



ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİNÜZİT PATOJENLERİNİN UÇUCU YAĞ VE
BİLEŞENLERLE İNHİBİSYONU**

Nursenem Karaca

Yüksek Lisans Tezi

**SİNÜZİT PATOJENLERİNİN UÇUCU YAĞ
VE BİLEŞENLERLE İNHİBİSYONU**

Nursenem Karaca
Yüksek Lisans Tezi




ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakognozi Anabilim Dalı
Eskişehir, Haziran 2015

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatih Demirci
İkinci Danışman: Doç. Dr. Gökalp İşcan

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No. 1309S319).

Jüri ve Enstitü Onayı

Nursenem Karaca'nın "Sinüzit Patojenlerinin Uçucu Yağ ve Bileşenlerle İnhibisyonu" başlıklı, Farmakognozi Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans tezi, 03.06.2015 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Neşe KİRİMER Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Cemal CİNGİ Osmangazi Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 26.05.2015 tarih ve14..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof. Dr. Dilek AK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Nursenem Karaca
Doğum tarihi ve yeri : 1989, Eskişehir
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
İletişim adresleri : nursenemyetimoglu@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlköğretim : Adalet İlköğretim Okulu, 2003
Lise : Ahmet Kanatlı Yabancı Dil Ağırlıklı
Lisesi, 2007
Lisans : Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya
Bölümü, 2011
Yabancı dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlikler

Burslar : Tübitak 1002, Hızlı Destek Programı, 2014-2015
Katılan kurslar ve eğitim programları : Deneysel Hayvanlar Kullanımı ile İlgili B sınıfı Eğitim Programı, 2015
Poster bildirileri :
Yetimoğlu, N., Demirci, F., Yeşilada, E., Sinüzit Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Hammaddeler: Bir Derleme Çalışması, 21. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 28.05-01.06.2014, Ürgüp, Nevşehir.
Yetimoğlu, N., Demirci, B., Başer, K. H. C., Demirci F., *Mentha spicata* L. ve *M. piperita* L. Uçucu Yağlarının Bazı Sinüzit Patojenlerine Karşı Antibakteriyel Etkileri, 22. Ulusal Biyoloji Kongresi; 23-27 Haziran 2014, Eskişehir.
Yetimoğlu, N., Demirci, B., Başer, K.H.C., Demirci, F., Antibacterial Evaluation of *Mentha piperita* L., *Lavandula angustifolia* L. and *Eucalyptus globulus* Labill. Essential Oil Combinations against *Streptococcus* sp., 45th ISEO Symposium on Essential Oils, 7-10 Eylül 2014, İstanbul.
Karaca, N. Demirci, B. Tekin, M. Demirci, F., *Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *sipyleus* var. *sipyleus* (Limon Kokulu Kekik) Uçucu Yağının Cilt Patojenlerine Karşı *in vitro* Antimikrobiyal Etkinliği, 5. Kozmetik Kimyası, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, 2015, Antalya.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesi ile beni yönlendiren geliştirmeye yönelik çalışmalar ile birkaç adım daha ileride olmamı sağlayan Prof. Dr. Fatih Demirci'ye ve Farmakognozi ABD başkanı Prof. Dr. Neşe Kırimer'e,

Çalışmam sürecinde hammaddelerin temininde Yrd. Doç. Dr. Mehmet Tekin'e (Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas), analitik yöntemlerde Prof. Dr. Betül Demirci'ye ve özellikle biyolojik aktivite çalışmalarında destek veren Doç. Dr. Gökalep İşcan'a ve Uzm. Bio. Gamze Göger'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (Proje No: 1309S319) ve Tübitak 1002 Hızlı Destek Programı (Proje No: 114S740) tarafından desteklenmiştir.

SİNÜZİT PATOJENLERİNİN UÇUCU YAĞ VE BİLEŞENLERLE İNHİBİSYONU

ÖZET

Sinüzit antibiyotik tedavisi gerektiren en yaygın üst solunum yolu hastalıklarından biri olup genellikle bakteriyel enfeksiyon sonucu gelişmektedir. Son yıllarda antibiyotik dirençli enfeksiyonlardaki artış nedeniyle yeni ilaçların araştırılmasına yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. Asırlardır antimikrobiyal etkilerinden dolayı özellikle gıda, kozmetik ve ilaç olarak kullanılan uçucu yağlar günümüzde yeni ilaç geliştirilmesinde önem taşır.

Türkiye'de halk arasında sinüzit tedavisinde kullanılan Lamiaceae familyasına ait uçucu yağ bitkilerinden *Lavandula stoechas* L. (karabaş otu), *Mentha spicata* L. (bahçe nanesi, antep nanesi, kıvrıkcık nane) ve *T. sipyleus* subsp. *sipyleus* Boiss. var. *sipyleus* L. (kekik otu, keklik otu, limon kokulu kekik, nemamulotu, sater) bu tez kapsamında değerlendirilmiştir. Hidrodistilasyon yöntemi ile elde edilen uçucu yağların fitokimyası gaz kromatografisi-alev iyonizasyon detektörü (GK-AİD) ve gaz kromatografisi/kütle spektrometresi (GK/KS) yöntemleriyle belirlenmiştir. Uçucu yağların ve temel bileşenlerinin antimikrobiyal aktiviteleri sık rastlanan sinüzit patojenlerinden *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* standart suşlarına karşı *in vitro* agar difüzyon, mikrodilüsyon ve buhar difüzyon antimikrobiyal yöntemleriyle çalışılmıştır.

Lavandula stoechas, *M. spicata*, ve *T. sipyleus* uçucu yağlarının temel bileşenleri sırası ile kâfur (% 46.7), karvon (% 60.6) ve timol (% 66.2) olarak GK-AİD ve GK/KS teknikleri ile tespit edilmiştir. Yapılan denemelerin sonucunda agar difüzyon yönteminde 10 mg/mL uçucu yağ ve temel bileşen konsantrasyonunda 1.8 cm'ye kadar artan inhibisyon zon çapları elde edilmiştir. Mikrodilüsyon yönteminde çalışılan suşlara karşı test maddelerinin 0.16 ile 1.25 mg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda etkili olduğu görülmüştür. Uçucu yağların ve temel bileşenlerin buhar fazlarının antimikrobiyal etkinlik denemelerinde ise *Thymus türünün* ve timol bileşeninin diğer uçucu yağlara ve bileşenlere oranla dikkate değer şekilde inhibisyon zonu oluşturduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak halk arasında sinüzit tedavisi için kullanılan ve doğal ortamlarından temin edilen *L. stoechas*, *M. spicata*, ve *T. sipyleus* türlerinin sinüzit patojenlerine karşı antimikrobiyal etkili oldukları gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sinüzit; Uçucu yağlar; *in vitro* Antimikrobiyal aktivite; *Lavandula stoechas* L.; *Mentha spicata* L.; *T. sipyleus* subsp. *sipyleus* Boiss. var. *sipyleus* L.

INHIBITION OF SINUSITIS PATHOGENS WITH ESSENTIAL OILS AND THEIR COMPONENTS

ABSTRACT

Sinusitis is one of the most common upper respiratory tract diseases, which requires antibiotic treatment and usually results from bacterial infection. In recent years, due to the increase in antibiotic-resistant infections, studies in the search for new drugs to fight infections have gained importance. Due to their antimicrobial properties, essential oils have an important impact and have been used particularly for food, cosmetic and therapeutic purposes for centuries.

The essential oil bearing plants *Lavandula stoechas* L. (Spanish lavender), *Mentha spicata* L. (Spearmint) and *T. sipyleus* subsp. *sipyleus* Boiss. var. *sipyleus* L. (Thyme) of Lamiaceae, which are used for the treatment of sinusitis in Turkish folk medicine were evaluated in the scope of this thesis. Major components of essential oils obtained by hydrodistillation were determined by Gas Chromatography/Flame Ionization Dedector (GC/FID) and Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) methods. The antimicrobial activity of essential oils and their main components were tested against the common sinusitis pathogens standard strains of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* and *P. aeruginosa* by the agar diffusion, microdilution and vapor diffusion methods.

Major components of *L. stoechas*, *M. spicata* and *T. sipyleus* essential oils were determined as camphor (46.7 %), carvone (60.6 %) and thymol (66.2 %) respectively. As a result of the tests in agar diffusion method in the concentration of 10 mg/ml essential oils and major components were obtained increased up to 1.8 cm inhibition zone diameters. In the microdilution method, substances were found to be effective at concentrations ranging from 0.16 and 1.25 mg/ml against the tested isolates. In the antimicrobial activity of the vapor phase method of essential oils and major components were observed in *Thymus* species and thymol was created the zone of inhibition, remarkably.

As a result, *L. stoechas*, *M. spicata*, and *T. sipyleus* collected from their natural habitats, which are natively used against sinusitis were shown in this present study to be effective antimicrobial against selected pathogens.

Keywords: Sinusitis; Essential oils; *in vitro* Antimicrobial activity; *Lavandula stoechas* L.; *Mentha spicata* L.; *T. sipyleus* subsp. *sipyleus* Boiss. var. *sipyleus* L.

İÇİNDEKİLER	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	3
Sinüzit Tanım ve Çeşitleri	3
Akut Rinosinüzit	3
Kronik Rinosinüzit	4
Sinüzit Patolojisi	4
Sinüzit Mikrobiyolojisi	5
Sinüzit Tedavisi	6
Sinüzit Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler	7
Sinüzit Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Hammaddeler	8
Anadolu'da Geleneksel Olarak Sinüzit Tedavisinde Kullanılan Bitkiler	11
Dünya'da Sinüzit Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Hammaddeler	13
Sinüzit Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Preparatlar	15
Uçucu Yağlar ve Çalışma Materyalleri	17
<i>Mentha spicata L.</i>	18
<i>Lavandula stoechas L.</i>	19
<i>Thymus sipyleus Boiss.</i>	20
GEREÇ ve YÖNTEMLER	21
Bitkisel Materyal Temini ve Uçucu Yağ İzolasyonu	21
Kimyasal Madde ve Çözücüler	21
Kullanılan Cihazlar	22
Kromatografik Yöntemler	22

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	22
<i>Analitik İTK</i>	22
<i>Preparatif İTK</i>	22
<i>Reaktifin hazırlanması</i>	22
Gaz Kromatografisi (GK)/Alev İyonizasyon Dedektörü (AİD)	22
Gaz Kromatografisi (GK)/Kütle Spektrometresi (KS)	23
Sterilizasyon	23
Kullanılan Besiyerleri	23
Mikroorganizmalar ve İnkübasyonu	23
<i>In vitro</i> Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	24
Agar Difüzyon Yöntemi	24
Mikrodilüsyon Yöntemi	24
Buhar Difüzyon Yöntemi	25
BULGULAR ve TARTIŞMA	26
Uçucu Yağ İzolasyon Sonuçları	26
Uçucu Yağların GK/KS ve GK/AİD Sonuçları	26
İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	28
Analitik İTK	28
Preparatif İTK	28
<i>In vitro</i> Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	29
SONUÇ ve ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	36
EKLER	48
EK 1	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA	
Şekil 1	Paranasal sinüslerin anatomik yapısı	3
Şekil 2	Ostiumların tıkanması ile meydana gelen patolojik değişimler	4
Şekil 3	Akut ve kronik sinüzitte rastlanan bakteriyel patojenler ve tedavi şekilleri	6
Şekil 4	Clevenger apareyinde uçucu yağ izolasyonu	21
Şekil 5	Agar difüzyon yönteminde inhibisyon zon çapının ölçülmesi	24
Şekil 6	Uçucu yağlar ve temel bileşenlerinin İTK görüntüsü	28
Şekil 7	<i>T. sipyleus</i> uçucu yağı (T) ve timol (İ) bileşeninin agar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları	29
Şekil 8	Amoksisilin/klavulanat antibiyotiğinin agar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları	30
Şekil 9	Mikrodilüsyon yöntemi	30
Şekil 10	Resazurin ilave edilmiş plak görüntüleri	31
Şekil 11	<i>T. sipyleus</i> uçucu yağının buhar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları	32
Şekil 12	Timol bileşeninin buhar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları	32

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Sinüzit tedavisinde etkisi araştırılmış bitkiler	9
Çizelge 2 Anadolu'da sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler	11
Çizelge 3 Bazı ülkelerde sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler ve kullanım şekilleri	13
Çizelge 4 Sinupret bitkisel ilacının içerdiği droglar, bu drogların elde edildiği bitkiler, içerdiği bileşikler ve farmakolojik etkileri	17
Çizelge 5 <i>M. spicata</i> , <i>L. stoechas</i> ve <i>T. sipyleus</i> bitkilerinin toplandığı yerler ve uçucu yağ verimleri	26
Çizelge 6 İzole edilen uçucu yağların temel bileşenleri	26
Çizelge 7 Uçucu yağ ve temel bileşenlerinin agar difüzyon yöntemi sonuçları (cm)	29
Çizelge 8 Mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenen antibakteriyel aktivite sonuçları (mg/mL)	31
Çizelge 9 <i>T. sipyleus</i> uçucu yağı ve timol bileşeninin buhar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları (cm)	33

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

AİD (FID)	: Alev iyonlaşma dedektörü (Flame ionization dedector)
ATCC	: Amerikan tip kültür koleksiyonu (American Type Culture Collection)
dk	: Dakika
$d.H_2SO_4$: Derişik sülfürik asit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
eV	: Elektron volt
g	: Gram
GK (GC)	: Gaz kromatografisi (Gas chromatography)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
kg	: Kilogram
CFU	: Koloni oluşturan birim (Colony forming unit)
KS (MS)	: Kütle spektrometresi (Mass spectrometry)
mg/mL	: Miligram/mililitre
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
μL	: Mikrolitre
MİK (MIC)	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (Minimum Inhibitory Concentration)
MHA	: Mueller Hinton Agar
MHB	: Mueller Hinton Broth
nm	: Nanometre
RS	: Rinosinüzit
$^{\circ}C$: Santigrat derece
cm	: Santimetre
R_f	: Tutunma faktörü (Retention factor)
UV	: Ultraviyole

GİRİŞ ve AMAÇ

Paranasal sinüs mukozasının enfeksiyonu ve enflamasyonu ile oluşan bir üst solunum yolu hastalığı olan sinüzit, tedavi masraflarının artmasına ve belirgin olarak iş gücü kaybına neden olarak ülkemizde ve dünyada hayat standartlarını önemli oranda etkilemektedir (Dykewicz ve Hamilos, 2010).

Sağlıklı bir bireyde sinüslerden uygun miktar ve kalitede mukus salgılanmalı, bu mukus siliyer aktivite ile uygun bir hızla ve tam olarak burun boşluğuna doğru taşınabilmelidir. Mukosilyer taşınmanın herhangi bir nedenle bozulması sonucunda sinüzit oluşmaktadır. Sinüzite neden olan mikroorganizmalar arasında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar ve bazı anaerobik türler yer almaktadır (Fokkens ve ark., 2012).

Rinosinüzit tedavisindeki temel amaç; ağrıyı ve enfeksiyonu yok etmek, hastalığın kronikleşmesini önlemek ve hastalığın gelişimini mümkün olduğunca azaltmak olmalıdır. Bunun için genellikle semptomatik tedavi ile siliyer fonksiyonun iyileştirilip ödemin azaltılarak sinüs ostiumlarından drenajı rahatlatmak düşünülmektedir. Rinosinüzit belirtilerinin yaklaşık 10 günde iyileşmemesi veya belirtilerin kötüleşmesi durumunda antibiyotik kullanımı önerilmektedir (Akarcay ve ark., 2010). Her patojen farklı tedavi gerektirdiği için doğru mikrobiyolojik tanıya ulaşılması ve doğru antibiyotik kullanımı önemlidir. Rinosinüzit tedavisinde antibiyotik seçimi amoksisilin/klavulanat, sefalosporinler ve makrolidler olabilmektedir. Amoksisilin, beta laktamaz üreten mikroorganizmalara karşı tek başına yeterli olmadığından amoksisilin klavulanat ile karışımı akut bakteriyel rinosinüzit tedavisinde tercih edilmektedir (Brook, 2005; Toprak, 2008).

Son zamanlarda, antibiyotik direncinin artması nedeniyle enfeksiyona bağlı hastalıklarla mücadele için yeni ilaçların geliştirilmesine dayalı çalışmalar önem kazanmıştır ve bu konuda uçucu yağlar doğal antimikrobiyal maddeler olarak rapor edilmişlerdir. Bitkilerden distilasyon teknikleri ile elde edilen ve uzun yıllardır farklı amaçlarla kullanılan uçucu yağlar günümüzde parfümlerde, kozmetik preparatlarda, gıda koruyucularında, farmasötiklerde ve insektisitlerde, aromaterapi ve fitoterapi uygulamalarında kullanım alanı bulmuştur (Başer ve Buchbauer, 2010). Rinosinüzit tedavisinde bilinçsiz ve aşırı antibiyotik kullanılması sonucu oluşan antibiyotik dirençli enfeksiyonlar, uzun süreli ilaç kullanımında karşılaşılan yüksek tedavi masrafları ve kullanılan sentetik ilaçların yan etkilerinin çok olması nedenleri ile insanlar doğal ilaçlara yönelmektedir (Fokkens ve ark., 2012).

Akdeniz ülkelerinde halk arasında *Ecballium elaterium* (acı kavun) meyvelerinin suyu buruna çekilerek rinosinüzit tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Adwan ve ark., 2011). Ancak yapılan çalışmalarda seyreltilmemiş meyve suyunun bir takım alerjik reaksiyonlara ve toksik etkiye neden olduğu belirlenmiştir (Aydın ve ark., 2012). Anadolu'da acı kavun yanında birçok bitki halk arasında sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları *Thymus sipyleus* Boiss. L. (Oral, 2007), *Eryngium billardieri* Delar. (Altundag ve Ozturk, 2011), *Medicago minima* L. (Tarakçı, 2006), *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh. (Yıldırım, 2010), *Malva*

neglecta Wallr. (Özgen ve ark., 2012), *Anemone albana* Stev. (Altundağ, 2012) ve *Laurus nobilis* L. (Onar, 2006)'dir.

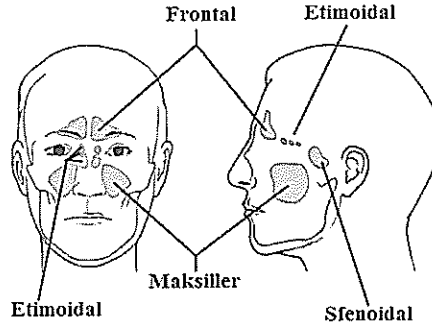
Türkiye'de Umca® adıyla bilinen bitkisel ilaç, *Pelargonium sidoides* (Güney Afrika sardunyası) bitkisinin etanollü kök ekstresinden elde edilmektedir. Umca® sinüzit semptomlarını ve patojenlerini azaltarak etki etmektedir (Arslan, 2006). Bunun dışında rinosinüzit tedavisi için Avrupa ülkelerinde kullanılan ancak Türkiye'de bulunmayan bitkisel preparatlar; Nasodren® (Mullol, 2009), Kan Jang® (Gabrielian ve ark., 2002), Sinupret® (Virgin ve ark., 2010), Angocin® (Goos ve ark., 2007) ve Gelomyrtol® (Dorow ve ark., 1987) isimleri ile bilinen ilaçlardır.

Bu tez çalışmasındaki amaç Türkiye'de yetişen ve halk arasında sinüzit tedavisinde kullanılan *Lavandula stoechas* L. (karabaş), *Mentha spicata* L. (bahçe nanesi) ve *Thymus sipyleus* Boiss. L. (kekik otu) türlerinden uçucu yağ elde etmek, bu uçucu yağların fitokimyasal bileşenlerini belirlemek ve sinüzitte sık rastlanan patojenik bakterilere karşı bu uçucu yağların ve temel bileşenlerinin antimikrobiyal etkinliğini 3 farklı yöntemle belirlemektir. Bu tez ile seçilen bitki uçucu yağlarının ve temel bileşenlerinin sinüzit patojenlerine karşı antimikrobiyal etkinlik testleri ilk defa gerçekleştirilmiştir.

