



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN MICROSPORUM CANİS ENFEKSİYONUNUN SAĞALTIMINDA BOR
BİLEŞİKLERİ VE OZONLANMIŞ ZEYTİNYAĞININ ETKİLERİ

Ayhan Hilâl GEZER

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ABUZER ACAR

TEZ NO: 2018-017

Bu Proje AKÜ BAPK Birimi Tarafından Desteklenmiştir.

Proje No: 17.Sağ. Bil. 21

2018- AFYONKARAHİSAR

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
MICROSPORUM CANİS ENFEKSİYONUNUN
SAĞALTIMINDA BOR BİLEŞİKLERİ VE
OZONLANMIŞ ZEYTİNYAĞININ ETKİLERİ**

Ayhan Hilâl GEZER

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Abuzer ACAR

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 17.Sağ. Bil.
21 proje numarası ile desteklenmiştir.

Tez No:2018- 017

2018- AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner İç Hastalıkları Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde yürütölmüş bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/08/2018

Doç. Dr. Fatih Mehmet BİRDANE
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Metin Koray ALBAY
Mehmet Akif Üniversitesi
Üye



Doç. Dr. Abuzer ACAR
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye



Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ayhan Hilâl GEZER'in "Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Microsporium Canis Enfeksiyonunun Sağaltımında Bor Bileşikleri ve Ozonlanmış Zeytinyağının Etkileri" başlıklı tezigünü saatda Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

İnsan sağlığı ve hayvan sağlığı açısından zoonoz hastalıklar dünya genelinde ve ülkemizde gün geçtikçe daha da önemli duruma gelmektedir. Hayvan hastalıkları anlamına gelen 'zoonoz' kelimesi Yunanca zoon (hayvan) ve noses (hastalıklar) kelimelerinden türetilmiş bir kelimedir. Dünya Sağlık Örgütü zoonoz hastalıkları 'omurgalı hayvanlar ve insan arasında doğal olarak geçen hastalıklar' olarak tanımlamaktadır. Microsporum Canis enfeksiyonu zoonoz bir hastalıktır. İlaç direnci, toksisite ve ilaç-ilaç etkileşimleri antifungal ajanların tedavi başarısını sınırlamaktadır. Antifungal ilaçların çeşitli yan etkileri mevcuttur. Dermatomikozların antifungaller ile topikal tedavisi süresince irritasyon ve alerjik kontakt dermatit görülebilir. Antifungal ilaçlar antibakteriyel ilaçlara göre daha toksik olup bunun temel nedeni prokaryotik bakteri hücrelerinden ayrılmı olarak, mantar hücrelerinin memeli hücreleri gibi ökaryotik olmalarıdır. Bu nedenle antifungal ilaçların, her ikisi de ökaryotik olan mantar ve memeli hücreleri arasında seçicilik olanağı azdır. Bu nedenlerle bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalar, tedavide rutin kullanılan ilaçların alternatifi olarak ekonomik, güvenli ve kolay uygulanabilir yeni ajanlar bulmaya ve geliştirmeye yöneltilmelidir. Bu çalışmamızda Microsporum Canis enfeksiyonu tedavisinde dünya bor rezervinin en büyük kısmına sahip ülkemizden elde edilen bor elementini içeren borik asit, bor katkılı jel ve ozonlanmış zeytinyağının etkileri karşılaştırmalı olarak araştırılmış, elde edilen verilerin M. canis enfeksiyonunun klasik tedavisinde kullanılan medikal ürünlere alternatif olabilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca borik asitin ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jelin M. canis enfeksiyonlarına karşı in vivo koşullarda topikal olarak uygulanması yöntemiyle, ilk kez kullanılan bir yöntem denenmiş ve diğer çalışmalara katkıda bulunması hedeflenmiştir.

