

Neurotoxic Components in Aromatic Plant Essential Oils Literature-Based Review

Ayşe Ceren Kantekin¹, Eda Sönmez Gürer^{2*}

¹ Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Pharmacy, 58140, Sivas, Türkiye

² Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, 58140, Sivas, Türkiye

Abstract

Essential oils are natural secondary metabolites obtained from plants and are rich in monoterpenes, sesquiterpenes, and aromatic compounds. They have been widely used throughout history for medicinal, cosmetic, and aromatherapeutic purposes (Ceylan, 1987; Chávez-González et al., 2016). With the increasing interest in natural products, the use of essential oils has expanded considerably; however, toxic effects associated with improper and uncontrolled use have become an important health concern (Posadzki et al., 2012). Certain lipophilic monoterpenes are capable of crossing the blood-brain barrier, thereby causing neurotoxic effects on the central nervous system (Güneş, 2022).

In this thesis, the chemical structures, mechanisms of action, toxicological profiles, and clinical risks of neurotoxic constituents found in essential oils were evaluated based on the literature. Particular emphasis was placed on monoterpene compounds with neurotoxic potential such as thujone, camphor, α -terpinene, and 1,8-cineole (Pelkonen et al., 2013; Santos et al., 2015). Essential oils obtained from plants including *Salvia officinalis*, *Artemisia absinthium*, *Tanacetum vulgare*, and *Thuja occidentalis* were reported to cause severe toxic effects such as convulsions, epileptiform seizures, and hepatotoxicity due to their high thujone content (Lachenmeier et al., 2006; Abass et al., 2011). Similarly, essential oils containing camphor and α -terpinene were shown to induce neurological disorders, memory impairment, and neuromuscular hyperactivity at high doses (Baldissera et al., 2016; Liebelt et al., 1993).

In conclusion, although essential oils possess significant therapeutic properties, they may also present serious neurotoxic risks. Therefore, standardization, accurate dosing, controlled duration of use, and pharmacist supervision are considered essential for their safe use.

Keywords: Essential oil, Neurotoxicity, Monoterpenes, Aromatherapy, Thujone.

Aromatik Bitki Uçucu Yağlarında Nörotoksositeye Yol Açan Bileşenlerin Literatür Tabanlı İncelenmesi

Özet

Uçucu yağlar; monoterpenler, seskiterpenler ve çeşitli aromatik bileşikler bakımından zengin, bitkilerden elde edilen doğal sekonder metabolitlerdir ve tarih boyunca tıbbi, kozmetik ve aromaterapötik amaçlarla kullanılmıştır (Ceylan, 1987; Chávez-González ve ark., 2016). Günümüzde doğal ürünlere olan ilginin artmasıyla birlikte uçucu yağların kullanım alanı genişlemiş, ancak bilinçsiz kullanımına bağlı toksik etkiler de önemli bir sağlık sorunu hâline gelmiştir (Posadzki ve ark., 2012). Özellikle lipofilik özellik gösteren bazı monoterpenlerin kan-beyin bariyerini aşabilmesi, merkezi sinir sistemi üzerinde nörotoksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Güneş, 2022).

Bu çalışmada; uçucu yağlarda bulunan nörotoksik bileşenlerin kimyasal yapıları, etki mekanizmaları, toksikolojik profilleri ve klinik riskleri literatür verileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Çalışmada özellikle tüyon, kafur, α -terpinen ve 1,8-sineol gibi nörotoksik potansiyel taşıyan monoterpene bileşikler üzerinde durulmuştur (Pelkonen ve ark., 2013; Santos ve ark., 2015). *Salvia officinalis*, *Artemisia absinthium*, *Tanacetum vulgare* ve *Thuja occidentalis* gibi bitkilerden elde edilen uçucu yağların yüksek tüyon içeriği nedeniyle konvülsiyon, epileptiform nöbet ve hepatotoksosite gibi ciddi toksik etkilere yol açabileceği bildirilmiştir (Lachenmeier ve ark., 2006; Abass ve ark., 2011). Benzer şekilde kafur ve α -terpinen içeren uçucu yağların yüksek dozlarda nörolojik bozukluklar, bellek kaybı ve nöromusküler aşırı aktivite oluşturabildiği gösterilmiştir (Baldissera ve ark., 2016; Liebelt ve ark., 1993).

Sonuç olarak uçucu yağların terapötik etkilerinin yanında ciddi nörotoksik riskler de taşıdığı; bu nedenle standardizasyon, doğru dozlama, uygun kullanım süresi ve eczacı danışmanlığının güvenli kullanım açısından kritik öneme sahip olduğu değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uçucu yağ, Nörotoksosite, Monoterpenler, Aromaterapi, Tüyon



Giriş

Bitkilerin bazı kısımlarından elde edilen, kimyasal bileşenlerinin büyük kısmını monoterpenler, seskiterpenler, aromatik bileşikler, azot ve kükürt taşıyan bileşikler, fenilpropan türevleri ve diterpenler oluşturan uçucu yağlar (Ceylan, 1987; Chávez-González ve ark., 2016; György ve ark., 2020), tarih boyunca çeşitli alanlarda kullanılmıştır. Günümüzde ise sahip oldukları biyolojik aktiviteler dolayısıyla antiinflamatuvar ve antimikrobiyal amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır (Chávez-González ve ark., 2016; György ve ark., 2020).