KAYNAK BİLGİSİ

Sinüzit Tanım ve Çeşitleri

Sinüzit, burun ve paranazal sinüs mukozasının enfeksiyonu ve enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (Demireller ve Beton, 2008; Dykewicz ve Hamilos, 2010). İçlerinde yerleştikleri kemiğin adıyla isimlendirilen paranazal sinüsler maksiller, frontal, etimoidal ve sfenoidal olmak üzere dört tanedir ve yüzün değişik bölgelerinde yer alırlar (Şekil 1). Etimoidal ve maksiller sinüsler yenidoğan bir bebekte vardır. Ancak, diğer sinüslerin oluşması doğumdan sonra gerçekleşir. Sfenoidal sinüsler 5 yaşından sonra, frontal sinüsler ise 6 yaşından sonra radyolojik olarak görüntülenebilir hale gelmektedir (Öneş, 1995; Cengiz, 2009).



Şekil 1. Paranazal sinüslerin anatomik yapısı

Rinit ve sinüzit semptomları benzerdir ve sinüzit olan bir hastada genellikle rinitte bulunmaktadır. Bu nedenle "Rinoloji ve Paranazal Sinüs Komite Çalışma Kolu (Task Force of the Rhinology and Paranasal Sinus Committee)" 1997 yılında "sinüzit" yerine "rinosinüzit (RS)" teriminin kullanılmasına karar vermiştir (Dykewicz, 2003; Fokkens ve ark., 2012).

RS'de üç temel semptom burun tıkanıklığı, nazal veya postnazal iltihaplı akıntı ve yüzde oluşan ağrılardır. Diğer semptom ve bulgular arasında yüzdeki basınç hissi, koku alma yeteneğinin azalması ve ateş yer almaktadır. RS bu semptomların en az ikisinin devam ettiği süreye göre temel olarak üç evreden oluşur. Bunlar; akut evre, subakut evre ve kronik evredir (Ada ve Edizer, 2008; Fokkens ve ark., 2012).

Akut rinosinüzit

En sık görülen viral üst solunum yolu enfeksiyonu viral RS'dir. Soğuk algınlığı olarak bilinen "akut viral RS"de semptomlar genellikle 10 günden daha kısa sürmektedir (Fokkens ve ark., 2012).

Viral enfeksiyonun genellikle 5. gününden sonra semptomların artması ve RS belirtilerinin 10 gün ile 12 hafta arasında devam etmesi "subakut RS" olarak tanımlanır ve semptomlar soğuk algınlığı semptomlarından daha şiddetlidir. Subakut RS, akut ve kronik sinüzit arasında bir geçiş olarak da kabul edilmektedir. "Rekürren akut RS" ise yılda 4'ten fazla akut RS atağı görülmesi durumudur. Ataklar arasında akut RS semptom ve bulguları oluşmamaktadır.

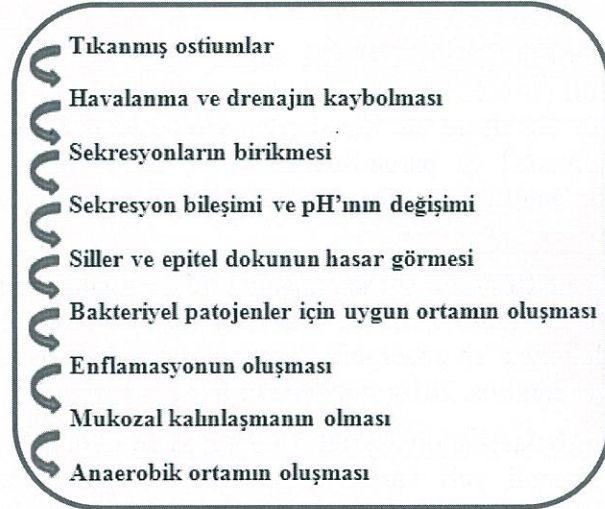
“Akut bakteriyel RS” ise yüksek ateş ve iltihaplı koyu renkli akıntı belirtilerinin diğer semptomlar ile birlikte görülmesidir ve en şiddetli geçen RS’dir (Ada ve Edizer, 2008; Fokkens ve ark., 2012).

Kronik rinosinüzit

"Kronik RS" 8 haftadan uzun süren ya da bir yılda 4'den fazla atak yapan ve 10 günden uzun süren sinüzittir (Demireller ve Beton, 2008; Fokkens ve ark., 2012). Kronik RS hastalarında paranazal sinüslerdeki mukozal dokuda meydana gelen hasar tedavi sonrasında da devam etmektedir (Ada ve Edizer, 2008).

Sinüzit Patolojisi

Paranazal sinüsler "ostium" denilen açıklıklarla burun boşluğuna bağlanmaktadır. Sinüsler içerisinde üretilen mukus ostiumlara iletilirken aynı zamanda her nefes alındığında ters yönde hava geçişi olmaktadır (Demireller ve Beton, 2008). Sinüsler normal fizyolojik şartlarda sterildir ve hava ile doludur. Sinüslerden uygun miktar ve kalitede mukus salgılanmalı, bu mukus siliyer aktivite ile uygun bir hızla ve tam olarak taşınabilmeli ve açık sinüs ostiumundan burun boşluğuna aktarılabilirdir (Ada ve Edizer, 2008). Ostiumun açık olması bir taraftan mukus hareketine olanak sağlar, diğer taraftan burundan geçen havanın sinüs içine de geçmesine ve böylece sinüs içinde normal değerlerde oksijen ve karbondioksit basınçları ve pH sağlanmasına olanak sağlar (Fokkens ve ark., 2012).



Şekil 2. Ostiumların tıkanması ile meydana gelen patolojik değişimler

Paranazal sinüslerdeki ve burundaki viral enfeksiyon ve alerjik rinit; ostiumlarda daralma, sekresyon artışı ve mukosiliyer harekette azalmaya neden olmaktadır. Bunun sonucunda ise mukus yoğunlaşmakta sinüslerin drenajı bozulmakta, burun ve nazofarenkste bakteriyel büyüme çoğalmaktadır. Her burun çekme sırasında nazal ortamdaki bakteriler kolaylıkla sinüslere ulaşabilmektedir. Ostiumlardaki daralmanın devam etmesi ostium tıkanıklığı ile sonuçlanmaktadır (**Şekil 2**). Sonuçta bakteriyel büyüme için uygun bir patolojik ortam oluşmaktadır. İmmün sistemin enfeksiyona cevabı ile dokulardaki konjesyon artmaktadır. Sinüslerdeki

asidik ortamın ve ostium tıkanıklığının etkisiyle zamanla anaerobik ortam oluşmaktadır. Sinüzitte akut evrenin tedavi edilmediği ve anaerobik bakterilerin rol almaya başladığı evre artık “kronik bakteriyel RS” olarak tanımlanmaktadır (Dykewicz, 2003; Ada ve Edizer, 2008; Fokkens ve ark., 2012).

Akut RS oluşumunda etkili faktörler:

- Rinit ya da anatomik anormallikler nedeniyle oluşan mukozal ödem ve nazal polipler (Fokkens ve ark., 2012),
- Sinüsleri havalandıran ostiumların tıkanıklığı ve mukus birikimi (Dykewicz, 2003; Cengiz, 2009),
- Burun ve sinüslerdeki mukosilyer temizleme fonksiyonunun sigara, çevre kirliliği ve viral enfeksiyon nedeniyle bozulması (Dykewicz ve Hamilos, 2010),
- Nazal sekresyon içerik ve miktarının yetersiz olması (Dykewicz, 2003; Cengiz, 2009),
- Bağışıklık sisteminin zayıflığı (Dykewicz, 2003; Cengiz, 2009).

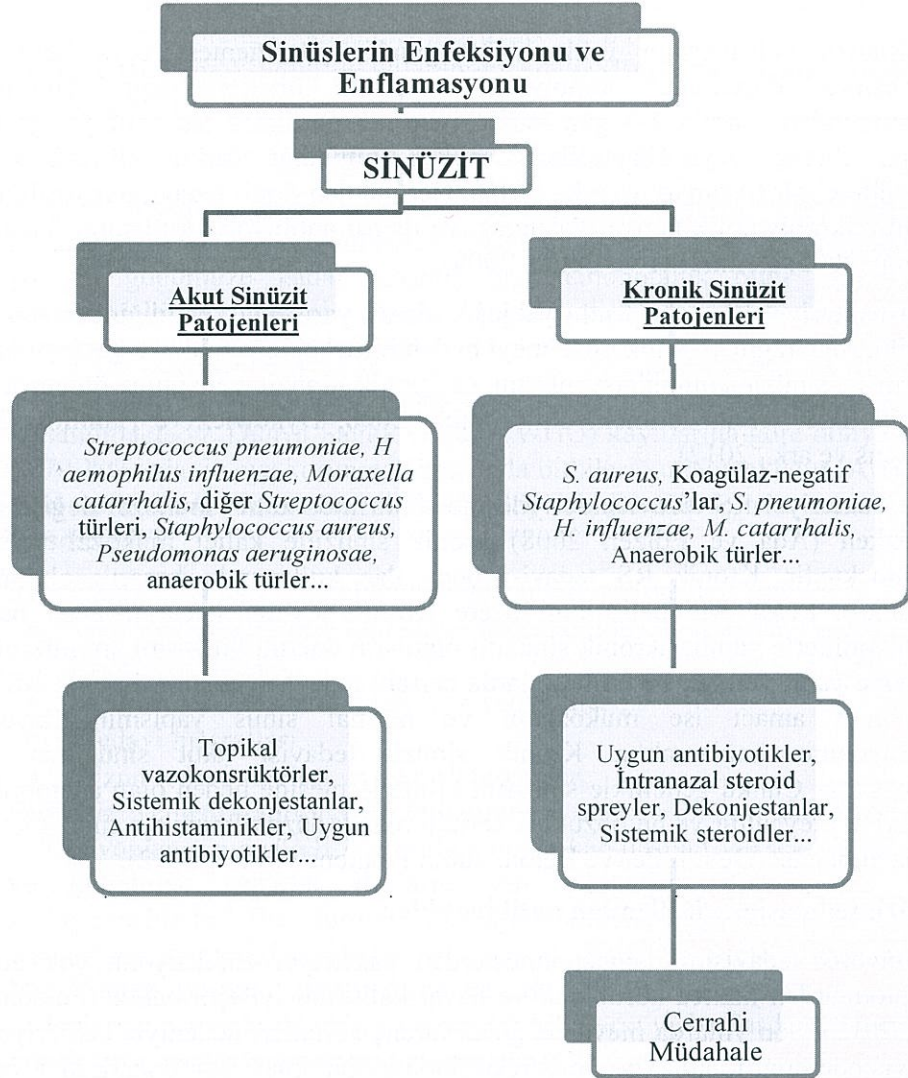
Akut RS iyileştirilmez ise sinüslerde sürekli devam eden fonksiyonel ve anatomik bozukluklar oluşur ve kronik sinüzit gelişir (Cengiz, 2009). Kronik sinüzit bunun dışında alerji, genetik yapı, hormonal anormallikler gibi birçok faktör nedeniyle oluşabilir (Brook, 2005; Fokkens ve ark., 2012).

Sinüzit Mikrobiyolojisi

Çok sayıda virüsün yol açabileceği, soğuk algınlığı olarak bilinen hastalık akut viral bir RS'dir (Brook, 2005; Demireller ve Beton, 2008; Cengiz, 2009; Fokkens ve ark., 2012). RS'de en sık karşılaşılan viral etkenler arasında ise koronavirüs, rinovirüs, influenza ve parainfluenza virüs, adenovirüs ve enterovirüs vardır (Brook, 2005; Demireller ve Beton, 2008; Akarcay ve ark., 2010; Fokkens ve ark., 2012).

Akut bakteriyel RS'de en sık karşılaşılan mikroorganizmalar *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'tir. Bunların dışında streptokok türleri, koagülaz negatif stafilokoklar ve anaerobik türlere de akut bakteriyel RS'de rastlanmıştır (Dykewicz ve Hamilos, 2010; Fokkens ve ark., 2012).

Kronik sinüzit bakteriyolojisi akuttakinden çok farklıdır. Kronik RS'de anaerobik bakterilerin önemli yeri vardır. Başlıcaları, *Streptococcus*'lar ve *Bacteroides* türleridir. Kronik RS'de en fazla rastlanan aeroblar ise *S. aureus* ve *H. influenzae*'dir (Demireller ve Beton, 2008).



Şekil 3. Akut ve kronik sinüzitte rastlanan bakteriyel patojenler ve tedavi şekilleri

Sinüzit Tedavisi

RS tedavisindeki temel amaç; ağrıyı ve enfeksiyonu yok etmek, hastalığın kronikleşmesini önlemek ve hastalığın gelişimini mümkün olduğunca azaltmak olmalıdır. Akut bakteriyel RS vakalarının büyük bir kısmının antibiyotik tedavisi olmadan da düzelmesi nedeniyle ilk basamak olarak semptomatik tedavi önerilmelidir. Semptomatik tedavideki amaç ise mukosilyer hareketin iyileştirilmesi, ödemin azaltılması ve bu sayede ostiumlardan drenajı rahatlatılmasıdır (Akarcay ve ark., 2010). Bu amaçla dekonjestanlar, antihistaminikler, steroidler, çeşitli inhalan tedaviler, mukolitik ajanlar kullanılmaktadır. Hastalık sırasında günde 1,5-2 litre su içmek, dinlenmek, sigara

gibi iritan maddelerden, aşırı sıcak, kuru veya soğuk havadan uzak durmak RS destek tedavileri arasındadır (Toprak, 2008; Fokkens ve ark., 2012).

Rinosinüzit belirtilerinin yaklaşık 10 günde iyileşmemesi veya belirtilerin kötüleşmesi durumunda antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Antibiyotik kullanımından sonraki 2-3 gün içinde iyileşme görülmez ise antibiyotiğe karşı oluşan direnç veya bakterilerin neden olmadığı farklı bir enfeksiyon düşünülmelidir (Akarçay ve ark., 2010). Her patojen farklı tedavi gerektirdiği için doğru mikrobiyolojik tanıya ulaşılması ve doğru antibiyotik kullanımı önemlidir (Brook, 2005; Demireller ve Beton, 2008).

Akut bakteriyel RS vakalarının yaklaşık olarak yarısında kendiliğinden düzelmeye olabilmemesine rağmen klinik düzelmeyi hızlandırmak, sinüs mukozası hasarını en aza indirmek, sinüzit komplikasyonlarını ve kronik sinüzit gelişimini önlemek için antibiyotikler tercih edilmektedir (Toprak, 2008; Dykewicz ve Hamilos, 2010; Fokkens ve ark., 2012).

Akut bakteriyel RS tedavisinde iyileşme sonrasında kalıcı mukozal değişiklikler olmazken (Ada ve Edizer, 2008) kronik sinüzitte kalıcı mukozal belirtiler görülmektedir. Kronik RS tedavisi önce ilaç kullanarak, başarılı olmazsa cerrahidir. Şekil 3'te belirtildiği üzere Kronik RS'nin ilaçla tedavisi başlıca antibiyotiklerle yapılır. Kronik sinüzitli olguların önemli bir kısmı antimikrobiyal tedaviye yanıt vermez ve bu hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Kronik RS'deki cerrahinin amacı ise mukozanın ve normal sinüs yapısının fizyolojik fonksiyonunu sağlamaktır. Kronik sinüzit tedavisi akut sinüzitten daha karmaşıktır. Çünkü genellikle sinüzitin kronikleşmesine neden olan anatomik bir bozukluk mevcuttur ve bu bozukluk cerrahi olarak düzeltilmedikçe sinüzit kontrol altına alınamaz (Demireller ve Beton, 2008; Fokkens ve ark., 2012).

Sinüzit tedavisinde kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik tedavisinin amacı sinüslerden bakteriyel enfeksiyonu yok etmek, semptomlardan hızlıca kurtulmak ve hayat kalitesini iyileştirmektir (Fokkens ve ark., 2012). Son yıllarda meydana gelen direnç sorunları nedeniyle bakteriyel RS tedavisinde doğru antibiyotiğin gerektiğinde kullanılması çok önemlidir (Toprak, 2008; Garbutt ve ark., 2012).

RS tedavisinde antibiyotik seçimi sırasıyla amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, sefalosporinler, makrolidler şeklinde olmaktadır. Beta laktamaz üreten mikroorganizmaların direnç geliştirmesi nedeniyle bu türlere karşı amoksisilin tek başına yeterli olmaz. Bu nedenle amoksisilin/klavulanat akut bakteriyel RS tedavisinde tercih edilmektedir (Brook, 2005; Toprak, 2008). Klindamisin, kloramfenikol ve metronidazol ise kronik sinüzitteki anaerobik bakterilere etkili antibiyotiklerdendir (Fokkens ve ark., 2012).

RS'de kullanılacak antimikrobiyal madde, sinüs dokusuna ve sekresyonlarına geçebilecek özellikte olmalıdır. Ampisilin ve diğer aminopenisilinler (amoksisilin, bakampisilin vb.) yeterli sinüs konsantrasyonlarına ulaşırlar. Ketolidlerden telitromisin hedefe yönelik antibakteriyel etki göstermektedir ve temel solunum patojenlerinden *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'e karşı önemli derecede etkili bulunmuştur (Buchanan ve ark., 2005).

Yapılan çalışmaların çoğunda *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* bakterilerinin % 50'sinden fazlasının birinci kuşak antibiyotiklere ve amoksisiline karşı dirençli olduğu saptanmıştır. Ancak % 80 akut RS hastası günde 70-90 mg/kg dozda amoksisilin ile iyileşebilmektedir (Buchanan ve ark., 2005; Fokkens ve ark., 2012).

Sinüzit tedavisinde kullanılan bitkisel hammaddeler

Bitkiler insanlık tarihi boyunca hastalıkların tedavisi veya hastalıklardan korunmak amacıyla kullanılmıştır. Uzun bir zaman sürecinde deneme yanılma yoluyla günümüze kadar ulaşmış olan etnobotanik bilgi birikimi bitkisel hammaddelerin bilimsel olarak değerlendirilmelerine katkı sağlamaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Değişik ülkelerde bitkiler doğrudan veya preparatları şeklinde çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kayıtlarına göre dünya nüfusunun % 70-80'i tedavi veya korunmak amacıyla bitkileri kullanmaktadır. Ayrıca, 21.000 bitki türü WHO tarafından bitkisel ilaç hazırlamak için uygun bulunmuştur (Ersöz, 2011).

RS tedavisinde bitkilerin kullanılma nedenlerinden bazıları şunlardır:

- Sık ve gereksiz yere kullanılan antibiyotikler ile meydana gelen mikrobiyal direnç sorunları,
- Antibiyotik ve sentetik ilaçların yan etkileri,
- Tedavi masrafları,
- Uzun tedavi süreleri ve tekrarlı tedaviler.

Bilinçsiz ve aşırı antibiyotik kullanılması sonucu oluşan antibiyotik dirençli enfeksiyonlar, uzun süreli ilaç kullanımında karşılaşılan yüksek tedavi masrafları ve kullanılan sentetik ilaçların yan etkilerinin olması RS tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu durum hastalığın tedavisi için alternatif kaynakların araştırılmasını gerektirmektedir (Uslu ve ark., 2006; Akin-Osanaiye ve ark., 2007; Van Vuuren ve ark., 2009; Yoruk ve ark., 2010; Fokkens ve ark., 2012). Bu nedenle son zamanlarda tıbbi ve aromatik bitkilerin ve bunlardan elde edilen etken bileşiklerin araştırılması önem kazanmıştır (**Çizelge 1**).