Eğitim sürem boyunca mesleki bilgi, beceri ve tecrübelerinin yanı sıra hayat tecrübeleri ile yolumu aydınlatan değerli danışman hocam Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim yelerinden Doç. Dr.Abuzer ACAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim yelerinden Prof.Dr.Alev KAYMAZ'a ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim yeleri Prof.Dr.İsmet DOĞAN'a ve Doç.Dr.Nurhan Doğan'a, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim yeleri Doç.Dr.Fatih Mehmet BİRDANE'ye, Doç.Dr.Duygu BAKİ ACAR'a, Araş.Gör.Dr.Durmuş Fatih BAşER'e, Öğr.Gör.A.Cihat TUNÇ'a, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim yeleri Doç.Dr.Kemal METİNER'e, Doç.Dr.Funda YILDIRIM'a, Araş.Gör.Dr.Gülay YüZBAşIOğLU ÖZTÜRK'e, Araş.Gör.Bariş HALA'a, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Prof.Dr.Süleyman Sami İLKER'e, Tahsin AKCAN'a, Dr.Vet.Hekim Yavuz DEMİR'e ve meslektaşlarım Vet.Hekim Esmay YILDAR'a, Vet.Hekim Mehmet Talha YOL'a ve hayatımın her alanında olduğu gibi yüksek lisans eğitimim boyunca hep yanımda olup beni maddi ve manevi destekleyen annem Nihal GEZER'e, babam Oğuz GEZER'e ve kızkardeşim Tuğçe Merve GEZER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kabul ve Onay.....	ii
Önsöz.....	iii
İçindekiler.....	v
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vii
Şekiller.....	viii
Çizelgeler.....	ix
Resimler.....	x
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Derinin Yapısı	1
1.1.1. Epidermis	2
1.1.2. Dermis	5
1.1.3. Hipodermis (Subkutis)	6
1.2. Hayvanlarda Deride Hastalıklara Sebep Olan Etmenler	6
1.3. Dermatofitoz (Dermatofitozis, Ringworm, Dermatophytosis, Dermomycosis, Epidermomycosis, Mycosen)	8
1.3.1. Dermatofitozis Patogenezi	11
1.3.2. Dermatofitozis Tanısı	12
1.3.3. Dermatofitozis Histopatolojisi	13
1.3.4. Dermatofitozis Sağaltımı	14
1.3.5. Microsporium Canis Enfestasyonu	16
1.4. Bor	17
1.4.1. Borun Genel Özellikleri	17
1.4.2. Borun Sağlıkta Kullanımı	21
1.4.2.1. Borun Antimikrobial Etkisi	27
1.4.2.2. Borun İmmun Sistem Üzerine Etkisi.....	29
1.5. Ozon (O ₃)	30
1.5.1. Ozon Tedavisinin Klinik Etkileri.....	32
1.5.2. Ozon Kullanımı ve Uygulama Yöntemleri	35
1.5.2.1. Ozonun Topikal Olarak Uygulanması	36
1.5.2.1.1. Ozonun Topikal Olarak Uygulanması Endikasyonları.....	36
1.5.3.1. Ozonlanmış Yağlar.....	37
1.5.3.1.1. Ozonlanmış Yağların Endikasyonları.....	37
1.5.3.1.2. Ozonlanmış Yağların Özellikleri.....	38
...	
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
2.1. Materyal.....	39
2.1.1. Hayvan Materyali.....	39
2.1.2. Deneyde Kullanılan Diğer Materyaller.....	40
2.2. Deri Enfeksiyonlarının Oluşturulması.....	41
2.2.1. M.Canis Suşunun Kültüre Edilmesi	41
2.2.2. M.Canis Enfeksiyonunun Oluşturulması.....	42
2.3. Hayvan Deneyleri	43
...	
3. BULGULAR	46
3.1. Klinik Bulgular	46
3.2. Klinik Skorlama Bulguları.....	47

3.3. Biyopsilerin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	63
3.3.1. Histopatolojik İnceleme Yöntemi.....	63
3.3.2. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi	65
...	
4.TARTIŞMA.....	73
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	82
ÖZET	85
SUMMARY.....	86
KAYNAKLAR.....	87
EK Hayvan deneyleri yerel etik kurulu onayı.....	93
ÖZGEÇMİŞ.....	94



SİMGELER VE KISALTMALAR

B	Bor
BA	Borik Asit
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy
cfu	Colony forming units
cm	Santimetre
DTM	Dermatophyte Test Medium
EEG	Elektroensefogram
FDA	Food and Drug Administration
FIV	Feline Immunodeficiency Virus
FTS	Fizyolojik Tuzlu Su
gr.	Gram
H&E	Hematoksilen& Eozin
kg.	Kilogram
KOH	Potasyum Hidroksid
M.canis	Microsporum canis
ml	Mililitre
mg	Miligram
NaB	Sodyum Pentaborat
O ₃	Ozon
O ₂	Oksijen
OZY	Ozonlanmış zeytinyağı
PAS	Periodic Acid- Schiff
PLU	Pluronik
PO	Per Os
Ppm	Parts per million
SDA	Sabouraud Dextrose Agar
Str.	Stratum
T.b.	Trypanosoma brucei
USEPA	United States Environmental Protection Agency
°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
µg	Mikrogram
µm	Mikrometre

