



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**CEVİZ (*JUGLANS REGIA* L.) YAPRAK VE KABUK SULU
EKSTRAKTI İLE HAZIRLANAN BİTKİSEL KREMİN
ANTİMİKROBİYAL ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Müjgan ARSLAN

Danışman: Prof. Dr. Adem ÖNAL

TOKAT- 2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Adem ÖNAL danışmanlığında hazırlamış olduğum “Ceviz (*Juglans regia* L.) Yaprak ve Kabuk Sulu Ekstraktı İle Hazırlanan Bitkisel Kremin Antimikrobiyal Etkinliğinin İncelenmesi” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

.../.../2025

Müjgan ARSLAN

JÜRİ KABUL VE ONAY

Müjgan ARSLAN tarafından hazırlanan “Ceviz (*Juglans regia* L) Yaprak ve Kabuk Sulu Ekstraktı İle Hazırlanan Bitkisel Kremin Antimikrobiyal Etkinliğinin İncelenmesi” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 02/09/2025 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi Tezli Yüksek Lisans Programı olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Ünvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Üye (Başkan): Prof. Dr. Adem ÖNAL

Üye : Prof. Dr. Ferda ESER

Üye : Doç. Dr. Oğuz ÖZBEK

ONAY

..... / /

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam süresince bilgi, birikim ve desteğiyle yanımda olan, akademik rehberliği ve yönlendirmeleriyle çalışmama büyük katkı sağlayan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Adem ÖNAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mikrobiyolojik analizlerin gerçekleştirilmesinde sağladığı imkanlar ve desteği için Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Bilge Hilal ÇADIRCI'ya teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışmam süresince doğrudan ya da dolaylı olarak katkı sağlayan tüm akademik ve idari personele, laboratuvar sorumlularına ve birlikte çalıştığım arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

İTHAF

*Bu tezimi , varlığıyla bana güç veren, sevgisi ve dualarıyla yolumu aydınlatan canım
anneme,*

*Hayat yolculuğumun en büyük destekçisi, sabrıyla ve anlayışıyla her zaman yanımda
olan değerli eşime,*

*Varlıklarıyla bana, yaşama sevinci veren, geleceğe olan inancımın kaynağı sevgili
çocuklarıma ,*

*Ve her zaman yanımda olduklarını hissettiren kıymetli kardeşlerime
İthaf ediyorum.*

ÖZET

CEVİZ (*JUGLANS REGIA* L.) YAPRAK VE KABUK SULU EKSTRAKTI İLE HAZIRLANAN BİTKİSEL KREMİN ANTİMİKROBİYAL ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Arslan, Müjgan
Yüksek Lisans, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adem Önal
Eylül 2025, xi + 47 sayfa

Bu çalışmada geleneksel halk tıbbında tedavi amaçlı kullanılan Ceviz (*Juglans regia* L.) kabuk ve yapraklarından elde ettiğimiz sulu ekstraktını farklı oranlarda ve formülasyonda kullanarak geliştirdiğimiz kremlerin antimikrobiyal özellikleri araştırıldı. Ekstraktların antimikrobiyal aktivitesi *Candida* türleri (*candida albicans*, *candida utilis*), Gram pozitif bakterilere (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) karşı disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı ve minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri belirlendi. Sulu ekstreden elde edilen kremlerin değişik oranlarda tüm mikroorganizmalar üzerinde aktif olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Ceviz, Geleneksel Tedavi, Tıbbi Bitki, Antifungal Krem

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A HERBAL CREAM PREPARED WITH AQUEOUS EXTRACTS OF WALNUT (*JUGLANS REGIA* L.) LEAVES AND SHELLS

Arslan, Müjgan

Master's Thesis, Department of Chemistry

Thesis Advisor: Prof. Dr. Adem Önal

September 2025, xi+ 47 pages

In this study, the antimicrobial properties of herbal creams formulated with different ratios and compositions of aqueous extracts obtained from the leaves and shells of walnut (*Juglans regia* L.), traditionally used in folk medicine, were investigated. The antimicrobial activity of the extracts was evaluated against *Candida* species (*Candida albicans*, *Candida utilis*) and Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) using the disk diffusion method, and minimum inhibitory concentration (MIC) values were determined. It was observed that the creams prepared with aqueous extracts exhibited antimicrobial activity against all tested microorganisms at various concentrations.

Keywords: Walnut, Traditional Medicine, Medicinal Plant, Antifungal Cream

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İTHAF.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. CEVİZ.....	6
2.1. Tokat İlinde Ceviz Yetiştiriciliği: Gelişim Süreci ve Gelecek Perspektifi	12
2.2. Tokat Cevizle Kalkınıyor Projesi ve Uygulama Süreci	12
2.3. Ceviz Üretiminde Verimliliğin Artırılması ve Sürdürülebilir Uygulamalar.....	13
2.4. Tokat'taki Ceviz Üretimi ve Ekonomiye Katkıları	13
2.5. Gelecek Perspektifi ve Stratejiler.....	14
3. FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PERSPEKTİFİNDEN TOPIKAL DOZAJ FORMLARI.....	15
3.1. Kremler	16
3.1.1. Krem Formülasyonlarının Yapısı ve Fiziksel Özellikleri	16
3.1.2. Su İçinde Yağ Emülsiyonları	16
3.1.3. Geliştirilmesi ve Üretimi.....	18
3.1.4. Farmasötik ve Kozmetik Amaçlı Krem Kullanım Alanları	19
3.1.5. Kremlerin Farmasötik Teknolojideki Önemi ve Sınırlamaları	19
3.1.6. Krem Formülasyonlarının Geliştirilme Süreci- Bilimsel ve Teknolojik Aşamalar	21
3.1.7. Ekonomik Değer ve Pazar Büyüklüğü.....	23
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	25
4.1. Materyaller	25
4.2. Yöntem.....	26

4.2.1.Bitkisel Ekstraktların Hazırlanması.....	26
4.2.2.Antimikrobiyal Aktivite Testi (Agar SpotYöntemi)	27
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	30
5.1. Bulgular.....	30
5.1.1. C. albicans’e Etkisi.....	31
5.1.2. S.aureus’a Etkisi	31
5.1.3. C.utilis ‘e Etkisi	32
5.1.4. S. ogenes’e Etkisi	32
5.1.5. Kontrol grubu (cold cream)	33
5.2. Tartışma.....	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	40
6.1. Sonuç.....	40
6.2. Öneriler	41
6.2.1. Genel Öneriler.....	41
6.2 . Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler.....	42
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	47

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3. 1. Karşılaştırmalı özellikler (Eccleston, 2013)	18
Tablo 5. 1. Topikal kremlerin bakteriyel büyüme üzerindeki engelleyici etkisine ait zon çapları (mm).....	30
Tablo 5. 2. Topikal krem formülasyonlarının antimikrobiyal etkileri	39



ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2. 1 Ceviz (<i>Juglans regia</i> L.).....	6
Şekil 2. 2 Türkiye Ceviz Üretim Haritası	8
Şekil 4. 1. Ceviz yaprağı/kabuğundan krem hazırlama basamakları	29
Şekil 4. 2. Hazırlanan topikal kremler	29
Şekil 5. 1. Topikal krem uygulaması sonrası MHA besiyerinde oluşan inhibisyon zonları	38



SİMGE VE KISALTMALAR

Simge

%

Açıklama

Yüzde

Kısaltma

API

Etkin Farmasötik Madde (Active Pharmaceutical

Ingredient); İlacın Etki Gösteren Kimyasal Bileşeni

BHT

Bütillenmiş Hidroksitoluen (Butylated HydroxyToluene)

Antioksidan Olarak Kullanılan Bir Katkı Maddesidir

Dr.

Doktor

g.

Gram

GCP

İyi Klinik Uygulamalar (Good Clinical Practice); Klinik

Araştırmalarda Etik ve Bilimsel Standartları Belirleyen

Uluslararası Kılavuz

HDL

Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High-Density

Lipoprotein) ‘ ‘ İyi Kolesterol ‘ ‘ Olarak Bilinir

L. Carl von Linne (Linnaeus)

Türü Bilimsel Olarak İlk Tanımlayan Botaniğin

Kurucusu

LDL

Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low-Density

Lipoprotein) ‘ ‘ Kötü Kolesterol ‘ ‘ Olarak Bilinir

Log P

Oktanöl-Su Dağılım Katsayısı Logaritması; Bir Maddenin

Lipofilikliğini (Yağda Çözünürlüğünü) Gösterir

MDR

Multipl İlaç Direnci

MHA

Mueller-Hinton Agar ; Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde

Kullanılan Katı Mikrobiyolojik Besiyeri

MHB

Mueller-Hinton Broth, Mikrobiyolojik Testlerde

Kullanılan Sıvı Besiyeri

Kısaltma	Açıklama
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
mL	Mililitre
μ L	mikrolitre
O/W	Su İçinde Yağ Emülsiyonu
pH	Bir Çözeltinin Asidik ya da Bazik Karakterini Gösteren Ölçü Birimi; Hidrojen İyonu Konsantrasyonunun Negatif Logaritmasıdır
Prof.	Profesör
Sp. Species (latince)	Bir Cinse Ait Tel Bir Türü Belirtir
spp.	Species Pluralis (latince); Bir Cinse Ait Birden Fazla Türü Belirtmek İçin Kullanılır
TOGÜ	Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi
USD	Amerika Birleşik Devletleri Doları
USP 51	Amerikan Farmakopesi (USP) Tarafından Tanımlanan, Antimikrobiyal Koruyucu Etkinlik Testi Standardı
W/O	Yağ İçinse Su Emülsiyonu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

1. GİRİŞ

Hastalıkların tedavisinde bitkisel drogların kullanılması insanoğlu ile yaşıttır. İlk insandan bu tarafa kişiler hastalandıkça çözümü doğada aramış ve çaresini de bulmuştur.

1957'de Kuzey Irak'taki Şanidar Mağarası'nda bir şamana ait olduğu düşünülen mezar bulunmuştur. Gerçekleştirilen kazıda kanarya otu, peygamber çiçeği, ebegümeci, deniz üzümü , ebe gümeci ve gül hatmi çiçekleri bulunmuştur. Bu bitkiler, hem tedavi amacıyla hem de insanların ölüm sonrası hayata yeniden döneceği düşüncesiyle kullanılmış olabilir. Mezarda yer alan bu bitkilerin, tıbbi ve yenilebilir bitkiler olarak ayrılmaya başlandığının bir göstergesi olduğu öne sürülmektedir. 60 bin yıl öncesine ait olduğu düşünülen mezarda bulunan bitkilerin, bugün de tıbbi bitki olarak önemini koruyor olması dikkat çekicidir (Kendir & Güvenç, 2010).

İnsan ve bitki arasındaki bu uzun süreli ilişki, önemi dünya çapında kabul edilen ve ciddi araştırmaların yapıldığı bir bilim dalı olan etnobotaniğin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Etnobotanik, bitkilerin halklar tarafından nasıl kullanıldığını, bunların kültürel ve sağlık üzerindeki etkilerini inceleyen bir bilim dalıdır. Etnobotanik çalışmalar, bitkilerin geleneksel kullanımını bilimsel açıdan değerlendirirken, deneme-yanılma yoluyla edinilen ve nesilden nesile aktarılan çok değerli veriler sunmaktadır.

Etnobotanik terimi ilk kez 1895 yılında bir biyoloji profesörü olan John W. Harshberger tarafından kullanılmış ve basitçe "bitkilerin yerli halklar tarafından kullanılması" olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, bu konuyla ilgili bilinen ilk yayın, Harshberger'in "Etnobotaniğin Hedefleri" adlı çalışmasıdır ve burada "etnobotanik" terimi ilk kez ortaya çıkmıştır (Heinrich ve ark., 2004).

Türkiye'deki etnobotanik çalışmalara bakıldığında Prof. Dr. Turhan Baytop'un (1984) "Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi" kitabı etnobotanik tarih açısından temel eserlerden biri olarak kabul edilmektedir. Daha sonra da "Türkçe Bitki Adları Sözlüğü" adlı kitabı yayınlanmıştır (Baytop, 1994). Ülkemizde etnobotanik çalışmalar 1990 yılından sonra hız kazanmış, bilimsel çalışmaların sayısı artmıştır.

Zengin bir kültürel mirasa sahip olan ülkemiz, etnobotanik açısından da çok geniş bir bilgi hazinesine sahiptir. Türkiye florasında 12.000 civarında bitki türü bulunmakta olup, bunlardan 3.700'ü endemiktir. Buna rağmen zengin bitki kültürüne oranla etnobotanik çalışmalar açısından Türkiye hala yolun başındadır (Karık & Tunçtürk, 2019).

Kırsaldan kente göç, sanayileşme ve teknolojik gelişmeler, geleneksel bilgilerin nesiller arası aktarımını zorlaştırmış ve bu değerli bilgi birikiminin kaybolma riskini doğurmuştur.

Deneme yanılma yoluyla, yaşam alanlarındaki bitkilerin iyileştirici özelliklerini inceleyen ve bunları binlerce yıldır, yeni nesillere aktaran, bu coğrafyadaki insanların kadim bilgileri yazıya dökülmeli ve bilimsel çalışmalarla sistematize edilerek kayıt altına alınmalıdır (Alpınar, 2010).

Modern tıp, ilaç ve kimya endüstrisinin büyük ilerlemelerine rağmen, bitkisel tedavi ve alternatif tıp yöntemleri hâlâ geçerliliğini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), özellikle gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %80'inin, birincil sağlık ihtiyaçlarını karşılamak için bitkisel kaynaklı geleneksel ilaçlara başvurduğunu belirtmiştir. Ayrıca, günümüzde kullanılan ilaç etken maddelerinin %25'i bitkilerden elde edilmektedir. Yine sentetik olarak üretilen ilaçların bir çoğunun etken maddelerinin, bitkilerin aktif kısmının kimyasal olarak yapı benzerleri olduğu bilinmektedir (Sekar & Kandavel, 2010).

