

MEHMET TAYFUR

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2020

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**MANTAR TEDAVİSİNE YARDIMCI BİTKİSEL İÇERİKLİ
TOPIKAL FORMÜLASYON GELİŞTİRİLMESİ VE
ETKİNLİĞİNİN SAPTANMASI**

MEHMET TAYFUR

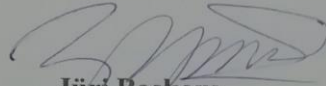
**DANIŞMAN
PROF.DR.FATMA GÜLGÜN YENER**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
KOZMETOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

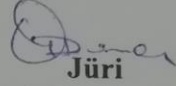
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü . Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Kozmetoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi, Mehmet TAYFUR tarafından Prof. Dr. Fatma Gülgün YENER 'in danışmanlığında hazırlanan “Mantar Tedavisine Yardımcı Bitkisel İçerikli Topikal Formülasyon Geliştirilmesi ve Etkinliğinin Saptanması” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 11/02/2020 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

Prof. Dr. Fatma Gülgün YENER
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Jüri-Danışman

Prof. Dr. Ümit GÖNÜLLÜ
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

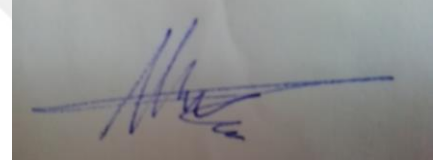
**Jüri**

Dr. Öğretim Üyesi Güleğül DUMAN
Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Mehmet TAYFUR



İTHAF

Yaptığım bu çalışmayı, vazgeçmeyen ve denemekten korkmayan insanlara ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Yaptığım bu çalışmada yaptığı yönlendirmeler ve işbirliği için tez danışmanım Prof.Dr. Fatma Gülgün YENER’e teşekkür ederim.

Çalışmamın mikrobiyolojik analizleri konusunda benden hiçbir zaman yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Sibel DÖŞLER ‘e teşekkür ederim.

Gerek yüksek lisans ders döneminde gerekse tez döneminde her türlü desteği sağlayan Sn. Gökhan KARA ve değerli eşi Doç. Dr. Neslihan TURGUT KARA başta olmak üzere tüm AKTEN Kozmetik ve NGS Biyoteknoloji ailesine teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her zaman daha ilerisini hedeflememi sağlayan ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 34079

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mantarlara Ait Umumi Özellikler.....	2
2.1.1. Küfler	3
2.1.1.1. Aspergillus Fumigatus	3
2.1.2. Mayalar	4
2.1.2.1. Candida Albicans	4
2.1.3. Dimorfik Mantarlar	5
2.1.4. Dermatofitler	5
2.1.4.1. Trichophyton Rubrum	6
2.2. Yüzeyel Mantar Enfeksiyonları	6
2.2.1. Dermatofitoz Enfeksiyonları.....	7
2.2.1.1. Dermatofitozların Tedavisi	8
2.2.2. Kandida Enfeksiyonları.....	9
2.2.2.1. Kandida Enfeksiyonlarının Tedavisi.....	9
2.2.3. Malassezia Enfeksiyonları	9
2.2.3.1. Malassezia Enfeksiyonlarının Tedavisi.....	10
2.3. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler.....	10
2.3.1. Doğal Aroma Terapik Bitkiler ve Uçucu Yağlar	10
2.3.1.1. Çay Ağacı Yağı.....	11
2.3.1.2. Kekik Yağı	12

2.3.1.3. Çitlembik Yağı	13
2.3.1.4. Karanfil Yağı.....	14
2.4. Antifungal Etkinlik Metodları.....	14
2.4.1. Antifungal Etkinlik Testi İçin Kullanılan Yöntemler	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Gereç	16
3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler.....	16
3.1.2. Kullanılan Maddeler	17
3.1.3. Formülasyonlardaki Bileşenler ve Fonksiyonları	18
3.2. Yöntem.....	20
3.2.1. Formülasyonların Hazırlanması	21
3.2.1.1. Formülasyon Çeşitleri ve Terkipleri	21
3.2.1.2. Formülasyonların Hazırlanma Aşamaları	22
3.2.2. Oluşturulan Formülasyonlara Ait Stablite Verileri	23
3.2.3. Antifungal Etkinlik Testleri	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	26
KAYNAKLAR	27
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	31
ÖZGEÇMİŞ	34

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Tez çalışmasında kullanılan cihaz ve malzemeler.....	16
Tablo 2. Tez çalışmasında kullanılan maddeler.....	17
Tablo 3. Formülasyonların terkipleri.....	21
Tablo 4. pH, viskozite, görünüm ve koku parametreleri ölçümleri.....	23
Tablo 5. Topikal preparatların antifungal aktiviteleri.....	24



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

µl : Mikrolitre

µm : Mikrometre

µg : Mikrogram

mm : Milimetre

°C : Santigrad derece

Cm : Santimetre

Ml : Mililitre

° : Derece

Gr : Gram

P : Poise

L : Litre

RPMI : Roswell Park Memorial Institute

TEA : Tri Etanol Amin

EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

KOB : Koloni Oluşturan Birim

MİK : Minimum İnhibitör Konsantrasyonu

ATCC : Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu

NCCLS : Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi

CLSI : Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

SDA : Sabouraud Dekstroz Agar

PDA : Patates Dekstroz Agar

MH : Müeller Hinton Agar

ÖZET

Tayfur, M. (2020). Mantar tedavisine yardımcı bitkisel içerikli topikal formülasyon geliştirilmesi ve etkinliğinin saptanması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Son yıllarda bağışıklık sistemini baskı altına alan antibiyotiklerin ve antifungallerin sıklıkla kullanımı ve yanlış sarf edilmesinden ötürü mantar enfeksiyonlarında çoğalma görülmektedir.

Tıbbi özellikleri olan bitkiler farklı hastalıkları iyileştirmek amacıyla alternatif tıpta uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bitkilerin tercih edilmesi ya bir rastlantı eseri ya da yetiştiği bölgede yaşayanların eski zamanlardan günümüze elde ettikleri bilgi birikimleri ile oluşur.

Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan sentetik ilaçların yan etkileri alternatif formülasyonlar geliştirilmesini gerekli kılmıştır.

Bu bilgiler ışığında planlanan tez çalışmasında, yüzyıllardır antifungal ve antimikrobiyal olarak gerek modern gerekse geleneksel tıpta sıklıkla başvurulmuş doğal kaynaklar olan çay ağacı yağı, kekik yağı, karanfil yağı ve çitlembik yağının jel formunda preparatları hazırlanarak yüzeysel mantar enfeksiyonlarına neden olan mantarlar üzerinde antifungal etkinlik testleri gerçekleştirilmiş ve en uygun formülasyon araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Uçucu yağlar, Bitkisel ilaçlar, Epidermofiton, Mikoloji, Jeller

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 34079

ABSTRACT

Tayfur, M. (2020). Development And Effectiveness Of Natural Topical Formulation For Fungus Treatment İstanbul University, Institute of Health Science, Pharmaceutical Technology. Master's Thesis İstanbul.

In recent years, there has been an increase in fungal infections due to frequent use and wrong consumption of antibiotics and antifungals that suppress the immune system.

Plants with medicinal properties have been used in alternative medicine for centuries to cure different diseases. The preference of plants is either accidental or with the accumulation of knowledge of the people living in the region where they grow.

The side effects of synthetic drugs used in the treatment of fungal infections necessitated the development of alternative formulations.

In the thesis study planned in the light of this information, antifungal efficacy tests were carried out on fungi causing shallow fungal infections by preparing preparations of tea tree oil, thyme oil, clove oil and hedgehog oil, which are natural sources that have been frequently used in both modern and traditional medicine for centuries. the most appropriate formulation has been investigated.

Key Words: Essential oils, Herbal medicine, Epidermophyton, Mycology, Gels

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 34079

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bağıışıklık sistemini zayıflatan antibiyotik ve antifungal ilaçların düzensiz kullanımı sonucu son yıllarda mantar enfeksiyonlarında artış görölmektedir (Koç ve ark, 2000). Bu durum bitkisel kökenli, yan etkileri olmayan veya kabul edilebilir yan etkileri olan yeni antifungal geliştirme çalışmalarına hız katmıştır (McGinnis ve Rinaldi, 1996).

Tıbbi bitkiler bir çok hastalığı gidermek için geleneksel hekimlikte yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bitkilerin tercihi ya tesadüf eseri ya da yetiştii bölgedeki insanların eskiden beri gelen bilgi birikimlerine dayandırılarak olmuştur.

Cilt üzerindeki mantar enfeksiyonlarının başlıca etmenleri dermatofitler, mayalar ve çok sık rastlanmasa da saprofitik mantarlardır (Kölemen ve ark, 1994). Cilt üzerinde görölen mantar hastalığının tedavisinde sistemik tedavinin yanında topikal preparatlar kullanılmaktadır. Kullanılan bu preparatlar kortikosteroid içerdiğinden uzun bir tedavi süresi gerektiren mantar enfeksiyonu tedavisini yan etkilerden dolayı yarıda bırakmaya sebep olabilmektedir (Taşbakan ve ark, 2009).

