılında ise Oliva ve ark., tea tree oil ve ana bileşenlerinin bir grup *Candida* ve *Blastoschizomyces capitatus*'a etkisini incelemiştir. Sonuçta yağın ve ana bileşen olan terpinen-4-ol'ün antifungal etkili olduğu, ayrıca MIC değerinin kullanılan kontrol ilaçlarındakinden daha düşük olduğunu belirlemiştir (24, 25).

Akne tedavisinde kullanımı ile ilgili bir araştırmada tea tree oil ve benzoil peroksit karşılaştırılmış ve %5 tea tree oil taşıyan jelin inflamasyonlu ve inflamasyonsuz akne lezyonlarını üç ay sonunda belirgin biçimde azalttığı görülmüştür. Etkinin başlaması benzoilperoksit nazararan

daha yavaş olmakla birlikte yan etki benzoilperoksite göre daha azdır (8, 21, 25). *Propionibacterium acnes*'in 32 suşu ile yapılan bir araştırmada ise MIC değeri kullanılan beş suş için %0.25, diğer suşlar için %0.5 olarak bulunmuştur (21).

1980'lerin sonlarında vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak için geliştirilmiş ürünlerin bileşimde yer almıştır. *Trichomonas vaginalis* kaynaklı vaginitis ve cervicitis ile *C.albicans* nedenli vaginitis tedavisinde çeşitli konsantrasyonlarda tea tree oil kullanılmış ve tedavi edici etki görülmüştür. Bir başka araştırmada kronik sistitli 26 kadına günde 3 kez, 8 mg tea tree oil taşıyan kapsül 6 ay boyunca verilmiş ve süre sonunda deneklerin %54'ünde semptomlar açısından iyileşme olduğu gözlenmiştir (9, 21).

Tea tree oil, metisillin resistant *S.aureus* için topikal bir dekolonizasyon ajanı olarak değerlendirilmiştir. %4 tea tree oil içeren bir burun merhemi ve %5 tea tree oil içeren bir duş jeli, %2 mupirosinli burun merhemi ve triklosan taşıyan duş jeli kullanılarak standart tedavilerle kıyaslanmıştır. Tea tree oil içeren preparatlar standart tedavilerden iyi sonuç vermiş ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilmiştir. Bu araştırmada yazarlar antibiyotiğe resistant vakalarda tea tree oil'in alternatif bir tedavi olarak faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (16).

Yağın lipofilik özellikte olması antiseptik sabunlar içinde yer almasına da neden olmuştur. 2005 yılında yapılmış bir araştırmada %5 tea tree oil içeren el yıkama çözeltisi Avrupa standartlarında tavsiye edilen şekilde *E.coli* K12 kullanılarak test edilmiş ve çalışmada yağın kullanılan referans sabunlardan daha etkili olduğu saptanmıştır (7, 26).

Tea tree oil'in antimikrobiyal etkisi çok sayıda araştırma ile kanıtlanmışken cilt üzerinde antienflamatuvar etkiye ilişkin az sayıda araştırma bulunmaktadır. Pearce ve ark. (2005), insan sırt derisinde nikel ile oluşturulmuş kontakt hipersensitivite reaksiyonlarında %100 konsantrasyonda tea tree oil'in 3-5 gün süreyle topikal kullanımının terapötik yararlılığını saptamışlar ve etki mekanizmasının açıklanması yönünde araştırma yapılması gerekliliği ortaya konmuştur (27).

TOKSİSİTESİ İLE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

Tea tree oil topikal olarak çok yaygın kullanılan bir yağdır, nadiren allerjik reaksiyon görülmektedir. Hayvanlar ile yapılan deneylerde akut dermal LD₅₀ doz tavşanlarda 5.0 gm/kg (saf tea tree oil (%100)uygulanması ile) olarak saptanmıştır. Parafin içerisinde %25 tea tree oil kullanılarak 30 gün süreyle tavşanlara yapılan uygulamada ise herhangi bir iritasyon gözlenmemiştir. Farelerde yapılan deneylerde de cilt hassasiyetine rastlanmamıştır. Ayrıca Tea tree oil'in akut oral toksisitesi sıçanlarda 1,9-2,6 ml/kg olarak saptanmıştır (16).