Son yıllarda, bitkisel tedaviye olan ilgi dünya çapında hızla artmaktadır. 2023 yılında yapılan bir rapora göre, küresel bitkisel ilaç pazarı 70.57 milyar ABD doları büyüklüğüne ulaşmış ve yıllık %10-15 oranında bir büyüme göstermektedir. Bu pazarın, 2030 yılına kadar 328.72 milyar ABD doları seviyesine ulaşması beklenmektedir (Grand View Research, 2023).

Bitkisel tedavi yöntemlerinin artan popülaritesinin başlıca sebepleri arasında bu ürünlerin genellikle toksik olmamaları, yan etkilerinin az olması ve fiyat açısından daha erişilebilir olmaları yer almaktadır (Boztaş ve ark., 2021).

Antibiyotikler, antiviraller ve antifungal ajanlar, çeşitli patojenik mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, bu ilaçlara karşı mikroorganizmaların geliştirdiği direnç, tedavi süreçlerini giderek daha karmaşık hale getirmektedir. Dirençli bakteriler ve virüsler, enfeksiyonların kontrol altına alınmasını zorlaştırmakta ve tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır.

Bu durum enfeksiyonların tedavisinde yeni tedavi yöntemlerine olan ihtiyacı artırmaktadır. WHO (2020), antibiyotik direncinin bir küresel sağlık tehdidi haline geldiğini ve bu sorunun çözülmesinde alternatif tedavi yöntemlerine yönelik araştırmaların kritik öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır.

Bu bağlamda, sentetik ilaçlara karşı doğal tedavi seçenekleri, özellikle bitkisel kaynaklı bileşikler, son yıllarda daha fazla ilgi görmektedir. Dünya çapında geleneksel tedavi yöntemlerine olan ilgi giderek artmakta, bitkisel tedavi yaklaşımları ve bu yaklaşımların etkinlikleri daha yakından incelenmektedir.

Öne çıkan örneklerden biri *Allium sativum* (sarımsak) olup, içerdiği allicin bileşiği sayesinde bakteriyel hücre zarlarını hedef alarak bakterilerin çoğalmasını engellemektedir. Yapılan araştırmalar, sarımsağın antibiyotiklere karşı dirençli bakterilere karşı bile inhibe edici etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Rathod ve ark., 2015).

Bir diğer örnek ise *Curcuma longa* (zerdeçal) olup, bu bitkiden elde edilen curcumin bileşiği, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde potansiyel bir tedavi alternatifi olarak araştırılmaktadır. Çalışmalar, zerdeçalın antibiyotik etkisini artırabileceğini ve mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarını bozabileceğini göstermektedir (Soomro ve ark., 2018).

Bazı bitkisel bileşikler, antibiyotiklerin etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir, bu da antibiyotik direncine karşı daha etkili bir tedavi sağlayabilir. Örneğin, sarımsak ve *Zingiber officinale* (zencefil) bileşenlerinin sinerjistik etkileri, bazı antibiyotiklerin etkinliğini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, bu bitkilerin antibiyotiklerle kombinlendiğinde dirençli bakterilere karşı daha güçlü bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ali ve ark., 2014).

Birçok bakteri, antibiyotiklere karşı direnç geliştirdiğinde biofilm adı verilen koruyucu bir yapı oluşturur. Bu yapı, bakterilerin antibiyotiklere karşı korunmasını sağlar. Ancak bazı bitkisel bileşikler, biofilm üretimini inhibe ederek antibiyotiklerin etkinliğini artırabilir. *Camellia sinensis* (yeşil çay) polifenollerinin, bakteriyel biofilm üretimini inhibe ettiği ve antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin biofilm oluşturmalarını engellediği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2019).

Bitkisel tedaviler, antibiyotik direncinin gelişmesini engelleme potansiyeline de sahiptir. Özellikle bazı bitkisel bileşikler, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç kazanmasını zorlaştırabilir. *Hypericum perforatum* (kantaron), antibiyotiklere karşı direnç geliştiren bakterilerin genetik materyalini etkileyerek, bu direnç gelişimini engelleyebilir (Müller ve Faure, 2015).

Bazı bitkisel bileşiklerin, birden fazla antibiyotiğe karşı direnç gösteren bakteriler üzerinde etkili olabileceği araştırılmaktadır. Özellikle hastanelerde yaygın olan ve tedavisi güç olan multipl ilaç direnci (MDR) gösteren bakterilere karşı *Nigella sativa* (çörek otu) yağı, etkili bir tedavi alternatifi sunmaktadır. Çörek otu yağının içerdiği timokinon bileşiği, MDR bakterilerinin çoğalmasını engellemektedir (Bishayee ve ark., 2016).

Özellikle, bitkilerde bulunan flavonoidler, alkaloidler, terpenler ve diğer biyolojik aktif bileşiklerin mikroorganizmaların büyümesini inhibe etme ve patojenlerin gelişimini engelleme potansiyeli, modern tıbbın alternatif tedavi stratejilerinde önemli bir yer tutmaktadır (Chaudhary ve ark., 2021).

Bitkisel kaynaklı bileşiklerin, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara karşı etkinlik gösterebileceği yönünde yapılan çalışmalar giderek artmaktadır (Bhat & Kaur, 2020).

Ancak, bu bitkisel bileşiklerin klinik kullanıma uygun hale gelmesi için daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. O nedenle de dünyanın her tarafında geleneksel tedavi yöntemleri yeniden ve daha yakından araştırılmakta bitkilerin yaprak, kök, gövde, çiçek ve meyveleri değişik açılardan incelenmektedir (Tomaino ve ark., 2005).

Sonuç olarak bitkisel tedaviler, antibiyotik direncine karşı önemli bir yardımcı potansiyele sahiptir. Doğal bileşiklerin antibakteriyel özellikleri, antibiyotiklerin

etkinliğini artırma ve direnç gelişimini engelleme gibi çeşitli mekanizmalarla antibiyotik direncinin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Ancak, bu tedavilerin klinik kullanımına yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Dünya Sağlık rgt'nün antibiyotik direncine karşı başlattığı küresel mücadelede, bitkisel tedaviler potansiyel olarak önemli bir rol oynayabilir.



2. CEVİZ

Ceviz (*Juglans spp.*), son yıllarda tıbbi ve besin değeri açısından giderek daha fazla araştırılmaktadır. Ceviz içi, omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar ve mineraller açısından zengin olup, kalp sağlığı, beyin fonksiyonları ve sindirim sistemi üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bunun yanında, ceviz yaprağı ve kabukları da geleneksel tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Türkiye’de ceviz üretimi, yıllık olarak yaklaşık 80.000 ton civarındadır ve bu ürün, özellikle iç piyasa için önemli bir gıda maddesi olmanın yanı sıra, dünya çapında önemli bir ihracat kalemi olarak değerlendirilmektedir (Karık & Tunçtürk, 2019).

Ancak Türkiye, cevizin potansiyelinden tam anlamıyla yararlanabilmiş değildir. Ceviz ticaretinin büyük bir kısmı ham ürün olarak gerçekleştirilmekte ve katma değerli işleme faaliyetleri sınırlıdır. Bu durum, sektörde daha fazla değer yaratılmasının önünde bir engel teşkil etmektedir (Pakdemirli, 2020). Cevizin, tıbbi ve gıda sektöründeki artan talepler doğrultusunda daha fazla işlenmesi, ekonomik katkı sağlamak için önemli bir fırsat sunmaktadır. Bu çalışmada Ceviz (*Juglans spp.*), yaprak ve kabuğunun sulu ekstresi ile hazırlanan kremin antimikrobiyal etkinliği incelenecek.

Ülkemizin hemen her bölgesinde yetiştirilen ceviz bitkisinin tarımsal atıkları olan yaprak ve kabuğunu tıbbi ürün haline getirerek, ekonomik bir değer olmasına katkı sağlamayı hedeflemekteyiz.



Şekil 2. 1 Ceviz (*Juglans regia* L.)

(Karademir, 2023)

Ceviz, *Juglans* cinsine ait bir ağaçtan gelen yemişlerdir. Güneydoğu Avrupa'dan Çin'e kadar Türkiye, İran, Irak, Hindistan'ı içine alan geniş Asya topraklarının doğal bir bitkisidir. Kuzey Afrika ve Amerika'da da kültür bitkisi olarak yetiştirilmektedir (Akça, 2012).

Ceviz (*Juglans regia* L.), botanik olarak *Dicotyledoneae* sınıfı, *Juglandales* takımı, *Juglandaceae* familyası ve *Juglans* cinsinde yer alır

Juglans cinsi içerisinde günümüzde kaliteli üstün özellikleri tespit edilmiş 25 ceviz türü bilinmektedir (Akça, 2012).

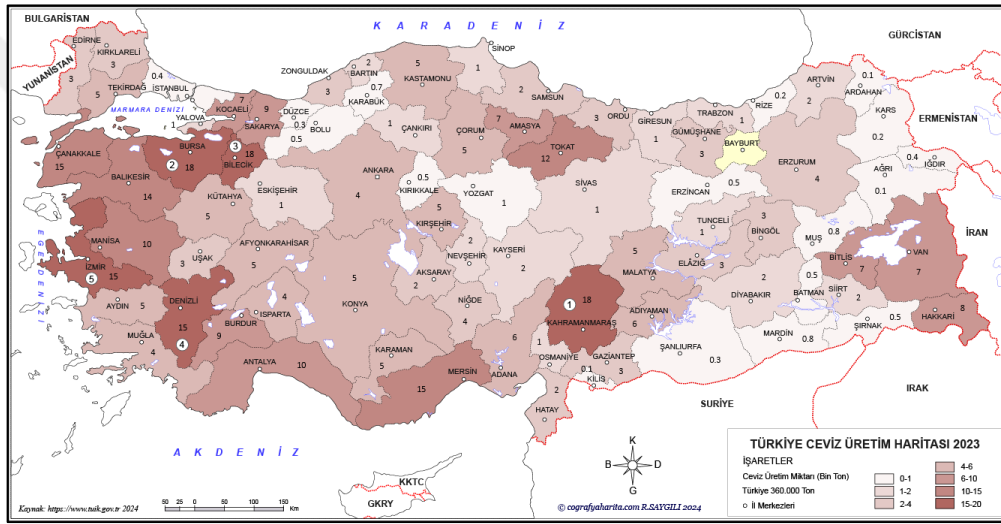
Bu türler içinde meyve kalitesi üstün olan ceviz denildiğinde ilk olarak, Anadolu cevizi, İran cevizi ve İngiliz cevizi olarak da tanımlanan *Juglans regia* L. akla gelmektedir. 20-30 metreye kadar boylanabilen, geniş ve düzgün gövdeli *Juglans regia* L. ağacının yaprakları, bileşik yaprak tipine sahip olup, genellikle 5-9 yaprakçıktan oluşur. Yapraklar uzun, ince ve kenarları dişlidir. Yaprakların üst yüzeyi parlak yeşil, alt yüzeyi ise daha soluk yeşil renkte ve aromatik kokuludur (Ercisli ve Esitken, 2004).

Çok eski ve köklü bir meyvecilik kültürüne sahip olan Anadolu coğrafyası, birçok meyve türünün olduğu gibi cevizin de anavatanları arasındadır. Arkeolojik araştırmalarda Anadolu'da yaşayan insanların en az 5000 yıldır cevizi tanıdıkları ve ürünlerinden yararlandıklarına dair izlere rastlanmıştır. Türkiye'deki ceviz araştırmaları incelendiğinde de Avrupa'ya cevizin Anadolu'dan gittiğini gösteren somut bulgular vardır. Ankara'nın Polatlı ilçesi yakınlarındaki Gordion'da gerçekleştirilen arkeolojik kazılar kapsamında, Kral Midas ile birlikte gömülen mobilyaların odun analizleri sonucunda, bu mobilyaların yapımında *Juglans regia* L. türünün kullanıldığı belirlenmiştir.

Roma dönemine ait cevizle ilgili kayıtlar, Tiberius dönemine kadar uzanmaktadır. Pompei harabelerinden elde edilen bozulmamış cevizler, bu dönemde cevizin önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Romalılar, cevizi mutfak kullanımının yanı sıra sağlık ve sihirsel amaçlarla da kullanmışlardır. Özellikle cevizin doğurganlık sağladığına inanmışlar ve Akdeniz bölgesinde evlilik törenlerinde seremoni olarak ceviz atma geleneği başlamıştır. Bugün bile İtalya'nın bazı bölgelerinde, cebinde üç odalı ceviz

taşıyan kişinin cadılardan ve yıldırımlardan korunduğuna inanılmaktadır. Antik çağda ve Orta Çağ'da ise ceviz, kellik tedavisinde, diş ağrılarında, kuduzda ve mantar hastalıklarında şifa amacıyla kullanılmıştır.

Türkiye'nin her bölgesinde ceviz ağaçları doğal olarak yetişmektedir ve bu durum, farklı yerel özelliklere sahip pek çok ceviz çeşidinin ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. Bu çeşitler, genellikle bulundukları yörelerin isimleriyle anılmaktadır. Şebin, Niksar, Kemah, Göynük, Adilcevaz, Bitlis, Hekimhan, Kahramanmaraş Bahri (Koz), Ermenek ve Kaman gibi örnekler, bu çeşitler arasında dikkat çekenlerdir (Akça, 2012)



Şekil 2. 2 Türkiye Ceviz Üretim Haritası
(Coğrafya Harita, 2023)

Ceviz (*Juglans regia*), besin değeri yüksek bir meyve olmasının yanı sıra, pek çok sanayide de önemli bir hammadde olarak kullanılmaktadır. Kuru meyve olarak yaygın bir şekilde tüketilen ceviz, sağlık üzerindeki faydaları ile dikkat çekmektedir. Bunun yanı sıra, ceviz bitkisinin diğer kısımları—özellikle ağaç kabuğu, meyve kabuğu, yeşil meyve kabuğu ve yaprakları—çeşitli endüstrilerde aktif bileşik kaynağı olarak yer almaktadır (Oliveira ve ark., 2008).