Bu tez çalışmasında çeşitli bitkisel uçucu yağlar kullanılarak oluşturulan bitkisel içerikli jel formölünün mantar enfeksiyonuna sebep olan etmenler üzerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mantarlara Ait Umumi Özellikler

Aletsiz olarak insan gözüyle seçilebilen mantarlar, küfler, mayalar ve başkaca mantar gibi mikroorganizmaları irdeleyen bilim alanı mikoloji olarak isimlendirilmektedir.

Tabiatta takriben ikiyüz ellibin civarında değişik mantar türü araştırılmış olup, bunların içinden yaklaşık yüzelli tanesi, hayvanlar ve insanlar için patojen özellik gösterebilirler. Tanılanmaları ekseriyetle dışarıdan görünümlerine bakarak belirlenmektedir.. Sınıflandırılmaları ve karakteristiklerinin belirlenmesi, patojen numunelerden ayrılarak belirlenmesini kolaylaştıracaktır. (Mutlu ve ark,1999).

Ökaryotik organizmalar ve mikroorganizmalar diye adlandırılan mantarlar canlılar arasında beşinci alemi oluştururlar. Bakterilerden, bitkilerden ve hayvanlardan muayyen spesifikasyonlar ile farklılıkları olan mantarların, bilimsel açıdan bir takım spesifikasyonları belirlenmesini sağlar. Klorofil barındırmayarak eşli veyahut eşsiz çoğalabilirler. Hücre dışını çevreleyen duvarında “kitin” ve “estergerol” benzeri maddeleri bulunur. Bu tarz hastalıkların iyileştirilmesinde sarf edilen ilaçlar, canlı hücredeki faydalı öteki ökaryot hücrelerde zehirli bir tesir gösterebilirler.

Mantarların hayat evreleri ve çevresi ile olan ilişkileri sporlarının etrafa saçılması ile oluşurken, başka tüm canlı hücrelerde olası enfeksiyon oluşumları tekrar bu sporların aşılması yada inhalasyonu ile olur.

Özelliklerine kıyasla iki başlıkta incelenirler. Maya ve küf diye adlandırılırlar. Tıbbi olarak belirlenmeleri amacıyla öncelikli olarak mantar sporları araştırılmalıdır. Ayrıca küflerin ipliksi olmaları belirlenmelerinde ehemmiyet arz eder. Birçok maya ipliksi yapıda değildir. (Mutlu ve ark, 1999).

Bazı mantarlar tabiatta küf, memelilerin beden ısısında maya yapısına bürünebilirler. Isı tesiri ile bünyesinde farklılık oluşturabilen bu tarz türlere “dimorfik mantarlar” denilmektedir. Dimorfik mantarlar, küf ve mayaların umumi spesifikasyonları birbirlerinden değişiklik arz etmektedir.

2.1.1. Küfler

“Hif” olarak adlandırılan ana yapı parçaları, birleşerek “misel” isimli yayı meydana getirirler. Besiyerinde görülen formuna ise “koloni” ismi verilmektedir. “Mikroskop” ile tetkik edildiğinde bazı küflerde paralel yapıdaki hifler , bazı küflerde enine yapıda bulunabilirler. Enine şekilde konumlanan hiflerin parçaları “septum” diye adlandırılır. “Septumlu” veta “septumsuz” ismiyle belirtilebilirler.

Hif yapılarında çok sayıda çekirdekte ihtiva edilebilir. Hiflerin bölmesiz çeşitlerinde “protoplasma” hif bünyesinde dolaşım halindeyken, bölmeli hiflerde protoplasma septumlardaki porlar vasıtasıyla gerçekleştirilir. (Mutlu ve ark, 1999; Blum ve Wiedermann, 2004).

2.1.1.1. Aspergillus Fumigatus

İnsan vücudundaki mantar rahatsızlıklarının birçoğu “Aspergillus fumigatus” kaynaklıdır. Bu türlerin bilhassa bağışıklık sisteminde rahatsızlık olan hastalarda riskli enfeksiyonlara sebebiyet verir. Bağışıklığı baskılayan ilaçların ve antifungal ilaçların düzensiz tüketilmesi, Aspergillus türlerinin kritik önemli olmasını sağlamaktadır. Yaklaşık dokuzyüz türü bulunmaktadır.

Pas bulunan metallerde ekseriyetle barınan “saprofit” mantar ailesidir.. Yapıları yalnızca küf biçiminde olup dallanan bölümlü hifleri ve V biçiminde ayrılarak yalnızca bu Aspergillus’a mahsustur. Bu tip hiflerden ayrılan silindirik yapılar uç bölümlere doğru genişler ve keseciklere benzer yapıları oluştururlar. Bu yapılar bünyesinde “sporlar” oluşturulur. Hava ile saçılan konidyasporların çapları iki ila üç µm olup memelilerin alt solunum sistemine kolaylıkla bulaşabilir.

Besiyerinde gelişen koloni renkleri yeşil, mavi yeşil ve mavi olup, “konidia” ve “konidioforların” mikroskop ile incelenmesi sonucu farklılık gösteren türler belirlenir (Blum ve Wiedermann, 2004; Hajjeh ve Warnock, 2003).

Hemen her yerde var olabilen *Aspergillus* cinsi, konak canlının savunma bariyerini yenebilen çokca virülans etmenleri bulundurur. Bağışıklık sistemi zayıf hastalarda hayati tehlike arz eden bir mikozdur. Onkoloji hastalığı olan veya kemikiliği nakli olan hastalarda birincil ölüm nedenidir.

Yapılan tedavinin *Aspergillus*a karşı olumlu sonuçlanabilmesi için patagonezin izlenmesi, erken tanı ve tür düzeyinde tanı, elzemdir. Buna ek olarak mantara karşı hassasiyet testleri ile direnç tehlikesinin düşürülmesi ve nispeten efektif antifungaller geliştirmek faydalı olacaktır. (Kantarcıoğlu ve ark, 2003).

2.1.2. Mayalar

Bir hücreli olan mayalar tomurcuklanmak veya bölünmek suretiyle üreme gerçekleştirirler. İki ila yirmi µm çapları iki ila elli µm arasında da boyları değişmektedir. Maya hücresinin bir veya daha çok bölümünden tomurcuklanma meydana getiren yeni yapı, esas hücreden koparak yeni bir hücre meydana getirirler..

Maya hücrelerinden tomurcuklanarak oluşan yapılara “blastokonidiyum” denir. Maya hücreleri hem tomurcuklanarak hem de bölünerek çoğalabilirler. Bu gibi hücrelere “artrokonidiyum” ismi verilmiştir. (Akan, 1993).

2.1.2.1. *Candida Albicans*

“Cryptococcaceae” familyasına dahil olup takriben olarak otuz türü literatüre geçmiştir. İnsanlardan, bitkilerden ve topraktan ayrıştırılıp, çoğaltılabilir. *Candida* türleri iki evrede çoğalıp, büyürler. Maya yapısında bir hücreli olan bu evreye “Y fazı” denir. Konak canlı bünyesinde tomurcuklanma yoluyla “blastospor” oluşturup çoğalırlar. Konak dokuyla etkileşim durumunda olduktan çok az bir süre sonra “pseudomiselyum”, oluşturarak hastalık yapıcı yapıya geçer.

Bu evreye M fazı denilir. Ekseriyetle antifungal bulunmayan bütün besiyerlerinde üreyebilirler. Fakat basit ve hızlı bir şekilde dekstrozu agarda, mısır unu ihtiva eden agarda, patates dekstrozu agarda çoğalırlar. 37 °C’de bir ila üç gün süresinde gelişir. *Candida albicans*’ın biraraya getirdiği koloniler; nem içerikli, kolonileri “S” biçiminde, beyaz krem renklerde, yumuşaktır. Laboratuvar ortamında çoğalan kolonilerin “gram boyama” tekniği ile boyama yapıldıktan sonra “gram pozitif” boyanarak takriben üç-dört µm çapında yuvarlak maya hücreleri görünür. (Akan, 1993).

Oluşturduğu rahatsızlıklara “kandidiyoz”, “monilyaz” veya “kandidiyaz” denir. Sağaltım hedefli sarf edilen antifungal yada antibiyotik tüketimlerinin çoğalması ve lüzumsuz tüketilmeleri, kandidiyoz enfeksiyonlarının bunlara karşı bağışıklık kazanmasına sebebiyet vermektedir. Gün geçtikçe çoğalan direnç sorunu sebebiyle yeni antifungallerin keşfi tedavi için ümit olmaktadır (Çıkman ve ark, 2014).