***Ecballium elaterium* L. (Acı kavun- Cucurbitaceae)**

Akdeniz ülkelerinde halk arasında *E. elaterium* (Cucurbitaceae) meyvelerinin suyunun buruna çekilmesi yoluyla sinüzit tedavisinde kullanımı oldukça yaygındır (Adwan ve ark., 2011). Birkaç çalışmada *E. elaterium* meyvesinin suyu seyreltilerek kronik sinüzitli hastalara burun damlası şeklinde uygulanmış ve dikkate değer yüzdelerde klinik ve radyolojik iyileşme görülmüştür (Sezik ve ark., 1982; Cingi ve ark., 1983; Ekici ve ark., 1998; Oksay, 1998; Mazokopakis ve Karefilakis, 2009). Ancak, seyreltilmemiş şekilde doğrudan buruna uygulandığında ciddi toksisite ve alerjik reaksiyonlar görülmüştür (Pekdemir ve ark., 2005; Kavalcı ve ark., 2007; Aydın ve ark., 2012). *E. elaterium* meyvesinden elde edilen suyu kullanan hastalarda, dekonjestan burun damlası ve serum fizyolojik damla kullanan hastalara göre daha çok düzelme olduğu saptanmıştır (Oksay, 1998). Bu meyvenin suyunun burundaki tıkanıklığı gidererek havalanmada artış sağlaması ile sinüzit şikâyetlerini ortadan kaldırdığı anlaşılmıştır. Ancak sinüzit sonucu burunda oluşan mukoza kalınlaşması ve

polipoid oluşumlarda, kullanılan *Ecballium* damlasının hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür (Sezik ve ark., 1982; Cingi ve ark., 1983; Ekici, 1998). *Ecballium* ile tedavi olan hastaların ileriki dönemlerde de akut RS ile ilgili şikâyetleri olmamıştır (Mazokopakis ve Karefilakis, 2009).

Ecballium elaterium seyreltilmiş meyve suyunun antienflamatuvar etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tavşanlar üzerinde *S. aureus* patojeni kullanılarak sinüzit geliştirilmiştir. Meyve suyunun topikal uygulaması ile tavşanların nazal mukozasında enflamasyonun azaldığı ve nitrit oksit sentezinin inhibe olduğu açıkça gözlenmiştir (Uslu ve ark., 2006).

Çizelge 1. Sinüzit tedavisinde etkisi araştırılmış bitkiler

Bitkinin Latince İsmi	Türkçe İsmi	Kullanılan Kısmı	Etken Maddesi	Etki Şekli
<i>Eucalyptus</i> sp. Myrtaceae	Okaliptüs	Yaprakları	1,8-sineol	Antimikrobiyal (Inouye ve ark., 2001; Cermelli ve ark., 2008) ve antienflamatuvar (Juergens ve ark., 2003; Silva ve ark., 2003) etkilidir.
<i>Ecballium elaterium</i> L. Cucurbitaceae	Acı Kavun	Meyve özsuğu	Kukurbitasin-E (α -elaterium)	Burundaki tıkanmayı gidererek sinüslerin havalanmasını sağlar. Bu şekilde sinüzit semptomlarını azaltır (Ekici ve ark., 1998).
<i>Nigella sativa</i> L. Ranunculaceae	Çörek Otu	Tohumlar	Timokinon	Antiviral, antibakteriyel ve antienflamatuvar etkilidir (Yoruk ve ark., 2010; Cingi ve ark., 2011).
<i>Satureja hortensis</i> L. Lamiaceae	Koç Otu	Ekstresi	Polifenolik bileşikler (Timol, karvakrol)	Antienflamatuvar etkilidir (Uslu ve ark., 2003).
<i>Pelargonium sidoides</i> DC. Geraniaceae	Güney Afrika sardunyası	Kök Ekstresi	Kumarinler (umkalin)	Antimikrobiyal ve immunostimulan etkilidir (Kolodziej ve Kiderlen, 2007; Schapowal ve Heger, 2007).
<i>Cyclamen europaeum</i> L. Myrsinaceae	Alp Menekşesi	Ekstresi	Saponin bileşikler	Mukus sekresyonunu artırır (Ponikau ve ark., 2012).

Eucalyptus sp. (Okaliptüs, Myrtaceae)

Okaliptüs yapraklarından elde edilen uçucu yağların solunum yolu hastalıkları ve enfeksiyonlarında tedavi amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. *Eucalyptus* türlerinin üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan patojenlere karşı *in vitro* antibakteriyel etkileri birçok çalışmada belirtilmiştir (Inouye ve ark., 2001; Takahashi ve ark., 2004; Akin-Osanaiye ve ark., 2007; Cermelli ve ark., 2008; Ait-Ouazzou ve ark., 2011; Djenane ve ark., 2011; Boulekbache-Makhlouf ve ark., 2013). Silva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *Eucalyptus citriodora*, *E.*

tereticornis, ve *E. globulus* türlerinden elde edilen uçucu yağların farklı derecelerde antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Silva ve ark., 2003).

Farklı ülkelerde, okalıptüs yağı içeren preparatlar solunum yolu hastalıkları ve enfeksiyonlarında tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Almanya'da 1,8-sineol içeren kapsüller sinüzit tedavisi için kullanılmaktadır. Avrupa, farmakope kalitesindeki okalıptüs yağı içeren spreylere sinüsleri temizlemek ve rahat nefes almak için kullanılmaktadır (Ciuman, 2012). Türkiye'de ise halk arasında okalıptüs yapraklarının kaynatılması ile oluşan buhar solunarak üst solunum yolu hastalıklarında kullanılmaktadır (Başer, 1998).

Eucalyptus türlerinin ana maddesi olan 1,8-sineol'ün antienflamatuvar (Juergens ve ark., 2003), antimikrobiyal ve mukosilyer hareketi hızlandırıcı etkisinin olduğu bilinmektedir. Kehrl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RS hastalarının 1,8-sineol ile zamanında tedavisi sonucunda C-reaktif protein düşürülmüş, semptomlar azaltılmış ve antibiyotik kullanımına gerek kalmamıştır (Kehrl ve ark., 2004). Tesche ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise RS tedavisinde etkisi kanıtlanmış bir bitkisel karışım olan Sinupret® ile 1,8-sineol'ün etkisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 1,8-sineol'ün RS patofizyolojisi üzerinde tedavi edici etkisi olduğu gösterilmiştir. Mukosilyer fonksiyonu hasar görmüş hastalar bu iki farklı bitkisel ilaç ile tedavi edilmiştir. Sineol, 7 günlük tedavi sürecinde mukosilyer fonksiyonu normale çevirmiş ve antibiyotik tedavisi gerektirmeden enfeksiyonu başarılı bir şekilde yok etmiştir (Tesche ve ark., 2008).

***Nigella sativa* L. (Çörek otu, Ranunculaceae)**

Yoruk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşanlarda RS geliştirilmiş ve nazal mukozada hasar oluşturulmuştur. *N. sativa* tohum ekstresinin antioksidan özelliği sayesinde ise bu mukozal hasarın normale döndüğü gözlenmiştir. *N. sativa* tavşanlarda oluşan reaktif oksijen türlerini; antioksidan enzim aktivitelerini arttırması, oksidan enzim aktivitelerini azaltması ve lipid peroksidasyonunu azaltması ile yok etmiştir. Böylece, *N. sativa*'nın RS tedavisinde koruyucu özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır (Yoruk ve ark., 2010).

Cingi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada RS tedavisinde antibiyotik ve *N. sativa* uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olan timokinon'un etkisi *in vivo* olarak karşılaştırılmıştır. Sonuçta gözlenen histopatolojik özelliklerin hiçbirinde önemli derecede bir farklılık görülmemiştir. Çalışmada ratların belirli bir kısmına sadece antibiyotik diğer kısmına sadece timokinon ile tedavi uygulanmıştır. Belirli bir miktar rata ise 5 gün boyunca antibiyotik-timokinon kombinasyonu şeklinde tedavi uygulanmıştır. Sonuçta, timokinon ve antibiyotik burunda oluşan epitel hasarı ve vasküler tıkanıklığı hemen hemen aynı derecede iyileştirmiştir. Antibiyotik-timokinon kombinasyonu kullanıldığında ise sadece timokinon kullanıldığındaki durumdan biraz daha fazla iyileşme olduğu gözlenmiştir (Cingi ve ark., 2011).

***Satureja hortensis* L. (Koç otu, Lamiaceae)**

Satureja hortensis Türkiye'nin doğusunda geniş bir alana yayılmıştır. Bu bitkinin ekstresindeki polifenolik bileşiklerin antienflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Hajhashemi ve ark., 2002). Nitrik oksitin enflamasyon, ödem ve mukozal sekresyonda önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle,

Uslu ve arkadaşları nitrik oksiti biyomarker olarak kullanmışlar ve koç otunun nazal nitrik oksit konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Böylece tavşanlardaki akut RS semptomları *S. hortensis*'in topikal uygulaması ile büyük ölçüde ortadan kalkmıştır (Uslu ve ark., 2003). Ayrıca bu bitkinin bazı patojenik mikroorganizmalara karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitesinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Şahin ve ark., 2003; Mihajilov-Krstev ve ark., 2010).

Anadolu'da geleneksel olarak sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler

Anadolu farklı kültürlerin ve geleneklerin sonucunda büyük bir geleneksel tıp bilgi birikimine sahip olmuştur. Anadolu'da sinüziti iyileştirmek için halk arasında kullanılan bitkiler, bu bitkilerin halk arasındaki adlandırılmaları, bitkinin kullanılan kısmı, nasıl ve nerelerde kullanıldığı **Çizelge 2**'de listelenmiştir.

Çizelge 2. Anadolu'da sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler

Bitki (Latince)	Bitki (Halk Arasında)	Kullanılan Kısım	Kullanım Şekli	Kaynak
<i>Ecballium elaterium</i> L. (Cucurbitaceae)	Acı Kavun, Acı Kelek, Köpek Keleği, Acır, Eşek Hıyarı, Yaban Kavunu, Acı Dövelek, Cırtlak, Cırtlavık, Şeytan Keleği, Deli Bostan	Meyveleri (Şimşek ve ark., 2002; Ezer ve Avcı, 2004; Ezer ve Arısan, 2006; Bulut, 2008; Sarı ve ark., 2010; Tuzlacı ve ark., 2010; Altundag ve Ozturk, 2011)	Meyvelerinin suyu sıkılarak buruna damlatılır (Yücel ve Tülükoğlu, 2000; Şimşek ve ark., 2002; Ezer ve Avcı, 2004; Bulut, 2008; Yıldırım, 2010; Bulut, 2011). Meyve suyu sirke içine damlatılır, buruna çekilir (Şimşek ve ark., 2002). Meyvesinin suyu kaynatılarak buharı buruna çekilir (Tuzlacı ve ark., 2010). Meyvesinin suyu su ile seyreltilerek buruna damlatılır (Ezer ve Arısan, 2006; Kıran, 2006; Deniz ve ark., 2010).	Anadolu (Ezer ve Arısan, 2006; Kıran, 2006; Deniz ve ark., 2010).
<i>Aesculus hippocastanum</i> L. (Hippocastanaceae)	Atkestanesi	Meyve ve Yaprakları (Sarı ve ark., 2010), tohumları (Tabata ve ark., 1993)	Tohumları toz edilerek burna çekilir (Tabata ve ark., 1993).	Balıkesir, İzmir, Uşak (Sarı ve ark., 2010), Kastamonu (Tabata ve ark., 1993)

Çizelge 2. (Devam) Anadolu'da sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler

Bitki (Latince)	Bitki (Halk Arasında)	Kullanılan Kısım	Kullanım Şekli	Kaynak
<i>Lavandula stoechas</i> L. (Lamiaceae)	Karabaş, Karabaş Otu, Çoban Bağırtañ, Kafa Süpüren, Karan Çiçeği, Lavanta Çiçeği, Karahana	Çiçek, Çiçek ve Yaprakları, Toprak Üstü Kısımları (Sarı ve ark., 2010)	-	Aydın, Balıkesir, İzmir, Muğla, Uşak (Sarı ve ark., 2010)
<i>Mentha spicata</i> L. (Lamiaceae)	Nane	Toprak Üstü Kısımları (Bulut, 2008)	-	Trabzon (Bulut, 2008)
<i>Thymus sp.</i> (Lamiaceae)	Kekik	Toprak Üstü Kısımları (Konak ve Aktar, 2009)	Haşlanırken buharında durulur (Konak ve Aktar, 2009)	Tunceli-Ovacık (Konak ve Aktar, 2009)
<i>Thymus sipyleus</i> Boiss. (Lamiaceae)	Kekik Otu	Toprak Üstü Kısımları (Oral, 2007)	Buhar banyosu yapılır (Oral, 2007).	Konya (Oral, 2007)
<i>Eryngium billardieri</i> Delar. (Apiaceae)	Eşekdikeni	Kökleri (Altundag ve Ozturk, 2011)	Taze kökleri dövülerek ve toz halde harici kullanılır (Altundag ve Ozturk, 2011).	Doğu Anadolu (Altundag ve Ozturk, 2011)
<i>Eryngium sp.</i> (Apiaceae)	Tüsü, Tüysi	Kökleri (Tabata ve ark., 1993).	Köklerinin dövülmesi ile oluşan su buruna çekilir (Tabata ve ark., 1993).	Van (Tabata ve ark., 1993)
<i>Medicago minima</i> L. (Fabaceae)	Pıtırak, Bıtırak	Tüm Bitki (Tarakçı 2006)	Ağrı ve tıkanıklığı gidermek amacıyla kaynatılır, elde edilen su buruna damlatılır (Tarakçı, 2006).	Beykoz İlçesi-İstanbul (Tarakçı, 2006)
<i>Eucalyptus camaldulensis</i> Dehnh. (Myrtaceae)	Okalıptüs, ekalıpto, sıtma ağacı	Yaprakları (Yıldırım, 2010)	Bir miktar su içerisinde kaynatılan yapraklardan çıkan buhar burun içine çekilir (Yıldırım, 2010).	Kuzey Kıbrıs (Yıldırım, 2010)
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill. (Myrtaceae)	Okalıptüs	Yaprakları (Başer ve ark., 1998)	Kaynatılarak buharı solunur (Başer ve ark., 1998).	-
<i>Malva neglecta</i> Wallr. (Malvaceae)	Ebemkömeyi, Ebemkömeci, Ebemgümeci	Toprak Üstü Kısımları (Özgen ve ark., 2012)	Taze olarak ya da kaynatılarak kullanılır (Özgen ve ark., 2012).	Erzurum (Özgen ve ark., 2012)

Çizelge 2. (Devam) Anadolu'da sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler

Bitki (Latince)	Bitki (Halk Arasında)	Kullanılan Kısım	Kullanım Şekli	Kaynak
<i>Anemone albana</i> Stev. (Ranunculaceae)	Dağ Lalesi, Sinüzit Otu	Yaprakları (Altundag ve Ozturk, 2011; Altundağ, 2012)	Yaprakları elde ovuşturularak kokusu buruna çekilir (Altundağ, 2012) veya kaynatılarak buharı solunur (Altundag ve Ozturk, 2011).	Doğu Anadolu (Altundag ve Ozturk, 2011; Altundağ, 2012)
<i>Asplenium adiantum-nigrum</i> Linnaeus (Aspleniaceae)	Karabacak Otu	Toprak Üstü Kısımları (Onar, 2006)	5-6 fidesi suda kaynatılarak içilir (Onar, 2006).	Bandırma (Onar, 2006)
<i>Laurus nobilis</i> L. (Lauraceae)	Defne	Tohumları (Onar, 2006)	Tohumları dövülür, bal ile karıştırılarak yenir (Onar, 2006).	Bandırma (Onar, 2006)
<i>Allium sativum</i> L. (Amaryllidaceae)	Sarımsak	-	Suyu buruna çekilir (Konak ve Aktar, 2009).	Ege Bölgesi (Duman, 1999)
<i>Echinacea</i> sp. (Asteraceae)	Ekinezya	-	Dâhilen (Yaldız ve ark., 2012)	Rize (Yaldız ve ark., 2012)
<i>Trifolium</i> sp. (Fabaceae)	Sebelge	Toprak üstü kısımları (Tabata ve ark., 1993)	İnfüzyonu burna damlatılır (Tabata ve ark., 1993).	Van (Tabata ve ark., 1993)
<i>Aristolochia bodamae</i> Dinger (Aristolochiaceae)	Bağakeleği	Meyveleri (Yeşilada ve ark., 1995)	Meyvelerinin suyu burna çekilir (Yeşilada ve ark., 1995).	Isparta, Konya, Kahramanmaraş, Hatay, Adana (Yeşilada ve ark., 1995)

Dünya'da sinüzit tedavisinde kullanılan bitkisel hammaddeler

Türkiye dışında bazı ülkelerde sinüzit tedavisi için kullanılan bitkiler ve bu bitkilerin ne amaçla kullanıldığı listelenmiştir (Çizelge 3).