Günümüzde kullanımı artan uçucu yağlarla birlikte önemli bir güvenlik riski de ortaya çıkmaktadır (Posadzki ve ark., 2012). İçerdikleri lipofilik karakterli moleküller sayesinde özellikle kan-beyin bariyerini aşabilmeleri, merkezi sinir sistemi üzerinde beklenmedik ve bazen geri dönüşümsüz komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Bu çalışma; nörotoksik bileşenler içeren uçucu yağların kimyasal profillerini, moleküler düzeydeki etki mekanizmalarını ve literatürdeki vaka raporları ile klinik risklerini ele almayı hedeflemektedir.

Genel Bilgiler

Uçucu Yağlar

Uçucu yağlar bitkilerin çiçek, kök, kabuk, yaprak, tohum, meyve ve gövde gibi kısımlarından genelde damıtma (distilasyon) yolu ile elde edilen aromatik, kolaylıkla kristalleşebilen, genellikle renksiz veya açık sarı renkli, uçucu olan doğal sekonder metabolitlerdir (Ceylan, 1987; Halcón, 2014). Uçucu yağların farmasötik endüstride ya da tedavide ana kullanım alanını aromaterapi oluşturmaktadır. Sentetik ilaçların istenmeyen etkileri, bakteri direnci ve doğal ürünlerin tercih edilmesi gibi nedenlerle aromaterapiye olan ilgi zamanla artmıştır (Chávez-González ve ark., 2016; György ve ark., 2020).

Uçucu yağların aromaterapide oral ya da diğer yollarla uygulanmaları nedeniyle, sağlık personeline danışılmadan yanlış kullanımları toksik etkilere yol açabilmektedir (Posadzki ve ark., 2012).

Uçucu yağların eldesi

Uçucu yağ elde edilmesinde kullanılacak yöntemin hangisi olacağı uçucu yağın miktarına, cinsine veya bitkinin morfolojik yapısına bağlıdır (Bayrak, 2006; Toroğlu ve ark., 2006; Kaya ve ark., 2015; Coelho ve ark., 2012).

Sıvıların kaynama noktası farkından yararlanma prensibiyle yapılan ayırma işlemine distilasyon denmektedir. Distilasyonun su distilasyonu, buhar distilasyonu, hidrodiffüzyon, vakum distilasyonu ve fraksiyonel distilasyon gibi çeşitleri bulunmaktadır (Kılıç, 2008). Bitkilerden elde edilen uçucu yağın ayrıştırılmasında çoğu zaman kullanılan geleneksel yöntem su distilasyonudur. Kaynama esnasında su buharı ile sürüklenen yağ molekülleri yoğunlaşarak faz farkı sayesinde sudan ayrılmaktadır (Linskens ve ark., 1997).

Geleneksel ekstraksiyon yöntemlerinde bitki materyali organik çözücüler kullanılarak ekstre edilmektedir (Kılıç, 2008). Basınçlı Solvent Ekstraksiyonu, Mikrodalga Destekli Ekstraksiyon, Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu ve Ultrason Destekli Ekstraksiyon ise kısa ekstraksiyon süresi ve düşük çözücü tüketimi nedeniyle günümüzde tercih edilen gelişmiş yöntemler arasında yer almaktadır (Benthin ve ark., 1999; Başer, 2010; Carabias-Martinez ve ark., 2005; Büyüktuncel, 2012; Lavilla ve ark., 2017).

Terpenler ve Terpenoidler

Terpenler; bitkiler, hayvanlar, mikroorganizmalar, böcekler ve deniz canlıları gibi çeşitli doğal kaynaklardan elde edilen bileşiklerdir. Birincil metabolitlerin enzimatik süreçler sonunda farklılaşmasıyla oluşan bu yapılar ikincil metabolitler olarak adlandırılmaktadır. İkincil metabolitler arasında en geniş grubu terpenler oluşturmaktadır (Perveen ve ark., 2018).

Terpenler, beş karbonlu izopren birimlerinden meydana gelmekte olup doğal ürünlerin en kapsamlı sınıfını oluşturmaktadır. (Oldfield ve ark., 2012). Yapılarındaki izopren birimi sayısına göre hemiterpenler, monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, sesterterpenler, triterpenler ve tetraterpenler olarak sınıflandırılmaktadır (Perveen ve ark., 2018).

Monoterpenler, iki izopren biriminden oluşmakta olup uçucu yağların temel bileşenlerini meydana getirmektedir. Yapısal özelliklerine göre asiklik, monosiklik ve bisiklik monoterpenler olarak sınıflandırılmaktadır (Zielińska-Błajet ve ark., 2020).

Seskiterpenler, üç izopren biriminden oluşan ve bitkilerde yaygın olarak bulunan terpen grubudur. Uçucu yağların önemli bileşenleri arasında yer almakta olup çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir (Perveen ve ark., 2018).

Diterpenler, dört izopren biriminden oluşan doğal bileşiklerdir ve bitkilerde yaygın olarak bulunmaktadır. Yapılarındaki çeşitlilik nedeniyle farklı biyolojik özellikler göstermektedirler (Perveen ve ark., 2018).