2.1.3. Dimorfik Mantarlar

“Dimorfik mantarlar” konak yapının dışında, tabii ortamında ve besiyerlerinde küf, konak hücre içinde ve takriben 34-37 °C’de maya yapısına geçerler. Küf yapısından maya yapısına geçmesi, sıcaklık, konak hücrede bulunan şekerler ve organik bir nitrat kaynağının içerilmesine paralel biçimde değişir. Küfün mayaya, mayanın küfe değişimine “termal dimorfizm” denir (Mutlu ve ark, 1999).

2.1.4. Dermatofitler

Ciltte ekseriyetle tespit edilen enfeksiyonlara ‘dermatofit enfeksiyonu’denir. Ülkemizde de sıkça tespit edilen rahatsızlıkların en çok rastlanılanlarındandır. Bu gibi mantarlar türleri de küf olarak bilinir ve yapılarındaki keratini beslenmek için sarf ederler. Çokca keratin ihtiva eden dokularda kıl, epidermis ve tırnak ‘da yerleşip enfeksiyon oluştururlar. Ekseriyetle “Trichophyton”, “Microsporum”, “Epidermophyton” patojendir. Bu gibi enfeksiyonlarda etmen insan ise “Antropofilik”, hayvansal ise “zoofilik”, toprak ise “jeofiliktir” (Rippon, 1988).

2.1.4.1. Trichophyton Rubrum

“Antropofilik” denilen bu tip dermatofitler, atlet ayağı adı ile tanınan “tinea pedis”, kasık kaşınması diye tanınan “tinea cruris”, cilt yüzeyinde halka şeklinde oluşan “tinea corporis”, onkomikoz adı ile tanınan “tinea unguium” ve saç ve saçlı deriyide enfekte edebilmektedir.

Halk arasında ekseriyetle karşılaşılan dermatofitoz, %20 nispetinde sürekli, erkek bireylerin takribi %90’kadar ı ömürlerinde minimum bir kez enfekte olmuşlardır. Sağlığında yüzeysel ve sistemik antifungal terkipler efektifdir fakat nüks eden enfeksiyonlar ve direnç sorunlarının gelişmesi yeni antifungal terkiplerin ehemmiyetini giderek arttırmaktadır (Rippon, 1988; Tümbay 2002; McGinnis ve Rinaldi 1996).

2.2. Yüzeysel Mantar Enfeksiyonları

Hastalık etmenlerinin dermatofitler, Candida çeşitleri ve Pityrosporum organizmalarının sebep olduğu yüzeysel mantar enfeksiyonları üç temel türde bulunur.

Dermatofit mantarları; cildin dışındaki keratince zengin bölgelere yayılım gösterir ve de içerisinde keratin bulunan tırnak ve saçları etkileyebilir. Bu enfeksiyonların büyük bir kısmı, insandan insana bulaşır ve bilinen en yaygın patojeni Trichophyton rubrum’dur(Report on Derm. 2004).

Bununla beraber, hayvanlardan insana bulaşma da zaman zaman tespit edilmektedir. Örnek olarak Microsporum Canis kediler ve köpekler tarafından bulaştırılabilir. Ekseriyetle Dermatofit enfeksiyonları için kullanılan ‘Tinea’ sözcüğü Latince solucan manasında olsa bile bu enfeksiyonların sebebi solucanlar değildir.

Derinin kandida türleri kaynaklı enfeksiyonlarına en çok oportünist deri patojeni Candida albicans sebebiyet vermektedir.

Başka bir ortakçı mantar enfeksiyonu Malassezia furfur’un sebebiyet verdiği pityriasis versicolor’dur. Hastaların enfeksiyona yakalanma ihtimalini arttıran sebeplerin fark edilmesi enfeksiyonun yönetimi ve tekrarlama riskini azaltmada çok büyük önem arz etmektedir.

2.2.1. Dermatofitoz Enfeksiyonları

Tinea korporis: Bu üyelerde ve gövdede yavaşça gelişen yaklaşık olarak bir halka şeklindeki lezyon olarak baş gösterir. Kızarıklık, kaşıntılı, iltihaplı ve ciltten kabarık durur. Hastalanmış kişilerin kaşınma derecesi betimlemeleri farklılık göstermektedir.

Lezyon ilk zamanlarda yalnız olabilir, ancak ilerleyen süreçte yeni lezyonlar oluşur ve eski plaklar içerden dışarıya doğru iyileşmeye başlar. Lezyonlar birbiri içine geçebilir. Bu tür hastalarda diğer enfekte alanlar için bilhassa ayaklar ve kasıklar kontrol edilmelidir(Noble ve ark. 1998).

Tinea pedis: Halk arasında atlet ayağı ismi ile de bilinen, en sık rastlanan dermatofit enfeksiyonudur. Ekseriyetle iltihaplı, pullu, kaşıntılı, döküntüler şeklinde üçüncü ve dördüncü ayak parmaklarının aralarında oluşur. Deride gittikçe artış gösteren ağrı, ağrılı çatlaklar, nadiren kötü bir koku, beyaz ve kırmızı şişkin bölgeler tipik göstergeleridir. Şayet iyileştirme söz konusu olmazsa genellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonlar baş gösterir. Döküntüler, kızarıklık ve kaşınma hali ayak sırtına doğru yayılma göstermiş olabilir.

Tinea pedis, duşlar ve havuzlar vb. ortak kullanılan ıslak alanların kullanımı ile veya hava almayan ayakkabı kullanan bilhassa yaşça genç yetişkinlerde sıkça rastlanır. Nemli ve sıcak bölgelerde daha çokca rastlanır. Tinea pedis, ayak tabanları ve avuç içlerimde ortaya çıkan ufak, kaşıntı veren kesecikler ile kendini gösteren bir dermatit çeşidi olan pomfoliksiye sebep olabilir. Başka bir çeşidi ise; 'mokasen ayak' adıyla bilinen, taban ve topuk üzerinde oluşan nemsiz, kalınlaşmış keratize tabakalardır. (Noble ve ark 1998)

Tinea cruris: Ekseriyetle erkek bireylerde rastlanan kasık bölgesindeki mantarlardır. Ekseriyetle, perine alana veya kasıklara tesir eder, tek yahut çift yanlı hafifçe kızarmış döküntülerdir. Uyluk iç kısımlarına yönelerek genişleme eğilimindedir ve net bir şekilde ayırt edilebilir..Enfekte kişilerin ekserisinde tinea pedis bağlantısı da bulunur. Havaaların sıcak olması, şişmanlık,ve dar giysiler risk grubunu oluşturan etmenlerdir. (Noble ve ark 1998)

Tinea capitis: Tinea capitis ekseriyetle, kafa derisi üzerindeki mantar hastalığıdır. Tinea capitisin fark edilebilirliği ve saç gelişimindeki muhtemel olumsuz sonuçları enfekte kişiler tarafından strese sebep olur ve eğitim hayatındaki çocuklarda sıkça tespit edilir. Hastalık saça ve saçlı deriye tesir eder. İnsanlar arasındaki yayılımında T. Tonsurans etkisi en sık görülen sebeptir.

İnsanların bir arada zaman geçirdiği okul, işyeri gibi yerlerde salgın oluşabilir. Ayrıca hayvanlardan insanlara bulaşan enfeksiyonlarda daha kritik belirtilere sebebiyet verebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda kaşınma tespit edilir ve ekseriyetinde kırılmış saç bölgeleri ve kimi zaman da yayılan saç kaybı görülen bölgelerde çember biçiminde kızarıklık kaşıntı ve kalın keratinize plaklar gözlemlenebilir(Noble ve ark 1998).

Bazı durumlarda saçın iç kısmında enfeksiyon gelişir ve bu durum sonucunda dıştan bakıldığında enflamasyon görülmeyebilir veya çok az görülebilir. Bazı durumlarda ise hem saçın dış kısmı hem de saçlı deri etkilenir. Görülebilen enflamatuvar belirtiler ortaya çıkabilir.

Tinea unguium (onikomikoz): Ayak parmaklarında oluşan mantar hastalığıdır. Ekseriyetle tırnağın açık uç kısmından başlayarak gelişir, genellikle baş parmak tırnağına bulaşır ve büyük çoğunluğu asimetriktir. Ayak tırnağı soluklaşır ve beyaz veya sarımsı renk alır ve gittikçe kolayca kırılabilen ve ufalanabilen bir duruma gelir. Zamanla diğer tırnaklarda zarar görmeye başlar.

Ekseriyetle enfeksiyon ağrılı seyretmez ve fark edilen bir enflamasyon yoktur ya da en alt düzeydedir. Tırnakların tahribatı arttıkça hele de tırnak ağrı veriyor ve kalınlaşma oluşmuş ise hareket etmekte ve ayakkabı giymekte sorunlar yaşanabilir. Seyrek bir şekilde el parmaklarındaki tırnaklar da enfekte olabilir bu durum şayet el trikofit enfeksiyonu mevcut ise baş gösterir(Noble ve ark 1998).