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.1. Derinin katmanları.....	2
Şekil 2.1. Grupların günlere göre ortalama iyileşme durumu karşılaştırması.....	53
Şekil 3.1. Hayvan deneyleri yerel etik kurulu onayı.....	93



ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 1.1. Dünya bor rezervleri dağılımı.....	18
Çizelge 2.1. Deneyde kullanılan diğer materyaller.....	40
Çizelge 2.2. Deney grupları.....	43
Çizelge 2.3. Klinik puanlama.....	44
Çizelge 3.1. A Grubu klinik skrlama tablosu.....	47
Çizelge 3.2. B Grubu klinik skrlama tablosu.....	48
Çizelge 3.3. C Grubu klinik skrlama tablosu.....	49
Çizelge 3.4. D Grubu klinik skrlama tablosu.....	50
Çizelge 3.5. E Grubu klinik skrlama tablosu.....	51
Çizelge 3.6. Grupların median olarak değrlendirilmesi.....	52
Çizelge 3.7. A Grubunun Dunn testi ile günlere göre değrlendirilmesi.....	54
Çizelge 3.8. B Grubunun Dunn testi ile günlere göre değrlendirilmesi.....	55
Çizelge 3.9. C Grubunun Dunn testi ile günlere göre değrlendirilmesi.....	56
Çizelge 3.10. D Grubunun Dunn testi ile günlere göre değrlendirilmesi.....	57
Çizelge 3.11. 7. günde Dunn testi ile gruplar arası değrlendirme.....	58
Çizelge 3.12. 14. günde Dunn testi ile gruplar arası değrlendirme.....	59
Çizelge 3.13. 21. günde Dunn testi ile gruplar arası değrlendirme.....	60
Çizelge 3.14. 28. günde Dunn testi ile gruplar arası değrlendirme.....	61
Çizelge 3.15. Grup içi karşılaştırmaların Friedman testi ile değrlendirilmesi.....	62
Çizelge 3.16. Gruplar arası karşılaştırmaların Kruskal Wallis testi ile değrlendirilmesi.....	62
Çizelge 4.1. Deri biyopsilerinde lezyonların histopatolojik olarak skor değrlendirilmesi.....	64
Çizelge 4.2. Grupların histopatolojik median değrlendirmesi.....	71
Çizelge 4.3. Deney gruplarının Dunn testi ile iyileşme skorları karşılaştırması.....	71
Çizelge 4.4. Deney gruplarının histopatolojik olarak iyileşme skorları karşılaştırması.....	72