Çizelge 3. Bazı ülkelerde sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler ve kullanım şekilleri

Bitki	Familya	Kullanılan Kısım ve Etki Şekli	Kullanıldığı yer	Kaynak
<i>Dittrichia graveolens</i> L.	Asteraceae	Mukusu çözer ve tıkanmayı tamamen gidererek etki eder.	İran	(Aghel, 2011)
<i>Mentha piperita</i> L.	Lamiaceae	Antienflamatuvar, antibakteriyel, antifungal etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.	Anadolu	(Akdogan ve ark., 2004)
<i>Micromeria biflora</i> Benth.	Lamiaceae	Bitkinin suyu içilir ve buharı solunur.	Pakistan	(Haq, 2012)

Çizelge 3. (Devam) Bazı ülkelerde sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler ve kullanım şekilleri

Bitki	Familya	Kullanılan Kısım ve Etki Şekli	Kullanıldığı yer	Kaynak
<i>Myrtus communis</i> L.	Myrtaceae	Antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkileri nedeniyle oral yoldan kullanılmaktadır.	Akdeniz ülkelerinde	(Amira ve ark., 2012)
<i>Calotropis gigantea</i> L.	Asclepiadaceae	İnce dalları tütsü haline getirilir ve dumanı iyileşene kadar günde 2 defa burundan çekilir.	Nepal	(Bhattarai ve ark., 2009)
<i>Cleistocalyx operculatus</i> Roxb.	Myrtaceae	Bir kaşık dolusu kabuk tozu iyileşene kadar sigara gibi içilir. Yaklaşık 10-20 g dövülmüş kabuğu bir bardak suda kaynatılır ve iyileşene kadar günde iki kez içilir.	Nepal	(Bhattarai ve ark., 2009)
<i>Crateva unilocularis</i> Buch.	Capparaceae	Tohum macunu günde bir kez alına sürülür. Dövülmüş kabuğu iki bardak su ile dekoksasyon yapılır ve günde bir kez içilir.	Nepal	(Bhattarai ve ark., 2009)
<i>Elephantopus scaber</i> L.	Asteraceae	Yaklaşık 100 gr kök macunu günde bir kez bir bardak su ile içilir.	Nepal	(Bhattarai ve ark., 2009)
<i>Zingiber officinale</i> Willd.	Zingiberaceae	1-2 damla rizom suyu burna damlatılır.	Nepal	(Bhattarai ve ark., 2009)
<i>Milla biflora</i> L.	Asparagaceae	Ezilmiş yapraklar ve bal karışımı solunur.	Uttarakhan, Himalaya, India	(Bisht, 2012)
<i>Nigella sativa</i> L.	Ranunculaceae	Tohumları toz edilir.	Morocco	(Bnouham ve ark., 2002)
<i>Clematis buchananiana</i> Wall.	Ranunculaceae	Taze köklerin ezilmesi ile çıkan su inhale edilir.	Nepal	(Gaire ve Subedi, 2011)
<i>Plantago major</i> Aitch.	Plantaginaceae	Köklerinin dekoksyonu içilir.	Pakistan	(Haq, 2012)
<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	Saururaceae	Kronik sinüzit için kullanılır.	Kore	(Lee ve ark., 2008)
<i>Ecballium elaterium</i> L.	Cucurbitaceae	Meyve suyu buruna çekilir.	İsrail	(Ljubuncic ve ark., 2005)
<i>Drymaria cordata</i> L.	Caryophyllaceae	Bütün bitki güneşte kurutulur ve sigara gibi içilir.	Manipur, Hindistan	(Ningombam ve ark., 2014)
<i>Drymaria cordata</i> L.	Caryophyllaceae	Meyvelerinin suyu burna damlatılır.	Assam, Hindistan	(Bhuyan ve Baishya, 2013)
<i>Drymaria cordata</i> L.	Caryophyllaceae	Birkaç damla yaprak ekstresi burun içine damlatılır.	Assam, Hindistan	(Saharia ve Sarma, 2011)

Çizelge 3. (Devam) Bazı ülkelerde sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler ve kullanım şekilleri

Bitki	Familya	Kullanılan Kısım ve Etki Şekli	Kullanıldığı yer	Kaynak
<i>Drymaria cordata</i> L.	Caryophyllaceae	Bitki bir bezle sarılı iken ısıtılır ve çıkan buhar solunur.	Nepal	(Gaire ve Subedi, 2011)
<i>Drymaria diandra</i> Blume.	Caryophyllaceae	Bitki parçalarının sulu ekstresi doğrudan burna damlatılır.	Assam, Hindistan	(Saharia ve Sarma, 2011)
<i>Jasminum humile</i> Linn.	Oleaceae	Çiçekleri çiğnenir.	Assam, Hindistan	(Saharia ve Sarma, 2011)
<i>Daphne bholua</i> Buch.	Thymelaeaceae	Tütsü halinde burna çekilir.	Assam, Hindistan	(Saharia ve Sarma, 2011)
<i>Daphne bholua</i> Buch.	Thymelaeaceae	Bitkinin kabuk ekstresinden kâğıt hazırlanır ve kuru bitki bu kâğıda sarılarak sigara gibi içilir.	Nepal	(Saharia ve Sarma, 2011)
<i>Heliotropium indicum</i> Linn.	Boraginaceae	Kurutulmuş yaprak tozu burna çekilir. Dekonjestan olarak işlevi vardır.	Mali, Batı Afrika	(Togola ve ark., 2005)

Sinüzit tedavisinde kullanılan bitkisel preparatlar

Türkiye’de Umca® olarak bilinen bitkisel ilaç, üst solunum yolları hastalıkları için kullanılmaktadır. Avrupa ülkelerinde rinosinüzit tedavisi için kullanılan ancak Türkiye’de bulunmayan bitkisel preparatlar Nasodren®, Kan Jang®, Sinupret®, Angocin® ve Gelomyrtol® isimleri ile bilinen ilaçlardır.

Umckaloabo (EPs® 7630)

Umckaloabo, *Pelargonium sidoides* DC. (Güney Afrika sardunyası, Geraniaceae) bitkisinin etanollü kök ekstresinden elde edilir ve bağışıklık sistemini güçlendirmesi, sinüzit şikâyetlerinin süresini ve şiddetini azaltması, patojenleri yok etmesi ile yıllardır akut ve kronik sinüzit tedavisinde tercih edilen bir bitkisel ilaçtır. Bitkisel ilacın etken bileşenleri fenolik maddeler, proantosiyanidinler ve kumarinlerdir (Arslan, 2006). Yapılan geniş spektrumlu *in vitro* antibakteriyel testler *P. sidoides* kök ekstresinin solunum yolu patojenlerine karşı etkili olduğunu doğrulamıştır (Kolodziej ve Kiderlen, 2007; Schapowal ve Hegel, 2007; Bachert ve ark., 2009).

Schapowal ve Hegel’in 2007’de yaptığı çalışmada, akut ve kronik sinüziti olan hastalar ilk 2 gün yüksek dozda olmak üzere 28 gün boyunca EPs® 7630 ile tedavi edilmişlerdir. 4 haftanın sonunda fiziksel klinik semptomlarda % 82,3 düzelme görülmüştür (Schapowal ve Hegel, 2007). Bir başka çalışmada ise bakteriyel sinüzitli hastalar 7 günlük süreçte EPs® 7630 ile etkili ve güvenli bir şekilde tedavi edilmiş ve plasebo etkeninden çok daha fazla iyileşme kaydedilmiştir (Bachert ve ark., 2009).

Nasodren®

Nasodren, *Cyclamen europaeum* L. (Alp Menekşesi-Myrsinaceae) ekstresidir ve tek başına veya alternatif tedavilerle birlikte kullanıldığında akut RS iyileşme hızını arttırdığı, mukozal ödemi azalttığı, mukosilyer hareketi arttırdığı, sinüslerin drenajını ve havalanmasını sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Mullol, 2009; Beriat ve ark., 2011; Pfaar ve ark., 2012; Ponikau ve ark., 2012). Plasebo ile karşılaştırıldığında yüzde oluşan ağrılarda ve endoskopik bulgularda çok daha fazla iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Bunun yanında *Cyclamen* nazal mukozanın iyileşmesini sağlamış ve ameliyat sonrasında hastalarda komplikasyonların oluşumunu engellemiştir (Mullol, 2009). İlacın içeriğindeki bitkinin toksik saponinler içermesi nedeniyle yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etkisi olduğu hücre kültür çalışmalarında gösterilmiştir (Beriat ve ark., 2011).

Kan Jang®

Kan Jang® tabletleri 20 yıldan uzun bir süredir İskandinavya'da üst solunum yolu enfeksiyonları için kullanılmaktadır. *Andrographis paniculata* Wall (Acanthaceae) ve *Eleutherococcus senticosus* Maxim. (Araliaceae) türlerinin standardize bir ekstresini içermektedir. Klinik çalışmalar bu karışımın soğuk algınlığının tedavi edilmesinde etkili olduğunu doğrulamıştır (Gabrielian ve ark., 2002; Coon ve Ernst, 2004; Akbar, 2011). *Andrographis* standardize karışımının ve *A. paniculata* ekstresinin immunstimulan ve antienflamatuvar etkisi farmakolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda Kan Jang® tabletleri sinüzit hastalarına günde 3 defa 4 tablet şeklinde verilmiştir. Çalışmanın sonunda baş ağrısı, burun ve boğaz ile ilgili RS semptomlarında iyileşme görülmüştür (Gabrielian ve ark., 2002).

Sinupret®

Sinupret®, solunum yollarının ve paranasal sinüslerin akut ve kronik enflamasyonunda tedavi edici olarak kullanılan bitkisel bir karışımdır. İçeriğindeki aktif droglar; *Gentiana radix*, *Primulae flos cum calycibus*, *Rumicis herba*, *Sambuci flos* ve *Verbenae herba*'dır (Çizelge 4) (Virgin ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2012). Sinupret bu 5 bitkinin kombinasyonu şeklinde 60 yıldan daha uzun süredir kullanılmaktadır. Sıvı dozaj formunda Sinupret damlası ve katı dozaj formunda Sinupret tabletleri bulunmaktadır (Virgin ve ark., 2010). Bu bitkisel ilacın sekretolitik ve antienflamatuvar özelliği (Rossi ve ark., 2012) sinüslerin drenajını ve havalanmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda Sinupret preparatının konvansiyonel ilaçlar gibi belirgin bir şekilde sekretolitik etki gösterdiği anlaşılmıştır. Hayvanlarda yapılan *in vivo* toksikolojik deneyler sonucunda Sinupret'in hiçbir şekilde mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkisi gözlenmemiştir. Sinüzit tedavisinde kullanılan dekonjestanların aksine Sinupret mukosilyer aktivitede herhangi bir olumsuz etki oluşturmamıştır (Oliff ve Blumenthal, 2009).

Sinupret damla ve tabletlerinin plasebo kontrollü klinik denemeleri yapılmıştır. Yapılan gözlemler sonucunda sinupret kullananlar hastalık semptomlarından büyük ölçüde kurtulmuşlardır. Kraus ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptığı bir çalışmada akut ve kronik sinüzit hastalarına Sinupret tabletleri ve Myrtol kapsülleri kontrollü bir şekilde verilmiştir. 3 hafta sonunda hastaların radyolojik

bulgularına bakıldığında Sinupret ile tedavi edilen hastaların daha iyi durumda olduğu görülmüştür (Kraus ve Schwender, 1992).

Çizelge 4. Sinupret bitkisel ilacının içerdiği droglar, bu drogların elde edildiği bitkiler, içerdiği bileşikler ve farmakolojik etkileri

Kullanılan bitki kısmı	Bitki ismi (Latince)	Türkçe ismi	İçerdiği bileşikler	Farmakolojik etkileri
<i>Gentiana radix</i>	<i>Gentiana lutea</i> L. (Gentianaceae)	Centiyane otu	Amarogentin	Bronşiyal sekresyonu artırıcı
<i>Primulae flos cum calycibus</i>	<i>Primula veris</i> L. (Primulaceae)	Çuha çiçeği	Rutin, Kuersetin, Karotinoidler, Salisilik Asit Türevleri	Sekretolitik, Ekspektorant, Antienflamatuvar, Antiviral
<i>Rumicis herba</i>	<i>Rumex sp.</i> (Polygonaceae)	Kuzukulağı	Kuersetin, Ferulik Asit, Emodin, Oksalik Asit, Polisakkaritler, C Vitamini	Antienflamatuvar, Antimikrobiyal, Antioksidatif
<i>Sambuci flos</i>	<i>Sambucus nigra</i> L. (Adoxaceae)	Mürver	Rutin, Hiperozid, Kuersetin, Sitosteroller, Kafeik Asit Esterleri, Uçucu Yağlar, Lektinler	Bronşiyal sekresyonu artırıcı, Antienflamatuvar, Terletici
<i>Verbenae herba</i>	<i>Verbena officinalis</i> L. (Verbenaceae)	Mine çiçeği	İridoid Glikozidleri (Verbenalin), Flavonoidler, Sitral, Terpenler	Sekretolitik, Ekspektorant, antiviral

Angocin®

Angocin® (Anti-Infekt N) tabletleri, turp ve latin çiçeğinin bileşiminden oluşmaktadır. Bu bitkisel ilacın sinüzit hastaları üzerindeki etkisi antibiyotik tedavisi ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Tedavinin başlangıcında hastaların şikâyetlerinin azaldığı görülmüştür. Tedavinin sonunda ise Angocin® antibiyotik kadar etkili bulunmuştur (Goos ve ark., 2007).

Gelomyrtol®

Gelomyrtol® Forte kapsülü mirtol, α -pinen, limonen ve 1,8-sineol monoterpenlerini içermektedir (Dorow ve ark., 1987). Gelomyrtol®'ün sinüslerdeki mukosilyer hızı arttırdığı (Han ve ark., 2009) ve sekretolitik etkisinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Behrbohm ve ark., 1995).

Federspil ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre standardize mirtol akut sinüzit hastaları üzerinde plaseboya göre çok daha iyi sonuçlar vermiştir (Federspil ve ark., 1997). Akut ve kronik sinüzit hastası çocuklara standardize mirtol kapsülleri 2 hafta boyunca verilmiş ve sonuçta % 90'dan fazla çocukta baş ağrısı, paranazal hassasiyet ve yutaktaki mukusun azaldığı gözlenmiştir (Sengespeik ve ark., 1998).

Uçucu Yağlar ve Çalışma Materyalleri

Uçucu yağlar genel olarak odunsu olmayan bitki kısımlarından distilasyon (genellikle buhar veya hidrodistilasyon) yöntemleri ile elde edilirler. İzole edilen

uçucu yağın miktarı ve içerdiği bileşikler, bitkinin toplanma zamanı, toplandığı toprağın özelliği ve kullanılan ekstraksiyon tekniği gibi özelliklere bağlı olarak değişmektedir (Başer ve Buchbauer, 2010; Langeveld ve ark., 2014).

Bileşiminde temel olarak çeşitli terpenoidleri içeren uçucu yağlar, bitkilerin doğal olarak ürettiği sekonder metabolitlerdir. Terpenler genel olarak beş karbonlu izopren birimlerinden oluşur ve bu birimlerin karbon iskeletinde bulunma sayısına göre isimlendirilirler (Cowan, 1999; Dorman ve Deans, 2000). İki molekül izopren birleşerek monoterpeni oluştururken dört molekül izopren diterpeni ve beş molekül izopren birimi birleşerek seskiterpeni oluşturmaktadır. Terpenlerin dışında düşük molekül ağırlıklı alifatik hidrokarbonlar, asitler, alkoller, aldehitler, asiklik esterler ya da laktonlar, kumarinler, fenil propanoidlerin homologları da uçucu yağların bileşiminde bulunabilir. Uçucu yağların içerdiği bu bileşenler çoğunlukla gaz kromatografisi (GK) ile ve miktarları ise gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GK/KS) ile belirlenmektedir (Başer ve Buchbauer, 2010).

Uçucu yağlar kozmetik, gıda ve tıp alanlarında çeşitli amaçlar için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Günümüzde parfümlerde, kozmetik preparatlarda, gıda koruyucuları, farmasötiklerde ve insektisitlerde, aromaterapi ve fitoterapi uygulamalarında kullanım alanı bulmuştur (Başer ve Buchbauer, 2010; Hammer ve ark., 1999). Halk tıbbında kullanılmaya başlanılan amaçlarından yola çıkılarak uçucu yağların birçok biyolojik etkisi ve etki mekanizması ortaya konulmuştur. Özellikle uçucu yağların ve diğer bitki ekstraktlarının antimikrobiyal özellikleri alternatif tıp ve doğal tedavileri içeren birçok uygulamanın temelini oluşturmaktadır (Cowan, 1999; Hammer ve ark., 1999; Aggarwal ve ark., 2002; Van Vuuren ve ark., 2009; Hamid ve ark., 2011). Uçucu yağların *in vitro* antimikrobiyal etkili oldukları, gıdalarda bozulmaya ve gıda zehirlenmelerine yol açan mikroorganizmalara, hayvan, bitki ve insan patojenlerine karşı gösterilmiştir (Dorman ve Deans, 2000; Fabio ve ark., 2007).

***Mentha spicata* L.**

Mentha spicata (Lamiaceae, bahçe nanesi, antep nanesi, kıvırcık nane) stimulan, karminatif, antimikrobiyal, antispazmodik, antienflamatuvar, antiplatelet, antispazmodik, stomaşik, antioksidan (Ebrahimzadeh ve ark., 2010; Kızıl ve ark., 2010) ve diüretik özellikleri nedeniyle halk arasında ve farmasötik, gıda ve kozmetik sanayisinde geniş ölçüde kullanılmaktadır (Arumugam ve ark., 2008).

Bahçe nanesi Anadolu'da baharat olarak kullanımının dışında farklı amaçlarla da kullanılmaktadır. Marmaris/Muğla'da *M. spicata* yaprakları infüzyon yoluyla soğuk algınlığı, öksürük, karın ağrısı ve mide bulantısı tedavisinde ve laksatif etkisinden dolayı kullanılmaktadır (Gurdal ve Kultur, 2013). Sivrice/Elazığ'da nenenin toprak üstü kısımları infüzyon veya dekoksasyon ile hazırlanarak yemeklerden önce bir bardak içilmektedir ve bu şekilde soğuk algınlığı ve grip tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (Cakilcioglu ve Türkoğlu, 2010). Maden/Elazığ'da *M. spicata* nane ve pune olarak bilinmektedir ve dekoksasyonu antispazmodik, soğuk algınlığı ve grip tedavisinde kullanılmaktadır (Cakilcioglu ve ark., 2011). Malatya'da nane ve narpuz isimleriyle bilinen *M. spicata* yaprakları dekoksasyon yoluyla soğuk algınlığı, grip ve solunum yolları hastalıklarında kullanılmaktadır. Bu amaçla yemeklerden sonra bir yudum içilmektedir (Tetik ve ark., 2013).

Mentha spicata uçucu yağının genellikle yaklaşık % 50-65'ini monoterpen yapısındaki "karvon" oluşturmaktadır. İçerdiği diğer önemli bileşenler ise limonen, mentol, menton, pulegon, dihidrokarveol ve 1,8-sineol'dür (Arumugam ve ark., 2008; Kumar ve ark., 2011). Karvon güçlü antiseptik özelliğe sahiptir (Arumugam ve ark., 2008; Kumar ve ark., 2011). *M. spicata* ekstresinin fenolik içeriğindeki özellikle rosmarinik asit, luteolin ve fitol antimikrobiyal, antiviral, güçlü antioksidan ve antitümör etkileriyle bilinmektedir (Padmini ve ark., 2010).

Yapılan çalışmalarda *M. spicata* uçucu yağının ve ekstrelerinin bazı bakteriler ve mayalara karşı antimikrobiyal etkide olduğu doğrulanmıştır (Kızıl ve ark., 2010; Padmini ve ark., 2010; Boukhebtı ve ark., 2011). Sokovic ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise *M. spicata*'nın antifungal etkinliği *M. piperita*'dan yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni *M. spicata*'daki karvon miktarının yüksek olmasıyla açıklanmıştır (Sokovic ve ark., 2009).

***Lavandula stoechas* L.**

Karabaş otu olarak bilinen *L. stoechas* (Lamiaceae) bir Akdeniz Bölgesi bitkisidir. Bazı Avrupa ülkelerinde kültürü de yapılmaktadır. Bitki geleneksel olarak ekspektoran, antispazmodik, stimulan, müshil ve yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır. Çiçekli dallarından elde edilen uçucu yağ kolik ve göğüs hastalıklarına karşı tedavi edici olarak, sinirsel baş ağrısını rahatlatmak ve yaraları temizlemek için kullanılmaktadır (Giray ve ark., 2008).

Lavandula stoechas Anadolu'da halk arasında çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Edremit/Balıkesir'de karabaş otunun çiçeklenmiş dalları infüzyon yoluyla karın ağrısı, baş ağrısı, kolestrerol, antihipertansif ve damar tıkanıklıklarında kullanılmaktadır. Bu amaçla 1-2 hafta boyunca günde 2 kere 1 bardak içilmesi önerilmektedir (Polat ve Satıl, 2012). İzmir'de karabaş otunun yaprakları infüzyon yoluyla ekspektoran, antiseptik, analjezik, vazodilatör olarak, kan sirkülasyonu rahatsızlıklarında ve kanserden korunmak için kullanılmaktadır (Ugulu ve ark., 2009). Marmara Bölgesi'ndeki Kapıdağ Yarımadası'nda ise karabaş otunun herbası tansiyon düzenleyici ve sinüzite karşı kullanılmaktadır (Uysal ve ark., 2010). *L. stoechas* Marmaris/Muğla'da karabaş ve karahan olarak bilinmektedir. Uçucu yağ harici olarak ağrı kesici özelliği nedeni ile ve bitkinin çiçekleri infüzyon yoluyla kardiyovasküler hastalıklarda kullanılmaktadır (Gürdal ve Kültür, 2013). Sakarya ilinde ise karabaş otunun analjezik, ekspektoran, diüretik, sinirsel rahatsızlıklarda, insomnia, hipertansiyon ve iltihaplanmış yaralarda kullanımı vardır. Bu amaçlarla infüzyon yoluyla tüketilmektedir (Uzun ve ark., 2004). Ege ve Güney Marmara bölgelerinde *L. stoechas*; karabaş, karabaş otu, çobanbağırtan, kafa süpüren, karan çiçeği, lavanta çiçeği ve karahan isimleriyle bilinmektedir ve bu bitkinin tansiyon düşürücü, ağrı kesici, hafızayı güçlendirici, damar açıcı, solunum yollarını açıcı olarak soğuk algınlığı, sinüzit, bronşit, öksürük, nefes darlığı hastalıklarında kullanımına rastlanmıştır (Sarı ve ark., 2010).