Yeşil ceviz kabukları, içerdiği fenolik bileşikler ve yüksek antioksidan kapasitesi ile kozmetik ve ilaç endüstrilerinde kullanılmaktadır. Bu bileşikler, cilt bakım ürünlerinde ve bazı tedavi edici ilaçlarda yer bulmaktadır (Oliveira ve ark., 2008). Ayrıca, ceviz

yaprakları ve kabukları, geleneksel halk hekimliğinde çeşitli sağlık sorunlarına karşı tedavi edici olarak kullanılmaktadır.

Ceviz, gıda ve içki endüstrisinde de yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ceviz liqueur'leri ve kokteylleri, içerdiği fenolik bileşiklerle sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratabilmektedir (Stampar ve ark., 2006).

Bunun yanı sıra, ceviz antimikrobiyal özelliklere de sahiptir. Mehrabian ve ark. (2000) tarafından yapılan bir çalışmada, *Juglans regia*'nın bazı havada bulunan mikroorganizmalar üzerinde inhibe edici etkiler gösterdiği bulunmuştur. Bu, cevizin doğal bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılmasını destekleyen önemli bir bulgudur.

Ceviz aynı zamanda boya sanayisinde de kullanılmaktadır. Ceviz kabukları ve meyve kabukları, doğal boyar maddeler olarak tekstil ve halı sanayisinde tercih edilmektedir. Bu kullanım, çevre dostu alternatiflere olan talebin arttığı günümüzde büyük bir önem taşımaktadır. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, ceviz kabuğunun özellikle tekstil endüstrisinde etkili bir boyar madde kaynağı olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Önal ve ark.2020) Cevizin bu yönü, sürdürülebilir üretim süreçlerinin desteklenmesine olanak tanımaktadır.

Önal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, doğal kaynaklardan elde edilen boyar maddelerin tekstil sektöründeki uygulamalarını kapsamlı bir şekilde ele almıştır. Bu araştırmalar, doğal kaynaklardan elde edilen boyaların, çevre dostu ve sürdürülebilir alternatifler olarak tekstil endüstrisine kazandırılabilceğini göstermektedir. Özellikle ceviz gibi bitkilerin kabukları, doğal renklerin elde edilmesinde ve bu renklerin tekstil malzemelerine uygulanmasında önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Ceviz kabuğunun tekstil boyama alanındaki kullanımı, sadece çevre dostu olma avantajına sahip değil, aynı zamanda bu boyaların yüksek stabiliteye sahip olduğu ve doğal görünüm sağladığı da belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar, ceviz kabuğundan elde edilen boyaların, tekstil malzemelerine uygulandığında dayanıklılık gösterdiğini ve solma karşısında dirençli olduğunu ortaya koymuştur. Önal (2020), ceviz kabuğu ekstraktlarının tekstil materyallerinde hem doğal renk verici olarak kullanılabileceğini, hem de yüksek kaliteli boyama sonuçları sunduğunu vurgulamaktadır.

Fenolik bileşiklerin tekstil boyama işlemlerindeki etkinliği, ceviz gibi bitkisel kaynaklardan elde edilen doğal boyaların, kimyasal boyalara karşı alternatif olma potansiyelini artırmaktadır. Bu tür doğal boyaların, çevre üzerindeki olumsuz etkilerin azaltılmasına ve daha sürdürülebilir üretim süreçlerine katkı sağladığı da bilimsel literatürde yer almaktadır. Ceviz kabuğunun ve diğer doğal boyar maddelerin kullanımı, tekstil endüstrisinde daha yeşil ve çevre dostu üretim yöntemlerine geçişi teşvik etmektedir.

Ayrıca, ceviz kabuğunun bileşiminde bulunan tanen ve flavonoidlerin, tekstil yüzeylerinde etkili bir şekilde renk vermekle kalmayıp, aynı zamanda antioksidan ve antibakteriyel özellikler sunduğu da yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Bu özellikler, ceviz boyalarının yalnızca estetik değil, fonksiyonel bir değer de taşıdığını göstermektedir.

Sonuç olarak, *Juglans regia*, besin kaynağı olmanın yanı sıra, kozmetik, ilaç, gıda, içki ve boya sanayileri gibi farklı sektörlerde de geniş bir kullanım alanına sahip bir bitkidir. Cevizin meyvesi ve bitkinin diğer kısımları, biyolojik aktiviteleri ile sanayiye önemli katkılar sağlamaktadır.

Ceviz (*Juglans regia* L.), içerdiği esansiyel yağ asitleri, tokoferoller ve diğer besin öğeleri açısından zengin bir meyvedir. Özellikle linoleik asit, oleik asit, linolenik asit, palmitik asit ve stearik asit gibi doymamış yağ asitleri, cevizin kalp-damar sağlığı üzerindeki koruyucu etkisini destekler. Bu yağ asitleri, LDL kolesterolü (kötü kolesterol) düşürürken, HDL kolesterolü (iyi kolesterol) yükselterek, kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır (Pereira ve ark., 2007).

Bunun yanı sıra, ceviz meyvesi, bitkisel proteinler, lifler, melatonin, bitkisel steroller, folat, tanin ve polifenoller gibi birçok bioaktif bileşen açısından da zengindir. Bu bileşikler, vücutta antioksidan etkiler göstererek hücre hasarını azaltır, bağışıklık sistemini güçlendirir ve yaşlanma karşıtı özelliklere sahip olabilir. Cevizin bu besleyici özellikleri, onu dengeli ve sağlıklı bir beslenme diyetinin önemli bir parçası haline getirmektedir (Pereira ve ark., 2008).

Pereira ve ark., (2007, 2008) yaptığı çalışmalar, cevizin farklı çeşitlerinin kimyasal bileşenlerini ve bioaktif özelliklerini detaylı bir şekilde incelemiş ve ceviz meyvesinin içerdiği yüksek orandaki polifenol ve tanen bileşenlerinin, vücutta antioksidan kapasiteyi artırarak, sağlıklı bir yaşam sürdürmeye katkı sağladığını göstermiştir. Ayrıca, cevizde bulunan melatonin ve bitkisel steroller, uyku düzenini iyileştirme ve hormonal dengeyi sağlama potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak, ceviz, hem besleyici hem de sağlığı destekleyici yönleriyle önemli bir gıda kaynağıdır. Özellikle kalp-damar sağlığı üzerindeki olumlu etkileri ve içerdiği bioaktif bileşenlerle, diyetlere dahil edilmesi gereken bir besin maddesidir.

Ceviz (*Juglans regia L.*) bitkisinin yeşil kabuğu ve yaprağı, geleneksel tıpta birçok faydalı özelliğiyle bilinmektedir. Halk arasında damar kuvvetlendirici, kanama durdurucu, antihelmintik, antidiyaretik, antifungal, hipoglisemik, hipotansif ve sedatif etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle kurutulmuş ceviz yaprağı, bazı Avrupa ve Asya ülkelerinde kırsal alanlarda çay olarak tüketilmekte ve bu şekilde halk sağlığına katkı sağlamaktadır (Alkhawajah, 1997; Pereira ve ark., 2007).

Yeşil kabuk ve yaprak aksamaları, zengin fenolik bileşikler ve flavonoidler içermektedir. Bu fitokimyasallar, oksidatif stresi azaltarak ve makromoleküler oksidasyonu engelleyerek, degeneratif hastalıklara karşı koruyucu bir etki sağlamaktadır. Ayrıca, serbest radikal giderici etkileri ile anti-kanserojenik özellikler sergileyerek, hücresel düzeyde koruma sunmaktadır (Pereira ve ark., 2008). Özellikle, ceviz yaprağında bol miktarda bulunan juglon (5-hidroksi-1,4-naftokinon) maddesi, güçlü antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Juglon, yeşil genç yapraklarda yoğun olarak bulunmaktadır ve bu bileşik, özellikle mikrobiyal patojenlere karşı etkilidir (Clark ve ark., 1990).

Farklı araştırmalar, ceviz ağaçlarının kabuğu, yaprağı, yeşil meyve kabuğu ve juglon maddesinin antimikrobiyal etkilerini ortaya koymuştur. Özellikle juglon ve ceviz yaprağının bileşenleri, bakteri, mantar ve bazı parazit türlerine karşı etkin bir koruma sağladığı gösterilmiştir (Amaral ve ark., 2004; Alkhawajah, 1997). Bu antimikrobiyal etkiler, cevizin geleneksel tıpta yalnızca bir bitkisel tedavi olarak değil, aynı zamanda

modern farmasötik ürünlerin gelişimine de katkı sağlayacak potansiyel bir kaynak olabileceğini göstermektedir.

Önal ve ark. (2018) tarafından ceviz yaprağı, portakal kabuğu ve dut kullanarak, ayak mantarı tedavisinde kullanılan bitkisel bir karışım elde edilmiş ve yapılan pilot çalışma ile etkinliği kanıtlanmıştır.

Piyasada çok sayıda mantar ilacı olmasına rağmen doğal, katkı maddesi içermeyen ve yan etkisiz bir ilaç bulunamaktadır. Bu alanda yapılacak çalışmalar ile hem tarımsal atıklar faydalı bir şekilde ekonomiye kazandırılmış olacak, hem de dirençli patojenlere karşı alternatif tedavi seçenekleri geliştirilmiş olacaktır.

2.1. Tokat İlinde Ceviz Yetiştiriciliği: Gelişim Süreci ve Gelecek Perspektifi

Tokat ili, Türkiye'nin Karadeniz Bölgesi'nde yer alan, zengin tarım potansiyeline sahip illerinden biridir. İl genelindeki tarım alanlarının yaklaşık %4'ü meyve ve bağ yetiştiriciliğine ayrılmakta olup, bu alandaki üretimin %14'ü ceviz üretimine tahsis edilmiştir (Tokat İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, 2020). Ceviz, Tokat ilinin meyve üretimi açısından önemli bir yer tutmakta ve iklimsel koşullarının uygunluğu sayesinde bu alanda ciddi bir üretim potansiyeli barındırmaktadır.

2.2. Tokat Cevizle Kalkınıyor Projesi ve Uygulama Süreci

Tokat ilindeki ceviz üretiminin geliştirilmesi amacıyla Doğu Karadeniz Bölge Kalkınma İdaresi Başkanlığı tarafından "Tokat Cevizle Kalkınıyor Projesi" başlatılmıştır. Bu proje 2018 yılında hazırlanmış olup, 2.030.000 TL bütçe ile 2019 yılında kabul edilerek uygulamaya konulmuştur. Proje çerçevesinde, 2019 yılında 244.590 adet ceviz fidanı yerel üreticilere dağıtılmıştır. Bu fidanların dikimiyle birlikte, Tokat ilindeki ceviz üretim alanı 19.490 dekar'dan 34.777 dekar'a çıkarılmıştır (Tokat İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, 2020). Bu artış, Tokat'ta ceviz yetiştiriciliği sektöründe önemli bir gelişim yaşandığını göstermektedir.

2.3. Ceviz Üretiminde Verimliliğin Artırılması ve Sürdürülebilir Uygulamalar

Tokat'ta ceviz yetiştiriciliği, yalnızca alan açısından değil, kalite bakımından da büyük bir gelişim göstermektedir. Verilen teşviklerle birlikte çiftçiler, üretim tekniklerini iyileştirme yoluna gitmiş ve modern tarım yöntemleri ile verimliliklerini artırmışlardır. Tokat'taki ceviz üretiminde, tarımsal atıkların değerlendirilmesi konusu da büyük önem taşımaktadır. Özellikle ceviz kabukları ve yaprakları gibi yan ürünler, biyolojik gübre, doğal ilaçlar ve enerji üretimi gibi birçok farklı alan için kullanılabilir (Bayraktar, 2019). Bu atıkların değerlendirilmesi, sürdürülebilir tarım uygulamaları açısından önemli bir yer tutmaktadır.

Ceviz kabukları, doğal temizlik malzemesi, biyolojik gübre veya enerji üretimi gibi alanlarda kullanılabilir. Bu uygulamalar, sadece çevreyi korumakla kalmaz, aynı zamanda üreticilere de ek gelir sağlar (Güler, 2021). Ceviz yapraklarının kullanımı, özellikle biyolojik ilaç üretiminde etkili bir kaynak olarak öne çıkmaktadır. Bu tür sürdürülebilir uygulamalar, Tokat'ta ceviz yetiştiriciliğinin daha verimli ve çevre dostu hale gelmesini sağlamaktadır.

2.4. Tokat'taki Ceviz Üretimi ve Ekonomiye Katkıları

Tokat ilinde ceviz yetiştiriciliği, hem yerel ekonomiye hem de istihdama büyük katkılar sağlamaktadır. Proje sayesinde ceviz üretiminin artırılması, yerel halkın gelirini önemli ölçüde yükseltmiştir (Karakaya & Doğan, 2020). Tokat'taki ceviz üreticileri, ürünlerini sadece yerel pazarlarda değil, aynı zamanda ulusal ve uluslararası pazarlarda da satmaktadırlar. Bu durum, Tokat'ı ceviz üretiminde önemli bir ticaret merkezi haline getirmiştir. Ayrıca, ceviz işleme, paketlenme ve ticaret gibi sektörlerde de yeni istihdam alanları açılmıştır.

Ceviz yetiştiriciliği, Tokat ilinin tarım sektörünü dönüştüren ve önemli bir ekonomik fırsat sunan bir alan olmuştur. Bu sektördeki büyüme, yalnızca tarımsal üretimi değil, aynı zamanda cevizle ilgili diğer endüstrileri de kapsamaktadır. Ceviz işleme tesisleri, paketlenme fabrikaları ve tüketici pazarları Tokat'ın ekonomik altyapısının güçlenmesine katkı sağlamaktadır (Tokat Ticaret ve Sanayi Odası, 2021).

2.5. Gelecek Perspektifi ve Stratejiler

Tokat ilinde ceviz yetiştiriciliği, gelecekte daha da gelişecektir. Ceviz üretiminin arttırılması sadece alan büyüklüğü ile sınırlı olmayıp, aynı zamanda yenilikçi pazarlama stratejileri ve katma değerli ürünlerin üretimi ile de desteklenecektir. Ceviz kabukları ve yapraklarının işlenerek katma değerli ürünlere dönüştürülmesi, Tokat'ın ceviz üretiminin daha sürdürülebilir ve çevre dostu hale gelmesini sağlayacaktır (Öztürk, 2021). Ayrıca, yeni pazarlara açılma ve ihracat kapasitesinin artırılması gibi stratejiler de Tokat'ın ceviz sektöründeki uluslararası rekabet gücünü artırabilir.