RESİMLER

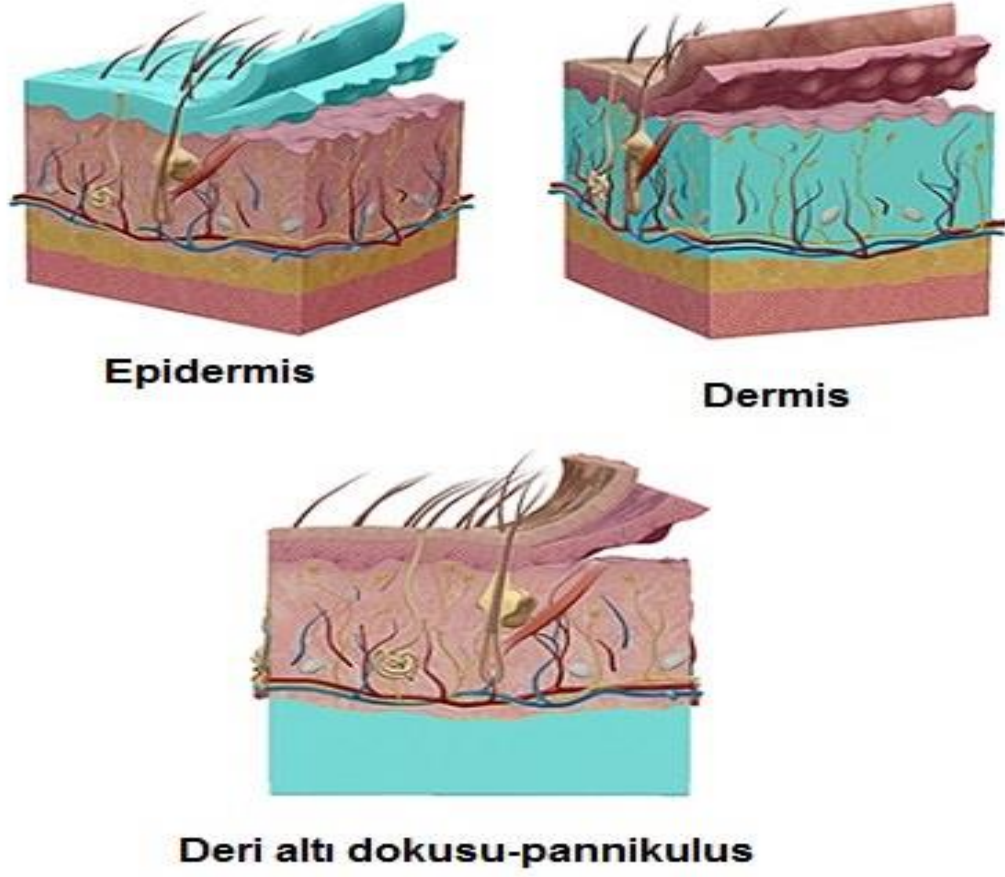
	Sayfa
Resim 1.1. Rat derisinde 3x3 cm boyutunda kılsız alan oluşturulması.....	42
Resim 1.2. Terbinafin içeren kremin günlük tedavi için ölçülmesi.....	45
Resim 1.3. M. canis enfeksiyonu oluşmuş rat.....	45
Resim 1.4. Uygulanan tedavi sonucunda klinik semptomları düzelmiş rat(D Grubu üyesi).....	45
Resim 1.5. Punch biyopsi uygulaması.....	45
Resim 2.1. Dermiste genç bağ doku, vertikal ve horizontal yerleşimli kollajen iplikler.....	66
Resim 2.2. Dermiste genç bağ doku, horizontal yerleşimli kollajen İplikler.....	66
Resim 2.3. Dermiste olağan kollajen yapısı, Mallory Trikrom.....	67
Resim 2.4. Dermiste genç bağ doku, orijinal kollajen doku.....	67
Resim 2.5. Dermiste genç bağ doku gelişimi, Mallory Trikrom.....	68
Resim 2.6. Subepidermal alanda süperfisiyal yangı, az sayıda mononüklear yangı hücresi, H&E.....	68
Resim 2.7. Subepidermal alanda süperfisiyal yangı, az sayıda mononüklear yangı hücresi.....	69
Resim 2.8. Retiküler bağ doku iplikleri, mononükelar yangı hücreleri, H&E.....	69
Resim 2.9. E grubuna ait örnekte Grocott boyaması.....	70
Resim 2.10. E grubuna ait örnekte Grocott boyaması.....	70

1.GİRİŞ

1.1. Derinin Yapısı

Vücudun en büyük organı olan deri, önemli fizyolojik ve immünolojik özellikleriyle, organizmayı dış etkenlerden koruma, ısıнын düzenlenmesi ve sıvı kaybının önlenmesi gibi hayati fonksiyonlara sahiptir (Freedberg ve ark.,1999; Zhong ve ark., 2010). Deri ektodermal orijinli epitelyal bir tabaka olan epidermis ve mezodermal orijinli bağ dokusu tabakası olan dermisden meydana gelir (Standing ve Gray,2005). Deri memeliler ile çevre arasında anatomik ve fizyolojik bir bariyer oluşturur. Memelilerde dokunma, basınç, ağrı, kaşıntı, soğuk ve sıcak gibi uyarımların hissedilmesini sağlar. Fiziksel, kimyasal ve patojen hasarlardan vücudu korur. Üzerindeki kıl örtüsü ile birlikte vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynar. Sıvı elektrolit dengesinin sürdürülmesine katkı sağlar. Ayrıca vitaminler, yağ, karbonhidratlar, proteinler, diğer mineraller için rezervuar görevi yapar ve D vitamini sentezler (Turgut ve Borkü, 2002; Campbell, 2004; Or ve Bakırel, 2006; Vogelnest ve Mueller, 2007).

Deri epidermis ve dermis olmak üzere başlıca iki tabakadan oluşur (Valacchi ve ark., 2002).