Lavandula stoechas uçucu yağının temel bileşenleri olan fenkon, pinokarvil asetat, kâfur, 1,8-sineol ve mirtenol uçucu yağın yaklaşık % 63'ünü oluşturmaktadır. Bunların dışında pinen, kamfen, mirsen, fellandren, limonen, tujon, sitral ve geraniol de uçucu yağda bulunabilmektedir (Mohammedi ve Atik, 2011). Karabaş uçucu yağ ve ekstrelerinin antioksidan (Gulcin 2004), antimikrobiyal (Cavanagh ve Wilkinson, 2002; Mohammedi ve Atik, 2011),

antikonvulsan, antispazmodik (Gilani ve ark., 2000) ve antienflamatuvar (Zuzarte ve ark., 2013) etkilerinin olduğu yapılan *in vitro* alışmalarda gösterilmiştir.

***Thymus sipyleus* Boiss.**

Thymus sipyleus (Lamiaceae, limon kokulu kekik), Türkiye'de yaygın olarak yetişen endemik bir türdür. Erzurum Ilıca İlçesi'nde, kekik otu veya keklik otu olarak bilinir ve herbasının dekoksasyonu karın ağrısı, gastrik ülser, tonsilit, üriner sistem hastalıkları, iç hastalıklar, egzama ve hemoroid tedavisinde kullanılmaktadır (zgen ve ark., 2011). Ankara'da nemamulotu ve sater olarak bilinen *T. sipyleus* sedatif, antiseptik, tonik, antihelmentik, uçucu yağı ise antihelmentik, antiseptik ve kolagog olarak kullanılmaktadır (Tosun ve ark., 2006).

etin ve arkadaşlarının yapmış olduğu GK/KS ve GK analizleri sonucunda *T. sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *rosulans* uçucu yağının temel bileşenleri karvakrol ve timol olarak belirlenmiştir (etin ve ark., 2011). Yapılan alışmalarda *T. sipyleus*'un antimikrobiyal etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir (Yiğit ve ark., 2002; Tosun ve ark., 2006; zcan ve ark., 2008).

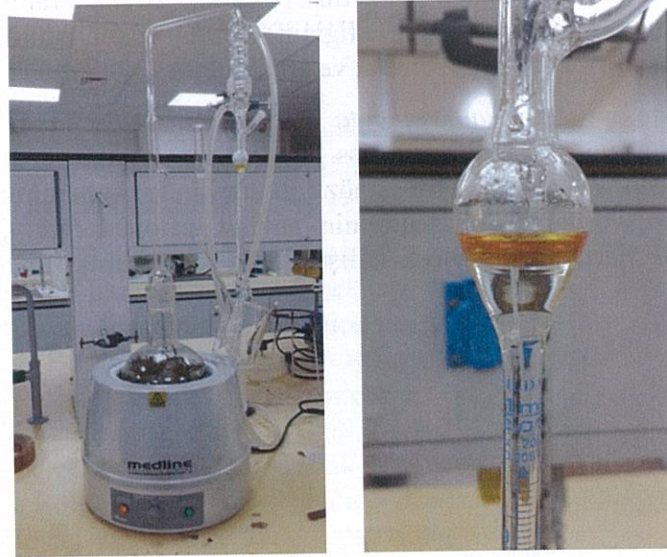
Bu tez kapsamında *Mentha spicata* L., *Lavandula stoechas* L. ve *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus* Boiss. L. türlerinin seçilmesinin nedeni Anadolu'da halk arasında bu bitkilerin sinüzit tedavisinde kullanılması ve bitki uçucu yağlarının ve temel bileşenlerinin sinüzit patojenlerine karşı antimikrobiyal etkinlik testlerinin daha önceki çalışmalarda yapılmamış olmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bitkisel Materyal Temini ve Uçucu Yağ İzolasyonu

Bu çalışmada kullanılan *Mentha spicata* L. bitkisinin toprak üstü kısımları Balıkesir/Savaştepe'den toplanmıştır. Taze bitki kısımları gölgede ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. *Lavandula stoechas* L. bitkisinin toprak üstü kısımları İzmir/Urla'dan ve *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus* Boiss. L. bitkisinin toprak üstü kısımları ise Sivas/Ulaş'dan kuru halde temin edilmiştir.

Uçucu yağların eldesi hidrodistilasyon yöntemi ile Clevenger apareyinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 4). Kuru bitkiler parçalandıktan sonra 100 gr kadar tartılmış ve 2 litrelik balona aktarılmıştır. Bitkinin üzerine yaklaşık 10 katı kadar distile su ilave edilip 3 saat süreyle distilasyon gerçekleştirilmiştir (Anonymous, 2011). İzole edilen uçucu yağ tartılarak miktarı kayıt edilmiştir.



Şekil 4. Clevenger apareyinde uçucu yağ izolasyonu

Kimyasal Madde ve Çözücüler

- Glasiyel asetik asit, (Carlo Erba)
- Etil asetat, (Carlo Erba)
- Toluen, (Merck)
- Sülfürik asit, (Riedel de Haen)
- Anisaldehit, (Fluka)
- Vanilin, (Sigma)
- Gliserol, (Merck)
- Karvon
- Kâfur, (Sigma)
- Timol, (Merck)
- Resazurin, (Merck)
- Amoksisilin/Klavulanat (Sigma)
- *n*-hekzan, (Merck)
- Dietil eter, (Merck)

Kullanılan Cihazlar

- Clevenger Aparenti, (İldam)
- Gaz Kromatografisi, (Agilent 6890N GC)
- Gaz-Kromatografisi/Kütle Spektrometresi, (Agilent 5975 GC/MSD)
- Steril Kabin, (Class Bio II)
- Vorteks, (Ika Genius 3)
- Bakteriyolojik etiv, (MMM-IncuCell)
- Otoklav, (Hirayama HV-50)
- Otomatik ve multikanal pipetör seti, (Brand ve Eppendorf)
- Ultra Derin Dondurucu, (New Brunswick Scientific)
- McFarland Densitometre, (Biosan)
- Ultraviyole lambası, (Camag)

Kromatografik Yöntemler

İnce tabaka kromatografisi (İTK)

Analitik İTK

Alüminyum destek üzerine 0.2/0.25 mm kalınlığında silikajel kaplı 10 x 10 cm hazır plaklar istenilen boyutlarda kesilerek kullanılmıştır. Uçucu yağlar 10 mg/mL konsantrasyonda hekzan ile hazırlanmış ve 15 µL kadar küçük bir nokta şeklinde plak tabanına uygulanmıştır. Toluen:etil asetat (93:7) çözücü sisteminde yürütülen plaklar kurutulduktan sonra UV 254 ve 366 nm dalga boylarında görüntüsü alınmıştır. Daha sonra plaklara vanilin/sülfürik asit reaktifi püskürtülmüş ve 110 °C'de birkaç dk ısıtılmıştır. Standartlar ile karşılaştırılarak gerekli işaretlemeler yapılmıştır (İşcan, 2009).

Preparatif İTK

Bu teknikte cam destek üzerine silikajel kaplı 10x10 cm boyutunda hazır plaklar kullanılmıştır. Uçucu yağlar bir bant şeklinde plak tabanına uygulanmıştır. Plağın en sonuna nokta halinde standart bileşen yüklenmiştir. Plak toluen:etilasetat (93:7) çözücü sisteminde yürütüldükten sonra kurutulmuş ve UV 254 ve 366 nm dalga boylarında görüntülenmiştir. Daha sonra plağın kenarına kısmına vanilin/sülfürik asit reaktifi püskürtülmüştür. Plağın belirteç püskürtülen kenarı ısıtıldıktan sonra izolasyonu istenilen bileşenin olduğu bant halindeki kısım ince uçlu bir spatül ile dikkatlice kazınarak uygun çözücü içerisine aktarılmıştır. Çözelti süzgeç kâğıdından süzülerek silikajelden ayrılmıştır ve çözücü uçurularak saf madde izole edilmiştir (İşcan, 2009).

Reaktifin hazırlanması

Vanilin sülfürik asit reaktifi: 0.1 g vanilin 28 mL metanolde çözülmüş ve üzerine 1 mL *d.H₂SO₄* yavaş yavaş eklenmiştir. Yavaşça sallayarak karışması sağlanmıştır.

Gaz kromatografisi (GK)/Alev İyonizasyon Dedektörü (AİD)

Bitkilerden elde edilen uçucu yağların fitokimyasal bileşenlerinin rölatif yüzdesi GK ile belirlenmiştir. Bu amaçla Agilent 6890N GK sistemi, HP-Innowax (60 m x 0.25 mm Ø, 0.25 µm film kalınlığı) polar kolon ve taşıyıcı gaz olarak helyum (0.8

mL/dk akış hızı) kullanılmıştır. Çalışmada enjeksiyon portu sıcaklığı 250 °C'dir ve 300 °C'de AİD kullanılmıştır (Demirci ve ark., 2013).

Gaz kromatografisi/Kütle spektrometresi (GK/KS)

Uçucu yağların kütle spektrumlarının belirlenmesi için GK/KS kullanılmıştır. Çalışmada, Agilent 5975 GK/KSD sistemi, HP-Innowax (60 m x 0.25 mm Ø, 0.25 µm film kalınlığı) polar kolon ve taşıyıcı gaz olarak helyum (0.8 mL/dk akış hızı) kullanılmıştır. Enjeksiyon portu sıcaklığı ise 250 °C'dir. 70 eV elektron enerjisi ile 35-450 m/z kütle aralığındaki maddelerin analizleri gerçekleştirilmiştir. 60 °C'de 10 dk, 4 °C /dk artışla 220 °C'ye, 220 °C'de 10 dk, 1 °C /dk artışla 240 °C'ye yükselen toplam 80 dakikalık sıcaklık programı uygulanmıştır. Değerlendirme işlemlerinde "Başer Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi" ve Wiley GK/KS, Adams ve MassFinder 3.0 Kütüphane Tarama Yazılımları kullanılmıştır (Demirci ve ark., 2013).

Sterilizasyon

Antimikrobiyal aktivite deneylerinde kullanılan tüm laboratuvar malzemeleri, besiyerleri ve mikroorganizma ile kontamine olmuş tüm malzemeler 121 °C'de, 1.5 atm basınçta 20 dk boyunca otoklavda sterilize edilmiştir.

Kullanılan Besiyerleri

Mueller Hinton Agar (MHA) ve Mueller Hinton Broth (MHB) besiyerleri hazır olarak temin edilmiş ve uygun bir şekilde distile su ile sulandırılarak hazırlanmıştır. Daha sonra otoklavda sterilize edilerek kullanılmıştır. At kanı ile zenginleştirilmiş MHA için 5 mL at kanı yaklaşık 45 °C'deki 100 mL MHA ile karıştırılmıştır. Hazırlanan besiyerleri +4 °C'de en fazla 2 hafta muhafaza edilmiştir.

Mikroorganizmalar ve İnkübasyonu

Antimikrobiyal aktivite denemelerinde kullanılmak üzere *Streptococcus pneumoniae* ATCC® 10015, *Haemophilus influenzae* ATCC® 49247, *Moraxella catarrhalis* ATCC® 23246, *Streptococcus pyogenes* ATCC® 19615, *Staphylococcus aureus* ATCC® BAA-1026 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC® 10145 standart suşları ATCC (Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu, American Type Culture Collection)'dan liyofilize halde temin edilmiştir.

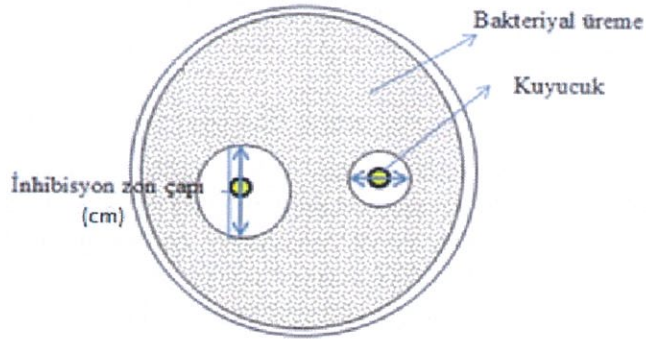
Staphylococcus aureus, *S. pyogenes* ve *P. aeruginosa* suşlarını geliştirmek için MHA, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* suşlarını geliştirmek için "% 5'lik at kanı içeren MHA" besiyerleri kullanılmıştır ve 37 °C'de çoğalmaları sağlanmıştır. Kültürlerin saflıkları kontrol edildikten sonra % 15'lik gliserol çözeltilisine aktarılarak daha sonra kullanılmak üzere -85 °C'de saklanmıştır.

Mikroorganizmalar uygun besiyerine aşılansak bakteriyolojik etüvde 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Gelişen tekli kolonilerden alınarak MHB besi yerine inokule edilmiştir ve 24 saat 37 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. 24 saatlik inkübasyondan sonra sıvı besiyerinde gelişen kültürler, Mc Farland No: 0.5 (bakteriler için yaklaşık 10⁸ CFU/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı turbidometre kullanılarak yapılmıştır (CLSI, 2007).

***In Vitro* Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları**

Agar difüzyon yöntemi

Mc Farland No: 0.5 tüpüne göre türbidometre kullanılarak yoğunluğu ayarlanmış bakteriyel süşler MHB ile 1/10 seyreltilmiştir ve 100 µL, 10 mL MHA içeren Petrilere yayılarak inokule edilmiştir. Agar yüzeyinde 6 mm çapında kuyucuklar açılarak kuyucuklara 30 µL 10 mg/mL konsantrasyondaki uçucu yağlardan aktarılmıştır. 37 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra kuyucuklar etrafındaki inhibisyon zon çapı **Şekil 5**'teki gibi ölçülerek antibakteriyel aktivite değerlendirilmiştir (Singh ve ark., 2005; Doğruöz ve ark., 2008). Amoksisilin/klavulanat içeren kuyucuklar pozitif kontrol olarak değerlendirilmiştir. Deneyler 3 tekrarlı olarak yapılmıştır ve aritmetik ortalamaları verilmiştir.



Şekil 5. Agar difüzyon yönteminde inhibisyon zon çapının ölçülmesi

Mikrodilüsyon yöntemi

Deney için 96 kuyucuklu “U” tipi mikrotitrasyon Petrileri kullanılmıştır. Her kuyucuğa 100 µL besiyeri konulmuştur. Uçucu yağlar ve temel bileşenleri 100'er µL olacak şekilde mikrotitrasyon Petrilerinin ilk kuyucuklarına aktarılmıştır ve stok çözeltilerin iki katlı seri dilüsyonları hazırlanmıştır. Yoğunluğu ayarlanmış mikroorganizmalar MHB ile 1/10 seyreltilmiştir ve Petrilere 10'ar µL ilave edilmiştir. İşlemlerden sonra mikrotitrasyon Petrilerinin kapakları kapatılarak 37 °C 'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır ve inkübasyon süresi sonunda renklenme için petri üzerine 20 µL rezazurin çözeltilisinden ilave edilmiş ve 37 °C 'de 3 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon süresi sonunda pembe olmayan kuyucuklar üremenin olmadığını göstermiştir. Sonuçlar minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) şeklinde belirlenmiştir (CLSI, 2006). Besiyeri ve mikroorganizmanın bulunduğu kuyucuklar üreme kontrolü, sadece besiyerinin olduğu kuyucuklar sterilit kontrolü ve amoksisilin/klavulanat antibiyotiği ise pozitif kontrol olarak değerlendirilmiştir. Deneyler 3 tekrarlı olarak yapılmıştır ve aritmetik ortalamaları verilmiştir.

Buhar difüzyon yöntemi

McFarland No: 0.5 tüpüne göre yoğunluğu ayarlanmış bakteriyel suşlar MHB ile 1/10 seyreltilmiştir ve 100 µL'si katı besi yeri üzerine yayılarak inokule edilmiştir. Diskler Petri kabı kapağının merkezine yerleştirildikten sonra her bir uçucu yağ ve temel bileşenlerinin 10 µL'si 6 mm'lik steril filtre disklerine ilave edilmiştir ve hemen Petri kapakları kapatılmıştır. Petrilere buhar sızmasını önlemek için Petri kabının etrafı parafilm ile kapatılmıştır. 37 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra oluşan inhibisyon zon çapı ölçülerek antibakteriyel aktivite değerlendirilmiştir (Inouye ve ark., 2001; Goni ve ark., 2009). Disklerin olmadığı sadece mikroorganizma olan Petriler kontrol olarak değerlendirilmiştir. Deneyler 3 tekrarlı olarak yapılmıştır ve aritmetik ortalamaları verilmiştir.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Uçucu Yağ İzolasyon Sonuçları

Türkiye'nin farklı yerlerinden toplanan *M. spicata*, *L. stoechas* ve *T. sipyleus* bitkilerinin kurutulmuş toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağ elde edilmiştir (Çizelge 5).

Çizelge 5. *M. spicata*, *L. stoechas* ve *T. sipyleus* bitkilerinin toplandığı yerler, toplanma tarihleri ve uçucu yağ verimleri

Bitki türü	Kullanılan kısım	Toplandığı yer ve tarih	Uçucu yağ verimi (g/kg)
<i>M. spicata</i> L.	Toprak üstü kısımları	Balıkesir/Savaştepe, 15.08.2013	22.4
<i>L. stoechas</i> L.	Toprak üstü kısımları	İzmir/Urla, 12.09.2013	2.9
<i>Thymus sipyleus</i> subsp. <i>sipyleus</i> var. <i>sipyleus</i> Boiss. L.	Toprak üstü kısımları	Sivas/Ulaş, 17.07.2014	20.6

Uçucu Yağların GK/MS ve GK/AİD Sonuçları

Hidrodistilasyon ile elde edilen uçucu yağların fitokimyasal bileşenleri GK/AİD ve GK/KS ile belirlenmiştir. Çizelge 6'da bu uçucu yağların GK/AİD sonuçları ve EK 1'de ise kromatogramları verilmiştir. Buna göre, *M. spicata* uçucu yağının karvon (% 60.6), *L. stoechas* uçucu yağının kâfur (% 46.7) ve *T. sipyleus* uçucu yağının ise timol (% 66.2) bileşenini içerdiği saptanmıştır.