Sonuç olarak, Tokat ilinde ceviz yetiştiriciliği, verimli toprakları, uygun iklim koşulları ve güçlü devlet destekleri ile büyük bir gelişim potansiyeline sahiptir. Tokat Cevizle Kalkınıyor Projesi gibi kalkınma odaklı projeler, ildeki ceviz üretiminin arttırılmasına ve sürdürülebilir tarım uygulamalarının yaygınlaştırılmasına önemli katkılar sunmaktadır.

3. FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PERSPEKTİFİNDEN TOPIKAL DOZAJ FORMLARI

Farmasötik teknoloji, ilaçların etkinliğini, güvenliğini ve hasta uyumunu maksimize edecek şekilde dozaj formlarının tasarımı, geliştirilmesi, üretimi ve kalite kontrolü ile ilgilenen uygulamalı bir bilim dalıdır. Bu disiplin, etkin farmasötik bileşenlerin, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini optimize edecek taşıyıcı sistemlerle formülasyonunu hedefler (Aulton & Taylor, 2017).

Farmasötik teknolojinin alt alanlarından biri olan topikal dozaj formları, cilt yüzeyine uygulanan yarı katı veya sıvı formülasyonlardır. Bu formülasyonlar, aktif bileşenlerin cilt aracılığıyla emilimini sağlayarak tedavi edici etki gösterir. Özellikle dermatolojik hastalıkların lokal tedavisinde ön plana çıkar. Deri, vücudun en büyük organı olup, kolay erişilebilirliği, geniş yüzey alanı ve sistemik dolaşımı bypass edebilme avantajı nedeniyle ilaçların lokal uygulanabileceği etkili bir hedef organ olarak değerlendirilir.

Deri, dış yüzeyde yer aldığı için ilaç uygulamak amacıyla herhangi bir cerrahi işlem ya da iç organlara müdahale gerektirmez. Bu özellik, topikal ve transdermal ilaç uygulamaları için büyük bir avantajdır çünkü:

- Hasta tarafından evde kolaylıkla uygulanabilir,
- Sağlık personeli gözetimi gerekmeden kendi kendine tedaviye olanak sağlar,
- Klinik uygulamada hem zaman hem maliyet tasarrufu sağlar (Barry, 2001).

Bu bağlamda, kremler, pomatlar, merhemler, losyonlar gibi topikal formlar, hem terapötik hem de kozmetik alanlarda yaygın olarak kullanılan farmasötik preparatlar arasında yer almaktadır. Söz konusu preparatlar, etkin maddelerin doğrudan uygulama bölgesine iletilmesini sağlayarak hem istenen lokal etkiyi oluşturmakta hem de sistemik yan etkileri en aza indirmektedir.

Farmasötik teknoloji açısından, topikal dozaj formlarının formülasyonu, etkin bileşenlerin doğru şekilde cilde aktarılabilmesi için kritik öneme sahiptir. Bu ürünlerin başarılı olabilmesi için taşıyıcı bileşenler, stabilite ve biyoyararlanım gibi faktörler dikkatle planlanmalıdır

3.1. Kremler

Kremler, farmasötik ve kozmetik endüstrilerinde yaygın şekilde kullanılan yarı katı topikal dozaj formlarıdır. Fonksiyonel olarak, koruyucu, nemlendirici, temizleyici, cilt bariyerini güçlendirici ya da tedavi edici amaçlarla kullanılan bu ürünler, cilde lokal olarak uygulanan ve etkisini genellikle epidermal düzeyde gösteren bileşiklerdir (Williams & Barry, 2012).

Kremler, hem estetik görünüm hem de biyofarmasötik performans açısından hastaların/toplumun kullanımına uygun hale getirilmek üzere kompleks bir farmasötik teknoloji süreciyle geliştirilir.

3.1.1. Krem formülasyonlarının yapısı ve fiziksel özellikleri

Kremler esasen emülsiyon sistemleri olup, iki karışmayan fazın, genellikle su ve yağ fazlarının, uygun emülgatörlerle stabilize edilerek bir araya getirilmesi ile elde edilir. Bu sistemler su içinde yağ (Y/S;O/W) veya yağ içinde su (S/Y; O/W) türünde sınıflandırılır. Her iki tipin de cilt yüzeyindeki etkisi, emilim profili ve kullanım amacı açısından önemli farklılıkları vardır .

Su İçinde Yağ (O/W) ve Yağ İçinde Su (W/O) Emülsiyonları: Temel Özellikler ve Kullanım Alanları

3.1.2. Su içinde yağ emülsiyonları (O/W Emülsiyonları)

Su içinde yağ emülsiyonları, su fazının dağılmış, yağ fazının ise sürekli olduğu emülsiyonlardır. Bu tip emülsiyonlarda, su damlacıkları yağ fazında disperse halde bulunur. Cilt üzerinde genellikle yağlı his bırakır.

Yapısal özellikler

Yağ fazı, suyun etrafını sararak bir koruyucu bariyer oluşturur.

Stabilite açısından, yağ bazlı bu formülasyonlar, su kaybını engellemeye yardımcı olur ve genellikle kuru cilt tedavisi için tercih edilir.

Cildin nem kaybını engelleme kapasitesine sahiptir, bu nedenle koruyucu özellikler sunar.

Klinik ve farmasötik kullanım alanları

Cilt koruyucuları ve nemlendirici kremler : Özellikle kuru cilt tedavilerinde kullanılır

Güneş koruyucu ürünler: Cildi güneşin zararlı etkilerinden korumak için kullanılır.

Farmasötik tedavi: Dermatolojik hastalıkların tedavisinde, cilt yüzeyinde bariyer oluşturarak etken maddeyi uzun süre tutmaya yardımcı olabilir (Eccleston, 2013).

Yağ içinde su emülsiyonları (W/O Emülsiyonları)

Yağ içinde su emülsiyonlarında ise su, sürekli faz olarak bulunurken yağ dağılmış durumda olur. Bu emülsiyonlar genellikle hafif yapıda olup ciltte yağlı bir his bırakmaz.

Yapısal özellikler

Su fazı, aktif bileşenlerin deriye nüfuz etmesini sağlarken yağ fazı su kaybını önler ve nemlendirici etki sağlar.

Emülsiyon tipi daha hızlı emilim sağlar ve ciltte daha temiz bir his bırakır.

Klinik ve farmasötik kullanım alanları

Hafif nemlendirici kremler ve losyonlar: Cilt üzerinde yağlı bir iz bırakmaması nedeniyle sıklıkla kullanılır.

Akne tedavisi: Su bazlı formülasyonlar, akne tedavisinde tercih edilir çünkü yağlı his bırakmazlar.

Topikal ilaçlar: Etken maddelerin ciltte hızlı bir şekilde emilmesi gerektiği durumlar için uygundur (Eccleston, 2013).

Tablo 3. 1. Karşılaştırmalı özellikler (Eccleston, 2013)

Özellik	Yağ içinde Su (W/O) Emülsiyonu	Su içinde Yağ (O/W) Emülsiyonu
Dış Faz	Yağ	Su
İç Faz	Su	Yağ
Görünüm	Genelde opak ve kremsi	Daha açık renkli ve akışkan
Duyusal Yapı	Ciltte yapılı his bırakır	Hafif serinletici his bırakır
Uygulama Alanları	Nemlendiriciler,,gece kremleri, su geçirmez ürünler	Losyonlar, gündüz kremleri, makyaj altı ürünler
Suya Dayanıklılık	Yüksek	Düşük
Biyoyararlanım	Yağ fazı lipofilik aktif maddeler için uygundur	Su fazı hidrofilik aktif maddeler için uygundur
Kararlılık	Faz ayrışması riski daha yüksek (özellikle yüksek sıcaklıkta)	Daha stabil (özellikle düşük viskoziteli formüllerde)
Üretim Zorluğu	Daha zor	Daha kolay
Kullanılan Emülgatör Tipi	Su ve yağ fazını stabilize edebilen düşük HLB'li emülgatör	Yüksek HLB'li emülgatör

3.1.3. Geliştirilmesi ve üretimi

Her iki emülsiyon türünün de üretiminde kullanılan emülgatör ve stabilizatörler önemlidir.

Emülsiyonun türü, doğru emülgatör seçimi ve üretim tekniği ile belirlenir. Örneğin, W/O emülsiyonları için su fazının yağ içinde dağılması sağlanırken, O/W emülsiyonlarında yağ fazının su içinde dağılması sağlanır. Bu farklar, ürünün son kullanım özelliklerini etkiler (Eccleston, 2013).

Sonuç olarak, su içinde yağ ve yağ içinde su emülsiyonları, farmasötik formülasyonlarda farklı klinik ve dermatolojik ihtiyaçları karşılamak için kullanılır. Her iki emülsiyon tipinin de avantajları ve sınırlamaları vardır; dolayısıyla, etkin bir tedavi sağlamak için doğru formülasyon seçimi ve aktif bileşenlerin özelliklerine göre tasarım yapılmalıdır.

Krem formülasyonlarında yer alan emülgatörler, koruyucular, nem tutucular, kıvam artırıcılar, pH düzenleyiciler, antioksidanlar ve aktif farmasötik bileşenler, ürünün

stabilitesi, biyoyararlanımı ve dermal uyumluluğu açısından kritik önem taşır. Her bir yardımcı madde, hem emülsiyonun fiziksel stabilitesini sağlamakta hem de aktif bileşenin hedef bölgeye etkili şekilde ulaşmasına aracılık etmektedir.

3.1.4. Farmasötik ve kozmetik amaçlı krem kullanım alanları

Kremler, içerdikleri aktif bileşenlere ve taşıyıcı sistemlerine bağlı olarak aşağıdaki temel amaçlarla kullanılmaktadır:

Koruyucu Kremler: Ciltte fiziksel bariyer oluşturarak dış etkenlere (örneğin deterjan, UV ışığı, kimyasal iritanlar) karşı koruma sağlarlar. Sıklıkla silikon türevleri, çinko oksit ve parafin içerirler (Lodén & Maibach, 2000).

Tedavi Edici Kremler: Antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar veya kortikosteroid içerikli bu ürünler, dermatolojik hastalıkların (örneğin egzama, sedef, impetigo) topikal tedavisinde kullanılır. Aktif bileşenlerin dermal geçirgenliği ve lokal biyoyararlanımı, formülasyonun etkinliği açısından belirleyicidir (Barry, 2001).

Nemlendirici ve Rejeneratif Kremler: Özellikle gliserin, üre, hiyalüronik asit gibi nemlendirici ajanlar içeren bu ürünler, cilt bariyerini destekler ve su kaybını önler. Bu tür kremler, iklim değişikliklerine bağlı cilt kuruluğuna karşı yaygın olarak kullanılır (Lodén & Maibach, 2000).

3.1.5. Kremlerin farmasötik teknolojiadaki önemi ve sınırlamaları

Krem preparatları, sahip oldukları farmasötik esneklik, geniş terapötik uygulama alanı ve yüksek hasta uyumu nedeniyle dermal ve transdermal ilaç uygulamalarında önemli bir yer tutmaktadır. Yarı katı topikal dozaj formları içerisinde özellikle kremler, estetik kabul edilebilirlikleri, uygulama kolaylığı ve kullanıcı konforunu artırıcı özellikleri sayesinde hasta bağlılığını olumlu yönde etkileyen sistemlerdir. Farmasötik teknoloji açısından değerlendirildiğinde, kremler lipofilik ve hidrofilik fazların homojen dağılımını sağlayan emülsiyon yapıları sayesinde farklı farmakolojik amaçlara uyarlanabilme potansiyeline sahiptir. Bu yapı, topikal tedavilerde sistemik dolaşımı bypass ederek doğrudan

hedeflenen bölgeye etki etme avantajı sunmakta, böylelikle sistemik advers etkiler minimize edilerek tedavi güvenliği artırılmaktadır.

Bununla birlikte, topikal ilaç uygulamalarında karşılaşılan en temel biyolojik sınırlamalardan biri, insan derisinin fizyolojik bariyer özellikleridir. Cilt permeabilitesini belirleyen temel yapı, epidermisin en dış tabakası olan stratum corneum'dur. Bu tabaka, keratinositlerden oluşan korneositler ve lipid matrisinden meydana gelen kompakt yapısıyla dış çevresel faktörlere karşı etkin bir koruma sağlarken, aynı zamanda farmakolojik ajanların geçişine önemli ölçüde direnç göstermektedir. Özellikle yüksek molekül ağırlıklı, iyonize ve hidrofilik karakterli bileşiklerin stratum corneum bariyerini aşması oldukça güç olup, bu durum topikal uygulamaların biyoyararlanımını ve terapötik etkinliğini sınırlayan başlıca faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir (Benson, 2005).

Krem preparatlarının uzun süreli ve geniş yüzey alanlarına uygulandığı durumlarda ise dermal advers etkiler gözlenebilmektedir. Özellikle yüzey aktif ajanlar, koruyucular, parfüm ve penetrasyon artırıcılar gibi yardımcı maddeler, epidermal iritasyon, eritem, kontakt dermatit ve nadiren de olsa immünolojik mekanizmalarla gelişen alerjik dermatit tablolarına neden olabilmektedir. Literatürde, stratum corneum bariyer bütünlüğünün bozulduğu atopik dermatit gibi klinik durumlarda bu tip advers reaksiyonların görülme sıklığının anlamlı ölçüde arttığı bildirilmiştir. Dolayısıyla, özellikle pediatrik ve geriatric popülasyonda bu risk faktörleri göz önünde bulundurularak, krem formülasyonlarının bileşimi titizlikle optimize edilmelidir.