Şekil 1.1. Derinin katmanları (<https://www.hakanbuzoglu.com/deri-ve-derinin-yapisi>).

1.1.1. Epidermis

Keratinizasyon gösteren ve çok katlı yassı epitalden meydana gelmiştir. Derinin en dış tabakasıdır. Beş tabakadan meydana gelmiştir. Bu tabakalar içten dışa doğru sırasıyla;

1- Stratum (Str.) bazale

2- Str. spinosum

3- Str. granulosum

4- Str. luteum

5- Str. corneum' dir (Hazıroğlu ve Milli, 2000; Turgut ve Brk, 2002; Valacchi ve ark., 2003; Campbell, 2004).

Epidermin bu beş tabaka yapısının % 85'i keratinositler, % 5- 8'i langerhans hücreleri, % 5'i melanositler tarafından oluşmaktadır (Turgut ve Brk, 2002) .

Epidermin katmanları:

1- Str. bazale (Germinativum): Epidermin dermise en yakın olan katmandır. Kübik ve alçak prizmatik hücreler açık bir şekilde tek sıralı bazal membrana yerleşmişlerdir (Hazıroğlu ve Milli, 2000; Turgut ve Brk, 2002; Campbell, 2004). Str. bazale de keratinositler çok sık mitoz bölünme ile bölünürler. Bölünme sonucunda oluşan hücreler üst tabakalara geçerler. Bu özelliğinden dolayı Str. bazale aynı zamanda Str. germinativum olarak da bilinmektedir. Str. bazale keratin üretiminin başladığı yerdir. Bu tabakada keratinositler yan yüzleri boyunca birbirlerine dermozomlarla bağlanırlar. Bazal hücre zarında bazal membranla bağlantıyı güçlendiren hemidezmozomlar vardır (Turgut ve Brk, 2002; Valacchi ve ark., 2002; Valacchi ve ark., 2003; Ginn ve ark., 2007).

2- Str. spinozum: Bu tabaka aşağıdan yukarıya doğru kübik, poligonal ve çok az yassılaşmış hücre tabakalarından meydana gelmiştir. Üst tabakalara doğru gidildikçe yassılaşma gösterir. Bu tabakada keratinositler hafif bazofili göstermekte ve bazal tabakadaki öncülerile aynı organelleri içermektedir (Hazıroğlu ve Milli, 2000; Turgut ve Bökkü, 2002; Campbell, 2004).

3- Str. granülozum: Birkaç sıra yassı hücreden oluşur. Hücreler keratohiyalin granülü adı verilen bazofilik özellik gösteren granüller ihtiva eder. Keratinleşme bu katmanda daha belirgindir. Granül birikimine bağılı olarak nükleus dejenerasyonu meydana gelir. Keratinositteki granüller içeriklerini hücreler arasına verirler. Bu içerik, hücreler arası boşlukta intraseküler yapıştırıcı ve dışarıdan yabancı cisimlerin girişini engelleyen bir bariyer meydana getirir. Fosfolipit ve glikozaminoglikan ihtiva etmeleri sebebiyle su kaybını önlerler (Turgut ve Bökkü, 2002; Campbell, 2004; Ginn ve ark., 2007).

4- Str. lusidium: Bu katman yalnızca ayak tabanları ve nazal planumda yer alan ölü keratinositlerin kompakt tabakasıdır (Turgut ve Bökkü, 2002).

5- Str. korneum: Ölü hücrelerin büsbütün keratine dönüşmesiyle meydana gelir. Bu katman yumuşak keratin ihtiva eder. Sert keratin de ise tırnak, boynuz ve kıl gibi epidermal oluşumlarda mevcuttur (Hazıroğlu ve Milli, 2000; Campbell, 2004).

1.1.2. Dermis

Epiderminin altında yer alan ona destek yapan ve hipodermise (Subkutise) bağlayan dermis, belirgin bir sınır olmadan alttaki deri altı bağ dokusu ile devam etmektedir. Yapısında çok miktarda kollajen ve elastik ipler, damarlar, bağ doku hücreleri, sinirler, yağ ve ter bezleri, kıl folikülleri ile musculus arrektör pili denilen kıl kasları bulunur. Dermiste fibroblast, melanosit ve mast hücreleri vardır. Dermis Str. papillare ve Str. retikulare tabakalarından meydana gelmiştir (Hazıroğlu ve Milli, 2000; Campbell, 2004; Ginn ve ark., 2007).