Hayes ve ark., tea tree oil ve ana bileşenlerini *in vitro* hücre kültürleri kullanarak test etmişler ve sitotoksitenin 0.02-2.8 gm/L arasında değiştiğini bulmuşlardır. Ayrıca en dayanıklı hücrelerin epitel benzeri hücreler olduğu en hassas olanların ise karaciğer hücreleri olduğu saptanmıştır. Yağın başlıca bileşenleri olan terpinen-4-ol için sitoksisite 0.06-2.7 gm/L, 1,8-sineol için 0.14-4.2 gm/L ve α -terpineol için 0.02-1.1 gm/L'dir. Bu araştırma epitel hücrelerinin tea tree oil uygulamasına en dayanıklı hücreler olduğunu göstermesi ile yağın topikal kullanım için uygun olduğunu da desteklemektedir (16). Bir diğer çalışmada ise fibroblast hücreleri üzerinde 100 μ g/ml'den yüksek konsantrasyonlarda çok az bir sitotoksik etki saptanmıştır. İlginç olarak 1 saatten fazla sürede maruz kalan hücrelerde toksisite de bir artış görülmemiştir. Toksisite açısından en toksikten başlanarak yapılan sıralama; α -terpineol, tea tree yağı, terpinen-4-ol, 1,8-sineol olarak tespit edilmiştir (28).

In vitro deneyler haricinde tea tree oil kullanımı ile oluşabilecek cilt hassasiyetleri ile ilgili klinik çalışmalar daha az sayıdadır. Yağın topikal kullanımı sırasında kontakt dermatit görülmesine dair birkaç vaka kayıtlıdır, ancak bu vakalarda yağın konsantre halde veya diğer uçucu yağlarla birlikte kullanılmış olduğu gözardı edilmemelidir. Kontakt dermatite neden olan bileşen olarak 1,8-sineol gösterilmektedir. Yağ karışımlarının kullanıldığı çalışmada ise α -terpinen sorumlu bileşen olarak belirtilmektedir. %5 tea tree oil 13 kişi üzerinde test edilmiş, herhangi bir cilt hassasiyeti gözlenmemiştir. Yapılan bir diğer çalışmada 28 kişide %25 tea tree oil çözeltisi denenmiş ve sadece 3 kişide hassasiyet gözlenmiştir. Literatürde kayıtlı diğer vakalarda ise tea tree oil tek başına kullanılmadığından reaksiyonlar sadece bu yağ ile ilişkilendirilememektedir (16, 29).

Tea tree oil'in mutajenitesi ile ilgili 2005 yılında yayımlanmış bir makalede, ticari tea tree yağları ve ana bileşen olan terpinen-4-ol, AMES testi kullanılarak test edilmiştir. Sonuçta yağ ve terpinen-4-ol'ün mutajenik etkili olmadığı saptanmıştır. Önceki yıllarda sadece bir yağ kullanılarak yapılmış bir çalışmada mutajeniteden sözedilmişken bu araştırma ile yağın mutajenik olmadığı ortaya konmuştur (30).

SONUÇ

Doğal kaynaklı olması nedeniyle güvenli bir antiseptik olarak nitelendirilen ve son yıllarda birçok farmasötik ve kozmetik preparatta yer almaya başlamış olan tea tree oil üzerinde yapılmış bilimsel araştırmalar yağın çok düşük konsantrasyonlarda geniş bir mikroorganizma grubuna etkili olduğunu göstermiştir (21, 31-34). *In vitro* çalışmalar, Tea tree oil'in etkili bir topikal antimikrobiyal ajan olarak kullanılabileceğini kanıtlamakta ve araştırmalar muhtemel etki