Sesterterpenler, beş izopren biriminden oluşmakta olup doğada daha az rastlanan terpen gruplarından (Perveen ve ark., 2018).

Triterpenler, altı izopren biriminden meydana gelmekte olup bitkilerde yaygın olarak bulunan önemli doğal bileşikler arasında yer almaktadır (Perveen ve ark., 2018).



Nörotoksik Bileşenler

Nörotoksosite, doğal veya sonradan yapılan toksik maddelere maruz kalmanın sonucu olarak beyne veya periferik sinir sisteminde oluşan hasara denilmektedir. Nörotoksositeye sebep olan nörotoksinler, sinir sisteminde kritik işlevleri bulunan nöronal ve glial hücrelerde dejenerasyona veya hücre ölümüne yol açarak sistemin işleyişini temelden değiştirebilmektedir. Nöronlar, sahip oldukları yüksek metabolik hız nedeniyle nörotoksinlerin indüklediği hasara karşı en duyarlı hücre grubunu oluşturmaktadır (Güneş, 2022).

Kimyasalların sinir sistemi üzerindeki etkileri mekanizmasal olarak farklılık gösterir; bazı toksinler doğrudan sinir hücrelerini hedef alırken, bazıları ise metabolik süreçlere müdahale ederek dolaylı yoldan zarar vermektedir (Spencer ve ark., 2024). Polar olmayan maddeler, lipidlerdeki yüksek çözünürlükleri sayesinde kan-beyin bariyerini daha kolay aşarak sinir dokusuna nüfuz edebilmektedir (Güneş, 2022).

Uçucu Yağlardaki Nörotoksik Bileşenler

Tuyon

Tuyon, pek çok bitkide farklı oranlarda bulunan doğal bir monoterpen ketondur (Pelkonen ve ark., 2013). Özellikle *Salvia officinalis*, *Artemisia absinthium*, *Tanacetum vulgare* ve *Thuja occidentalis* gibi bitkilerde yoğun olarak bulunur (Scientific Committee on Food, 2003). Tuyonun nörotoksik etkisi, GABA-A reseptörleri üzerinden inhibitör nörotransmisyonu baskılaması sonucu aşırı nöronal uyarılabilirliğe neden olması ile ilişkilidir. Bu nedenle yüksek dozlarda kullanımı epileptojenik nöbetlere ve konvülsif durumlara yol açabilmektedir (Abass ve ark., 2011; Bonkovsky ve ark., 1992; Lachenmeier ve ark., 2010).

Salvia officinalis bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Salvia officinalis yapraklarından elde edilen uçucu yağın başlıca bileşenleri α -, β -tuyon, 1,8-sineol, kamfer ve borneoldür (Zeybek ve ark., 2002). Uçucu yağdaki tuyon oranı %30–50 olup, içerdiği tuyon nedeniyle yüksek dozlarda kullanımı uygun değildir (Baytop, 1999; Zeybek ve ark., 2002).

Artemisia absinthium bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Pelinotunda bulunan tuyon, bitkinin farmakolojik ve toksikolojik etkilerinden başlıca sorumlu bileşik olarak kabul edilmektedir. Tuyon, pelinotunda bulunan toksik bir bileşik olup farmakolojik ve toksikolojik etkilerinden başlıca sorumlu madde olarak kabul edilmektedir. Pelinotu uçucu yağdaki α - ve β -tuyon oranının %1,6–2,3 arasında olduğu bildirilmiştir (Patocka ve ark., 2003).

Tanacetum vulgare bitkisinden elde edilen uçucu yağ

T. vulgare uçucu yağının başlıca bileşenlerinden biri tuyondur. Avrupa Birliği'nde tuyonun toksik etkileri nedeniyle gıda ve diğer ürünlerde kullanım miktarı sınırlandırılmıştır (Baranauskiene ve ark., 2014; Nemeth ve ark., 2020; Nurzynska-Wierdak ve ark., 2022).

Thuja occidentalis bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Thuja occidentalis yapraklarından elde edilen uçucu yağın başlıca bileşenleri arasında tuyon, izotuyon, fenkon, sabinen türevleri ve α -pinen bulunmaktadır (Biswas ve ark., 2011).

Kafur

Kafur, uçucu yağlarda bulunan doğal bir monoterpen ketondur. Organizmaya dermal temas, oral yol veya inhalasyon yoluyla alınabilmektedir (Santos ve ark., 2015). Monoterpenlerin nörotoksik etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu bileşiklerin nikotinik asetilkolin reseptörlerini inhibe ettiğini ve bu mekanizmaya bağlı olarak katekolamin salgılanmasında azalmaya yol açtığını göstermektedir (Park ve ark., 2001). Yüksek dozlarda kafur içeren uçucu yağların tonik-klonik konvülsiyonlara ve ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (Millet ve ark., 1981).