1-Str. papillare: İnce, gevşek bağ dokusundan meydana gelmiştir. Bu tabaka derminin epidermise doğru şekillendirdiği uzantıları (Dermal papillayı) dolduran tabakadır. Fibrositler, mastositler ve melanositler bakımından zengin kollajen ve retikulum ipliklerinin yoğun bir şekilde bulunduğu bir bağ dokusuna sahiptir. Ayrıca bu tabaka kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri ile kıl kasları ihtiva eder.

2- Str. retikulare: Stratum papillare ile arasında belirgin bir sınır mevcut değildir. Ter ve kıl kökleri altında kalan bölge str. retikulare olarak adlandırılır. Hücreler ve kan damarları yönünden yoksundur. Düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşmuştur. Kalın kollajen iplik demetleri neredeyse tüm alanı doldurmuş bir haldedir. Papiller tabakaya oranla daha kalındır (Turgut ve Borkü, 2002).

1.1.3. Hipodermis (Subkutis)

Dermisin altında yer alan, değişik miktarlarda yağ hücresi içeren gevşek bağ dokusudur. Yapısındaki kollajen ve elastin fibriller dermis içerisinde devam eder. Isı kaybını engelleme, travmalara karşı koruma ve yedek besin deposu görevini görür. Derinin alt dokulara bağlanmasını sağlayan deri altı bağ dokusudur. Diğer bir adı da subkutistir. Belirgin bir sınırla dermisten ayrılmamaktadır (Burns ve ark., 2004). Az miktarda kan damarı ve sinir hücresi ihtiva etmektedir (Hazıroğlu ve Milli, 2000; Ginn ve ark., 2007). Kollajen ve elastik iplikler lamelli bir görünüm sergilemekte, yağ dokusu bu yapılar arasında yer almaktadır (Turgut ve Borkü, 2002).

1.2. Hayvanlarda Deride Hastalıklara Sebep Olan Etmenler

Derinin vücudun en büyük organı olması ve vücudun dış yüzeyini kaplamasından dolayı deri dışarıdan gelecek etkenlere direk maruz kalmakta ve bu etkenler deriye hasarlar vererek deride hastalıkların şekillenmesine neden olabilmektedir (Turgut ve Borkü, 2002; Or ve Bakırel, 2006; Vogelnest ve Mueller, 2007).

Deri hastalıkları orjinlerine göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer olaylar doğrudan deride oluşan bozukluklar şeklinde ortaya çıkar. Sekonder olaylar ise diğer organlardaki bozuklukların zamanla deriye ulaşarak deriyi hastalandırması sonucunda meydana gelmektedir (Radostits ve ark.,1994; Turgut ve Brk, 2002; Or ve Bakirel, 2006).

Hayvanlarda deride hastalıklara sebep olan etmenler; bakteriyel dermatozlar, fungal dermatozlar, viral dermatozlar, protozooal dermatozlar, artropodların neden olduğu dermatozlar, helmintlerin neden olduğu dermatozlar, immünolojik dermatozlar, endokrin ve metabolik dermatozlar, nutrisyonel dermatozlar, kongenital ve herediter dermatozlar, pigmentasyon bozukluklarına bağlı dematozlar, keratinizasyon defektlerine bağlı dermatozlar, psikojenik dermatozlar, derinin akrintik dermatozları, derinin fizikokimyasal dermatozları, çeşitli deri dermatozları, neoplastik ve neoplastik olmayan tümörlere bağlı dermatozlardır (İmren ve şahal, 1994; Radostits ve ark., 1994; İmren, 1997; Gl, 1998; Turgut ve Brk, 2002; Campbell, 2004; Or ve Bakirel, 2006; Ginn ve ark., 2007; Vogelnest ve Mueller, 2007; Hinilica, 2011).

1.3. Dermatofitoz (Dermatofitozis, Ringworm, Dermatophytosis, Dermomycosis, Epidermomycosis, Mycosen)

Dermatofitoz, deri ve eklentilerinin keratinize tabakalarının yüzeysel bir enfeksiyonudur. Bu enfeksiyona keratinize dokulara afinitesi olan, taksonomik olarak birbirine yakın bir grup miselial mantar neden olmaktadır. Hastalık dünyanın her yerinde insan ve hayvanlarda yaygın olarak görülmektedir. Dermatofitozise yol açan mantar türleri bazı bölgesel varyasyonlar gösterebilir (Hazıroğlu ve Milli, 2000).