mekanizmalarının araştırılması yönünde devam etmektedir. Yapılmış çok sayıda *in vitro* araştırma bulunmasına rağmen sınırlı sayıda olan vaka bildirimleri ve klinik araştırmalarda ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Tea tree oil, antimikrobiyal etkisi nedeniyle özellikle tedavisi güç *S.aureus* olgularında terapötik etkinlik göstermektedir. Araştırmalar yağın etkinliğini göstermekle birlikte vaka çalışmalarının yeterli sayıya ulaşması, klinik araştırmalarda kontrol gruplarının da yer alması gerekmektedir. Tea tree oil'in insan vücudundaki farmakolojisine ilişkin bilgi çok azdır ve bu konuda araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tea tree oil'in topikal kullanımında hasta toleransına ilişkin çok sayıda araştırma yapılması güvenilirlik açısından önemlidir. Yağ oral alınmadığı sürece topikal kullanımda toksik görülmemektedir. Toksikite araştırmalarının *in vitro* çalışmalara ve birkaç vakaya dayanıyor olması bu konuda araştırmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, geleneksel tıpta kullanımı uzun bir geçmişe dayanan ve günümüzde popülaritesi artmış olan tea tree oil etkili bir topikal antimikrobiyal olarak dikkat çekmektedir. Botanik açıdan kaynağı belirlenmiş ve yağının standardizasyonu büyük ölçüde sağlanmış ticari olarak geniş üretimi olan ve halen birçok farmasötik ve kozmetik preparatta yer alan tea tree oil üzerinde yapılacak kontrollü klinik araştırmaların sayısının artması, bu umut vaat eden uçucu yağın daha güvenli kullanımını sağlaması açısından önemli görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Murray, M.T.**, The Healing Power of Herbs, Prima Publishing, USA, p. 218 (1991)
2. **Southwell, I., Lowe, R.** "Tea Tree-The Genus Melaleuca", Harwood Academic Publishers, The Netherlands (1999)
3. **Lis-Balchin, M., Hart, S.L., Deans, S.G.** "Pharmacological and Antimicrobial Studies on Different Tea Tree Oils (M.alternifolia, L.scoparium or Manuka and K.ericoides or Kanuka),Originating in Australia and New Zealand", *Phytother Res.*, **14** ,623-629 (2000)
4. **Carson CF, Riley T. V.** "Safety, efficacy and provenance of tea tree (Melaleuca alternifolia) oil." *Contact Dermatitis*, **45** (2), 65-7 (2001)
5. **Hamlyn, P.**, Encyclopedia of Gardening, Vol.11, The Marshall Cavendish Ltd., London, 1969
6. **Calcabrini, A., Stringaro, A., Toccaceli, L., Meschini, S., Marra, M., Colone, M., Salvatore, G., Mondello, F., Arancia, G., Molinari, A.**, "Terpinen-4-ol, the main component of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil inhibits the in vitro growth of human melanoma", *J Invest Dermatol*, **122**, 349-360 (2004)

7. **Messenger, S., Hammer, K.A., Carson, C.F., Riley, T.V.**, "Assessment of the antibacterial activity of tea tree oil using the European EN 1276 and EN 12054 standard suspension tests", *J Hosp Infect*, **59**, 113-125 (2005)
8. **Carson, C.F., Riley, T.V.** "Antimicrobial Activity of the Essential Oil of *Melaleuca alternifolia*" *Lett Appl Microbiol*, **16**, 49-55 (1993)
9. **Peirce, A.**, Practical Guide to Natural Medicines, William Morrow and Company inc., Newyork, p. 222 (1999)
10. **Southwell, I.A.**, "Tea Tree Constituents", *Med.Aromat Plants Ind. Profiles*, **9**, 29-62 (1999)
11. **Southwell, I.A., Stiff,I.A., Brophy,J.J.**, "Terpinolene varieties of *Melaleuca* ", *J Ess Oil Res.*, **4**, 363-367 (1992)
12. **Leach, D.N., Wyllie, S.G., Hall, J.G., Kyratzis, I.**, "Enantiomeric Composition of the Principal Components of the Oil of *Melaleuca alternifolia*", *J Agric Food Chem.*, **41**, 1627-1632 (1993)
13. **Southwell, I.A., Stiff, I.A.**, "Differentiation Between *M.alternifolia* and *M.linariifolia* by Monoterpenoid Comparison", *Phytochemistry*, **29** (11), 3529-3533 (1990)
14. **Johns, M.R., Johns,J.E., Rudolph,V.**, "Steam Distillation of tea tree (*M.alternifolia*) Oil " *J Sci.Food Agric.*, **58** (1), 49-53 (1992)
15. **Butcher, P.A., Doran, J.C., Slee, M.U.**, "Intraspecific Variation in Leaf Oils of *Melaleuca alternifolia* (Myrtaceae)", *Biochem Syst Ecol.*, **22** (4) , 419-30 (1994)
16. **Halcon, L., Milkus, B.A.**, "Staphylococcus aureus and wounds: A review of tea tree oil as a promising antimicrobial", *Am J Infect Control*, **32**, 402-408 (2004)
17. **Walker, M.** "Clinical Investigation of Australian *Melaleuca alternifolia* oil for a Variety of Common Foot Problems.", *Curr Pediatrics*, **43**, 28-34 (1972)
18. **Cox, S.D., Markham, J.L., Mann, C.M., Wyllie, S.G., Gustafsan, J.E., Warmington, J.R.**
"The Effect of the Essential Oil of *Melaleuca alternifolia* on *Escherichia coli*" in Proceedings of the 28 th. International Symposium on Essential Oils, Baser,K.H.C.,Kırimer,N (Eds.), Progress in Essential Oil Research, 1-3 September ,Eskisehir, Turkey, p. 201-213 (1997)
19. **Cristoph, F., Kaulfers, P.M., Stahl-Biskup, E.** "A Comparative Study of the invitro Antimicrobial