Çizelge 6. İzole edilen uçucu yağların temel bileşenleri a. *M. spicata* L. uçucu yağı b. *L. stoechas* L. uçucu yağı c. *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus* Boiss. L. uçucu yağı

a. *M. spicata* L. uçucu yağının içerdiği bileşikler

RRI	Bileşik	%	RRI	Bileşik	%
1032	α -pinen	1.0	1535	β -burbonen	0.8
1035	α -tuyen	0.1	1589	β -ylangen	0.1
1118	β -pinen	1.4	1597	β -kopaen	e
1132	sabinen	0.7	1612	β -karyofillen	2.5
1174	mirsen	2.3	1611	terpinen-4-ol	0.6
1188	α -terpinen	0.1	1624	<i>trans</i> -dihidrokarvon	0.8
1203	limonen	16.6	1668	(<i>Z</i>)- β -farnasen	0.2
1213	1,8-sineol	6.0	1706	α -terpineol	0.3
1246	(<i>Z</i>)- β -osimen	0.3	1726	germakren-D	0.8
1255	γ -terpinen	0.2	1757	dihidro karveol	0.2
1266	(<i>E</i>)- β -osimen	0.1	1751	karvon	60.6
1280	<i>p</i> -simen	0.1	1773	δ -kadinen	0.2
1290	terpinolen	0.1	1752	<i>cis</i> -karvil asetat	0.1
1386	3-oktenil asetat	0.1	1845	<i>trans</i> -karveol	0.3
1393	3-oktanol	0.3	1882	<i>cis</i> -karveol	0.1

a. (Devam) *M. spicata* L. uçucu yağının içerdiği bileşikler

1474	<i>trans</i> -sabinen hidrat	0.7	1949	piperitenon	0.3
1494	(<i>Z</i>)-3-hekzenil izovalerat	e	1969	<i>cis</i> -jasmon	0.1
1497	α -kopaen	0.2	1983	piperitenon oksit	0.1
1505	dihidro edulan II	0.1	2008	karyofillen oksit	0.1
1528	α -burbonen	0.1	2186	öjenol	e
Toplam					98.7

b. *L. stoechas* L. uçucu yağının içerdiği bileşikler

RRI	Bileşik	%	RRI	Bileşik	%
1014	trisiklen	0.1	1663	<i>cis</i> -verbenol	0.1
1032	α -pinen	0.7	1664	<i>trans</i> -pinokarveol	0.1
1072	α -fenken	0.1	1683	<i>trans</i> -verbenol	0.6
1076	kamfen	1.8	1704	mirtenil asetat	2.9
1135	tuya-2, 4-(10)-dien	0.1	1706	α -terpineol	0.3
1203	limonen	0.4	1719	borneol	0.4
1213	1,8-sineol	3.5	1725	verbenon	0.3
1255	γ -terpinen	e	1751	karvon	0.4
1280	<i>p</i> -simen	0.3	1795	geranil asetat	0.1
1290	terpinolen	e	1773	δ -kadinen	0.2
1386	1-oktenil asetat	e	1804	mirtenol	0.4
1406	α -fenkon	28.9	1845	<i>trans</i> -karveol	0.3
1450	<i>trans</i> -linalol oksit (furanoid)	0.1	1864	<i>p</i> -simen-8-ol	0.6
1452	1-okten-3-ol	0.1	1900	epikubebol	0.1
1482	fenkil asetat	0.8	1957	kubebol	0.1
1499	α -kamfolen aldehit	0.2	2008	karyofillen oksit	0.2
1532	kâfur	46.7	2057	ledol	0.3
1553	linalool	0.3	2080	kubenol	0.1
1586	pinokarvon	0.1	2088	1-epikubenol	0.1
1590	bornil asetat	4.5	2104	viridiflorol	0.9
1598	kamfen hidrat	0.1	2210	kopaborneol	0.4
1611	terpinen-4-ol	0.2	2209	<i>trans</i> -murolol	0.1
1648	mirtenal	0.3	2289	4-okso- α -yılanen	0.2
Toplam					98.5

c. *T. sipyleus* Boiss. uçucu yağının içerdiği bileşikler

RRI	Bileşik	%	RRI	Bileşik	%
1032	α -pinen	0.6	1571	<i>trans-p</i> -menth-2-en-1-ol	e
1035	α -tuyen	1.3	1590	bornil asetat	0.1
1076	kamfen	0.6	1612	β -karyofillen	0.4
1118	β -pinen	0.2	1611	terpinen-4-ol	0.6
1159	δ -3-karen	0.1	1624	<i>trans</i> -dihidrokarvon	e
1174	mirsen	1.4	1719	borneol	1.7
1176	α -fellandren	0.2	1706	α -terpineol	1.2

c. (Devam) *T. sipyleus* Boiss. uçucu yağının içerdiği bileşikler

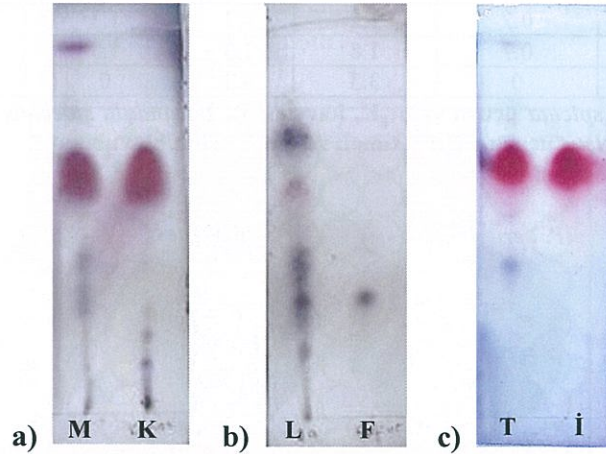
1188	α -terpinen	1.2	1751	karvon	e
1203	limonen	0.2	1704	γ -murolen	0.2
1213	1,8-sineol	0.6	1868	karvakrol asetat	0.4
1255	γ -terpinen	9.2	2008	karyofilen oksit	e
1265	3-oktanon	0.1	2181	izotimol	0.1
1280	<i>p</i> -simen	9.4	2198	timol	66.2
1474	<i>trans</i> -sabinen-hidrat	0.6	2205	izokarvakrol	0.1
1556	<i>cis</i> -sabinen-hidrat	0.2	2239	karvakrol	3.4
Toplam					99.2

(e: eser miktarda)

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Analitik İTK

İTK plağında yürütülen uçucu yağların ve temel bileşenlerinin görünümü Şekil 6'daki gibidir. Toluen:etil asetat (93:7) çözücü sisteminde yürütülen plaklara vanilin-sülfürik asit reaktifi püskürtülmüştür. Karvon bileşeninin R_f (tutunma faktörü, retention factor) değeri 0.6, kâfur bileşeninin R_f değeri 0.4 ve timol bileşeninin R_f değeri 0.7 olarak hesaplanmıştır. Buna göre *M. spicata* uçucu yağındaki R_f değeri 0.6 olan bileşen karvon, *L. stoechas* uçucu yağındaki R_f değeri 0.4 olan bileşen kâfur ve *T. sipyleus* uçucu yağındaki R_f değeri 0.7 olan bileşen timol'dür.



Şekil 6. Uçucu yağlar ve temel bileşenlerinin İTK görüntüsü, a) *M. spicata* uçucu yağı (M) ve karvon (K), b) *L. stoechas* uçucu yağı (L) ve kâfur (F), c) *T. sipyleus* uçucu yağı (T) ve timol (İ)

Preparatif İTK

Cam destek üzerine silikajel kaplı plaklar üzerine *M. spicata*, *L. stoechas* ve *T. sipyleus* uçucu yağları çizgi halinde uygulanmış ve toluen-etil asetat çözücü sisteminde yürütülmüştür. Daha sonra plağın kenar kısmının renklenmesi

sağlanmış ve temel bileşenin bulunduğu kısım plak boyunca kazınarak alınmıştır. Temel bileşen silikajelden süzgeç kâğıdı yardımı ile *n*-hekzan ile çözülerek ayrılmıştır. *n*-Hekzan rotavaporda uçurularak saf madde izole edilmiştir.

***In vitro* Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları**

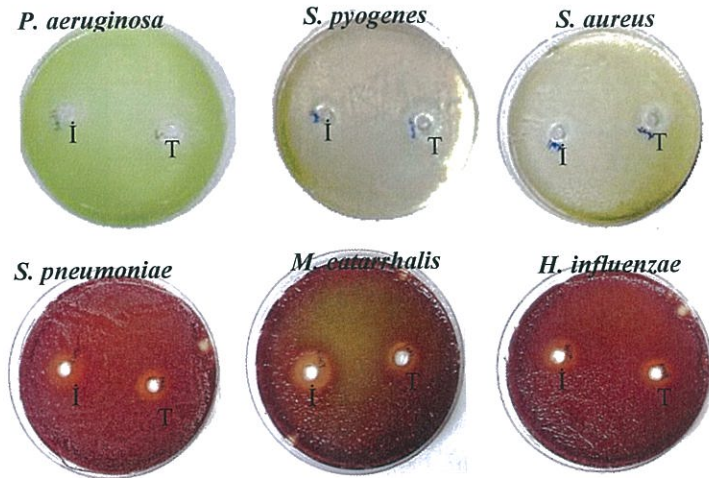
Agar difüzyon yöntemi

Agar difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite deneyinde kuyucukların etrafındaki üreme olmayan kısımlar yöntem bölümündeki agar difüzyon bölümünde anlatıldığı gibi bir cetvel yardımıyla ölçülmüştür ve inhibisyon zon çapları üreme olmayan bölgeye kuyucuk boyutu da eklenerek cm cinsinden verilmiştir (Çizelge 7). Uçucu yağlar ve bileşenler 10 mg/mL konsantrasyonda kuyucuklara uygulanmıştır. *S. pneumoniae* suşuna karşı sadece *Thymus* uçucu yağı ve timol bileşeninin inhibisyon zonu oluşturduğu görülmüştür (Şekil 7). *M. spicata* ve karvon bileşeni, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* suşuna karşı bu konsantrasyonda etkisiz bulunmuştur. Ayrıca standart olarak kullanılan amoksisilin/klavulanat antibiyotiğinin 128 µg/mL'sinde *P. aeruginosa* ve *S. pneumoniae* suşunda hiçbir etki gözlenmemiştir. *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* suşlarında amoksisilin/klavulanat test ettiğimiz maddelerden daha etkili bulunmuştur (Şekil 8).

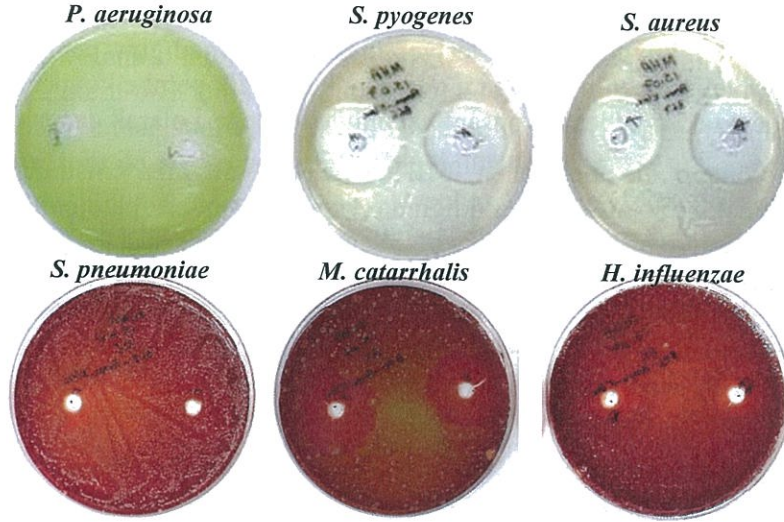
Çizelge 7. Uçucu yağ ve temel bileşenlerinin agar difüzyon yöntemi sonuçları (cm)

Test maddeleri	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i>
M	0.8	1	1	0	0	0.9
K	0.7	1	0.9	0	0	1.1
L	0.8	1.2	0.8	0	0	1
F	0.7	0.8	1	0	0	0.8
T	0.7	1.2	1.3	1.3	1.2	1.2
İ	0.7	1.8	1.5	1.5	1.6	1.5
A	0	3.3	3.2	0	2.2	2

M; *Mentha spicata* uçucu yağı; K, karvon; L, *Lavandula stoechas* uçucu yağı; F, kâfur; T, *Thymus sipyleus* uçucu yağı; İ, timol; A, amoksisilin/klavulanat



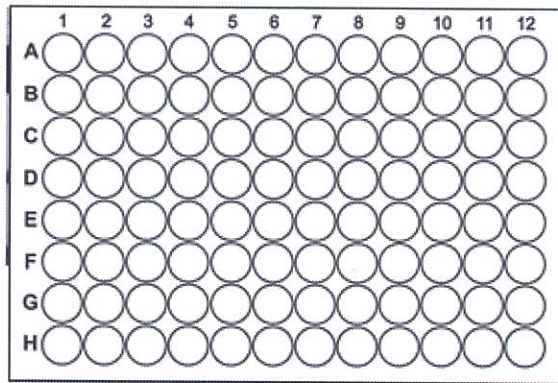
Şekil 7. *T. sipyleus* uçucu yağı (T) ve timol (İ) bileşeninin agar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları



Şekil 8. Amoksisilin/klavulanat antibiyotiginin agar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları

Mikrodilüsyon yöntemi

Mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite deneyinde, elde edilen uçucu yağlar ve bu uçucu yağların temel bileşenleri, toplam 6 madde ve 1 antibiyotik, 6 sinüzit etkeni patojene karşı denenmiştir. Maddelerin ve kontrollerin olduğu kuyucuklar Şekil 9’da şematize edilmiştir. Buna göre plak üzerindeki 11. satırdaki kuyucuklar sterilite kontrolü ve 12. satırdaki kuyucuklar ise büyüme kontrolü olarak değerlendirilmiştir. 5 mg/mL konsantrasyonda ki maddelerin seyreltmesi 1. kuyucuktan 10. kuyucuğa kadar yapılmıştır.



Şekil 9. Mikrodilüsyon yönteminin şematize edilmesi, (A) *M. spicata* uçucu yağı, (B) Karvon, (C) *L. stoechas* uçucu yağı, (D) Kâfur, (E) *T. sipyleus* uçucu yağı, (F) Timol, (G) Amoksisilin/klavulanat, (H) % 50 DMSO, (1) Maddeler, (11) Sterilite kontrolü, (12) Büyüme kontrolü

Plaklara resazurin ilave edildikten sonra 3 saat inkübasyona devam edilmiştir. İnkübasyondan sonraki renklenmiş plak görüntüleri **Şekil 10**'da verilmiştir. Buna göre mavi kuyucuklar bakteriyel üremenin olmadığını pembe kuyucuklar ise bakteriyel üremenin olduğunu göstermektedir. İlk pembe kuyucuktan önceki mavi kuyucuktaki maddenin konsantrasyonu MİK değeri olarak değerlendirilmiştir.

Bu yöntem ile belirlenen MİK değerleri mg/mL cinsinden **Çizelge 8**'de verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında standart sinüzit patojenlerine karşı hiçbir uçucu yağ ve bileşenin antibiyotiğin etki ettiği kadar düşük konsantrasyonda etkili olmadığı ve maddelerin bu suşlara karşı 0.16 ile 1.25 mg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda etkili olduğu görülmüştür. 0.16 mg/mL konsantrasyon ile en etkili uçucu yağ ve bileşen, *S. pyogenes*, *S. aureus* ve *M. catarrhalis* suşlarına karşı *T. sipyleus* uçucu yağı ve timol bileşeni olmuştur.

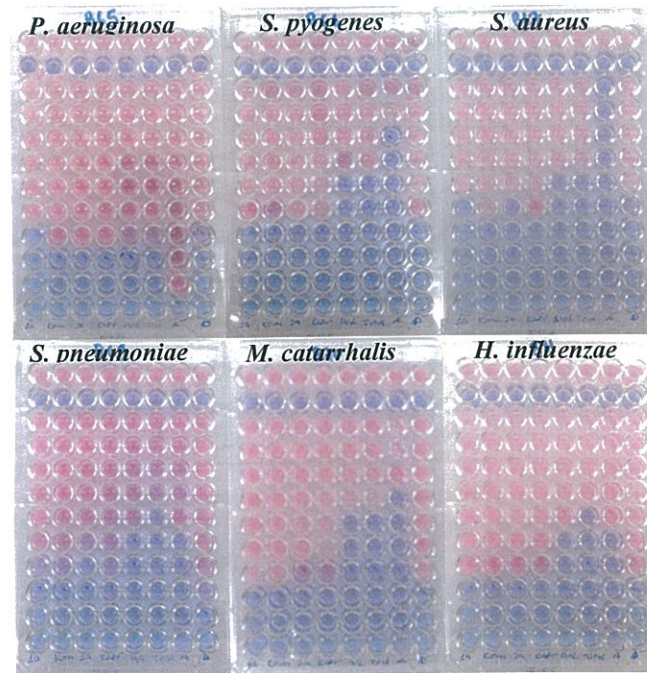
Çizelge 8. Mikrodilüsyon yöntemi ile yapılan antibakteriyel aktivite sonuçları (mg/mL)

Maddeler	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i>
M	0.62	0.62	0.31	1.25	1.25	1.25
K	1.25	0.62	0.62	1.25	1.25	1.25
L	1.25	0.62	0.31	0.62	1.25	1.25
F	1.25	0.62	0.62	1.25	1.25	1.25
T	1.25	0.16	0.16	0.31	0.16	0.31
İ	1.25	0.16	0.16	0.16	0.16	0.62
A	0.064	0.004	0.002	0.032	0.001	0.004

M. spicata uçucu yağı, M; karvon, K; *L. stoechas* uçucu yağı, L; kâfur, F; *T. sipyleus* uçucu yağı, T; timol, İ; amoksisilin/klavulanat, A.

Uçucu yağ ve bileşenlerin MİK aralığı: 0.01 mg/mL - 5 mg/mL

Amoksisilin/klavulanat MİK aralığı: 0.000125 mg/mL- 0.064 mg/mL

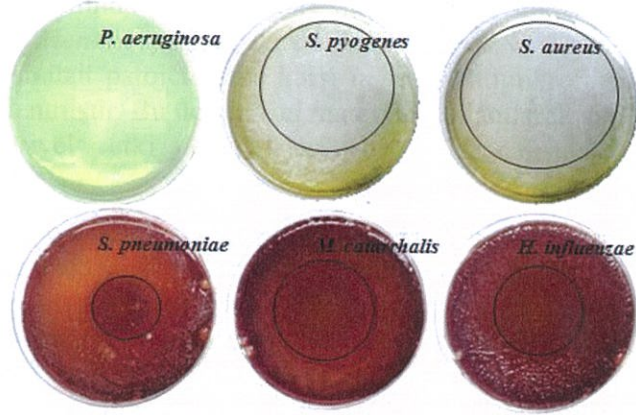


Şekil 10. Resazurin ilave edilmiş plak görüntüleri

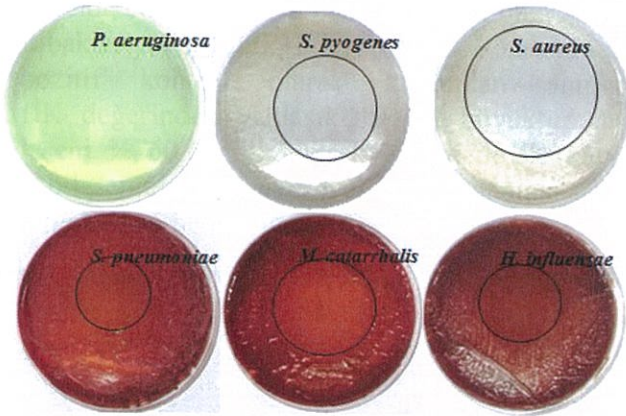
Buhar difüzyon yöntemi

Buhar difüzyon deneyinde Petri kapaklarına yerleştirilen 6 mm'lik disklere 10 µL uçucu yağlar ve ana bileşenleri emdirilmiştir. Katı halde olan kâfur ve timol ise birkaç damla dietil eter içinde çözülerek 10 µL olarak disklere uygulanmıştır. 24 saatlik inkübasyondan sonra inhibisyon zonunun oluşup oluşmadığına bakılmış ve bir cetvel yardımı ile oluşan zon çapları ölçülmüştür.

Sonuçlara bakıldığında *M. spicata*, *L. stoechas* uçucu yağları, karvon ve kâfur bileşenlerinin buharlarının çalışılan standart sinüzit patojenlerine karşı herhangi bir inhibisyon zonu oluşturmadığı görülmüştür. Ayrıca, kontroller ile karşılaştırıldığında, bu maddelerin buhar fazlarının mikroorganizma büyümesinde dikkate değer bir azalmaya neden olmadığı da anlaşılmıştır. *T. sipyleus* uçucu yağının ve timol'ün buhar fazları ise *P. aeruginosa* suşu dışındaki diğer patojenlere karşı etkili olmuştur (Şekil 11 ve 12). Bu uçucu yağın buharının en etkili olduğu suş ise 6.5 cm inhibisyon zon çapı ile *S. aureus* bulunmuştur (Çizelge 9).