2.2.1.1. Dermatofitozların Tedavisi

Ekseriyetle yüksek derecede seyretmeyen deri enfeksiyonları lokal yüzeysel imidazol içeren müstahzar veya alilamin, terbinafin ile tedavi edilir. Birçok hastada iki hafta tedavi gereklidir. Eğer enfekte alan çok daha büyükse sistemik antifungal ilaçlar önerilir.

2.2.2. Kandida Enfeksiyonları

Kandidiyazis oportünist bir patojendir organizmadır. Tercihen enfeksiyona meyilli olan riskli hasta grubunda görülür. Gebelik, obezite, bağışıklık sistemi baskılanması ve yeterli olmayan kişisel hijyen risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Ağız yolu ile alınan antibiyotikler, kombine doğum kontrol hapları da predispozandır. Ellerin sürekli ıslak kalması, sıcak, nemli ortamlar da kandida enfeksiyonlarının artmasına sebep olurlar(.Akpan A ve Morgan R 2002)

2.2.2.1. Kandida Enfeksiyonlarının Tedavisi

Enfekte alanın kuru tutulması, kızarıklık olan bölgelerin temizliğinin sabun ile yapılmaması bunun yerine emoliyent krem losyon gibi preparatların kullanılması belirtilerin giderilmesi ve iyileşme için önemlidir. Yüzeysel kullanılan imidazoller ve nistatin kandidiyal intertrigo için birçok defa on dört gün süresince kullanılır.

2.2.3. Malassezia Enfeksiyonları

Pityriasis versikolor sık görülen, kandidiyal olmayan mantar enfeksiyonudur. Sık sık tekrarlar, karakteristik olarak gövdenin üst kısmında kızarıklıklarla kendini belli eder, semptom göstermez .

Oval veya yuvarlak şekillerdeki lezyonlar, solgun cilt üzerinde bakırmısı-kahverengi veya kahve renklidir. Lezyonlar bronzlaşmış ciltte soluk görünür ve çoğu kez bu tesir hastaları üzer (Report on Derm. 2004).

2.2.3.1. Malassezia Enfeksiyonlarının Tedavisi

Çok çeşitli tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Ilıman ve tropikal iklimlerde özellikle yaygın olarak kullanılan yöntem %2.5 selenyum sülfid şampuan uygulamasıdır. Bütün etkilenen alana uygulanması ve bir gece bekletilmesi önerilir. Likid sarı renklidir ve yatarken uygulanmalı ve sabah yıkanmalıdır. 2 hafta boyunca gün aşırı uygulanması önerilir.

2.3. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler

Dünya üzerindeki bütün hayvanlar, bitkiler ve insanlar, bir denge içerisinde yaşamlarını sürdürürler. Mitolojide bitkiler yaratıcıların insanoğluna bahsettiği en değerli nimet olarak değerlendirilmiştir. Bütün nebatat insanlığın kullanımındadır ve insanoğlunun yaratılışından başlayarak nebatatla olan münasebeti başlamıştır (Gezgin, 2006).

Eski çağlardan günümüze kadar gelen arkeolojik bulgulara göre insanoğlu, beslenmek ve sağlık problemlerini yok etmek için birincil kaynak olarak bitkilerden faydalanmışlardır (Koçyiğit, 2005).

2.3.1. Doğal Aroma Terapik Bitkiler ve Uçucu Yağlar

Hastalıkların iyileştirilmesinde ve hastalıklardan sakınmada tüketilen metodlardan biri de “aromaterapidir”. Tesiri koku alma duyusu ve soluma ile masaj ve banyo seçeneklerini uygulanarak iki farklı şekilde görülmektedir.

Etki yöntemi limbik sistem ile beyindeki duyu merkezlerinin ve ısı reseptörlerinin tetiklenmesine, mikrop ve mantarların yok edilmesine dayanmaktadır. Aromaterapide bitkideki kök ve odunsu kısımlar, çiçek, kabuk,yaprak, balzam, tohum reçine, gibi farklı kısımlarından kazanılan aromatik uçucu yağlar kullanılmaktadır.

Aromatik uçucu yağlar konsantre, yenileyici ve oksijen kaynağı doğal bileşiklerdir. Vitaminleri, hormonları ve alkol, ester, keton, oksit, fenol gibi bir takım aktif terpenik ve aromatik bileşenleri bünyelerinde bulundurmaktadırlar.(Başaran, 2009).

2.3.1.1. Çay Ağacı Yağı

“Çay ağacı yağı”, Avusturalya’da endemik yetişen “*Melaleuca alternifolia*” ’nın yaprak kısımlarından su buharı distilasyonu yöntemi vasıtasıyla kazanılan bir uçucu aromatik yağdır ve Avusturalya’da seksen yıldan fazla bir süredir yüzeysel mikropkırıcı olarak sarf edilmektedir(Çakır ve ark, 2005).

“Çay ağacı yağı”, oldukça geniş bir “mikroorganizma” yelpazesine karşı “antimikrobiyal” etki göstermesi, cilt tarafından kolayca emilebilmesi ve tahriş edici olmamasından dolayı “topikal” kullanımda uygun bir “dezenfektan” olarak kabul görmektedir. Çay ağacı yağı birçok “farmasötik” ve “kozmetik” preparat içersinde farklı konsantrasyonlarda yada seyreltilmeden yer almaktadır(Murray 1991).

Çay ağacı olarak isimlendirilen bitkilerin yapraklarının “antiseptik” özelliğinden dolayı alternatif tıpta yıllarca kullanılmış olduğu halde dünyaya tanıtılması 17. Yüzyılda gerçekleşmiştir. Bitkinin yaygın bilinen ismi olan “çay ağacı” ismi ilk olarak Kaptan James Cook’un Avustralya yolculuğu dönüşünde denizcilerin çay demlemek için bu bölgeden topladıkları yapraklar için kullanılmıştır.Günümüzde “Myrtaceae” familyasından “*Leptospermum*”, “*Melaleuca*” ve “*Kunzea*” cinslerine ait bitkiler “çay ağacı” olarak isimlendirilmeltilerdir. Bitkilerin bilinen çay bitkisi ile bileşim, tat ve koku bakımından benzerlikleri yoktur(Southwell ve Lowe,1999). Bu bitkilerin yaprakları uçucu bir yağ ihtiva etmektedir ve bu yağların hepsi “çay ağacı yağı” olarak bilinmektedir. ”Çay ağacı” olarak bilinen bitkiler ve bunlardan elde edilen uçucu yağların isimleri aşağıdaki gibidir(Lis-Balchin ve ark,2000);

“*Melaleuca alternifolia*”, Avustralya Çay Ağacı Yağı (Australlian Tea Tree Oil)

“*M. cajuputi*”, Kajuput Yağı (Cajuput Oil)

“*M. quinquenervia*”, Nioli Yağı (Niaouli Oil)

“*Leptospermum scoparium*”, Manuka Yağı (Manuka Oil)

“*Kunzea ericoides*”, Kanuka Yağı (Kanuka Oil)

Manuka ve Kanuka uçucu yağları “Yeni Zelanda çay ağacı yağları” olarak da bilinirler fakat bu yağlar “terapötik” kullanımı olan çay ağacı yağından farklı bileşime sahiptirler. Tıbbi kullanımı söz konusu olan ekonomik açıdan değerli, üzerinde birçok araştırma yapılmış yağ, “*Melaleuca alternifolia*” ‘ dan üretilen Avusturalya çay ağacı yağıdır (Carson ve Riley, 2001).

Yapılan çalışmalar çay ağacı yağının yüksek oranda “terpinen-4-ol” içeriğinden kaynaklandığı düşünülen geniş yelpazeli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Son yıllarda yapılan umut verici klinik çalışmalar sonucunda, “çay ağacı yağı” doğal kaynaklı bir ürün olarak birçok “farmasötik” ve “kozmetik” ürün için giderek çoğalan bir bilinirliğe sahip olmuştur(Çakır ve ark, 2005).

2.3.1.2. Kekik Yağı

Endemik bir bitki olan kekik, genellikle çimenli tarla kenarlarında, ormanların kıyısında, ve çayırarda bulunan karınca yuvalarının üzerinde bulunur. Güneş ışığı ve sıcaklığı sevdiğinden, toprak ıssısının yüksek olduğu dağlık ve kayalık alanlarda çoğalır. Karakteristik bir kokusu vardır(Benli, 2005).

Kekik özellikle “Timol” ve “Carvacrol” isimli aktif bileşenleri içerir. Kekik bitkisinin antioksidan, antispazmadik, antimikrobiyal ve sindirim uyarıcı özellikleri bilinmektedir. Bilhassa kekik uçucu yağında bulunan “Timol” ve “Carvacrol” un antimikrobiyal özelliklerinin olduğu bilinmektedir(Sivropoulou ve ark, 1996). Ayrıca “kekik yağı”nda bulunan “fenolik” bileşikler mikroorganizmaların hücre zarındaki fosfolipid katmanı harekete geçirerek, hücre içi yaşamsal yapıların geçirgenliğini artırır veya mikroorganizmaların enzim sistemlerini bozarlar(Lambert ve ark, 2001).