Farmasötik açıdan bakıldığında ise kremler, fiziksel ve kimyasal stabilite sorunları, mikrobiyal kontaminasyon riski ve raf ömrü kısıtlamaları gibi teknik zorluklar barındırmaktadır. Özellikle yüksek sıcaklık ve nem gibi dış ortam faktörlerinin, emülsiyon sistemlerinde faz ayrışmasına, viskozite değişimine ve ürün stabilitesinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca, ürünün etkinliğini koruyabilmesi için uygun ambalaj ve saklama koşullarının sağlanması zorunludur.

Benson (2005) tarafından yapılan detaylı incelemede, bu farmasötik ve biyolojik sınırlamaları aşmak amacıyla geliştirilen stratejiler kapsamlı biçimde ele alınmıştır.

Çalışmada, kimyasal penetrasyon artırıcılar, nanotaşıyıcı sistemler, mikroemülsiyonlar, lipozom ve niosom bazlı formülasyonlar gibi modern farmasötik teknolojilerin, aktif bileşenlerin stratum corneum üzerinden emilimini artırmada etkili olduğu vurgulanmıştır. Özellikle lipofilik özellikteki ilaçların topikal ve transdermal uygulamalarında bu sistemlerin biyoyararlanımı anlamlı düzeyde artırabildiği ve terapötik etkinliği iyileştirebildiği bildirilmektedir.

Sonuç olarak, klasik krem formülasyonlarının sahip olduğu bu sınırlamaları minimize etmek ve dermal tedavi etkinliğini maksimize etmek amacıyla yeni nesil taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi günümüz farmasötik araştırmalarının öncelikli çalışma alanlarından biri haline gelmiştir.

3.1.6. Krem formülasyonlarının geliştirilme süreci- bilimsel ve teknolojik aşamalar

Topikal krem formülasyonlarının geliştirilme süreci, multidisipliner bir yaklaşım gerektiren oldukça kompleks bir Ar-Ge faaliyetidir. Bu süreç, ilacın hem fizikokimyasal stabilitesini hem de biyolojik etkinliğini garanti altına alacak şekilde tasarlanır. Formülasyon bilimi, farmakokinetik, materyal mühendisliği, biyofarmasötik testler ve mikrobiyoloji gibi çeşitli bilim dallarını kapsayan bir yapıya sahiptir (Eccleston, 2013; Hadgraft & Lane, 2005).

Etkin madde seçimi ve çözünürlük değerlendirmesi

İlk adım, farmakolojik olarak aktif maddenin (API) seçimiyle başlar. Seçilen API'nin cilt üzerinden absorbe edilebilme potansiyeli, moleküler ağırlığı, lipofiliklik derecesi (log P) ve çözünürlük profili dikkate alınarak değerlendirilir. Genellikle moleküler ağırlığı 500 Dalton'un altında olan, log P değeri 1-3 arasında olan moleküller dermal permeasyon için uygundur (Barry, 2001). Ayrıca, API'nin hem suda hem yağda çözünürlüğü ölçülerek formülasyon tipi belirlenir (W/O veya O/W emülsiyon).

Yardımcı maddelerin seçimi ve ön formülasyon çalışmaları

Yardımcı maddeler, sadece taşıyıcı ortamı oluşturmakla kalmaz; aynı zamanda etkin maddenin stabilitesini, cilt geçirgenliğini ve raf ömrünü de etkiler. Bu aşamada kullanılan maddeler şunlardır:

- Emülgatörler (örn. Tween 80, Span 60)
- Kıvam artırıcılar (örn. karbomer, setil alkol)
- Nemlendiriciler (örn. gliserin, propilen glikol)
- Koruyucular (örn. metilparaben, fenoksietanol)
- Antioksidanlar (örn. BHT, tokoferol)

Formülasyonun stabilitesi için ön formülasyon testleri yapılır; burada faz ayrılması, renk değişimi, çökelme, pH değişimleri gibi fiziksel-kararsızlıklar gözlemlenir.

Optimal emülsifikasyon tekniği ve üretim yönteminin belirlenmesi

Kremler genellikle yüksek kesme kuvvetli karıştırma, ultrasonik dispersiyon, homojenizatör kullanımı, ısıtma-soğutma döngüleri gibi yöntemlerle hazırlanır. Bu aşama, damlacık boyutunun küçültülmesi ve kararlı bir emülsiyon elde edilmesi için kritik öneme sahiptir. Karışım sıcaklıkları genellikle 70–75 °C'ye kadar çıkarılır, ardından oda sıcaklığında soğutularak emülsiyon sabitlenir (Eccleston, 2013).

Rheolojik değerlendirme ve cilt üzerindeki performans testleri

Kremlerin viskozite, akış davranışı, yayılabilirlik ve ciltte kalma süresi gibi özellikleri, rheolojik analizler ile ölçülür. Bu testlerde kullanılan cihazlar genellikle Brookfield viskozimetre veya rotasyonel reometrelerdir. Ayrıca, krem cilt yüzeyine uygulandığında ne kadar yayılabildiği ve ne kadar sürede emildiği, hem hasta uyumu hem de etkinlik açısından önemlidir (Lodén & Maibach, 2000).

Bu testler sırasında şu veriler toplanır:

- Tikotropik davranış (kremi uygulandıktan sonra tekrar kıvam alabilme yetisi)
- Cilt yüzeyinde kalıcılık süresi

- Sıcaklık ve nem koşullarında akış profili

Mikrobiyal kontaminasyon testleri ve raf ömrü belirleme

Topikal ürünler, mikrobiyolojik kontaminasyon açısından riskli kabul edilen formülasyonlardır. Bu nedenle, raf ömrü boyunca kontaminasyona karşı korunması gerekmektedir. Ürüne ilave edilen koruyucuların etkinliği, USP <51> Antimikrobiyal Koruyucu Etkinlik Testi ile belirlenir. Ayrıca, stabilite testleri kapsamında ürünler farklı sıcaklık, nem ve ışık koşullarında 3–6 ay süreyle izlenerek fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik parametrelerde değişim olup olmadığı saptanır (European Medicines Agency, 2003).

İn vitro ve in vivo performans testleri

Formüle edilen krem ürünleri, klinik öncesi ve klinik aşamalarda çeşitli biyoyararlanım testlerine tabi tutulur. Bu testlerin amacı, aktif bileşenin cilde ne derece nüfuz edebildiğini ve orada ne kadar süre kaldığını belirlemektir.

İn vitro permeasyon testleri, genellikle Franz difüzyon hücreleri kullanılarak, insan ya da hayvan derisi (ya da yapay membranlar) üzerinde yürütülür (Hadgraft & Lane, 2005).

İn vivo testler ise genellikle dermal iritasyon, sensitizasyon, etkinlik ve kullanıcı memnuniyeti gibi parametreleri içerir.

Bu testlerde, hem ürünün güvenliği hem de tedavi edici etkinliği değerlendirilir. İnsan gönüllülerle yapılan testler etik kurallara bağlı olarak yürütülür ve genellikle GCP (Good Clinical Practice) kurallarına uyulur.

3.1.7. Ekonomik Değer ve Pazar Büyüklüğü

Kremler, farmasötik ve kozmetik ürün pazarında yüksek ticari hacme sahip ürünler arasında yer almaktadır. Global topikal ilaç pazarı, özellikle dermatolojik hastalıkların yaygınlığı nedeniyle her yıl artan bir büyüme göstermektedir. Allied Market Research'e göre, topikal ilaç pazarı 2023 itibarıyla 100 milyar USD'nin üzerine çıkmış ve bu pazarın büyük bir kısmı krem formülasyonlarından oluşmaktadır.

Sonuç olarak krem formülasyonları, sadece kozmetik bakım değil, aynı zamanda ciddi dermatolojik hastalıkların tedavisinde de stratejik öneme sahiptir. Su içinde yağ (O/W) ve yağ içinde su (W/O) sistemlerinin formülasyon karakteristikleri, tedavi etkinliği ve kullanıcı uyumu açısından detaylı bir şekilde optimize edilmelidir. Farmasötik teknoloji, bu tür ürünlerin stabil, etkili ve hasta dostu biçimde geliştirilmesini sağlayan bilimsel ve teknolojik temelleri sağlar.



4. MATERYAL VE YÖNTEM

Deneyisel çalışmalar, TOGÜ Doğal Boyalar Uygulama ve Araştırma Merkezi ve Eczacılık Fakültesi Laboratuvarlarında yapılmıştır.

4.1. Materyaller

Bu çalışmada, antimikrobiyal potansiyele sahip doğal bitkisel kaynakların topikal kullanım açısından değerlendirilmesi amacıyla, *Juglans regia* L. (ceviz) bitkisinin yaprak ve yeşil kabuk kısımları tercih edildi. Bitkisel materyal olarak kullanılan yaprak ve yeşil kabuklar, Tokat ili ve çevresinde doğal olarak yetişen ağaçlardan, Haziran ayında, bitkinin sekonder metabolit içeriği açısından zengin olduğu dönemde toplandı. Toplama işlemi sırasında bitkilerin sağlıklı ve çevresel zararlılardan arındırılmış örneklerine öncelik verildi.

Toplanan bitkisel materyaller, doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmadan, gölge ve havadar koşullarda doğal yollarla kurutuldu. Kurutma işlemi tamamlandıktan sonra materyaller, nem oranı kontrol edilerek laboratuvar koşullarında saklanmaya uygun hale getirildi. Böylelikle bitki bileşenlerinin bozunmadan korunması sağlandı.

Topikal krem formülasyonlarının hazırlanmasında taşıyıcı baz olarak kullanılan cold krem, eczacılık alanında güvenilirliği kanıtlanmış ticari bir ürün olup, Botafarma firmasından temin edildi. Bu baz, etkin bileşenlerin cilt ile kontrollü temasını sağlamak ve preparatın topikal uygulanabilirliğini artırmak amacıyla tercih edildi.

Ekstraksiyon işlemleri, bitkisel örneklerden biyolojik olarak aktif bileşenlerin ayrıştırılması amacıyla Soxhlet ekstraksiyon yöntemi ile gerçekleştirildi Ekstrelerin yoğunlaştırılması ve çözücülerden arındırılması için ise, sıcaklık hassasiyeti dikkate alınarak rotary evaporatör (rotavapor) cihazı kullanıldı. Bu yöntem sayesinde fenolik ve flavonoid içerikli bileşiklerin ısıl bozulmaya uğramadan elde edilmesi sağlandı.

Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'ndan temin edildi. Tüm mikroorganizmalar standart referans suşları olup, literatürde sıklıkla kullanılan ve

karakteristik patojen özellikleri bilinen türlerdir. Bu yönüyle çalışmanın sonuçlarının karşılaştırılabilirliği ve bilimsel geçerliliği desteklendi.

Kullanılan mikroorganizmalar aşağıda listelendi:

- *Candida albicans* (ATCC 1223)
- *Candida utilis* (KUEN 1031)
- *Staphylococcus aureus* (ATCC 25213)
- *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615)

Bu mikroorganizmalar, insanlarda yaygın olarak görülen cilt enfeksiyonlarının etiyolojisinde rol oynayan önemli patojenler olup, çalışmada değerlendirilen bitkisel formülasyonların etkinlik alanını temsil etmek üzere seçildi.

Deneysel uygulamalar, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Doğal Boyalar Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Eczacılık Fakültesi'nin ilgili laboratuvar altyapısından yararlanılarak yürütüldü. Laboratuvarlar, bitki ekstraksiyonu, formülasyon hazırlama ve mikrobiyolojik testlerin gerçekleştirilmesine olanak sağlayan donanımına sahiptir.

4.2. Yöntem

4.2.1.Bitkisel Ekstraktların Hazırlanması

Kurumuş bitkisel materyalden elde edilen ekstraktların hazırlanmasında sulu Soxhlet ekstraksiyon yöntemi uygulandı.

- Kabuk ekstraktı için: 50 gram kurutulmuş yeşil ceviz kabuğu, 500 mL distile su ile Soxhlet cihazında 1 saat boyunca refluks edildi. Ekstraksiyon süreci tamamlandıktan sonra, elde edilen çözelti süzülerek 200 mL sulu ekstrakt elde edildi.
- Yaprak ekstraktı için: 50 gram kurutulmuş ceviz yaprağı, 1000 mL distile su ile aynı yöntemle 1 saat refluks edilerek ekstre edildi. Soğutulan çözelti süzülerek 750 mL sulu ekstrakt elde edildi, bu çözelti rotary evaporatörde buharlaştırılarak yaklaşık 150 mL kalıncaya kadar yoğunlaştırıldı.

Elde edilen bu sulu ekstreler, aşağıdaki oranlarda 10 gram cold krem ile karıştırılarak toplam 6 adet krem formülasyonu hazırlandı:

- 1 no'lu krem: 10 g Cold krem
10 mL yaprak ekstre (Y)
- 2 no'lu krem: 10 g Cold krem
10 mL kabuk ekstre (K)
- 3 no'lu krem: 10 g Cold krem
8 mL kabuk ekstre (K)
4 mL yaprak ekstre (Y)
- 4 no'lu krem: 10 g Cold krem
8 mL yaprak ekstre (Y)
4 mL kabuk ekstre (K)
- 5 no'lu krem: 10 g Cold krem
5 mL yaprak ekstre (Y)
5 mL kabuk ekstre (K)
- 6 no'lu krem: 10 g coldcrem (C)

Hazırlanan bu formülasyonlardan 1–5 numaralı olanlar etkin madde içerirken, 6 numaralı formülasyon yalnızca cold krem içermektedir ve negatif kontrol olarak kullanıldı.