Şekil 11. *T. sipyleus* uçucu yağının buharının buhar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları



Şekil 12. Timol bileşeni buharının buhar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları

Çizelge 9. *T. sipyleus* uçucu yağı ve timol bileşeninin buhar difüzyon yöntemi ile belirlenen inhibisyon zon çapları (cm)

Maddeler	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i>
<i>T. sipyleus</i> uçucu yağı buhar fazı	0	5.2	6.5	2.5	5.1	3.4
Timol'ün buhar fazı	0	4	6	3	4.3	3.2

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, Anadolu'da halk arasında, sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler, kullanılan bitki kısımları ve bitkilerin kullanılma yöntemleri incelenmiştir ve Anadolu'da sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler arasından seçilen *Mentha spicata* L., *Lavandula stoechas* L. ve *Thymus sipyleus* Boiss. L. uçucu yağlarının bazı sinüzit patojenlerine karşı *in vitro* antimikrobiyal etkisi üç farklı yöntem ile belirlenmiştir. Konu ile ilgili son yirmi yıl içinde yayınlanan öncelikle yerli tezler, bildiriler, makaleler ve uluslararası Türkiye adresli çalışmalar kaynak olarak araştırılmış ve derlenmiştir.

Geleneksel olarak birçok bitki sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır. Anadolu'da sinüziti iyileştirmek için halk arasında kullanılan bitkiler, bu bitkilerin halk arasındaki adlandırılmaları, bitkinin kullanılan kısmı, nasıl ve nerelerde kullanıldığı konu ve kapsam bölümünde yer alan **Çizelge 2**'de listelenmiştir. Son 20 yılı kapsayan bu literatür taramasında Anadolu'da en az 16 bitki türünün sinüzit patolojisinin iyileştirilmesi için kullanıldığı tespit edilmiştir.

Yapılan tez kapsamında Anadolu'da sinüzit tedavisinde kullanılan bitkiler arasından seçilen *Mentha spicata*, *Lavandula stoechas* ve *Thymus sipyleus* uçucu yağlarının bazı sinüzit patojenlerine karşı *in vitro* antimikrobiyal etkisi üç farklı yöntem ile belirlenmiştir. Bu üç bitkisel materyal kullanılarak sinüzit patojenlerine karşı antibakteriyel etki denemeleri bu tez çalışması ile ilk defa değerlendirilmiştir.

Boukhebti ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada *M. spicata* uçucu yağının antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiş ve *P. aeruginosa* suşuna karşı etkisiz bulunmuştur. Kızıl ve arkadaşlarının 2010 yılındaki çalışmasında *Mentha* uçucu yağı yüksek konsantrasyonlarda *P. aeruginosa* suşuna karşı etkili olduğu görülürken *S. pyogenes* suşunda uçucu yağ miktarı arttıkça artan inhibisyon zon çapı (11-17 mm) ölçülmüştür. Yapılan bu tez çalışmasında ise agar difüzyon yönteminde *Mentha* uçucu yağı *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* suşlarına karşı inhibisyon zon çapı oluşturmazken diğer mikroorganizmalara karşı 8 ve 10 mm çapında inhibisyon zon çapı oluşturmuştur.

Bu tez çalışmasında elde edilen *Mentha* uçucu yağının mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilen antibakteriyel etkisi 0.31-1.25 mg/mL konsantrasyon aralığındadır. Bu değerler pozitif kontrol olarak kullanılan amoksisilin/klavulanat antibiyotığının MİK değerinden yaklaşık 10 kat büyüktür. *M. spicata* uçucu yağının temel bileşeni % 60.6 gibi yüksek bir yüzde ile karvon olarak tespit edilmiştir. Karvon bileşeninin antibakteriyel etkisi çalışılan üç yöntemde de *M. spicata* uçucu yağı ile hemen hemen aynı değerlerdedir.

Lavandula stoechas türünün kuru toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağdaki temel bileşen kâfur (% 46.7) olarak belirlenmiştir. Agar difüzyon yönteminde 10 mg/mL konsantrasyondaki *Lavandula* uçucu yağı ve kâfur bileşeni *S. pneumoniae* suşuna karşı etkisiz bulunmuştur. Bunun yanında *S. pyogenes* suşuna karşı uçucu yağ 7 mm'lik zon çapı verirken kâfur bileşeni 1 mm'lik inhibisyon zon çapı oluşturmuştur. Mohammedi ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite çalışmasında *L. stoechas* uçucu yağı *P. aeruginosae* suşuna karşı inhibisyon zonu oluşturmamıştır ve yine aynı çalışmada *S. aureus* suşuna karşı 0.6±0.1 cm zon oluşturmuştur. Bu

çalışmada ise *L. stoechas* agar difüzyon yöntemi ile *P. aeruginosae* ve *S. aureus*'a karşı 0.8 cm inhibisyon zonu meydana getirmiştir. Literatür araştırmalarında *L. stoechas* uçucu yağının bu tez çalışmasında kullanılan suşlara karşı mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel aktivitesi denemelerine rastlanılmamıştır. Bu tezde yapılan mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite denemelerinde *L. stoechas* uçucu yağı 6 mikroorganizmaya karşı 0.31-1.25 mg/mL arasında değişen konsantrasyonda etkili bulunmuştur.

Bu tez kapsamında *T. sipyleus* türünün kuru toprak üstü kısımlarından uçucu yağ elde edilmiştir ve bu uçucu yağın temel bileşeni % 66.2 timol olarak belirlenmiştir. *Thymus* uçucu yağının agar difüzyon yöntemi belirlenen inhibisyon zon çapı *P. aeruginosa* suşuna karşı 0.7 cm'dir. Diğer suşlara karşı ise 1.2 ve 1.3 cm inhibisyon zon çapları elde edilmiştir. Timol *S. pyogenes* suşuna karşı en yüksek inhibisyon zon çapını (1.8 cm) oluşturmuştur. Çetin ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada *T. sipyleus* uçucu yağı disk difüzyon yönteminde *P. aeruginosa* suşuna karşı 5.4 cm, *S. aureus* suşuna karşı 4.4 cm ve *S. pyogenes* suşuna karşı 5.0 cm inhibisyon zonu oluşturmuştur.

Bu çalışmada *Thymus* uçucu yağının mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenen MİK değerleri (0.16-1.25 mg/mL) *Mentha* ve *Lavandula* uçucu yağlarından daha düşük bulunmuştur. *T. sipyleus* uçucu yağının yüksek oranda timol içermesi antibakteriyel aktivitesinde daha yüksek değerler elde edilmesini açıklamaktadır. *Mentha* ve *Lavandula* uçucu yağlarının buhar difüzyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite denemelerinde çalışılan konsantrasyonda inhibisyon zonları elde edilmemesine rağmen *Thymus* uçucu yağında belirgin şekilde inhibisyon zonları belirlenmiştir (Şekil 15).

Son olarak, insanların bitkileri kullanarak doğal ve zararsız alternatif tedavi yollarını tercih ettikleri bilinmektedir. Kullanım şekillerine bağlı olarak bilimsel çalışmalarla destekli bu konu üzerinde daha detaylı deneysel ve etki mekanizmasına yönelik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bunun yanında antimikrobiyal etkinin artırılması amacıyla uçucu yağların farklı sinerjik kombinasyon çalışmalarının yapılması daha etkin ve güvenli sinüzit tedavilere olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Ada, M., Edizer, D. T., Tamın ve patogenezi, Rinosinüzitler, A. Tekat, Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, 1-10, 2008.
- Adwan, G., Salameh, Y., Adwan, K., Effect of ethanolic extract of *Ecballium elaterium* against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*, Asian Pac. J. Trop. Biomed., 1 (6), 456-460 (2011).
- Aggarwal, K. K., Khanuja, S. P. S., Ahmad, Ateeque, Santha Kumar, T. R., Gupta, Vivek K., Kumar, S., Antimicrobial activity profiles of the two enantiomers of limonene and carvone isolated from the oils of *Mentha spicata* and *Anethum sowa*, Flavour. Frag. J., 17 (1), 59-63 (2002).
- Aghel, N., Volatile constituents and anti candida activity of the aerial parts essential oil of *Dittrichia graveolens* (L.) Greuter grown in Iran, Afr. J. Pharm. Pharmacol., 5 (6), 772-775 (2011).
- Ait-Ouazzou, A., Loran, S., Bakkali, M., Laglaoui, A., Rota, C., Herrera, A., Pagan, R., Conchello, P., Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of *Thymus algeriensis*, *Eucalyptus globulus* and *Rosmarinus officinalis* from Morocco, J. Sci. Food Agriculture, 91 (14), 2643-2651 (2011).
- Akarcay, M., Fırat, Z. Y., Kelleş, M., Erişkin ve çocuklarda rinosinüzit, İ. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 17 (1), 65-70 (2010).
- Akbar, S., *Andrographis paniculata*: A review of pharmacological activities and clinical effect, Alternative Medicine Review, 16 (1), 66-77 (2011).
- Akdogan, M., Ozguner, M., Kocak, A., Oncu, M., Cicek, E., Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats, Urology, 64 (2), 394-398 (2004).
- Akin-Osanaiye, B. C., Agbaji, A. S., Dakare, M. A., Antimicrobial activity of oils and extracts of *Cymbopogon citratus* (lemon grass), *Eucalyptus citriodora* and *Eucalyptus camaldulensis*, J. Med. Sci., 7 (4), 694-697 (2007).
- Altundag, E., Ozturk, M., Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey, Procedia. Soc. Behav. Sci., 19, 756-777 (2011).
- Altundağ, E., Doğu Anadolu'daki tıbbi bitkilerin kullanımı." Düzce Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Botanik AD, (<http://ztbb.org/festival/dogu-anadoludaki-tibbi-bitkilerin-kullanimi/>), (2012).
- Amira, S., Dade, M., Schinella, G., Rios, J., Anti-inflammatory, anti-oxidant, and apoptotic activities of four plant species used in folk medicine in the Mediterranean basin, Pak. J. Pharm. Sci., 25 (1), 65-72 (2012).

Anonymous, European Pharmacopoeia 7.0, Determination of essential oils in herbal drugs, European Council, Strasbourg, (2011).

Arslan, M., *Pelargonium sidoides* (Umckaloabo), Eczacı, 13, 30-33, (2006).

Arumugam, P., Priya, N. G., Subathra, M., Ramesh, A., Anti-inflammatory activity of four solvent fractions of ethanol extract of *Mentha spicata* L. investigated on acute and chronic inflammation induced rats, Environ. Toxicol. Phar., 26 (1), 92-95 (2008).

Aydin, I., Karadas, S., Gonullu, H., Selvi, F., Uvular edema due to *Ecbalium elaterium*: A case report, JAEMCR, 3 (2), 49-51 (2012).

Bachert, C., Schapowal, A., Funk, P., Kieser, M., Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Rhinology, 47, 51-58 (2009).

Başer, K. H. C., Gülbaba, G., Azcan, N., Kara, M., Kırimer, N., Kürkçioğlu, M., Özek, T., Özkurt N., Türkiye’de yetiştirilen bazı okaliptüs (*Eucalyptus*) türlerinin uçucu yağ verim ve bileşimlerinin ve üretim teknolojilerinin belirlenmesi." Orman Bakanlığı, 084 (7), 1-6 (1998).

Başer, K. H. C., Buchbauer, G., Handbook of essential oils: science, technology, and applications. USA: CRC Press, Taylor and Francis, (2010).

Behrbohm, H., Kaschke, O., Sydow, K., Effect of the phytogenic secretolytic drug Gelomyrtol forte on mucociliary clearance of the maxillary sinus, Laryngorhinootologie, 74 (12), 733-737 (1995).

Beriat, G. K., Akmansu, Ş. H., Gürpınar, Ö. A., Onur, M. A., Alhan, A., The cytotoxic effect of Nasodren nasal spray (*Cyclamen europaeum* extract) in L929 fibroblastic cell culture, Turkiye Klinikleri J. Med. Sci., 31 (2), 287-296 (2011).

Bhattarai, S., Chaudhary, R. P., Taylor, R. S., Ethno-medicinal plants used by the people of Nawalparasi district, Central Nepal, Our Nature, 7, 82-99 (2009).

Bhuyan, B., Baishya, K., Ethno medicinal value of various plants used in the preparation of traditional rice beer by different tribes of Assam, India, Drug Invention Today, 5 (4), 335-341 (2013).

Bisht, V. K., Lamiaceous ethno-medico-botanicals in Uttarakhand Himalaya, India, J. Med. Plants Res., 6 (26), 4281-4291 (2012).

Bnouham, M., Mekhfi, H., Legssyer, A., Ziyat, A., Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco, Int. J. Diabetes & Metabolism, 10, 33-50 (2002).

Boukhebti, H., Chaker, A. N., Belhadj, H., Sahli, F., Ramdhani, M., Laouer, H., Harzallah, D., Chemical composition and antibacterial activity of *Mentha pulegium* L. and *Mentha spicata* L. essential oils, S.R.L. Journals, 3 (4), 267-275 (2011).

Boulekbache-Makhlouf, L., Slimani, S., Madani, K., Total phenolic content, antioxidant and antibacterial activities of fruits of *Eucalyptus globulus* cultivated in Algeria, Ind. Crop. Prod., 41, 85-89 (2013).

Brook, I., Microbiology and antimicrobial management of sinusitis, J. Laryngol. Otol., 119, 251-258 (2005).

Buchanan, P., Roos, K., Tellier, G., Rangaraju, M., Leroy, B., Bacteriological efficacy of 5-day therapy with telithromycin in acute maxillary sinusitis, Int. J. Antimicrob. Agents, 25 (3), 237-246 (2005).

Bulut, G., Folk medicinal plants of Silivri (İstanbul, Turkey), Marmara Pharm. J., 15, 25-29 (2011).

Bulut, G. E., Bayramiç (Çanakkale) yöresinde etnobotanik araştırmalar, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye (2008).

Cakilcioglu, U., Khatun, S., Turkoglu, I., Hayta, S., Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazig-Turkey), J. Ethnopharmacol., 137 (1), 469-486 (2011).

Cakilcioglu, U., Turkoglu, I., An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazig-Turkey), J. Ethnopharmacol., 132 (1), 165-175 (2010).

Cavanagh, H. M., Wilkinson, J. M., Biological activities of lavender essential oil, Phytother. Res., 16 (4), 301-308 (2002).

Cengiz, A. B., Çocuklarda Sinüzit, Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 3 (1), 35-38 (2009).

Cermelli, C., Fabio, A., Fabio, G. Quaglio, P., Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses, Curr. Microbiol., 56 (1), 89-92 (2008).

Cingi, C., Eskiizmir, G., Burukoglu, D., Erdogmus, N., Ural, A., Unlu, H., The histopathological effect of thymoquinone on experimentally induced rhinosinusitis in rats, Am. J. Rhinol. Allergy, 25 (6), e268-272 (2011).

Cingi, İ., Erkuş, S., Cingi, E., Başer, K. H. C., Keçik, M. C., Öner, Ü., Kronik sinüzitlerde *Ecballium elaterium*'un etkilerinin araştırılması, Anadolu Tıp Dergisi, 5, 123-136 (1983).

Ciuman, R. R., Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology, Eur. Arch. Oto. Rhino. Laryngol., 269 (2), 389-397 (2012).

CLSI, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, M7-A7, Clinical and Laboratory Standards Institute, 26 (2) (2006)

CLSI, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement, M100-S17, Clinical and Laboratory Standards Institute 27 (1) (2007).

Coon, J. T., Ernst, E., *Andrographis paniculata* in the treatment of upper respiratory tract infections: A systematic review of safety and efficacy, *Planta Med.*, 70, 293-298 (2004).

Cowan, M. M., Plant products as antimicrobial agents, *C.M.R.*, 12 (4), 564-582 (1999).

Çetin, B., Çakmakçı, S., Çakmakçı, R., The investigation of antimicrobial activity of thyme and oregano essential oils, *Turk. J. Agric. For.*, 35, 145-154 (2011).

Demirci, B., Tsikolia, M., Bernier, U. R., Agramonte, N. M., Alqasoumi, S. I., Al-Yahya, M. A., Yusufoglu, H. S., Demirci, F., Başer, K. H. C., Khan, I. A., Tabanca, N., *Phoenix dactylifera* L. spathe essential oil: Chemical composition and repellent activity against the yellow fever mosquito, *Acta Tropica*, 128, 557-560 (2013).

Demireller, A., Beton, S., Sinüzit Mikrobiyolojisi, Rinosinüzitler, A. Tekat, Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, 11-18 (2008).

Deniz, L., Serterser, A., Kargioğlu, M., Uşak Üniversitesi ve yakın çevresindeki bazı bitkilerin mahalli adları ve etnobotanik özellikleri, *AKÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 01, 57-72 (2010).

Djenane, D., Yanguela, J., Amrouche, T., Boubrit, S., Boussad, N., Roncales, P., Chemical composition and antimicrobial effects of essential oils of *Eucalyptus globulus*, *Myrtus communis* and *Satureja hortensis* against *Escherichia coli* O157:H7 and *Staphylococcus aureus* in minced beef, *Food Sci. Technol. Int.*, 17 (6), 505-515 (2011).

Dogruoz, N., Zeybek, Z., Karagoz, A., Antibacterial activity of some plant extracts, *IUFS Journal of Biology*, 67 (1), 17-21 (2008).

Dorman, H. J. D., Deans, S. G., Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils, *J.A.M.*, 88, 308-316 (2000).

Dorow, P., Weiss, T., Felix, R., Schmutzler, H., Effect of a secretolytic and a combination of pinene, limonene and cineole on mucociliary clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Arzneimittelforschung*, 37 (12), 1378-1381 (1987).

Duman, A., Türk kültürü ve bitkiler, Türk Kültürü ve Hacı Bektaş Veli Araştırma Dergisi, 12 (1999).

Dykewicz, M. S., 7. Rhinitis and sinusitis, J. Allergy Clin. Immunol., 111 (2), S520-S529 (2003).

Dykewicz, M. S., Hamilos, D. L., Rhinitis and sinusitis, J. Allergy Clin. Immunol., 125 (2 Suppl 2), S103-115 (2010).

Ebrahimzadeh, M. A., Nabavi, S. M., Nabavi, S. F., Biological activities of *Mentha spicata* L., Pharmacologyonline, 1, 841-848 (2010).

Ekici, M., Satılmış, A., Ay, Y. D., *Ecballium elaterium* (L.) meyvelerinin sinüzite karşı kullanımı, Ekoloji Çevre Dergisi, 7 (27), 24-25 (1998).

Ersöz, T., Bitkisel Tedaviye bilimsel bakış: Doğrular ve yanlışlar, J. Pediatr. Inf., 5 (Suppl 1), 217-222 (2011).

Ezer, N., Arısan, Ö. M., Folk medicines in Merzifon (Amasya, Turkey), Turk J. Bot., 30, 223-230 (2006).

Ezer, N., Avcı, K., Çerkeş (Çankırı) yöresinde kullanılan halk ilaçları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 24 (2), 67-80 (2004).

Fabio, A., Cermelli, C., Fabio, G., Nicoletti, P., Quaglio, P., Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganisms responsible for respiratory infections, Phytother. Res., 21 (4), 374-377 (2007).

Faydaoğlu, E., Sürücüoğlu, M. S., Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi, Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, 11 (1), 52-67 (2011).

Federspil, P., Wulkow, R., Zimmermann, T., Effects of standardized myrtol in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo, Laryngorhinotologie, 76 (1), 23-27 (1997).