- Activity of Tea Tree Oils with Special Reference to the Activity of b-Triketones", *Planta Med.*, **66**, 556-559 (2000)
20. **Alten, P.** "Tea tree oil: The Science behind the antimicrobial hype", *The lancet*, **358**, 1245 (2001)
 21. **Anonymous**, WHO monographs on selected medicinal plants, Vol.2 (ISBN 92 4 154537 2), WHO, Geneva (2001)
 22. **Neneoff, P., Haustein, U.F., Brandt, W.** "Antifungal Activity of the Essential Oil of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree Oil) Against Pathogenic Fungi in-vitro", *Skin Pharmacol.*, **9** (6), 388-394 (1996)
 23. **Leach, D.N.**, "Australian Tea Tree Oil: Efficacy, Toxicity, Irritancy and Stability " in Proceedings of the 28 th. International Symposium on Essential Oils, Baser, K.H.C., Kirimer, N (Eds.), Progress in Essential Oil Research, 1-3 September, Eskisehir, Turkey, p.249-264 (1997)
 24. **Syed, T.A., Qureshi, Z.A., Ali, S.M., Ahmad, S., Ahmad, S.A.** "Treatment of Toenail Onychomycosis with 2% Butenafine and 5% *Melaleuca alternifolia* (tea tree) Oil in Cream," *Trop Med Int Health*, **4** (4), 284-287 (1999)
 25. **Robbers, J.E., Tyler, V.E.**, Tyler's Herbs of Choice The Therapeutic Use of Phytomedicinals, Haworth Press, New York, p.222 (1999)
 26. **Messenger, S., Hammer, K.A., Carson, C.F., Riley, T.V.**, "Effectiveness of hand-cleansing formulations containing tea tree oil assessed ex vivo on human skin and in vivo with volunteers using European Standard EN 1499", *J Hosp Infect* **59** (3), 220-8 (2005)
 27. **Pearce A.L., Finlay-Jones, J.J., Hart P.H.**, "Reduction of nickel-induced contact hypersensitivity reactions by topical tea tree oil in humans", *Inflamm Res.*, **54** (1), 22-30 (2005)
 28. **Söderberg, T.A., Johanson, A., Gref, R.** "Toxic Effects of Some Conifer Resin acids and Tea Tree Oil on Human Epithelial and Fibroblast Cells ", *Toxicology*, **107**, 99-109 (1996)
 29. **Veien, N.K., Rosner, K., Skovgaard, G.L.**, "Is tea tree oil an important contact allergen?", *Contact Dermatitis*, **50** (6), 378-379 (2004)

30. **Fletcher, J.P. , Cassella, J.P., Hughes, D., Cassella, S.**, “An evaluation of the mutagenic potential of commercially available tea tree oil in the United Kingdom”, *Int J Aromather.*, **15**, 81-86, (2005)
31. **Fleming, T.**, PDR for Herbal Medicines, Vol:2, Second Ed., Medical Economics Company Montvale NewJersey, p.757-758 (2000)
32. **Vandersloot, F.L.**, Muscle relaxant and analgesic cream containig oil of Melaleuca , U.S.US 5, 096, 709 (Cl.424-195.1; A-61K35/78), 17 Mar1992, US Appl.191,266, 09 May 1988; 3 pp. (1988)
33. **Oliva, B., Piccirilli, E., Ceddia, T., Pontieri, E., Aureli, P., Ferini, A.M.**, “Antimycotic activity of Melaleuca alternifolia essential oil and its major components”, *Lett Appl Microbiol*, **37**, 185-187 (2003)
34. **Farag, R.S.,Shalaby, A.S., El-Baroty, G.A., İbrahim,N.A., Ali, M.A., Hassan, E.M.** " Chemical and biological evaluation of the essential oils of different Melaleuca species", *Phytother Res.*, **18** , 30-35 (2004)

Received: 28.11.2005

Acceped: 08.02.2006