4.2.2. Antimikrobiyal Aktivite Testi (Agar Spot Yöntemi)

Krem formülasyonlarının antimikrobiyal etkinliğini değerlendirmek amacıyla, Karadağ ve ark. (2015) tarafından tanımlanan Agar Spot Yöntemi esas alındı. Bu yöntemde, mikroorganizma stokları -80 °C'de saklanmış olup, test öncesi iki aşamalı aktivasyon sürecinden geçirildi:

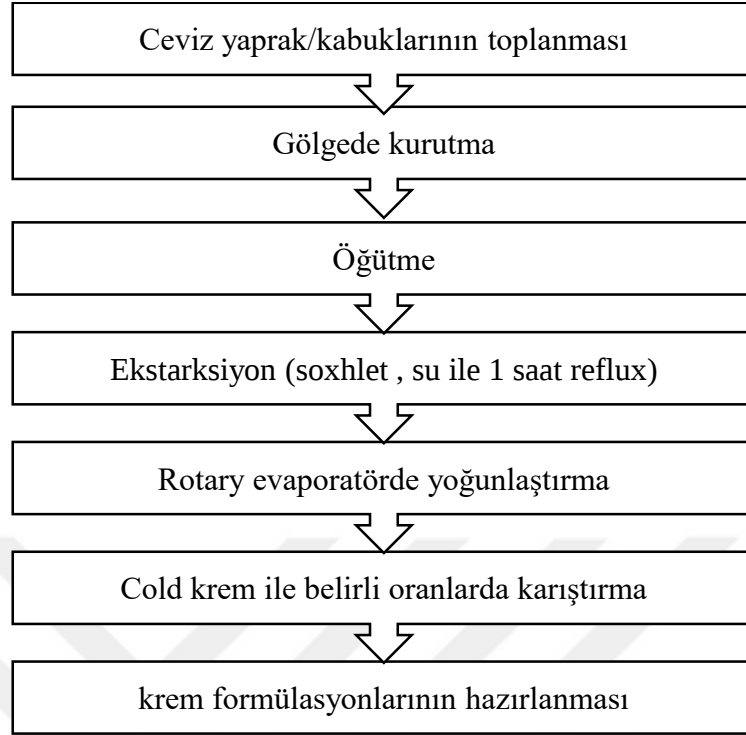
1. Birinci aktivasyon: -80 °C'den çıkarılan mikroorganizma stoklarından 5 µL alınarak 5 mL steril Mueller Hinton Broth (MHB) içeren tüplere eklendi. Tüpler 37 °C'de çalkalamalı inkübatörde 24 saat inkübe edilerek aktivasyon sağlandı.
2. İkinci aktivasyon: Birinci aktivasyon tüplerinden 50 µL alınıp yeni MHB tüplerine aktarıldı ve bu tüpler 16–18 saat boyunca inkübe edildi. Ardından

mikroorganizma süspansiyonlarının optik yoğunluğu, 600 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçülerek 0.5 McFarland standardına (yaklaşık 0.08 absorbans değeri) ayarlandı.

Ayarlanmış örneklerden 100 µL alınarak Mueller Hinton Agar (MHA) besiyerine yayma plak yöntemi ile inokülasyon yapıldı. Agar yüzeyleri kuruduktan sonra, distile su ile seyreltilmiş krem örneklerinden 10 µL alınarak her bir petri üzerine nokta şeklinde damlatıldı. Her mikroorganizma için kontrol grubu olarak yalnızca cold krem içeren 6 no'lu formülasyon uygulandı.

Petri kapları 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda, krem damlatılan bölgelerin etrafında oluşan inhibisyon zon çapları (mm cinsinden) şeffaflık ve netlik esas alınarak ölçüldü. Ölçümler üçlü tekrarlarla yapılarak ortalama değerler elde edildi.

Bu yöntemle, krem formülasyonlarının bakteriyel ve fungal patojenler üzerindeki inhibe edici etkileri kantitatif olarak değerlendirildi ve formülasyonların antimikrobiyal etki düzeyleri karşılaştırıldı.



Şekil 4. 1. Ceviz yaprağı/kabuğundan krem hazırlama basamakları



Şekil 4. 2. Hazırlanan topikal kremler

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1. Bulgular

Bu araştırmada, Tokat yöresinde doğal olarak yetişen ve Haziran ayında toplanan *Juglans regia* L. (ceviz) bitkisinin yaprak (Y) ve yeşil kabuk (K) kısımlarından elde edilen ekstratlarla hazırlanan beş farklı topikal krem formülasyonunun antimikrobiyal etkinliği değerlendirildi.

Antimikrobiyal etkinlik testleri, laboratuvar ortamında agar spot yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi ve elde edilen bulgular, herhangi bir aktif madde içermeyen kontrol grubu (cold cream) ile karşılaştırılarak yorumlandı.

Denemelerde elde edilen inhibisyon çapları milimetre (mm) cinsinden ölçüldü ve her bir formülasyonun farklı mikroorganizmalar üzerindeki etkisi ayrı ayrı analiz edildi.

Elde edilen sonuçlar Tablo 5.1 de özetlendi.

Tablo 5. 1. Topikal kremlerin bakteriyel büyüme üzerindeki engelleyici etkisine ait zon çapları (mm)

	1	2	3	4	5	6
	(Y)	(K)	(2K+1Y)	(2Y+1K)	(Y+K)	(C)
<i>Candida utilis</i> KUEN 1031	5	5	6		6	6
<i>Candida albicans</i> ATCC 1223	6	5	4	8	6	7
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	5	4	5	3	3	4
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 176	2	4	4	2	4	4

Aşağıda, elde edilen bulgular mikroorganizma bazında detaylı olarak sunuldu:

5.1.1.C. *albicans*'e Karşı Etki

Çalışma kapsamında test edilen formülasyonlardan 4 numaralı formülasyon (2Y + 1K), *Candida albicans* üzerinde en yüksek antifungal etkiyi gösterdi.. Bu formülasyon, 8 mm'lik inhibisyon çapı ile diğer tüm formülasyonlara kıyasla daha belirgin bir etki oluşturdu. Bu bulgu, yaprak ve kabuk kombinasyonunun sinerjik antifungal etki potansiyeli taşıdığını düşündürmektedir.

Özellikle *C. albicans* gibi fırsatçı patojen maya türlerinin neden olduğu yüzeysel ve sistemik enfeksiyonların tedavisinde doğal antifungal ajanlara olan ihtiyaç göz önünde bulundurulduğunda, bu sonuç önemli kabul edilmektedir. Literatürde de benzer şekilde, yeşil kabuk ve yaprak ekstralarının, içerdiği zengin fenolik bileşikler, flavonoidler ve juglon nedeniyle, maya türleri üzerinde anlamlı inhibisyon sağladığı belirtilmiştir. Pereira ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında da, yeşil kabuk ekstralarının yüksek fenolik içeriğe sahip olması nedeniyle güçlü antifungal etki gösterdiği vurgulanmaktadır.

5.1.2.S.aureus'a Etkisi

Gram pozitif bakterilerden biri olan *Staphylococcus aureus*, özellikle cilt enfeksiyonlarının yaygın etkenlerinden biridir. Bu bakteriye karşı test edilen formülasyonlar içerisinde, 1 numaralı (yalnızca yaprak içeren) ve 3 numaralı (2K + 1Y) formülasyonların 5 mm'lik inhibisyon zonu oluşturduğu görüldü. Diğer formülasyonlara göre daha yüksek etki gösteren bu iki örnek, yaprak ve kabuk ekstralarının bakteriyel hücreler üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır.

Juglans regia yapraklarının içerdiği juglon maddesinin antimikrobiyal özellikleri daha önce yapılan çalışmalarda da belirtilmiştir. Clark ve arkadaşları (1990), juglonun özellikle Gram pozitif bakterilerin hücre duvar yapısına zarar vererek bakteriyel hücrelerin ölümünü tetikleyebileceğini bildirmiştir. Ayrıca, Alkhawajah (1997) tarafından yapılan bir çalışmada da, ceviz yaprağı ekstralarının *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* gibi farklı bakteriler üzerinde anlamlı düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği ifade edilmiştir..

5.1.3.C.utilis ‘e Etkisi

Maya türlerinden biri olan *Candida utilis* üzerine yapılan analizlerde ise, 3 ve 5 numaralı formülasyonların, bu mikroorganizma üzerinde en yüksek inhibisyon zonlarını oluşturduğu belirlendi (her ikisi de 6 mm çapında). Bu bulgu, yalnızca yaprak değil, kabuk ekstresinin de maya türleri üzerinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Kabuk kısmı, özellikle tanenler bakımından zengin bir bileşim gösterdiğinden, bu tür bileşiklerin hücre yüzey proteinlerine bağlanarak maya hücrelerinin geçirgenliğini bozduğu düşünülmektedir.

Amaral ve arkadaşlarının (2004) çalışmalarında, cevizdeki fenolik bileşiklerin ve özellikle flavonoidlerin, maya hücre duvarının yapısını etkileyerek antifungal etki oluşturduğu belirtilmiştir. Bu durum, çalışmamızda gözlenen etkiyle örtüşmektedir ve özellikle kabuk katkılı formülasyonların da antifungal spektruma dahil olabileceğini göstermektedir.

5.1.4.S.pyogenes’e Etkisi

Çalışmada test edilen tüm formülasyonlar, *Streptococcus pyogenes* üzerinde zayıf düzeyde bir etki gösterdi. Elde edilen inhibisyon çapları 2 ila 4 mm arasında değişti. Bu sonuçlar, ceviz yaprağı ve kabuk ekstralarının bu mikroorganizmaya karşı sınırlı antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Bu etkinin sınırlı kalması, birden fazla faktöre bağlı olabilir. Öncelikle *S. pyogenes*, bazı fenolik bileşiklere karşı daha dirençli bir yapıya sahip olabilir. Bu direnç, bakterinin sahip olduğu virülans faktörlerinden kaynaklanabilir. Ayrıca, kullanılan ekstraların bu mikroorganizmaya etki gösterecek düzeyde yeterli konsantrasyonda aktif bileşik içermemesi veya ekstraktın hedef hücreye ulaşamaması da etkiyi azaltan etmenler arasında değerlendirilebilir.

Literatürde de benzer şekilde bazı fenolik bileşiklerin Gram pozitif bakterilere karşı yüksek etkinlik gösterdiği, ancak bunun tüm türler için geçerli olmadığı bildirilmektedir (Pereira ve ark., 2008). Bu nedenle, *S. pyogenes* gibi spesifik bakterilere karşı daha etkin

sonuçlar elde etmek için, ekstraktların farklı çözücülerle hazırlanması ya da daha yüksek dozajlarda uygulanması önerilebilir.

5.1.5.Kontrol grubu (cold cream)

Kontrol grubu olarak kullanılan ve yalnızca taşıyıcı baz (cold cream) içeren preparatta herhangi bir inhibisyon zonu gözlenmedi. Bu durum, gözlemlenen antimikrobiyal etkinin yalnızca *Juglans regia* yaprak ve kabuk ekstraterlerinden kaynaklandığını açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, taşıyıcı bazın mikrobiyal büyümeyi engelleyici bir etkisi bulunmadığı ve formülasyonlarda etkin bileşen olarak yalnızca bitkisel ekstraterlerin rol oynadığı net biçimde anlaşılmaktadır.

Genel değerlendirme

Elde edilen veriler, *Juglans regia* L. bitkisinin özellikle yaprak ve kabuk bölümlerinden elde edilen ekstraterlerin belirli mikroorganizmalar üzerinde anlamlı düzeyde antimikrobiyal etki gösterebildiğini ortaya koydu. Bu etki özellikle *Candida albicans*, *Candida utilis* ve *Staphylococcus aureus* gibi klinik açıdan önemli patojenlerde belirginleşti. Bu bulgular, bitkinin halk arasında yara, egzama, mantar gibi cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmasına ilişkin geleneksel bilginin bilimsel dayanaklarla desteklendiğini göstermektedir.

Literatürdeki benzer araştırmalar da bu sonuçları doğrular niteliktedir:

- Pereira ve ark. (2008): Ceviz kabuğu ekstraktlarının fenolik bileşiklerce zengin olduğu ve güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği,
- Clark ve ark. (1990): Yapraklardaki juglon bileşiğinin Gram pozitif bakterilere karşı yüksek inhibitör etki sağladığı,
- Amaral ve ark. (2004): Cevizdeki flavonoid ve fenolik yapıların antifungal potansiyel taşıdığı,
- Alkhawajah (1997): Ceviz yaprağı ekstraterlerinin çeşitli bakteriyel patojenlere karşı etkili olduğu belirtildi.

Sonuç olarak, bu çalışma, *Juglans regia* 'nın topikal preparatlarda doğal antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilirliğini desteklemekte ve gelecekte yapılacak daha kapsamlı çalışmalar için güçlü bir temel sunmaktadır.

5.2. Tartışma

Bu çalışmada, *Juglans regia* L. (ceviz) bitkisinin hem yaprak hem de yeşil kabuk kısımlarından elde edilen bitkisel ekstrelerin topikal krem formülasyonları içindeki antimikrobiyal etkinliği değerlendirildi.

Formülasyonlar, in vitro koşullarda test edilerek, cilt enfeksiyonlarında klinik açıdan önemli olan bazı patojenlere karşı etkileri analiz edildi. Deneysel çalışmalarda, hem Gram pozitif bakteriler olan *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* hem de maya türlerinden *Candida albicans* ve *Candida utilis* hedef mikroorganizmalar olarak seçildi.. Bu mikroorganizmalar, özellikle cilt ve mukozal enfeksiyonlarda sık görülen etkenler arasında yer almakta olup, hem yüzeysel hem de derin dokuları etkileyebilen çeşitli enfeksiyon tablolarına neden olabilmektedir. Dolayısıyla bu mikroorganizmalar üzerinde elde edilen sonuçlar, formülasyonların olası klinik kullanımları açısından önem taşımaktadır.

Ceviz bitkisinin biyolojik etkinliği, içerdiği çok sayıda sekonder metabolit ile yakından ilişkilidir. Fitokimyasal analizlere dayanan literatür verileri, *Juglans regia* 'nın yaprak ve kabuklarında başta juglon, ellagik asit, tanenler, flavonoidler ve çeşitli fenolik bileşikler olmak üzere çok sayıda biyoaktif molekül bulunduğunu ortaya koymaktadır (Amaral et al., 2004; Pereira et al., 2008). Bu bileşikler, mikroorganizmaların yaşamsal süreçlerini bozarak antimikrobiyal etki göstermektedir. Özellikle fenolik yapıli moleküllerin, mikropların hücre zarlarını parçalayabildiği, enzim sistemlerini inhibe edebildiği veya DNA sentezine zarar verebildiği bilinmektedir. Bu moleküllerin etkileri, hem doğrudan hücre yapısına müdahale ederek hem de oksidatif stres gibi ikincil yollarla mikroorganizmayı zayıflatma üzerine kuruludur.