Fletcher, R. S., Slimmon, Tannis, McAuley, Colette Y., Kott, Laima S., Heat stress reduces the accumulation of rosmarinic acid and the total antioxidant capacity in spearmint (*Mentha spicata* L), J. Sci. Food Agriculture, 85 (14), 2429-2436 (2005).

Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J., Bachert, C., European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, Rhinology, 50 (Supplement 23) (2012).

Gabrielian, E. S., Shukarian, A. K., Goukasova, G. I., Chandanian, G. L., Panossian, A. G., Wikman, G., Wagner, H., A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of

acute upper respiratory tract infections including sinusitis, *Phytomedicine*, 9 (7), 589-597 (2002).

Gaire, B., Subedi, L., Medicinal plant diversity and their pharmacological aspects of Nepal Himalayas, *Pharmacognosy Journal*, 3 (25), 6-17 (2011).

Garbutt, J. M., Banister, C., Spitnagel, E., Piccirillo, J. F., Amoxicillin for acute rhinosinusitis, *A.M.A.*, 307 (7), 685-692 (2012).

Gilani, A. H., Aziz, N., Khan, M. A., shaheen, F., Jabeen, Q., Siddiqui, B. S., Herzig, J. W., Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *Lavandula stoechas* L., *J. Ethnopharmacol.*, 71, 161-167 (2000).

Giray, E. S., Kirici, S., Kaya, D. A., Turk, M., Sonmez, O., Inan, M., Comparing the effect of sub-critical water extraction with conventional extraction methods on the chemical composition of *Lavandula stoechas*, *Talanta*, 74 (4), 930-935 (2008).

Goñi, P., López, P., Sánchez, C., Gómez-Lus, R., Becerril, R., Nerín, C., Antimicrobial activity in the vapour phase of a combination of cinnamon and clove essential oils, *Food Chemistry*, 116 (4), 982-989 (2009).

Goos, K. H., Albrecht, U., Schneider, B., On-going investigations on efficacy and safety profile of a herbal drug containing nasturtium herb and horseradish root in acute sinusitis, acute bronchitis and acute urinary tract infection in children in comparison with other antibiotic treatments, *Arzneimittelforschung*, 57 (4), 238-246 (2007).

Gulcin, W., Comparison of antioxidant activity of clove (*Eugenia caryophyllata* Thunb) buds and lavender (*Lavandula stoechas* L.), *Food Chemistry*, 87 (3), 393-400 (2004).

Gurdal, B., Kultur, S., An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Mugla, Turkey), *J. Ethnopharmacol.*, 146 (1), 113-126 (2013).

Hajhashemi, V., Ghannadi, A., Pezeshkian, S. K., Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Satureja hortensis* L. extracts and essential oil, *J. Ethnopharmacol.*, 82, 83-87 (2002).

Hamid, A. A., Aiyelaagbe, O.O., Usman, L.A., Essential oils: its medicinal and pharmacological uses, *I.J.C.R.*, 3 (2), 086-098 (2011).

Hammer, K. A., Carson, C. F., Riley, T. V., Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts, *J.A.M.*, 86, 985-990 (1999).

Han, D., Wang, N., Zhang, L., The effect of myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time, *Am. J. Rhinol. Allergy*, 23 (6), 610-614 (2009).

Haq, F., The ethno botanical uses of medicinal plants of Allai Valley, Western Himalaya Pakistan, International Journal of Plant Research, 2 (1), 21-34 (2012).

Inouye, S., Takizawa, T., Yamaguchi, H., Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact, J. Antimicrob. Chemother., 47, 565-573 (2001).

İşcan, G., Bazı doğal aromatik maddelerin mikrobiyal transformasyonu ve biyolojik etkileri, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD, Eskişehir, Türkiye (2009).

Juergens, U. R., Dethlefsen, U., Steinkamp, G., Gillissen, A., Repges, R., Vetter, H., Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: A double-blind placebo-controlled trial, Respiratory Medicine, 97, 250-256 (2003).

Kavalcı, C., Durukan, P., Çevik, Y., Özer, M., Angioedema due to *Ecballium elaterium*: Case report, Akademik Acil Tıp Dergisi, 5 (3), 39-40 (2007).

Kehrl, W., Sonnemann, U., Dethlefsen, U., Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, Laryngoscope, 114 (4), 738-742 (2004).

Kıran, Ö., Kozan Yöresi florasında tıbbi bitkiler ve bunların halk tıbbında kullanılışı, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Deontoloji ve Tıp Tarihi ABD, Adana, Türkiye (2006).

Kızıl, S., Haşimi, N., Tolan, V., Kılınç, E., Yüksel, U., Mineral content, essential component and biological activity of *Mentha* species (*M. piperita* L., *M. spicata* L.), Turk. J. Field. Crops., 15 (2), 148-153 (2010).

Kolodziej, H., Kiderlen, A. F., *In vitro* evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs 7630, Phytomedicine, 14 Suppl 6, 18-26 (2007).

Konak, A., Aktar, O., Medikal antropoloji çerçevesinde Tunceli/Ovacık'ta geleneksel sağaltma yöntemleri, C. Ü. Sosyal Bilimler Dergisi, 35 (2), 156-187 (2009).

Kumar, P., Mishra, S., Malik, A., Satya, S., Insecticidal properties of *Mentha* species: A review, Ind. Crop. Prod., 34 (1), 802-817 (2011).

Kraus P, Schwender W., Randomized, open comparative study with Sinupret sugar-coated tablets vs. Gelomyrtol F. conducted at the Germany army hospital in Amberg, 4th and International Congress on Phytotherapy, 10-13 (1992).

Langeveld, W. T., Veldhuizen, E. J., Burt, S. A., Synergy between essential oil components and antibiotics: A review, *Crit. Rev. Microbiol.*, 40 (1), 76-94 (2014).

Lee, J. S., Kim, I. S., Kim, J. H., Kim, J. S., Kim, D. H., Yun, C. Y., Suppressive effects of *Houttuynia cordata* Thunb (Saururaceae) extract on Th2 immune response, *J. Ethnopharmacol.*, 117 (1), 34-40 (2008).

Ljubuncic, P., Azaizeh, H., Portnaya, I., Cogan, U., Said, O., Saleh, K. A., Bomzon, A., Antioxidant activity and cytotoxicity of eight plants used in traditional Arab medicine in Israel, *J. Ethnopharmacol.*, 99 (1), 43-47 (2005).

Mazokopakis, E. E., Karefilakis, C. M., The safety and efficacy of the fruit juice of *Ecballium elaterium* in the treatment of acute rhinosinusitis, *J. Altern. Complement. Med.*, 15 (12), 1273-1274 (2009).

Mihajilov-Krstev, T., Radnovic, D., Kitic, D., Stojanovic-Radic, Z., Zlatkovic, B., Antimicrobial activity of *Satureja hortensis* L. essential oil against pathogenic microbial strains, *Arch. Biol. Sci.*, 62 (1), 159-166 (2010).

Mohammedi, Z., Atik, F., Antibacterial activity of essential oils from *Citrus ladaniferus* L. and *Lavandula stoechas* L., *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, 3 (1), 484-487 (2011).

Mullol, J., Trends on rhinosinusitis diagnosis and treatment." *Otolaryngol. Pol.*, 63 (7), 3-4 (2009).

Ningombam, D. S., Devi, S. P., Singh, P. K., Pinokiyo, A., Thongam, B., Documentation and assessment on knowledge of ethno-medicinal practitioners: A case study on local Meetei Healers of Manipur, *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, 9 (1), 53-70 (2014).

Oksay, B., Kronik sinüzitli olgularda *Ecballium elaterium* burun damlasının etkinliğinin oksimetazolin ve serum fizyolojik ile karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye (1998).

Oliff, S., Blumental, M., Proprietary Botanical Product Scientific And Clinical Monograph Sinupret® , Austin, TX: American Botanical Council, 2009.

Onar, S., Bandırma (A1(A),Balıkesir) ve çevresinin etnobotaniği, Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye (2006).

Oral, D. Ç., Konya ilinde kullanılan halk ilaçları üzerinde etnobotanik araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fitoterapi Programı, Ankara, Türkiye (2007).

Öneş, Ü., Çocuk sinüzit ve tedavideki sorunlar, *Ankem*, 9 (3), 282-285 (1995).

Özcan, S., Toprak, G., Torun, C., Vural, C., *Thymus sipyleus* Boiss subsp. *rosulans* (Borbas) J. jalas'in organik ekstrakt ve uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi, *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 1 (2), 17-22 (2008).

Özgen, U., Kaya, Y., Houghton, P., Folk medicines in the villages of Ilıca District (Erzurum, Turkey), *Turk. J. Bot.*, 36, 93-106 (2012).

Özgen, U., Mavi, A., Terzi, Z., Kazaz, C., Aşçı, A., Kaya, Y., Seçen, H., Relationship between chemical structure and antioxidant activity of luteolin and its glycosides isolated from *Thymus sipyleus* subsp. *sipyleus* var. *sipyleus*, *Rec. Nat. Prod.*, 5 (1), 12-21 (2011).

Padmini, E., Valarmathi, A., Rani, M. U., Comparative analysis of chemical composition and antibacterial activities of *Mentha spicata* and *Camellia sinensis*, *A.J.E.B.S.*, 1 (4), 772-781 (2010).

Pekdemir, M., Yıldız, M., Durukan, P., *Ecbalium elaterium*'a bağlı uvular ödem gelişmiş bir olgunun geç başvurusu, *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 5 (4), 196-198 (2005).

Pfaar, O., Mullol, J., Anders, C., Hörmann, K., Klimek, L., Long-term follow-up of posttraumatic olfactory disorders, *Rhinology*, 50, 37-44 (2012).

Polat, R., Satil, F., An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir-Turkey), *J. Ethnopharmacol.*, 139 (2), 626-641 (2012).

Ponikau, J. U., Hamilos, D. L., Barreto, A., Cecil, J., Jones, S. W., Manthei, S. E., Collins, J., An exploratory trial of *Cyclamen europaeum* extract for acute rhinosinusitis, *Laryngoscope*, 122 (9), 1887-1892 (2012).

Rossi, A., Dehm, F., Kiesselbach, C., Haunschild, J., Sautebin, L., Werz, O., The novel Sinupret dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness *in vivo*, *Fitoterapia*, 83 (4), 715-720 (2012).

Saharia, S., Sarma, C. M., Ethno-medicinal studies on indigenous wetland plants in the tea garden tribes of Darrang and Udalguri district, Assam, India, *NeBIO*, 2 (1), 27-33 (2011).

Sarı, A. O., Oğuz, B., Bilgiç, A., Tort, N., Güvensen, A., Şenol, S. G., Ege ve Güney Marmara bölgelerinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler, *J.A.A.R.I.*, 20 (2), 1-21 (2010).

Schapowal, A., Heger, M., EPs® 7630 solution (Umckaloabo®) in the treatment of sinusitis, *Journal for Phytotherapy*, 28, 58-65 (2007).

Sengespeik, H., Zimmermann, T., Peiske, C., de Mey, C., Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic respiratory infections in children. A multicenter

post-marketing surveillance study, *Arzneimittelforschung*, 48 (10), 990-994, (1998).

Sezik, E., Kaya, S., Aydan, N., *Ecballium elaterium* meyvalarının sinüzite etkisi, *Eczacılık Bülteni*, XXIV, 33-36 (1982).

Silva, J., Abebe, W., Sousa, S. M., Duarte, V. G., Machado, M. I. L., Matos, F. J. A., Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*, *J. Ethnopharmacol.*, 89 (2-3), 277-283 (2003).

Singh, G., Marimuthu, P., de Heluani, C. S., Catalan, C., Chemical constituents and antimicrobial and antioxidant potentials of essential oil and acetone extract of *Nigella sativa* seeds, *J. Sci. Food Agriculture*, 85 (13), 2297-2306 (2005).

Sokovic, M. D., Vukojevic, J., Marin, P. D., Brkic, D. D., Vajs, V., van Griensven, L. J., Chemical composition of essential oils of *Thymus* and *Mentha* species and their antifungal activities, *Molecules*, 14 (1), 238-249 (2009).

Şahin, F., Karaman, İ., Güllüce, M., Öğütçü, H., Şengül, M., Adıgüzel, A., Öztürk, S., Kotan, R., Evaluation of antimicrobial activities of *Satureja hortensis* L., *J. Ethnopharmacol.*, 87 (1), 61-65 (2003).

Şimşek, I., Aytekin, F., Yeşilada, E., Yıldırım, Ş., Anadolu'da halk arasında bitkilerin kullanılış amaçları üzerinde etnobotanik bir çalışma, 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiriler, K. H. C. Başer, N. Kırimer, 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 29-31 Mayıs, Eskişehir, 434-457 (2002).

Takahashi, T., Kokubo, R., Sakaino, M., Antimicrobial activities of eucalyptus leaf extracts and flavonoids from *Eucalyptus maculata*, *Lett. Appl. Microbiol.*, 39 (1), 60-64 (2004).

Tarakçı, S., Beykoz civarındaki tıbbi özellik taşıyan bitkiler üzerine araştırmalar, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye (2006).

Tesche, S., Metternich, F., Sonnemann, U., Engelke, J. C., Dethlefsen, U., The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 265 (11), 1355-1359 (2008).

Tetik, F., Civelek, S., Cakilcioglu, U., Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey), *J. Ethnopharmacol.*, 146 (1), 331-346 (2013).

Togola, A., Diallo, D., Dembele, S., Barsett, H., Paulsen, B. S., Ethnopharmacological survey of different uses of seven medicinal plants from Mali, (West Africa) in the regions Doila, Kolokani and Siby, *J. Ethnobiol. Ethnomed.*, 1 (7), 1-9 (2005).

- Toprak, M., Rinosinüzitlerde medikal tedavi, Rinosinüzitler, A. Tekat, Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, 105-122 (2008).
- Tosun, A., Bahadır, Ö., Altanlar, N., Antimicrobial activity of some plants used in folk medicine in Turkey, Turkish J. Pharm. Sci., 3 (3), 167-176 (2006).
- Tuzlacı, E., İşbilen, D. F. A., Bulut, G., Turkish folk medicinal plants, VII: Lalapaşa (Edirne), Marmara Pharm. J., 14, 47-52 (2010).
- Ugulu, I., Baslar, S., Yorek, N., Dogan, Y., The investigation and quantitative ethnobotanical evaluation of medicinal plants used around Izmir province, Turkey, J. Med. Plants Res., 3 (5), 345-367 (2009).
- Uslu, C., Karasen, R. M., Sahin, F., Taysi, S., Akcay, F., Effects of aqueous extracts of *Satureja hortensis* L. on rhinosinusitis treatment in rabbit, J. Ethnopharmacol., 88 (2-3), 225-228 (2003).
- Uslu, C., Karasen, R. M., Sahin, F., Taysi, S., Akcay, F., Effect of aqueous extracts of *Ecballium elaterium* rich, in the rabbit model of rhinosinusitis, Int. J. Pediatr. Otorhi., 70, 515-518 (2006).
- Uysal, İ., Onar, S., Karabacak, E., Çelik, S., Ethnobotanical aspects of Kapıdağ Peninsula (Turkey), BioDiCon, 3 (3), 15-22 (2010).
- Uzun, E., Sariyar, G., Adsersen, A., Karakoc, B., Otuk, G., Oktayoglu, E., Pirildar, S., Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species, J. Ethnopharmacol., 95 (2-3), 287-296 (2004).
- Van Vuuren, S. F., Suliman, S., Viljoen, A. M., The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials, Lett. Appl. Microbiol., 48 (4), 440-446 (2009).
- Virgin, F., Zhang, S., Schuster, D., Azbell, C., Fortenberry, J., Sorscher, E. J., Woodworth, B. A., The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport *in vitro* and *in vivo*, Laryngoscope, 120 (5), 1051-1056 (2010).
- Yaldız, G., Kara, Ş. M., Şekeroğlu, N., Farklı ekinezya türlerinin (*Echinacea* spp) Rize koşullarına adaptasyonu, H. Koç, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu 13-15 Eylül, Tokat (2012).
- Yiğit, D., Kandemir, A., Yiğit, N., Antimicrobial activity of some endemic plants *Salvia cryptantha*, *Origanum acutidens*, *Thymus sipyleus* ssp. *sipyleus*." Erzincan Eğitim Fakültesi Dergisi, 4 (2) (2002).
- Yıldırım, F. Y., Kuzey Kıbrıs'ın faydalı bitkilerinin ve kullanım alanlarının araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Farmasötik Botanik, Lefkoşa, Kıbrıs (2010).

Yoruk, O., Gur, O. F., Uyanık, H., Yasar, M., Mutlu, V., Altas, E., Baysal, E., Taysi, S., Antioxidant effects of *Nigella sativa* in the treatment of experimentally induced rhinosinusitis, *Maced. J. Med. Sci.*, 3 (2), 132-137 (2010).

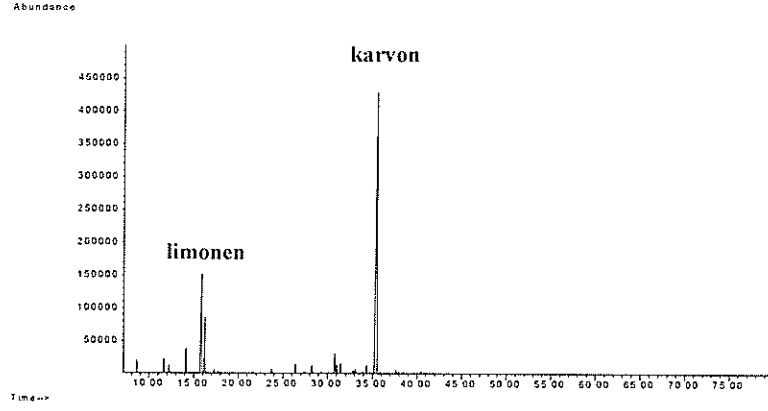
Yücel, E., Tülükoğlu, A., Gediz (Kütahya) çevresinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler, *Ekoloji Çevre Dergisi*, 9 (36), 12-14 (2000).

Zuzarte, M., Gonçaves, M. J., Cavaleiro, C., Cruz, M. T., Benzarti, A., Marongiu, B., Maxia, A., Piras, A., Salgueiro, L., Antifungal and anti-inflammatory potential of *Lavandula stoechas* and *Thymus herba-barona* essential oils, *Industrial Crops and Products*, 44, 97-103 (2013).

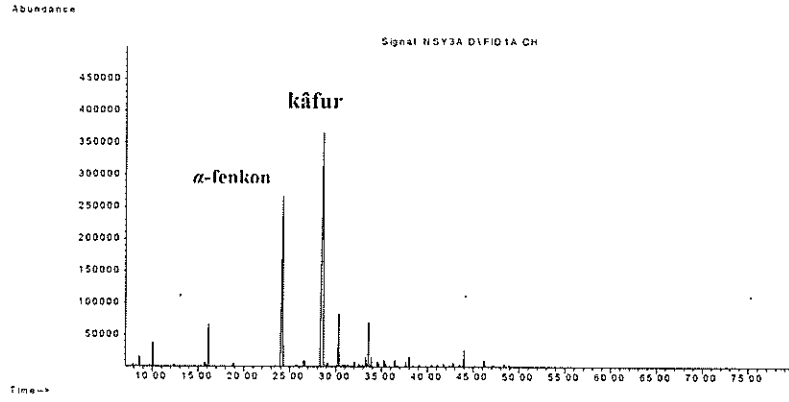
EK 1.

Uçucu yağların GK/AİD kromatogramları

a. *M. spicata* uçucu yağı kromatogramı



b. *L. stoechas* uçucu yağı kromatogramı



c. *T. sipyleus* uçucu yağı kromatogramı