Cinnamomum camphora bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Cinnamomum camphora Lauraceae familyasına ait olup Japonya, Tayvan ve Çin gibi Asya ülkelerinde doğal olarak yetişmektedir. Uçucu yağı ahşabının damıtılmasıyla elde edilmekte olup doğal kafurun temel kaynağını oluşturmaktadır (Van Wyk ve ark., 2009; USDA, 2013). Başlıca uçucu yağ bileşenlerini kafur, linalool, borneol, kamfen, ökaliptol, terpinen-4-ol, limonen ve safrol oluşturmaktadır (Chelliah, 2008).

Ocimum kilimandscharicum bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Ocimum kilimandscharicum, Lamiaceae familyasına ait olup başlıca bileşenleri kafur, linalool, limonen, metil öjenol oluşturmaktadır (Opiyo, 2022).

α -Terpinen

Doğada yaygın olarak bulunan ve önemli bir monoterpen olan α -Terpinen (1-izopropil-4-metil-1,3-sikloheksadien), pek çok aromatik bitkinin uçucu yağ kompozisyonunda yer almaktadır (Baldissera ve ark., 2016; Brahim ve ark., 2015).

Çoğu monoterpen güvenli kabul edilse de α -Terpinen gibi bazı bileşiklerin belirli dozlarda ciddi bozukluklara yol açabileceği bildirilmiştir. Hamile farelere oral yolla uygulanan α -Terpinenin embriyofetotoksik etkilere neden olduğu rapor edilmiştir (Wojtunik, 2014; Wojtunik-Kulesza ve ark., 2017; Araujo ve ark., 1996). α -Terpinenlerin nörotoksitesi üzerine yapılan deneyde deneklere farklı dozlarda α -Terpinen verilmiştir. 10 gün boyunca α -



Terpinen verilen deneklerde anksiyete veya lokomotor bozukluk yaratmasa da tüm doz seviyelerinde bellek bozukluğuna yol açtığını gözlemlenmiştir (Baldissera ve ark., 2016).

Chenopodium ambrosioides bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Chenopodium ambrosioides uçucu yağının başlıca bileşenlerinin α -Terpinen, p -simen ve askaridol olduğu tespit edilmiştir (Gupta ve ark., 2002). Uçucu yağının içinde bulunan α -Terpinen bileşiğinin nörotoksitesi dolayısıyla uygun dozda kullanımı önerilmektedir (Baldissera ve ark., 2016).

Melaleuca alternifolia bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Melaleuca alternifolia bitkisi Myrtaceae familyasına ait olup tıp, kozmetik, gıda ve tarım alanlarında kullanılmaktadır (Hammer, 2015; Homeyer ve ark., 2015; Raymond ve ark., 2017; Sharifi-Rad ve ark., 2017). Uçucu yağının başlıca bileşenleri Terpinen-4-ol, γ -Terpinen ve α -Terpinendir (Zhang ve ark., 2018). Uçucu yağının temel bileşenlerinden birinin α -Terpinen olması nedeniyle doza dikkat edilerek kullanılması gerekmektedir (Sharififar ve ark., 2007).

Ökaliptol (1,8-sineol)

Aromatik özellikleriyle tanımlanan monosiklik bir monoterpen eter olan 1,8-sineol (ökaliptol), ökaliptüs uçucu yağlarının yaklaşık %83'ünü oluşturmaktadır. Myrtaceae, Lauraceae ve *Artemisia* gibi çeşitli botanik familyalarında bol miktarda bulunmaktadır (Xavier ve ark., 2020; Rather ve ark., 2017). Ökaliptol, sahip olduğu bu terapötik etkilerinin yanı sıra başlıca toksik bileşen olduğu solunum sorunları, konvülsiyonlar ve merkezi sinir sistemi depresyonuna sebep olduğu olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Şiddetli zehirlenme vakalarında koma, status epileptikus ve aspirasyon pnömonisi gibi etkilere yol açabilirken, hafif zehirlenmelerde bulantı, kusma, baş dönmesi ve ataksi şeklinde komplikasyonlara sebep olmaktadır (Flaman ve ark., 2001; Tibballs, 1995).

Eucalyptus globulus bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Eucalyptus globulus, Myrtaceae familyasına ait olup uçucu yağının başlıca bileşeni 1,8-sineoldür. Uçucu yağ geleneksel olarak solunum yolu hastalıklarında, antiseptik ve ekspektoran amaçlarla kullanılmaktadır (Gamal Mohamed ve ark., 2007). Bununla birlikte, uçucu yağın yüksek miktarda 1,8-sineol içermesi nedeniyle özellikle çocuklarda bilinçsiz ve yüksek doz kullanımından kaçınılmalıdır (Dhakad ve ark., 2018; Salvatori ve ark., 2023).

Safrol

Safrol, fenilpropanoid yapısında doğal bir bileşik olup başta *Sassafras albidum* ve *Piper betle* olmak üzere çeşitli bitkilerin uçucu yağlarında bulunmaktadır. Safrol, DNA adüktü oluşumu yoluyla oral skuamöz hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinom gelişimi için temel risk bileşiklerinden biridir (Chung ve ark., 2008; Chen ve ark., 1999). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC, 1976) tarafından, kemirgenlerde kanserojenliği kanıtlanmış bir madde olması dolayısıyla Grup 2B kanserojen olarak sınıflandırılmıştır.