Çalışmamızda kullanılan farklı formülasyonlar içerisinde özellikle yaprak ekstresi oranı yüksek olan örneklerin, hem bakterilere hem de mayalara karşı daha güçlü etki gösterdiği gözlemlendi.. Bu durum, yaprak kısmının antimikrobiyal aktivite bakımından kabuk

kısmına göre daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Özellikle *Candida albicans* gibi fırsatçı ve patojenik maya türüne karşı 4 numaralı formülasyonun oluşturduğu inhibisyon zonunun diğer formülasyonlara kıyasla daha geniş olması dikkat çekicidir. Bu durum, yaprak ekstresinin güçlü antifungal bileşenler içerdiğini göstermektedir. Yaprakta bulunan juglon gibi naftokinon türevlerinin, fungal hücre zarının bütünlüğünü bozarak hücre içi iyon dengesini altüst ettiği ve bunun sonucunda hücre ölümünü tetiklediği literatürde yer alan mekanizmalar arasında gösterilmektedir (Amaral et al., 2004). Ek olarak, ellagik asit gibi polifenollerin de membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içi enzim aktivitelerini baskılayabileceği bildirildi. Bu tür moleküller genellikle birden fazla hedefe yönelik etki gösterdiği için, sinerjistik etkileşimlerle toplam antifungal etkinliği artırabilmektedir.

Benzer biçimde, *Staphylococcus aureus* üzerindeki etkiler incelendiğinde, yaprak içeriği zengin olan 1 ve 3 numaralı formülasyonların belirgin antibakteriyel aktivite gösterdiği saptandı.. Bu sonuç, fenolik bileşiklerin özellikle Gram pozitif bakterilere karşı daha etkili olduğunu ortaya koyan geçmiş çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bunun nedeni, Gram pozitif bakterilerin hücre duvarlarının kalın peptidoglikan tabakalardan oluşması ve bu yapıların fenolik bileşiklerle kolay etkileşime girmesidir. Clark ve arkadaşlarının (1990) çalışmasında da belirtildiği gibi, bu tür bileşikler hücre duvarında bozulmalara yol açarak bakterinin osmotik dengesini bozar ve hücre ölümüne neden olur. Ayrıca flavonoidlerin, DNA replikasyonu ve protein sentezi gibi hayati hücresel süreçleri doğrudan hedefleyebileceği, böylece bakteri büyümesini durdurabileceği de bilinmektedir. Bu bağlamda, ceviz yaprağındaki fenolik bileşiklerin birden fazla hedefe yönelik etkisi, *S. aureus*'a karşı etkili bir doğal ajan potansiyeli taşımaktadır.

Öte yandan, *Candida utilis* üzerine yapılan testlerde, bu maya türüne karşı en etkili sonuçların 3 ve 5 numaralı formülasyonlardan elde edildiği görüldü.. Bu bulgu, özellikle yeşil kabuk ekstraktında bulunan tanenlerin antifungal etkinliğine işaret etmektedir. Tanenlerin mikrobiyal hücre yüzey proteinlerine bağlanarak hücre zarının bütünlüğünü bozduğu ve hücre çoğalmasını engellediği daha önce yapılan çalışmalarda gösterildi. (Alkhawajah, 1997). Ayrıca bu bileşiklerin, mikroorganizmaların dışsal enzimlerini denatüre ederek virülanslarını azaltabileceği de ifade edilmektedir. Buna rağmen, kabuk ekstresinin genel antimikrobiyal profili, yaprak ekstresine kıyasla daha düşük

kalmaktadır. Bu durum, yaprak ekstresinin daha geniş spektrumlu biyoaktif bileşikler içerdiğini düşündürmektedir.

Araştırmada dikkat çeken bir diğer nokta ise, tüm formülasyonların *Streptococcus pyogenes* üzerindeki etkinliğinin görece zayıf kalmasıdır. Bu sonuç birkaç farklı açıdan ele alınabilir. Öncelikle, *S. pyogenes*, bazı fenolik bileşiklere karşı doğal direnç geliştirmiş olabilir. Bu direnç, bakterinin genetik yapısında yer alan virülans faktörleri sayesinde gerçekleşebilir. Örneğin, kapsül yapısı, yüzey proteinleri ya da toksin üretimi gibi faktörler, bakterinin bağışıklık sistemi ve dış etkenlere karşı daha dirençli olmasına olanak tanır. Ayrıca, ekstraktlarda bulunan aktif bileşiklerin bu bakteri için etkili olacak konsantrasyonlara ulaşamamış olması da bir diğer olasılıktır. Bu noktada, kullanılan ekstrelerin hazırlanma yöntemi, ekstraksiyon süresi, çözücü tipi ve bitki materyalinin kalitesi gibi faktörler etkinliği doğrudan etkileyebilir. *S. pyogenes*'e karşı daha belirgin bir etki elde edebilmek için, farklı solventlerle (örneğin metanol, etil asetat) elde edilmiş ekstraktların kullanılması ya da daha yüksek konsantrasyonlarla çalışılması önerilmektedir.

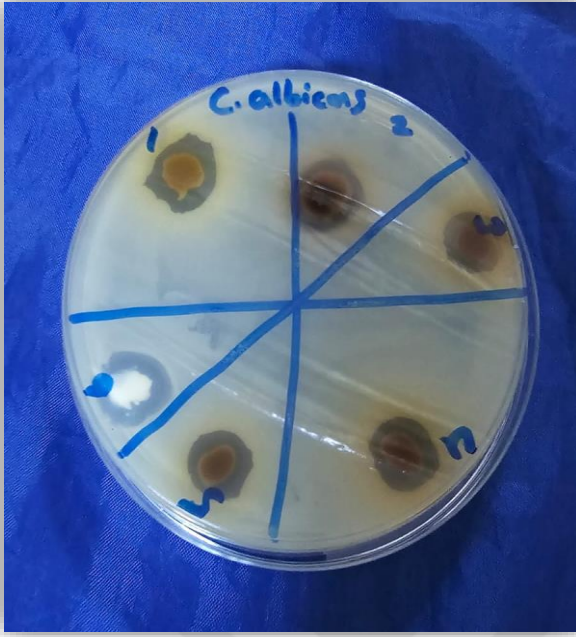
Sonuç olarak, bu çalışma, *Juglans regia* yaprağı ve kabuğundan elde edilen ekstrelerin antimikrobiyal potansiyelini ortaya koymakta ve bu doğal kaynakların topikal formülasyonlarda kullanılabileceğini göstermektedir. Özellikle yaprak ekstresi, hem Gram pozitif bakteriler hem de maya türleri üzerinde geniş spektrumlu ve yüksek düzeyde antimikrobiyal aktivite sergileyerek ön plana çıktı. Bu bulgular, halk arasında ceviz yaprağının egzama, yara enfeksiyonları ve mantar gibi cilt rahatsızlıklarında kullanılmasına dair geleneksel bilgilerin bilimsel olarak desteklenmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte, Pereira ve arkadaşlarının (2008) ifade ettiği gibi, farklı ceviz çeşitlerinin kimyasal içerik bakımından büyük farklılıklar gösterebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, bitkisel hammaddenin genetik yapısı, yetiştiği iklim koşulları ve hasat zamanı gibi faktörler de elde edilecek ekstraktın etkinliğini belirleyebilecek kritik unsurlar arasında yer almaktadır.

Çalışmanın güçlü ve sınırlı yönleri

Bu çalışmanın en güçlü yönlerinden biri, hem bakteri hem de maya türlerini içeren geniş spektrumlu bir antimikrobiyal test panelinin kullanılmış olmasıdır. Ayrıca, yaprak ve kabuk ekstraktlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi, bu iki bitkisel kısmın karşılaştırmalı etkinliğini ortaya koydu.

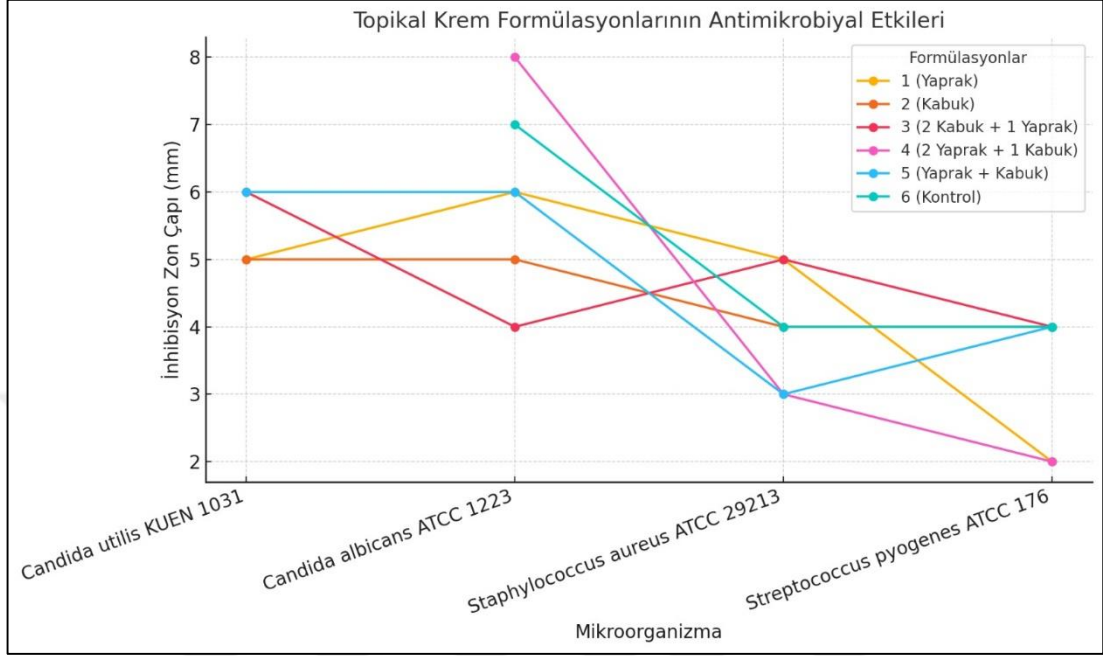
Buna karşın bazı sınırlılıklar da mevcuttur:

- Sadece in vitro veriler üzerinden yorum yapıldı. Cilt üzerine topikal uygulamada biyoyararlanım, dermal penetrasyon ve sistemik absorpsiyon gibi parametrelerin değerlendirilmesi gereklidir.
- Ekstraktların içerik analizi yapılmadı, yani juglon, ellagik asit ya da tanen miktarları kantitatif olarak belirlenmedi. Bu analizler, hangi bileşiğin etkinlikte daha baskın rol oynadığını anlamak açısından önemlidir.
- Kullanılan formülasyonların fizikokimyasal stabilitesi, raf ömrü, pH, viskozite gibi parametreleri değerlendirilmedi. Bu veriler, bir ürünün dermokozmetik ya da farmasötik pazara geçişi açısından temel veriler arasında yer alı



Şekil 5. 1. Topikal krem uygulaması sonrası MHA besiyerinde oluşan inhibisyon zonları

Tablo 5. 2. Topikal krem formülasyonlarının antimikrobiyal etkileri



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada; ceviz (*Juglans regia* L.) kabuğu ve ceviz yaprağından elde edilen ekstraktlar kullanılarak geliştirilen yarı katı farmasötik preparatın, *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Streptococcus pyogenes* ve *Staphylococcus aureus* türleri üzerindeki antimikrobiyal etkinliği in vitro koşullarda değerlendirildi.. Çalışmanın literatür taraması kısmında cevizin tarihçesi, kültürel ve ekonomik önemi, ilimizdeki üretim durumu ve cevizin teknoloji ve sağlık alanındaki kullanım potansiyeli detaylı biçimde ele alındı. Ayrıca yarı katı farmasötik preparatlar hakkında genel bilgiler verilerek preparatın formülasyon aşaması ve kullanım alanları açıklandı.

6.1. Sonuç

Laboratuvar çalışmaları sonucunda, yaprak ağırlıklı ve yaprak–kabuk karışımı olarak geliştirilen 4 numaralı krem formülasyonunun *Candida albicans* üzerinde belirgin antifungal aktivite gösterdiği gözlemlendi. Ayrıca, yalnızca yaprak ekstresi ile hazırlanan 1 numaralı krem ile kabuk ağırlıklı yaprak–kabuk karışımı 3 numaralı krem formülasyonlarının, *Staphylococcus aureus* üzerinde kontrol grubuna kıyasla daha geniş inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edildi. Her iki mikroorganizma da insan derisinde enfeksiyon oluşturabilen klinik açıdan önemli patojenler olduğundan, bu bulgular geliştirilen formülasyonların dermal enfeksiyonların önlenmesi veya destek tedavisinde potansiyel bir aday olabileceğini göstermektedir.

Özellikle ceviz kabuğu ve yaprağının içerdiği fenolik bileşikler, flavonoidler ve juglon gibi biyoaktif maddelerin bu etkinlikte önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışma kapsamında kullanılan in vitro yöntemlerle, ceviz kaynaklı yarı katı farmasötik preparatın mikroorganizmalar üzerine etkinliğinin kanıtlanması, bitkisel kaynaklı alternatif tedavi ürünlerinin geliştirilmesi açısından değerli bir bulgu olarak değerlendirildi.

Elde edilen veriler doğrultusunda, ceviz kabuğu ve yaprağı ekstraktlarının antimikrobiyal ve antifungal potansiyelinin sadece geleneksel halk hekimliği bilgileriyle sınırlı kalmadığı, bilimsel laboratuvar ortamında da etkinliğinin doğrulandığı görüldü. Bu yönüyle çalışma, bitkisel ürünlerin modern farmasötik formülasyonlarda

değerlendirilmesine ve tedaviye destekleyici ürün geliştirilmesine yönelik çalışmalara katkı sağlayabilecek niteliktedir.