Ülkemizde kekik adı altında *Origanum* türlerinden elde edilen drogun satışı yapılmaktadır. Bu eterli uçucu yağın; %50 civarında “Thymol”, “Carvacrol”, “Borneol”, “Cymol”, “Pimen”, “Tanen” ve diğer flavonları ihtiva ettiği bilinmektedir. Kekiğin en önem arz eden etken bileşeni olan eterli uçucu yağları kana karışıp, bronşiyal kasları gevşeterek, krampları rahatlatıcı niteliktedir. Ayrıca etki ettiği alanlarda bakteriyel oluşumun da önüne geçer(Benli, 2005).

2.3.1.3. Çitlembik Yağı

Subtropik, tropik ve ılıman iklim bölgelerinde yetişen ve “Celtis” cinsinden olan çitlembiğin bazı türlerinin adaptasyon kabiliyeti oldukça fazladır. Ülkemiz, “Celtis” cinsi içerisinde yer alan türler bakımından zengindir. Ülkemizdeki “Celtis” (Çitlembik) cinsi türlerinin büyük bir kısmına bilhassa az yağış alan ,kıraç ve kurak bölgelerde rastlanılmaktadır. Değişik bölgelerde birçok farklı ismi olan çitlembiklerin çekirdek, meyve ve yaprakları, o bölgedeki halk tarafından geleneksel tıpta birçok farklı rahatsızlığın iyileştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır(İkinci ve ark, 2018).

Çitlembik ağacında yetişen meyveleri mercimekten biraz daha büyük ve acı bir fıstık tadındadır. E ve B grubu vitaminler bünyesinde bolca bulunur. Bileşiminde sodyum, potasyum, çinko, kalsiyum, fosfor ve mangan gibi birçok mineral bulunmaktadır. Ayak terlemesini engeller. İdrar söktürücü ve yaraları iyileştirici özelliktedir. Midedeki kronik ağrıları ve öksürüğü giderir. Yaprak kısımları saçlara tatbik edilerek siyahlaşması sağlanır(İkinci ve ark, 2018).

“Analjezik” etkili olması, kronik mide ağrılarını gidermesi, antiseptik özelliği ile yaraların iyileşmesinde ve taş düşürmede faydalı olması gibi pek çok etkisi nedeni ile tıbbi amaçlı olarak çok etkili olduğu düşünülmektedir(Chevallier, 1996)

Ayrıca çitlembik yaprakları ve etil alkol ile hazırlanan ekstarktların “Candida Albicans” a ve ortaya çıkan maya benzeri mantar olan “Candida Parapsilosis” ve “Rhodotorula mucilaginosa” ya karşı antimikrobiyal ve bilhassa antifungal etkinlikleri tespit edilmiştir(Ota ve ark, 2017).

Bitkinin çeşitli bir çok kısmının halk hekimliğinde ve tıp alanında değişik sağlık problemlerinin iyileştirilmesinde kullanılmasının yanı sıra, son yıllarda hoş kokulara artan talep sebebi ile çitlembiklerin kozmetik alanında da kullanımı gün geçtikçe artmaya başlamıştır(İkinci ve ark, 2018).

2.3.1.4. Karanfil Yağı

Karanfil yağı, “*Syzygium aromaticum*” bitkisinin gövde, yaprak ve tomurcuklarından kazanılan uçucu aromatik bir yağdır. Alternatif tıpta karanfil yağı, kesikleri ve yanıkları tedavi etmek için hatta diş ağrısı ve enfeksiyonunu gidermek için kullanılmıştır. Karanfilin dişteki çürükler ve “periodontal” hastalıklar ile ilişkili bakterilere ve bir çok başka bakteriye karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca araştırmalar “*Syzygium aromaticum*” bitkisinin “antifungal,” “antialerjik,” “antikanserojen,” ve “antimutajenik” etkinliğini rapor etmiştir(Shaju JP, 2015).

Ticari karanfiller, pekçok gıda ve eczacılık uygulamasında kullanılan kurutulmuş ve açılmamış çiçek tomurcuklarıdır. Karanfil tomurcuklarından elde edilen uçucu yağ bilhassa ağız ve diş bakımında tıbbi amaçlı olarak yaygın bir şekilde kullanılır. Karanfil yağı diş çürümesi ve periodontal hastalıklarla ilişkili oral bakterilere karşı aktiftir ve “*Escherichia coli*”, “*Listeria monocytogenes*”, “*Salmonella enterica*”, “*Staphylococcus aureus*”, “*Campylobacter jejuni*” gibi diğer bakterilere karşı etkilidir(Mohamed ve ark, 2016).

Karanfil uçucu yağının temel kimyasal komponentleri karyofilen, izo-öjenol, öjenol asetat ve öjenoldur. Bir fenilpropanoid bileşik olan Öjenol, antioksidan özelliği mevcut olan karanfil uçucu yağının temel bileşenidir (% 85.3). Öjenol, *Trichophyton mentagrophyte* ve *Candida albicans* karşı antifungal etkinlik ortaya koymuştur. (Singh, 2017).

2.4. Antifungal Etkinlik Metodları

Mantar rahatsızlıklarının belirmesinin akabinde tüketilen antifungaller, hastalık yapıcı olan küf yada mayalarda bağışıklık oluşması sonucu direnç sorununuda birlikte ortaya koymuştur. Bu sebeple bu gibi sorunları olmayan yeni antifungal çalışmaları gittikçe hızlanmaktadır. Antifungal hassasiyet yöntemleri geliştirilmiş olan veya yeni geliştirilecek olan ilaçların invitro etkinliğini göstererek klinik açıdan nispeten doğru sağaltım için tahminlerde bulunmak amacıyla uygulanır. (Koç, 2012).

Uygulanan bu metodların standartlarının sağlanması ve gelişiminin sağlanması için 1992'den bugüne eski ismiyle "NCCLS" yeni ismiyle "CLSI" oluşturulmuştur. Maya ve küflerde uygulanan standart yöntemleri yayımlayarak, "FDA(Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)" tarafından değerlendirmeye tabii tutulup sonrasında tanınmıştır (Demirpek, 2012; McGinnis ve Rinaldi, 1996; Pérez ve ark, 2016).

2.4.1. Antifungal Etkinlik Testi İçin Kullanılan Yöntemler

"Antifungal" veya "antibakteriyel" amaçlı tüketilen aktiflerin belli bir mikroorganizmaya karşı in-vitro etkinliğini öngörmek için yapılan testlerdir. Ekseriyetle iki farklı yöntem kullanılarak "dilüsyon" ve "difüzyon" metodları temel alınır. Dilüsyon metodunda tüp ve agar dilüsyon yöntemleri kullanılırken, difüzyon testleri içerisinde disk difüzyon, E Test yöntemi ve kuyucuk difüzyon metodu yer alır. (Demirpek,2012; Holder ve Boyce, 1994).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Tablo 1’de tez çalışmasında kullanılan cihaz ve malzemelerin listesi verilmiştir.

Tablo 1. Tez çalışmasında kullanılan cihaz ve malzemeler

Cihaz/Malzeme	Marka/Model	Menşei Ülke
Ultra Saf Su Cihazı	Merck/Milli Q	Almanya
Hassas Terazı	Precisa/XB 220 A	İsviçre
Manyetik Karıştırıcı	IKA/C-MAG H57	Almanya
Homojenizatör	IKA/T18	Almanya
pH Metre	Hanna/H 2020 EDGE	İngiltere
Viskozimetre	Brookfield/DV-E	ABD
Etüv	Nüve/EN 400	Türkiye
İklimlendirme Kabini	Nüve/MN 120	Türkiye
Parafilm	Sigma-Aldrich	ABD
Cam Malzemeler	Isolab	Almanya

3.1.2. Kullanılan Maddeler

Tablo 2’de tez çalışmasında kullanılan maddelerin listesi verilmiştir.