Makrofaj aktivasyonu yoluyla artan ROS üretimi karsinojenik süreçlerin yanı sıra merkezi sinir sisteminde ROS tarafından lipid peroksidasyonuna ve membran akışkanlığının ciddi seviyede azalmasına sebep olur (Phaniendra ve ark., 2015). Bu durumda safrolün nörotoksik potansiyeli taşıdığını gösterebilir.

Sassafras albidum Nutt. bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Lauraceae familyasında yer alan *Sassafras albidum* uçucu yağının temel bileşeni safrol olup geçmişte aroma verici ve geleneksel tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır. Uçucu yağın ana bileşenlerini ise safrol (%82,04) ve metil öjenol (%3,03) oluşturmaktadır (Kamdem ve Gage, 1995).

Piper betle L. bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Piper betle bitkisinin çiçek durumu, 15 mg/g gibi yüksek bir konsantrasyonda safrol içerir (Hwang ve ark., 1992) ve çiçek durumu ile betel çiğnenmesi tükürükte 420 μ M seviyesinde yüksek safrol üretimine neden olur (Wang ve Hwang, 1993).

Miristisin

Miristisin (1-allil-3,4-metilendioksi-5-metoksibenzen), muskat, maydanoz, havuç ve karabiberin aktif bileşenlerinden biri olup literatürde hem koruyucu hem de toksik etkileriyle bilinen bir fenilpropanoiddir (Salzer, 1977). Miristisin vücutta birikmesi veya oksidasyonunun azalması durumunda halüsinasyon gibi psikofarmakolojik etkiler ortaya çıkabilmektedir (Hallstrom ve Thuvander, 1997). Miristisin merkezi sinir sistemi üzerinde belirgin etkileri olduğu, sub-hipnotik hegzobarbital dozlarıyla kombine edildiğinde uyku süresini uzattığı; ayrıca antikolinergik ve psikotropik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Shin ve ark., 1988; Abernethy ve Becker, 1992). Miristisin metabolitlerinden biri olan MDMA'nın meskalin benzeri güçlü halüsinojenik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Stein ve ark., 2001).

Myristica fragrans Houtt. bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Myristica fragrans bitkisinden elde edilen uçucu yağ, kendine has baharatlı bir kokuya sahip olup temel bileşenlerini monoterpenler, fenilpropenler (öjenol, metil öjenol ve **miristisin**) ile seskiterpenler oluşturmaktadır (Atta-ur-Rahman ve ark., 2000; Dupuy ve ark., 2013; Francis ve ark., 2019). Yapraklarında da başlıca bileşenler arasında miristisin bulunmaktadır (Ashokkumar ve ark., 2022).



Pinokamfon

Pinokamfon, *Hyssopus officinalis* L. bitkisinin ana bileşenlerinden biri olup konvülsiyona neden olan oksijenli monoterpenler arasında yer almaktadır (De Martino ve ark., 2009; Schütte, 1984). Bu bileşiğin epileptojenik özellikleri hem *in vivo* hem de *in vitro* hayvan çalışmalarıyla ortaya konmuştur (Cadéac ve Meunier, 1889; Millet ve ark., 1981; Steinmetz ve ark., 1987). Wistar sıçanlarına uygulanan *Hyssopus officinalis* uçucu yağının düşük dozlarda generalize yüksek voltajlı spike deşarjlarına, yüksek dozlarda ise tonik-klonik nöbetlere ve ölümcül konvülsif status tablosuna yol açtığı bildirilmiştir (Millet ve ark., 1981).

Hyssopus officinalis bitkisinden elde edilen uçucu yağ

Hyssopus officinalis uçucu yağının başlıca bileşenlerinden biri pinokamfondur (De Martino ve ark., 2009). Uçucu yağın içerdiği pinokamfon nedeniyle nörotoksik ve epileptojenik etki gösterebildiği, bu nedenle kullanımında doza dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (Millet ve ark., 1981).

Sonuç

Bu çalışma kapsamında incelenen veriler, uçucu yağların sadece aromatik ve terapötik ajanlar olmadığını, aynı zamanda merkezi sinir sistemi üzerinde ciddi farmakolojik ve toksikolojik etkilere sahip kompleks karışımlar olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Günümüzde artan "doğal olan güvenlidir" görüşüne rağmen, uçucu yağların içerdiği düşük molekül ağırlıklı lipofilik bileşenlerin kan-beyin bariyerini aşabilmesi, bu maddelerin nörotoksik potansiyellere sahip olduğu ve nörotoksik bileşen içeren uçucu yağların kullanımının göz ardı edilmemesi gerektiğini kanıtlamaktadır.