Sonuç olarak; ceviz kabuğu ve yaprağı ekstraktlarıyla hazırlanan yarı katı krem formülasyonunun antifungal ve antimikrobiyal etkisinin laboratuvar ortamında ispatlanmış olması, bitkisel kaynaklı, yan etkisi düşük ve ekonomik tedavi alternatifleri geliştirilmesi açısından umut verici bulundu. Bu çalışmanın ilerleyen dönemlerde farklı mikroorganizma türleri üzerinde, in vivo ve klinik düzeyde yapılacak araştırmalarla desteklenmesi önerilmektedir.

6.2. Öneriler

Bu çalışmada, *Juglans regia* L. bitkisinin yaprak ve yeşil kabuk kısımlarından elde edilen sulu ekstraktların topikal krem formülasyonları aracılığıyla, seçilmiş bakteriyel ve fungal mikroorganizmalara karşı gösterdiği antimikrobiyal potansiyel başarıyla ortaya kondu. Elde edilen bulgular, bu bitkinin biyolojik aktivite açısından zengin sekonder metabolitler içerdiğini ve uygun formülasyonlarla farmasötik uygulamalarda değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu doğrultuda, aşağıda sunulan öneriler gelecekteki çalışmalara yol gösterici olabilir.

6.2.1. Genel Öneriler

- Ekstraksiyon yöntemlerinin çeşitlendirilmesi: Bitkisel materyalin içerdiği biyoaktif bileşiklerin verimliliğini ve biyoyararlanımını artırmak amacıyla, farklı ekstraksiyon yöntemlerinin (örneğin, soğuk ekstraksiyon, süperkritik akışkan ekstraksiyonu, ultrason destekli ekstraksiyon vb.) kullanılması önerilmektedir. Böylece ekstraktın kimyasal kompozisyonu zenginleştirilebilir ve antimikrobiyal etkinlik artırılabilir (Pereira et al., 2008).

- Taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi: Hazırlanan yarı katı topikal formülasyonun cilt geçirgenliğini ve terapötik etkinliğini optimize etmek amacıyla, nanoemülsiyon, mikrokapsül, lipozom veya niosom gibi gelişmiş taşıyıcı sistemlerin kullanılması önerilmektedir. Bu tür sistemler, etken maddenin hedef dokuya kontrollü salımını sağlayarak etkinliğini artırabilir (Amaral et al., 2004)

* Etki spektrumunun genişletilmesi: Kullanılan ekstrelerin farklı dermatofit türleri (örn. *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.) ve fırsatçı mantarlar (örn. *Aspergillus*, *Malassezia*) üzerinde de test edilmesi, ürünün terapötik kullanım alanlarını genişletmek açısından önemlidir.

*Formülasyon optimizasyonu ve stabilite çalışmaları: Geliştirilen krem formülasyonlarının fiziksel ve kimyasal stabilitesini değerlendirmek amacıyla raf ömrü analizleri, sıcaklık, ışık ve pH değişimlerine karşı dayanıklılık testleri yapılmalı; formülasyon bileşenleri optimize edilerek ürün kalitesi artırılmalıdır.

*Dermatolojik güvenlik değerlendirmesi: Geliştirilen topikal ürünün insan cildine uygulanabilirliğini göstermek amacıyla iritasyon, allerjenite ve dermatolojik tolerans testleri gibi in vivo çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

6.2.2. Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler

- Klinik değerlendirmeler: Hazırlanan krem formülasyonunun etkinliği ve güvenilirliği, kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmelidir. Bu sayede insan cildindeki terapötik potansiyel daha net biçimde ortaya konulabilir.

- Etkin bileşiklerin izolasyonu: Ceviz yaprağı ve kabuğu ekstralarında yer alan antimikrobiyal etkiyi sağlayan spesifik biyoaktif bileşiklerin (örneğin, juglon, ellagik asit, tanenler ve flavonoidler) izolasyonu ve karakterizasyonu yapılmalıdır. Böylece farmakolojik etkinlik mekanizmaları daha ayrıntılı olarak anlaşılabilir (Clark et al., 1990; Alkhawajah, 1997).

- Doz-cevap analizleri: Formülasyonlarda kullanılan ekstrakt miktarlarının etkinliğe etkisi doz-cevap analizleriyle değerlendirilmelidir. Böylece optimal konsantrasyon aralıkları belirlenerek hem maksimum etki hem de minimum toksisite sağlanabilir.

- Sinerjistik etki çalışmaları: Ceviz ekstralarının diğer bitkisel ekstraktlarla kombinasyonlarının (örneğin, kekik, sarımsak, lavanta gibi antimikrobiyal potansiyeli yüksek türlerle) sinerjik etkisi incelenerek, daha geniş spektrumlu ve güçlü topikal ürünler geliştirilebilir.

- Toksikolojik analizler: Ekstrelerin ve formülasyonun toksikolojik güvenliği, in vitro hücre kültürü modellerinde sitotoksisite analizleri ve gerekli in vivo hayvan deneyleri ile test edilmelidir.

- Endüstriyel üretim altyapısı: Geliştirilen formülasyonların farmasötik endüstride kullanılabilirliğini sağlamak amacıyla, GMP (Good Manufacturing Practices) koşullarına uygun üretim protokolleri oluşturulmalı ve prototip üretimler gerçekleştirilmelidir.



KAYNAKLAR

- Akça, Y. 2012. Ceviz Yetiştiriciliği. 4. Baskı, Anıt Matbaası, 315 p, Ankara.
- Ali, S. A., Khan, M. S., and Khan, R. A., 2014. Synergistic effects of garlic and ginger in enhancing the antimicrobial activity of antibiotics against multidrug-resistant bacteria. *Journal of Medicinal Plants Research*, 8 (35), 1163-1170.
- Alkhawajah, A.M., 1997. Studies on the antimicrobial activity of *Juglans regia*. *Am J Chin Med*, 25 (2), 175-180.
- Allen, L. V., Popovich, N. G., and Ansel, H. C., 2016. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 10th edition. Wolters Kluwer, 794 p, Netherlands.
- Alpınar, K., 2010. Halk arasında kullanılan tıbbi bitkilerin derlenmesi. *Bitkilerle Tedavi Sempozyumu*, 5-6 Haziran, 2010, Zeytinburnu, İstanbul.
- Amaral, J.S., Seabra, R.M., Andrade, P.B., Valentao, P., Pereira, J.A., and Ferreres, F., 2004. Phenolic profile in the quality control of walnut (*Juglans regia* L.) leaves. *Food Chem*, 88 (3), 373-379.
- Aulton, M. E., and Taylor, K.M.G., 2017. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, 5th edition. Elsevier Health Sciences, 918 p, Amsterdam.
- Barry, B.W., 2001. *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*. Marcel Dekker, 480 p, New York.
- Bayraktar, M., 2019. Tarımsal Atıkların Değerlendirilmesi ve Ceviz Yetiştiriciliği. Tokat Üniversitesi Yayınları, s, Tokat.
- Baytop, T., 1984. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 3255, 520 s, İstanbul.
- Baytop, T., 1994. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu Türk Dil Kurumu Yayınları, 578 s, Ankara.
- Benson, H.A.E., 2005. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Current Drug Delivery*, 2 (1), 23–33.
- Bhat, A. A., and Kaur, P., 2020. Antimicrobial properties of medicinal plants: An overview. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(3), 765-780.
- Bishayee, A., Paliwal, R., and Sethi, G., 2016. Potential benefits of *Nigella sativa* (black seed) oil in managing multiple drug-resistant bacterial infections. *Phytomedicine*, 23 (10), 1189-1195.
- Boztaş, K., Zorlu, T. ve Öztürk, M., 2021. Geleneksel bitkisel tedavi yöntemlerinin modern tıptaki yeri ve önemi. *Medicinal Plant Research*, 15 (1), 22-33.
- Chaudhary, S., Gupta, N., and Singh, R., 2021. Phytochemicals from medicinal plants as anti-infective agents. *Phytomedicine*, 56, 114-127.
- Clark, A.M., Jurgens, T.M., and Hufford, C.D., 1990. Antimicrobial activity of juglone. *Phytother Res*, 4, 11-14.

- Coğrafya Harita, 2023, Türkiye Meyve Haritası
<https://images.app.goo.gl/gbZ8mxKSfvH9CFb39>; 11.04.2025.
- Eccleston, G. M., 2013. Emulsions and Microemulsions. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 4th edition. Ed: Aulton, M.E. Churchill Livingstone, p. 1066-1085, Edinburgh.
- Ercisli, S. ve Esitken, A., 2004. Ceviz genetik kaynakları ve yetiştiriciliği. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi.
- European Medicines Agency, 2003. ICH Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products – Scientific Guideline. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-and-products-step-5_en.pdf; 25.04.2025.
- Grand View Research, 2023). Grand View Research, Inc. (2023). Walnut Ingredients Market Size, Share & Trends Analysis Report by Product (... Forecasts, 2025–2030). Grand View Research. Erişim: Haziran, 2025, from [URL]
- Güler, N., 2021. Tokat ilinin ceviz yetiştiriciliği üzerine bir araştırma. Tarım Ekonomisi Dergisi, 39 (2), 205-216.
- Hadgraft, J., and Lane, M. E., 2005. Skin permeation: The years of enlightenment. International Journal of Pharmaceutics, 305 (1-2), 2-12.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., and Williamson, E.M., 2004. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. Churchill Livingstone, 340 p, Edinburgh.
- Karademir, Z. 2025. <https://www.emaze.com/@aowqzfzll/dengeli-beslenme>; 11.04.2025.
- Karakaya, İ. ve Doğan, A., 2020. Tokat'ta ceviz yetiştiriciliği ve ekonomik etkileri. Tokat Tarım Araştırmaları Dergisi, 12 (1), 23-34.
- Karık, S. ve Tunçtürk, M., 2019. Türkiye'deki endemik bitkiler ve şifalı bitkilerin ekonomik potansiyeli. Flora ve Fauna, 24 (2), 40-52.
- Kendir, G. ve Güvenç, A., 2010. Etnobotanik ve Türkiye'de yapılmış etnobotanik çalışmalara genel bir bakış. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fak. Dergisi, 30 (1), 49-80.
- Lodén, M., and Maibach, H. I., 2000. Dry Skin and Moisturizers: Chemistry and Function. CRC Press, 560 p, Boca Raton.
- Mehrabian ve ark. (2000) Mehrebian, S., A. Majd, ve I. Majd. "Antimicrobial effects of three plants (*Rubia tinctorum*, *Carthamus tinctorius* and *Juglans regia*) on some airborne microorganisms." *Aerobiologia* 16 (2000): 455–458. Web. DOI: 10.1023/A:1026571914665.
- Müller, C. E., and Faure, R., 2015. The antimicrobial properties of *Hypericum perforatum* and its role in the prevention of antibiotic resistance. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 34 (4), 625-632.
- Oliveira, I., Sousa, A., Ferreira, I.C.F.R., Bento, A., Estevinho, L., and Pereira, J. A., 2008. Total phenols, antioxidant potential and antimicrobial activity of walnut (*Juglans regia* L.) green husks. *Food Chem Toxicol*, 46 (7), 2326-2331.

- Önal, A., 2020. Doğal boyar maddeler ve tekstil boyama yöntemleri. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Yayınları, 113 s, İstanbul.
- Öztürk, E., 2021. Sürdürülebilir tarım ve ceviz üretiminin geleceği. Sürdürülebilir Tarım Dergisi, 14 (4), 118-130.
- Pakdemirli, B., 2020. Türkiye'nin bitkisel ilaç endüstrisi: Potansiyel ve sorunlar. Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 12 (4), 11-22.
- Pereira, J.A., Oliveira, I., Sousa, A., Ferreira, I.C.F.R., Bento, A., and Estevinho, L., 2008. Bioactive properties and chemical composition of six walnut (*Juglans regia* L.) cultivars. Food Chem Toxicol, 46 (6), 2103-2111.
- Pereira, J.A., Oliveira, I., Sousa, A., Valentao, P., Andrade, P.B., Ferreira, I.C.F.R., Ferreres, F., Bento, A., Seabra, R., and Estevinho, L., 2007. Walnut (*Juglans regia* L.) leaves: phenolic compounds, antibacterial activity and antioxidant potential of different cultivars. Food Chem Toxicol, 45 (11), 2287-2295.
- Rathod, D. R., Sharma, K., and Kumar, A., 2015. Antibacterial potential of garlic (*Allium sativum*) and its mechanism of action: A review. International Journal of Herbal Medicine, 3 (3), 58-63.
- Sekar, S., and Kandavel, D., 2010. Interaction of plant growth promoting rhizobacteria (pgpr) and endophytes with medicinal plants-New Avenues for Phytochemicals. Journal of Phytology, 2, 91-100.
- Soomro, A. H., and Shah, N. P., 2018. Antibacterial properties of turmeric (*Curcuma longa*) and its potential use in the treatment of infections. Pharmaceutical Biology, 56 (1), 274-282.
- Stampar, F., Solar, A., Hudina, M., Veberic, R., and Bajc, M.C., 2006. Traditional walnut liqueur-coctail oil phenolics. Food Chem, 95 (4), 627-631.
- Tokat İl Tarım ve Orman Müdürlüğü, 2020. Tokat İli Tarımsal Faaliyetler ve 2020 Yılı Tarım Raporu. Tokat Valiliği Yayınları, Tokat.
- Tokat Ticaret ve Sanayi Odası, 2021. Tokat ekonomisi ve tarım sektörünün gelişimi. Tokat Ticaret Raporu, 3 (1), 45-57.
- Tomaino, A., Cimino, F., Zimbalatti, V., Venuti, V., Sulfaro, V., De Pasquale, A., and Saija, A., 2005. Influence of heating on antioxidant activity and the chemical composition of some spice essential oils. Food Chemistry, 89 (4), 549-554.
- Wang, L., Li, X., and Zhang, T., 2019. The effect of green tea polyphenols on biofilm formation in antibiotic-resistant bacteria. Food and Function, 10 (3), 1419-1427.
- Williams, A.C., and Barry, B.W., 2012. Penetration enhancers. Advanced Drug Delivery Reviews, 64, 128-137.
- World Health Organization (WHO), 2020. Antimicrobial resistance: A global threat. World Health Organization Report. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>; 25.04.2025.

ÖZGEÇMİŞ