Tablo 2. Tez çalışmasında kullanılan maddeler

Kullanılan Madde	Marka	Menşei Ülke
Çay Ağacı Yağı	Eigenmann & Veronelli	İtalya
Kekik Yağı	Aksu Vital	Türkiye
Karanfil Yağı	Aksu Vital	Türkiye
Çitlembik Yağı	Aksu Vital	Türkiye
Vitamin E	BASF	Almanya
D-Pantenol	BASF	Almanya
Gliserin	EVYAP	Malezya
Dimetikon	Innospec	Birleşik Krallık
Polisorbat 20	Innospec	Birleşik Krallık
Karbomer	Spectrum Chem.	ABD
EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit)	MERCK	Almanya
TEA (Tri Etanol Amin)	MERCK	Almanya
Koruyucu (Phenethyl Alcohol&Caprylyl Glycol)	Eigenmann & Veronelli	İtalya
Deiyonize Su	Merck/Milli Q	Almanya
Aspergillus Fumigatus	Microbiologics	ABD

ATCC 204305		
Trichophyton Rubrum ATCC 28188	Microbiologics	ABD
Candida Albicans ATCC 10231	Microbiologics	ABD
TSA Besi Yeri	BD Difco	ABD

3.1.3. Formülasyonlardaki Bileşenler ve Fonksiyonları

Çay Ağacı Yağı: Çay ağacı yağı, oldukça geniş bir mikroorganizma yelpazesine karşı antimikrobiyal tesir vermesi, cilde kolayca nüfuz etmesi ve tahriş yapmaması sebebiyle yüzeysel kullanımda fevkalade bir dezenfektan olarak tasdik edilmektedir.

Kekik Yağı: Kekik uçucu yağında ihtiva olan “timol” ve “carvacrolun” antimikrobiyal aktivitelerinin olduğu bilinmektedir.

Yine Kekik yağında bulunan fenolik bileşenler mikroorganizmaların hücre zarında bulunan fosfolipid katmanı uyararak, hücre içi hayati yapıların geçirgenliğini artırır ya da mikroorganizmaların enzim sistemlerini bozarlar

Karanfil Yağı: Karanfil yağı, karanfil bitkisinden elde edilen esansiyel bir yağdır. Etken maddesi öjenol için öncelikle diş hekimliğinde kullanılan doğal bir analjeziktir.

Çitlembik Yağı: Eski çağlardan beri alternatif tıpta tedavi amaçlı kullanılan çitlembik, salata, turşu ve baharat olarak da tüketilir.

Meyveleri kurutularak kahve yapılır. Yağından ise bittim sabunu denen yöresel ve doğal sabun imal edilir. İçeriğinde yüksek oranda demir, kalsiyum, potasyum, protein ve A, C vitaminlerini bulundurur.

Vitamin E: Oldukça tesirli “anti-inflamatuar” ve “anti-oksidandır.” “DL-Alpha tocopheryl acetate” veya “Vitamin-E acetate”, kozmetik ürünlerde stabil yapısı ile ekseriyetle kullanılır.

Vitamin E serbest radikallerin hasarlarından hücre zarlarını muhafaza eder. Bu sebeple UV ışını ve lipid peroksidasyonun sebep olduğu cildin erken yaşlanmasını engelleyebilir.

D-Pantenol: Oldukça güçlü humektan ve rejenatif etkileri olan bir maddedir. Humektan etkileri cildin dış tabakasının nem oranını dengeleyerek, cilt yüzeyinden su kaybını azaltır. Böylece cildin yumuşaklığı ve esnekliği korunur.

Karbomer : Karbomer ve türevleri, Deterjan, Kozmetik, İlaç vb. gibi birçok ürünün üretim aşamasında kıvam vermek ve jelleştirmek amacı ile kullandığımız ürünlerdir.

Polisorbat 20: Hijyen ve kişisel bakım formülasyonlarında bulunan yüzey aktif ve emülsüfiye edici ajandır. Aromatik uçucu yağlar için çok iyi bir solventtir, ayrıca ıslatma ajanı, kıvam ayarlayıcı ve dağıtıcı olarak kullanılır.

Dimetikon: Kişisel bakım ürünlerinde kullanılan birçok silikon ve türevi maddeler gibi, deri yüzeyinde hidrofobik koruyucu bir film tabakasının oluşmasını sağlar.

TEA: Trietanolamin, etilen oksit ve amonyaktan oluşan organik bir bileşiktir. Trietanolamin genellikle kozmetik ürünlerde bulunur ve ayrıca birkaç farklı tıbbi uygulamada kullanılır.

Kozmetik kullanımlarda, triethanolamin, bazı karışımların pH'ını arttırmak için kullanıldığı gibi, farklı materyalleri karıştırmaya yardımcı olmak için bir emülsiyon olarak da kullanılır.

Koruyucu(STABIL, %58 Fenetil Alkol ve %42 Kaprilil Glikol): Cildi yumuşatıcı, hafif kokulu ve antimikrobiyal özelliklere sahip yenilikçi çok işlevli sistem. Stabil, geleneksel koruyucuların değiştirilmesine izin veren bakteri ve mantarlara karşı sinerjik bir geniş spektrum aktivitesi sergiler.

Listelenmiş koruyucu içermez ve koruyucu içermediği iddia edilebilen hafif kendi kendini koruyan formülasyonları formüle etmek için idealdir. Bileşimi fenetil alkol ve kaprilil glikol den oluşmaktadır.

Deiyonize Su: Organik ve inorganiklerden bütünüyle temizlenmiş suya safsu, veya deiyonize su denir.

EDTA: Suyu yumuşatmak ve toprak alkali ve ağır metal safsızlıklarını gidermek amacı ile kullanılır.

3.2. Yöntem

Mantar tedavisine yardımcı bitkisel içerikli topikal formülasyon geliştirilmesi konusunda yapılan tez çalışması için antifungal ve antimikrobiyal aktiviteleri çeşitli çalışmalarda ortaya konmuş bitkisel yağlardan faydalanarak jel formda bir topikal formülasyon hazırlandı.

Bu yağlar tek tek farklı konsantrasyonlarda ve birlikte kompleks olarak hazırlanan jel formülasyonda kullanıldı.

Ayrıca etken madde olarak kullanılan bitkisel yağları içermeyen plasebo ve piyasada satışa sunulan “FUGGY” isimli kombine kortikosteroid (diflukortolon valerat & izokonazol nitrat)içeren kremide etkinlik testlerinde kıyaslama yapmak için hazırlandı.

Hazırlanan preparatların antifungal aktiviteleri küf şeklindeki mantarlar olan “Aspergillus fumigatus ATCC 204305” ve “Trichophyton rubrum ATCC 28188” ile maya şeklinde bir mantar olan “Candida albicans ATCC 10231” standart suşlarına karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) değerleri “Clinical Laboratory Standards Institute” (CLSI) kriterleri temel sayılarak mikrodilüsyon metoduyla belirlenmiştir (Wayne ,2000).

3.2.1. Formülasyonların Hazırlanması

3.2.1.1. Formülasyon Çeşitleri ve Terkipleri

Yapılan tez çalışması için hazırlanan farklı terkipler ve bileşenleri aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3. Formülasyonların terkipleri

BİLEŞEN % Ağırlık	%20 Komp.	%5 Çay Ağacı	%5 Kekik	%5 Karanfil	%5 Çitlembik	%3 Çay Ağacı	%3 Kekik	%3 Karanfil	%3 Çitlembik	Plasebo
Deiyonize Su	49,8	79,8	79,8	79,8	79,8	83,8	83,8	83,8	83,8	89,8
EDTA	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Karbomer	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Polisorbat 20	20	5	5	5	5	3	3	3	3	0
Dimetikon	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Vitamin E	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Çay Ağacı Yağı	5	5	0	0	0	3	0	0	0	0
Kekik Yağı	5	0	5	0	0	0	3	0	0	0
Karanfil Yağı	5	0	0	5	0	0	0	3	0	0
Çitlembik Yağı	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0
Gliserin	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
D-Pantenol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
TEA	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Koruyucu(STABIL)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

•**%20 Kompleks:** Etken olarak kullandığımız her bir bitkisel yağı %5 oranında kullanmak sureti ile oluşturduğumuz formülasyon.

•**%5 Çay Ağacı Yağı:** Etken olarak sadece %5 oranında çay ağacı yağı içeren formülasyon.

•**%5 Kekik Yağı:** Etken olarak sadece %5 oranında kekik yağı içeren formülasyon.

•**%5 Karanfil Yağı:** Etken olarak sadece %5 oranında karanfil yağı içeren formülasyon.

•**%5 Çitlembik Yağı:** Etken olarak sadece %5 oranında çitlembik yağı içeren formülasyon.

•**%3 Çay Ağacı Yağı:** Etken olarak sadece %3 oranında çay ağacı yağı içeren formülasyon.

- %3 Kekik Yağı:** Etken olarak sadece %3 oranında kekik yağı içeren formülasyon.
- %3 Karanfil Yağı:** Etken olarak sadece %3 oranında karanfil yağı içeren formülasyon.
- %3 Çitlembik Yağı:** Etken olarak sadece %3 oranında çitlembik yağı içeren formülasyon.
- Plasebo:** Etken madde kullanmadığımız formülasyon.
- Fuggy Krem:** % 1 izokonazol nitrat ve % 0,1 diflukortolon valerat içeren piyasa ürünü formülasyonu.

3.2.1.2. Formülasyonların Hazırlanma Aşamaları

Aşağıdaki adımlar herbir formülasyon için aşağıda verilen sıralama ile uygulanarak ilgili örnek hazırlanmıştır.