Derinin yüzeysel mantar enfeksiyonları içinde en sık gözlenenini 'Dermatofit enfeksiyonu'dur (Ülker, 2014).

Dermatofit türlerinin tespiti amacı ile hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda en sık *M.canis* 'in, daha az oranda ise *M.nanum*, *T.mentagrophytes*, *M.equinum*, *T.equinum* ve *T.verrucosum* 'un enfeksiyon oluşturduğu gözlenmiştir. *Microsporum Canis* enfeksiyonu zoofilik karakterli bir dermatomikozdur (Or ve ark.,1999).

Reichert- Pengerat ve ark. (2002), 2-10 yaş arası çocuklarda dermal hastalıklarının üçte ikisinin zoofilik dermatofitlerden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Mantar etkenleri hastalık yapıcı özellikleri ve lokalizasyonları yönünden gruplandırılır:

- a. Deride hastalık yapanlar: Dermatophytosis, Dermomycosis,
- b. İç organlarda hastalık yapanlar: Systemycosis,
- c. Gıda zinciri içinde mantar toksinleri meydana getirerek zehirlenme yapanlar: Mycotoxicosis (Bilal, 2014).

Dermatomikozis; zoofilik, antropofilik ve geofilik olarak bulaşan çeşitli dermatofitlerin derinin epidermal tabakasında meydana getirdiği bir enfeksiyondur (Or ve ark., 1999).

Dermatofitozis deneysel olarak deri sıyrıklarına enfekte kılları ve deri kabuklarını sürerek ya da mikroorganizma kültürlerini bırakarak oluşturulabilirler. Enfeksiyonun oluşması için stratum korneumun hafif travmalar ya da sürekli ıslak kalma ve maserasyon ile yapısının bozulması gerekmektedir. Genç hayvanlar erişkinlere kıyasla dermatofit enfeksiyonuna daha duyarlıdır (Hazıroğlu ve Milli, 2000).

Dermatofitler besin olarak keratini kullanırlar. Bu nedenle epidermis, kıl ve tırnak gibi keratinize dokularda hastalık yaparlar (Ülker, 2014).

Dermatofitler iyi adapte oldukları konakçılarda çok az reaksiyona neden olurlar. Konakçı parazit adaptasyonunun düşük düzeyde olduğu durumlarda dermise geçen fungal ürünler yangısal ya da immünolojik bir reaksiyona yol açarlar (Hazıroğlu ve Milli, 2000).

Keratinofilik mantar türleri epiderminin stratum corneum tabakasına, kıl ve tırnakların keratin tabakasına yerleşerek ürer. İnsan ve hayvanlarda meydana getirdikleri halka şeklinde (Yuvarlak), pigmentli, vezikül veya kabukları içeren lezyonlar nedeniyle güncel ismi olan **ringworm** terimi daha çok kullanılır. İnsanların sakalında(tinea barbae), başında (Tinea capitis), vücudunda (Tinea corporis), ayak parmaklarında (Tinea pedis), kasıklarında (Tinea cruris) ve tırnaklarında (Onchomycosis) yerleşir. Hayvan sahipleri, veteriner hekimler ve aileleri açısından risk (Zoonoz olmasından dolayı) teşkil eder. İnkubasyon dönemi 1- 4 hafta arasında değişir (Bilal, 2014).

Tavşan dermatomikozu oldukça bulaşıcı bir zoonotik dermatittir. Hastalık esas olarak kepek, epilasyon, eksüdat, kabuklanma, folikülit ve kaşıntıya neden olur (Bâgut ve ark., 2012).