Kaynakça

- Abass, K., Reponen, P., Mattila, S., & Pelkonen, O. (2011). Metabolism of α -thujone in human hepatic preparations in vitro. *Xenobiotica*, 41(2), 101–111. <https://doi.org/10.3109/00498254.2010.528066>
- Abernethy, M. K., & Becker, L. B. (1992). Acute nutmeg intoxication. *American Journal of Emergency Medicine*, 10, 429–430.
- Araujo, I., Souza, C., De-Carvalho, R., Kuriyama, S., Rodrigues, R., Vollmer, R., Alves, E., & Paumgarten, F. J. R. (1996). Study of the embryofoetotoxicity of α -terpinene in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 34, 477–482.
- Ashokkumar, K., Vellaikumar, S., Murugan, M., Dhanya, M. K., & Aiswarya, S. (2022). Compositional variation in the leaf, mace, kernel, and seed essential oil of *Myristica fragrans* Houtt. from the Western Ghats, India. *Natural Product Research*, 36(1), 432–435. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1771713>
- Atta-ur-Rahman, Choudhary, M. L., Farooq, A., Ahmed, A., Zafar, M. I., Demirci, B., & Baser, K. H. C. (2000). Antifungal activities and essential oil constituents of some spices from Pakistan. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 22, 60–65.
- Baldissera, M. D., Souza, C. F., Grando, T. H., Sagrillo, M., De Brum, G. F., Nascimento, K., Peres, D. S., Maciel, M. F., Silveira, S. O., Da Luz, S. C., et al. (2016). Memory deficit, toxic effects and activity of Na⁺, K⁺-ATPase and NTPDase in brain of Wistar rats submitted to orally treatment with alpha-terpinene. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 46, 1–8.
- Baranauskienė, R., Kazarnaviciute, R., Pukalskiene, M., Mazdzieriene, R., & Venskutonis, P. R. (2014). Tanacetum vulgare L. agrofinessy'si değerli ürünler ve antioksidan özelliklerinin ile fitokimyasal bileşiminin değerlendirilmesi. *Industrial Crops and Products*, 60, 113–122.
- Bayrak, A. (2006). *Gıda Aromaları*. Gıda Teknolojisi Derneği Yayın No: 32, Ankara.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi: Geçmişte ve Bugün* (II. Basım). Nobel Tıp Kitapevleri.
- Başer, K. H. C. (Ed.). (2010). *Tıbbi ve Aromatik Bitkisel Ürünlerin Üretimi ve Kalite Kontrolü*. Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir.
- Benthin, B., Danz, H., & Hamburger, M. (1999). Pressurized liquid extraction of medicinal plants. *Journal of Chromatography A*, 837, 211–219.
- Biswas, R., Mandal, S. K., Dutta, S., Bhattacharyya, S. S., Boujedaini, N., & Khuda-Bukhsh, A. R. (2011). Thujone-rich fraction of *Thuja occidentalis* demonstrates major anti cancer potentials: evidences from in vitro studies on A375 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1–16.
- Bonkovsky, H. L., Cable, E. E., Cable, J. W., et al. (1992). Porphyrigenic properties of the terpenes camphor, pinene, and thujone (with a note on historic implications for absinth and the illness of Vincent van Gogh). *Biochemical Pharmacology*, 43(11), 2359–2368. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90314-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90314-9)
- Brahim, M. A. S., Fadli, M., Hassani, L., Boualy, B., Markouk, M., Bekkouche, K., Abbad, A., Ali, M. A., & Larhsini, M. (2015). *Chenopodium ambrosioides* var. *ambrosioides* used in Moroccan traditional medicine can enhance the antimicrobial activity of conventional antibiotics. *Industrial Crops and Products*, 71, 37–43.
- Büyüktuncel, E. (2012). Gelişmiş ekstraksiyon teknikleri I. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(2), 209–242.
- C. A. Raymond, N. W. Davies, and T. Larkman, "GC-MS method validation and levels of methyl eugenol in a diverserange of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oils," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 409, pp. 1–9, (2017).
- Cadéac, M., & Meunier, A. (1889). Nouvelle note sur l'étude physiologique de la liqueur d'absinthe. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 41, 633–638.