- Formülasyona göre deiyonize su tartılır ve 40 C° sıcaklığa ısıtılır.
- EDTA tartılır ve deiyonize suya eklenir.
- Karbomer tartılır ve azar azar eklenerek yüksek devirde beş dakika boyunca karıştırılır.
- Oluşan karışım berraklaşana kadar homojenizatöre tabi tutulur.
- Polisorbat 20, Dimetikon, Vitamin E, Çay Ağacı Yağı, Kekik Yağı, Karanfil Yağı, Çitlembik Yağı, Gliserin, D-Pantenol sırası ile formülasyona göre tartılarak ilave edilir ve beş dakika boyunca karıştırılır.
- Koruyucu (STABIL) eklenir ve beş dakika boyunca karıştırılır.
- Hazırlanan tüm formülasyonlar TEA ile pH 7 olacak şekilde ayarlanır ve beş dakika karıştırılarak nihai ürün numune kabına alınır.
- pH ve Viskozite değerleri ölçülerek stabilite çalışması için ilk değerler alınır.

3.2.2. Oluşturulan Formülasyonlara Ait Stablite Verileri

Oluşturulan her bir jel formülasyon için ilk üretildiği anda ve bunu takiben üçüncü ve yedinci aylarda pH,viskozite,görünüm ve koku kontrolleri yapılmıştır.

Tablo 4. pH, viskozite, görünüm ve koku parametreleri ölçümleri

Ölçüm	%20 Komp.	%5 Çay Ağacı	%5 Kekik	%5 Karanfil	%5 Çitlembik	%3 Çay Ağacı	%3 Kekik	%3 Karanfil	%3 Çitlembik	Plasebo
pH – İlk Ölçüm	7,08	6,97	7,05	7,05	6,98	6,99	7,02	7,06	7,02	7,04
pH – 3.Ay Ölçümü	7,03	6,97	7,04	7,03	6,99	7,01	6,99	7,05	7,03	7,02
pH – 7.Ay Ölçümü	7,02	6,95	7,05	7,01	6,97	7,00	7,02	7,05	7,02	7,03
Viskozite – İlk Ölçüm	275 P	295 P	290 P	280 P	285 P	305 P	295 P	295 P	285 P	310 P
Viskozite – 3. Ay Ölç.	265 P	300 P	285 P	290 P	295 P	310 P	295 P	295 P	295 P	315 P
Viskozite – 7. Ay Ölç.	260 P	295 P	300 P	290 P	295 P	310 P	300 P	310 P	305 P	315 P
Görünüm – İlk Ölçüm	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.
Görünüm – 3. Ay Ölç.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.
Görünüm – 7. Ay Ölç.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.
Koku – İlk Ölçüm	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.
Koku – 3. Ay Ölçüm	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.
Koku – 7. Ay Ölçüm	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.	Uyg.

3.2.3. Antifungal Etkinlik Testleri

Çalışmada kullanılan preparatlar 500 µg/ml olacak şekilde distile suda çözüldükten sonra mikropalak içerisinde RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640 (Sigma) besiyeri içerisinde çift kat dilüsyonları yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan küfler ve mayanın SDA besiyerindeki 2-5 günlük kültürlerinden RPMI-1640 besiyerinde $0,5 - 2,5 \times 10^3$ KOB(Koloni Oluşturan Birim)/ml olacak şekilde inokulumları hazırlanmıştır.

Ekim yapılmış olan mikropalaklar küfler için 25 °C’de 5-7 gün, C. albicans için ise 37 °C’de 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyonu sonunda üremenin (gözle görülür bulanıklığın) görülmediği en düşük madde konsantrasyonu MİK değeri olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın standardizasyonu amacıyla denenen küfler ve mayaya karşı ketakonazolün MİK değerleri de belirlenmiş ve bulunan değerlerin CLSI tarafından bildirilen kalite kontrol sınırları içerisinde olduğu tespit edilmiştir.

4. BULGULAR

Elde edilen sonuçlara göre, hazırlanan preparatların antifungal etkinlikleri *C. albicans* ve *A. fumigatus*'a karşı genellikle 62,5-125 µg/ml konsantrasyonda belirlenirken, *T. Rubrum*'a karşı ise genellikle 31,25 µg/ml'de etki etmişlerdir. Bu değerler, piyasada bulunan ve %1 izokonazol içeren standart ürüne ait değerler ile de kıyaslanabilir nitelikte olup, ürün bazında eşit yada en fazla 2-4 katı olarak belirlenmiştir.

Tablo 5. Topikal preparatların antifungal aktiviteleri (µg/ml)

Ekstreler	Mantarlar		
	C.a.	A.f.	T.r.
1 (%20 Kompleks)	125	500	31,25
2 (%5 Çay A.)	62,5	62,5	31,25
3 (%5 Kekik)	125	62,5	31,25
4 (%5 Karanfil)	125	62,5	31,25
5 (%5 Çitlembik)	125	62,5	15,6
6 (%3 Çay A.)	62,5	62,5	31,25
7 (%3 Kekik)	62,5	62,5	15,6
8 (%3 Karanfil)	62,5	62,5	31,25
9 (%3 Çitlembik)	125	125	62,5
10 (Plasebo)	250	125	62,5
11 Fuggy Krem (% 1 izokonazol nitrat ve % 0,1 diflukortolon valerat)	31,25	31,25	15,6

C.a: *C.albicans* ATCC 10231, **A.f:** *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305, **T.r:** *Trichophyton rubrum* ATCC 28188

Oluşturulan farklı formülasyonlarla nihai ürün olarak hedeflenen %20 kompleks formülasyonunun içeriğinde bulunan antimikotik özellikteki her bir bitkisel yağ (Çay ağacı yağı, Kekik yağı, Karanfil yağı, Çitlembik yağı) için de ayrı ayrı formül çalışılmış bu şekilde kullanılan aktif maddelerin hangisinin hangi konsantrasyonda hangi doğrulukta istenilen sonuçları verdiğini görmek hedeflenmiştir.

Elde ettiğimiz etkinlik testleri sonuçlarına göre oluşturulan %20 kompleks formülasyon ulaşması hedeflenen etkinliği sağlamamıştır. Mikrobiyolojik etkinlik testi çalışmaları her yağın tek başına kullanıldığında kompleksten daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir.

Tablo 5 ‘de görülebildiği üzere %5 çitlembik yağı ve %3 kekik yağı içeren jel formülasyonları T. Rubrum üzerinde piyasa ürünü ile aynı antifungal etkinliği göstermiştir.

%3 ve %5 konsantrasyonlardaki tüm formülasyonlar (%3 çitlembik formülü hariç) T.Rubrum üzerinde diğer mantarlara kıyasla daha etkin sonuçlar vermiştir.

C.Albicans üzerinde %3 ve %5 çay ağacı yağı içeren formülasyonlar aynı antifungal etkinliği göstermiştir. Bu durum çay ağacı yağının antifungal etkisinin konsantrasyon ile değişmediğini göstermiştir.

Etkinlik testleri sonucu elde edilen değerler her ne kadar geliştirilen formülasyonun başarılı sonuçlar verdiğini gösterse de artan konsantrasyonlara rağmen bazı testlerin sonuçlarının tutarsızlık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum formülasyonun üretilmesinde izlenen adımlarda yapılan bir hatadan kaynaklı olabileceği gibi bazı durumlarda etkinliğin konsantrasyondan bağımsız olabileceği anlamına da gelebilir.

Sonuç olarak ;

%3 kekik yağı içeren jel formülü mantar enfeksiyonlarına sebebiyet veren “Candida albicans ATCC 10231”, “Aspergillus fumigatus ATCC 204305”, “Trichophyton rubrum ATCC 28188” standart suşlarına karşı kayda değer bir etkinlik göstermiştir. Bitkisel içerikli olan ve mantar tipine bağlı olarak kortikosteroid içeren piyasa ürünü ile aynı veya yakın etkinlik gösteren ürünün insan sağlığına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

5. TARTIŞMA

Dünya üzerinde bilinçsiz ilaç kullanımı gittikçe artan antibiyotik ve antifungal direnç problemi yaratmakta ve mantar enfeksiyonlarına sebep olmaktadır(Koç ve ark, 2000). Bu nedenle mantar hastalıklarının tedavisinde doğal içerikli yeni ilaçlar üzerine yapılan çalışmalar artmıştır(Dürger ve ark, 1999).

Bu tez çalışmasında mantar tedavisinin uzun ve zorlu sürecinde kortizon içeren topikal ilaçlar yerine kullanılabilecek jel formunda doğal içerikli bir müstahzarın hazırlanması amaçlanmıştır.