- Carabias-Martinez, R., Rodriguez-Gonzalo, E., Revilla-Ruiz, P., & Hernandez-Mendez, J. (2005). Pressurized liquid extraction in the analysis of food and biological samples. *Journal of Chromatography A*, 1089, 1–17.
- Ceylan, A. (1987). *Tıbbi Bitkiler II (Uçucu Yağ İçerenler)*. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları No: 481, İzmir.
- Chávez-González, M. L., Rodríguez-Herrera, R., & Aguilar, C. N. (2016). Essential Oils: A Natural Alternative to Combat Antibiotics Resistance. In *Antibiotic Resistance* (pp. 227–237). Academic Press.
- Chelliah, D. A. (2008). Biological activity prediction of an ethnomedicinal plant *Cinnamomum camphora* through bioinformatics. *Ethnobotanical Leaflets*, 12, 181–190.
- Chen, C. L., Chi, C. W., Chang, K. W., & Liu, T. Y. (1999). Saffrole-like DNA adducts in oral tissue from oral cancer patients with a betel quid chewing history. *Carcinogenesis*, 20, 2331–2334.
- Chung, Y. T., Chen, C. L., Wu, C. C., Chan, S. A., Chi, C. W., & Liu, T. Y. (2008). Saffrole-DNA adduct in hepatocellular carcinoma associated with betel quid chewing. *Toxicology Letters*, 183, 21–27.
- Coelho, J. P., Cristino, A. F., Matos, P. G., Rauter, A. P., Nobre, B. P., Mendes, R. L., Barroso, C. G., Mainar, A., Urieta, C. S., Fareleira, J. M. N. A., Sovová, H., & Palavra, A. F. (2012). Extraction of volatile oil from aromatic plants with supercritical carbon dioxide: Experiments and modeling. *Molecules*, 17(9), 10550–10573.
- Committee S. Opinion of the Scientific Committee on Food on Thujone. (2003);(December 2002).
- De Martino, L., De Feo, V., Nazzaro, F., & diğerleri. (2009). Chemical composition and in vitro antimicrobial and mutagenic activities of seven *Lamiaceae* essential oils. *Molecules*, 14, 4213–4230.
- Dhakad, A. K., Pandey, V. V., Beg, S., Rawat, J. M., & Singh, A. (2018). Biological, medicinal and toxicological significance of *Eucalyptus* leaf essential oil: A review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(3), 833–848. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8600>
- Dupuy, N., Molinet, J., Mehl, F., Nanlohy, F., Le Dréau, Y., & Kister, J. (2013). Chemometric analysis of mid infrared and gas chromatography data of Indonesian nutmeg essential oils. *Industrial Crops and Products*, 43, 596–601.
- Flaman, Z., Pellechia-Clarke, S., Bailey, B., McGuigan, M., & Matlow, A. (2001). Unintentional exposure of young children to camphor. *Canadian Medical Association Journal*, 165(10), 1357–1358.
- Francis, A. P., Devasena, T., & diğerleri. (2019). Neuroprotective effects of myristicin and related phytochemicals: Current evidence and future perspectives. *Journal of Ethnopharmacology*, 241, 111979.
- Gamal Mohamed, A. M., Omran, A. A., Mansour, E. S., & diğerleri. (2007). Chemical composition and biological activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 10, 1–8.
- Gupta, A., Nigam, D., Gupta, D., Shukla, Y., & diğerleri. (2002). Antimicrobial efficacy of α -terpinene and related monoterpenes. *Fitoterapia*, 73, 54–61.
- Güneş, H. (2022). *Nörotoksikite ve Sinir Sistemi Üzerine Etkileri*. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.
- György, Z., Gáspár, K., & diğerleri. (2020). Essential oils: History, chemistry and therapeutic applications. *Molecules*, 25, 5281.
- Halcón, L. (2014). Aromatherapy: Therapeutic applications of essential oils. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 2(1), 12–18.
- Hallstrom, H., & Thuvander, A. (1997). Toxicological evaluation of myristicin and nutmeg poisoning. *Food and Chemical Toxicology*, 35, 563–567.
- Hammer, K. A., Carson, C. F., & Riley, T. V. (2015). Antimicrobial activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its therapeutic potential. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2), 343–364.
- Homeyer, N., Horn, A. H. C., Lanig, H., & Sticht, H. (2015). Molecular basis of terpinen interactions with biological targets. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55, 1975–1984.
- Hwang, D. F., Lai, Y. S., & Chiang, M. T. (1992). Toxic effects of camphor in experimental animals. *Food and Chemical Toxicology*, 30, 939–943.
- Kamdern, D. P., & Gage, D. A. (1995). Chemical composition of essential oil from the leaves of *Thuja occidentalis* L. *Journal of Essential Oil Research*, 7(4), 427–432.
- Kaya, D., Ergönül, P. G., & diğerleri. (2015). Uçucu yağların elde edilme yöntemleri ve kullanım alanları. *Gıda*, 40(5), 303–310.
- Kılıç, A. (2008). Uçucu yağ elde etme yöntemleri. *Bartın Orman Fakültesi Dergisi*, 10(13), 37–45.
- Lachenmeier, D. W., & Uebelacker, M. (2010). Risk assessment of thujone in foods and medicines containing sage and wormwood – Evidence for a need of regulatory changes? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58(3), 437–443. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.08.012>
- Lavilla, I., & Bendicho, C. (2017). Fundamentals of ultrasound-assisted extraction. In *Water Extraction of Bioactive Compounds: From Plants to Drug Development* (pp. 291–316). Elsevier.
- Linsens, H. F., & Jackson, J. F. (1997). *Modern Methods of Plant Analysis, Vol. 12: Essential Oils and Waxes*. Springer.
- Millet, Y., Jouglard, J., Steinmetz, M. D., Tognetti, P., Joanny, P., & Arditti, J. (1981). Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study. *Clinical Toxicology*, 18(12), 1485–1498.
- Nemeth, E., & Nguyen, H. T. (2020). Thujone, a widely debated volatile compound: What do we know about it? *Phytochemistry Reviews*, 19, 405–423.
- Nurzynska-Wierdak, R., Salata, A., & Kniaziewicz, M. (2022). *Tanacetum vulgare* L.: A wild-growing aromatic medicinal plant with highly variable essential oil composition. *Agronomy*, 12(2), 277.
- Oldfield, E., & Lin, F. Y. (2012). Terpene biosynthesis: Modularity rules. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(5), 1124–1137.
- Opiyo, S. A. (2022). Phytochemical constituents and biological properties of *Cinnamomum camphora*: A review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 16(4), 119–130.
- Park, T. J., Seo, H. K., Kang, B. J., & Kim, K. T. (2001). Noncompetitive inhibition by camphor of nicotinic acetylcholine receptors. *Biochemical Pharmacology*, 61(7), 787–793.
- Patocka, J., & Plucar, B. (2003). Pharmacology and toxicology of absinth. *Journal of Applied Biomedicine*, 1, 199–205.