Birçok dermatolog ve eczacı ile yapılan mülakatlar neticesinde mantar enfeksiyonları için en çok reçete edilen % 1 izokonazol nitrat ve % 0,1 diflukortolon valerat içerikli kremlerden birisi esas alınarak kullanım rahatlığı, etkisi, ekonomik ulaşılabilirliği, içeriğindeki hammaddelerin sürekliliği gibi birçok parametreyi de değerlendirerek doğal içerikli bir jel hazırlanmıştır.

Elde edilen sonuçlar ilerleyen çalışmalarda hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar ile de desteklenebilirse tez kapsamında geliştirilen bitkisel içerikli ürünün piyasaya arzı dahi söz konusu olabilme potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

- Akan E.** Kandidalar Tıbbi Mikrobiyoloji. İzmir: Saray Kitapevi 1993, 499-510.
- Akpan A, Morgan R** Oral candidiasis. Postgraduate Medical Journal. 2002 78, 922, 455-459.
- All Party Parliamentary Group on Skin** Report on Dermatological Training for Health Professionals, 2004.
- Başaran A.** Doğal Aromaterapötik Bitkiler ve Uçucu Yağlar, Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2009;29(5 Suppl 1):S 86-94
- Benli M,Yiğit N.** Ülkemizde Yaygın Kullanımı Olan Kekik (Thymus vulgaris) Bitkisinin Antimikrobiyal Aktivitesi, Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi Yıl: 2005 Cilt: 03 Sayı: 08 Sayfa: 1-8
- Blum MD, Wiedermann BL.** Aspergillus infections, Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th. edition, Philadelphia, Saunders, 2004,2550-60.
- Carson CF, Riley TV.** “Safety, Efficacy and Provenance of Tea Tree Oil”, Contact Dermatitis, 45(2), 65-7, 2001.
- Çakır N, Kaleağası S, Kökdil G.** Umut Vaat Eden Bir Antimikrobiyal:Tea Tree Oil(Çay Ağacı Yağı), Ankara Ecz. Fak. Derg.34 (4) 315 - 327 , 2005.
- Chevallier A.** The Encyclopedia of Medicinal Plants, Dorling Kindersley, London, 1996
- Çıkman A, Parlak M, Ceylan MR, Güdücüoğlu H, Berktağ M.** Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan Kandidaların Tür Dağılımı ve Antifungal Direnci, Van Tıp Dergisi, 2014, 21(1):1-5.
- Demirpek U.** Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Klimik Dergisi 2012, 128201112107 49.
- Desta B1.** Ethiopian traditional herbal drugs, Part II: Antimicrobial activity of 63 medicinal plants, J Ethnopharmacol, 1993,39(2):129-39.
- Difco & BBL** Manual. Manual of Microbiological Culture Media. BD Diagnostic Systems, 2003, Sparks, MD, USA.

Dürger B, Ceyhan M, Alitsaous M, Uğurlu E. *Artemisia Absinthium L.*'un Antimikrobiyal Aktivitesi, *Journal of Biology*, 23:377-384, 1999.

Gezgin, D.. Bitki Mitosları. Sel Yayıncılık. 2006.

Hajjeh RA, Warnock DW. *Aspergillus species*, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd edition ,Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003,1213-20.

Holder IA1, Boyce ST. Agar well diffusion assay testing of bacterial susceptibility to various antimicrobials in concentrations non-toxic for human cells in culture, 1994,20(5):426-9.

İkinci A, Şimşek M, Gülsoy E. Çitlembik Bitkisinin Kimyasal Bileşimi ve insan Sağlığı Üzerine Etkileri, Iğdır Üni. Fen Bilimleri Enst. Der.,21-30,2018

Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Aspergillus Cinsi Mantarlar Ve İnvaziv Aspergilloz*, Mikoloji, Patogenez, Laboratuvar Tanımı, Antifungallere Direnç Ve Duyarlılık Deneyleri, Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2003, 34: 140-157.

Koç AN, Gökahmetoğlu S, Oğuzkaya M. Comparison of E test with the broth microdilution method in susceptibility testing of yeast isolates against four antifungals, *Mycoses* 2000;43:294-7

Koç NA. Antifungal Duyarlılık Testleri Ve Klinik Önemi, *Ankem Dergi* 2012,26(Ek 2):270-276.

Koçyiğit M. Yalova İlinde Etnobotanik Bir Arastırma, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.2005

Kölemen F. Derinin Mantar Hastalıkları, İkinci baskı, 1994, 81-96.

Lambert R, Skandamis PN, Coote P, Nychas GJ. A Study of The Minimum Inhibitory Concentration and Mode of Action of Oregano Essential Oil, Thymol and Carvacrol, *J Appl Microbiol*, 2001;91:453-62

Lis-Balchin M, Hart SL,Deans SG.”Pharmacological and Antimicrobial Studies on Different Tea Tree Oils, Originating in Australia and New Zeland”, *Phytother Res.*, 14,623-629, 2000

McGinnis MR, Rinaldi MG. Antifungal drugs: mechanism of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biologic fluids, *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996,169-275.

Mohamed FA, Samir AM, Labib SM, Mohamed FR. Phenolic Extracts of Clove With Novel Antioxidant and Antibacterial activities, *European Journal of Integrative Medicine*, 2016.

Murray, M T The Healing Power of Herbs, Prima Publishing, USA, 1991, p.218

Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay, E, Mete Ö.. Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflandırılması, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Birinci baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999, 1015-1021.

Noble SL, Forbes RC, Stamm PL. Diagnosis and management of common tinea infections. 1998 Jul;58(1):163-74, 177-8.

Ota A, Visnjevec AM, Vidrih R, Prgomet Z, Necemer M, Hribar J, Cimerman NG, Mozina SS, Bucar -Miklavcic M, Ulrih NP. Nutritional Antioxidative and Antimicrobial Analysis of The Mediterranean Hackberry, *Food Science & Nutrition*, 5(1):160-170, 2017.

Pérez M J, Falque E and Dominguez H. Antimicrobial Action of Compounds from Marine Seaweed, *MDPI Marine drugs journal*, 2016, 14(3), 52; doi:10.3390/md14030052.

Rippon JW. Cutaneous infections: dermatophytosis and dermatomycosis, In: *Medical Mycology, The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*, Üçüncü baskı, WB Saunders, Philadelphia, 1988,169-275.

Shaju JP. Potential of Clove of *Syzygium Aromaticum* in Development of Therapeutic Agent for Periodontal Disease, *Journal of South African Dental Association* 70,108-115,2015.

Singh SP, Chandel VS, Manohar R. Dielectric study of Clove oil. *J Ayurveda Integr Med*. 2018;9(1):53–56.

Sivropoulou A, Papanikolaou E, Nikolaou C, Kokkini S, Lanaras T, Arsenakis M. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of *Origanum* Essential Oils, *J Agric Food Chem*, 1996;44:1202-5

Southwell I, Lowe R. “Tea Tree-The Genus Melaleuca”, Harwood Academic Publishers, The Netherlands,1999.

Taşbakan MS, Çeviker Y, Başoğlu ÖK, Metin D, Çitim Ş, Taşkiranlar P. Örneklerinden Candida Türlerinin İzole Edilmesinin Prognoza Etkisi, Türk Toraks Dergisi, 2011, 12, 153-7.

Tümbay E. Dermatofitler, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2002. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2002, 97.

Wayne. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standart M27-A NCCLS, Pennsylvania, 2000.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

MANTAR TEDAVİSİNE YARDIMCI BİTKİSEL İÇERİKLİ TOPIKAL FORMÜLASYON GELİŞTİRİLMESİ VE ETKİNLİĞİNİN SAPTANMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 15	% 13	% 1	% 7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 7
2	Submitted to Fatih University Öğrenci Ödevi	% 2
3	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	Submitted to TechKnowledge Öğrenci Ödevi	<% 1
8	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	<% 1

9	Submitted to Batman University Öğrenci Ödevi	<%1
10	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
11	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
12	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
13	www.surya.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
14	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<%1
15	ERTÜRK, Rahşan, ÇELİK, Cem, KAYGUSUZ, Rakibe and AYDIN, Hüseyin. "Ticari olarak satılan kekik ve nane uçucu yağlarının antimikrobiyal aktiviteleri", Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010. Yayın	<%1
16	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
17	www.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
18	"P1198 - P1459", Clinical Microbiology and Infection, 4/2006	<%1

Yayın

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MEHMET	Soyadı	TAYFUR
Doğ. Yeri	BAKIRKÖY	Doğ. Tar.	23.08.1990
Email	tayfurmehmet@yandex.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Atatürk Üniversitesi / Kimya Mühendisliği	2014
Lise	Dr. Kemal Naci Ekşi Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Üretim Mühendisi	Akten Kozmetik	2017-Halen
2.	InProses Kal. Kont. Sorumlusu	Rebul Kozmetik	2017-2017
3.	Üretim Mühendisi	TekPar Kauçuk	2016-2016

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	52,5	
Rusça	Zayıf	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS OFFİCE	İyi
ERP (DİA,WORKCUBE)	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