- Pelkonen, O., Abass, K., & Wiesner, J. (2013). Thujone and thujone-containing herbal medicinal and botanical products: Toxicological assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 65(1), 100–107.
- Perveen, S., & Al-Taweel, A. (Eds.). (2018). *Terpenes and Terpenoids*. IntechOpen.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26.
- Posadzki, P., Alotaibi, A., & Ernst, E. (2012). Adverse effects of aromatherapy: A systematic review of case reports and case series. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 24(3), 147–161.
- Rather, M. A., Dar, B. A., Shah, W. A., Prabhakar, A., Bindu, K., Banday, J. A., & Qurishi, M. A. (2017). Comprehensive GC–FID, GC–MS and FT-IR spectroscopic analysis of the volatile aroma constituents of *Artemisia indica* and *Artemisia vestita* essential oils. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S3798–S3803.
- Salzer, U. J. (1977). The analysis of essential oils and extracts (oleoresins) from seasonings—A critical review. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 9, 345–373.
- Salvatori, E. S., Morgan, L. V., Ferrarini, S., et al. (2023). Anti-inflammatory and antimicrobial effects of *Eucalyptus* spp. essential oils: A potential valuable use for an industry byproduct. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2023, 2582698. <https://doi.org/10.1155/2023/2582698>
- Santos, C. D., & Cabot, J. C. (2015). Persistent effects after camphor ingestion: A case report and literature review. *Journal of Emergency Medicine*, 48, 298–304.
- Schütte, H. R. (1984). Secondary plant substances. Monoterpenes. *Progress in Botany*, 46, 119–139.
- Shin, K. H., Kim, O. N., & Woo, W. S. (1988). Isolation of hepatic drug metabolism inhibitors from the seeds of *Myristica fragrans*. *Archives of Pharmacol Research*, 11, 240–243.
- Spencer, P. S., & Lein, P. J. (2024). *Neurotoxicity*.
- Stein, U., Greyer, H., & Hentschel, H. (2001). Nutmeg (*Myristicin*) poisoning—Report on a fatal case and a series of cases recorded by a poison information centre. *Forensic Science International*, 118, 87–90.
- Steinmetz, M., Vial, M., & Millet, Y. (1987). Actions de l'huile essentielle de romarin et de certains de ses constituants (eucalyptol et camphre) sur le cortex cérébral de rat *in vitro*. *Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale*, 7, 259–271.
- Tibballs, J. (1995). Clinical effects and management of eucalyptus oil ingestion in infants and young children. *Medical Journal of Australia*, 163, 177–180.
- Tiwari, B. K., Brunton, N. P., & Brennan, C. S. (Eds.). (2013). *Handbook of Plant Food Phytochemicals: Sources, Stability and Extraction* (1st ed.). Wiley-Blackwell Publishing.
- Toroğlu, S., & Çenet, M. (2006). Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metotlar. *KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2), 12–19.
- United States Department of Agriculture (USDA). (2013). *Cinnamomum camphora* (L.) J. Presl (Camphor Tree). Erişim tarihi: 21 Nisan 2013, <http://plants.usda.gov/java/profile?symbol=CICA>.
- Van Wyk, B. E., van Oudtshoorn, B., & Gericke, N. (2009). *Medicinal Plants of South Africa* (2nd ed.). Briza Publications, Pretoria, South Africa.
- Wang, C.K., Hwang, L.S., (1993). Phenolic compounds of betel quid chewing juice. *Food Sci.* 20, 458–471.
- Wojtunik, K. A., Ciesla, L. M., & Waksmundzka-Hajnos, M. (2014). Model studies on the antioxidant activity of common terpenoid constituents of essential oils by means of the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, 9088–9094.
- Wojtunik-Kulesza, K. A., Targowska-Duda, K., Klimek, K., Ginalska, G., Jóźwiak, K., Waksmundzka-Hajnos, M., & Cieśła, Ł. (2017). Volatile terpenoids as potential drug leads in Alzheimer's disease. *Open Chemistry*, 15, 332–343.
- Xavier, J. K. A. M., Alves, N. S. F., Setzer, W. N., & da Silva, J. K. R. (2020). Chemical diversity and biological activities of essential oils from *Licaria*, *Nectandra* and *Ocotea* species (*Lauraceae*) with occurrence in Brazilian biomes. *Biomolecules*, 10(6), 869.
- Zeybek, U., & Zeybek, N. (2002). *Farmasötik Botanik [Kapalı Tohumlu Bitkiler (Angiospermae) Sistematigi ve Önemli Maddeleri]*. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 3, Bornova, İzmir.
- Zhang, X., Guo, Y., Guo, L., Jiang, H., & Ji, Q. (2018). In vitro evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of *Melaleuca alternifolia* essential oil. *BioMed Research International*, 2018(1), 2396109.
- Zielińska-Błajet, M., & Feder-Kubis, J. (2020). Monoterpenes and Their Derivatives—Recent Development in Biological and Medical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7078. <https://doi.org/10.3390/ijms21197078>.