1.3.1. Dermatofitozis Patogenezi

Dermatofitlerin hastalık yapabilmeleri için deriye nüfuz etmeleri ve üremeleri mecburidir. Etkenler keratinize deri hücreleri ile beslenir. İnkubasyon periyodu olan 1- 4 hafta içinde mantar sporları çoğalır ve hyphae' lara bölünür. Hyphae'lar epidermin keratinize hücreleri ve kıl köklerine yerleşerek keratolitik enzimler ile Str. corneum tabakasına penetre olur ve kıl foliküllerine dek uzanır. Bu yayılış ortalama 7 gün sürer. Üreme (büyüme) fazında mantarlar kıllara da ulaşır. Bu dönemde (Telojen faz) keratolitik enzimlerle keratin tabakasını bölerler ve üremeleri için karbonhidrat, nitrojen ve nükleoid derivasyonlarına gereksinimleri vardır. Bu esnada kılları keser ve dökülmesine neden olurlar. Kıl köklerini manşet gibi (ektotrich sporen manschetten-ectothrix) sararlar veya kıl içinde (endotrich sporen-endothrix) yerleşirler. Sporlar yüzünden kılların büyümesi zarar görür. Çünkü kıl balbusu beslenemez ve sekonder enfeksiyonlarla komplike olur. Çoğalan mantarların ürettikleri metabolizma ürünleri Str. corneum tabakasında yangıya neden olur. Yangının şiddeti bağışıklığa, metabolizma artıklarının miktarına ve türüne bağlıdır. Mantarların deride meydana getirdikleri yangısal reaksiyon; periferde doğru yayılan ortasında kıllar çıkan, merkezinde mantar elementleri taşımayan ve iyileşemeye yüz tutan tipik eritematöz, yangısal, yuvarlak sahalar şeklindedir (ringworm). Merkezinde ise iyileşme odağı yer alır (Bilal, 2014).

1.3.2. Dermatofitozis Tanısı

Dermatofitozisin tanısı anamneze, klinik lezyonlara, deri kazıntılarının ve kılların makroskobik olarak incelenmesine, kılların mikroskobik olarak incelenmesine, kılların ultraviole ışık altında muayenesine, deri biopsilerine ve mantar kültürlerine dayanır (Hazıroğlu ve Milli, 2000).

Wood lambası ile muayene:

Wood lambasında *Microsporum canis* % 50 oranında elma yeşili renkte floresans verir. Toz, kepek ve diğer mantar kökenli olmayan elementler mavi-beyaz renkte floresans verir. Floresans mantar metabolitlerinin (pteridin) veya kıllardaki ve yıkımlanmış maddelerin varlığını belgeler.

Kıl ve kabukların direkt muayenesi:

Bu muayene floresans veren kıllarda kolaydır. Ancak bazı patojen türler floresans vermez veya hatalı floresans verir. Gerçek pozitif reaksiyon *M.canis* tarafından elma yeşili floresans şeklindedir. Keratin ilişkili epidermal kabuklar ve yağ salgısı (sebum) hatalı floresans verirler. *M.canis* enfeksiyonu *ectothrix* enfeksiyonu (Kıl yüzeyinde spor oluşumu, kökünü manşet gibi sarması) şeklinde olup, kıllar çoğunlukla sıvı parafin içinde muayene edilir. Keratolitik etkili potasyum hidroksid (KOH) ve boyamak için chloral lactophenol ve Hindistan mürekkebi kullanılır. Mantar elementlerinin hızlı identifikasyonu amacıyla calcofluor beyazı ve % 10'luk potasyum hidroksitten yararlanılır.

Mantar kültürü:

Mikolojik olarak steril fırça (Mackenzi) ile alınan örnekler Sabouraud's Medium veya Dermatophyte Test Medium'a ekilerek spesifik koloni ve renk oluşumu izlenir. DTM'de 10 gün içinde gelişim sağlanır. Daha sonra kolonilerden identifikasyon işlemi yapılır.

Deri biyopsisi:

Biyopsi örneklerinin histopatolojik bakısı amacıyla yapılır. Enfeksiyonu doğrular. Biyopsi panşısı (Çap: 6 mm) ile lezyonun merkezinden veya eumycetoma olgularında bistüri ucu veya makas ile derin bir doku örneği (kör biyopsi) lokal anestezi altında alınır. Klasik boyama şekli haematoxylin-eosin ve safran iken, PAS (Periodic Acid-Schiff) mantar elementlerinin boyanmasını sağlar. Hiperplastik veya spongiotik perivasküler dermatitis genel histopatolojik görünümüldür. Mikotik perifolikülitis, folliculitis ve furunculosis de şekillenmiştir (Bilal, 2014).

1.3.3. Dermatofitozis Histopatolojisi

Dermatofit enfeksiyonu ile ilişkili histolojik olarak tek bir yangı şekli mevcut değildir. Buna karşın folikülitis ve furunkulozis lezyonları ile belirgin ortokeratorik ve parakeratotik hiperkeratozis lezyonları (Özellikle nötrofilik mikroapseler ile ilişkiyse) mantar enfeksiyonunu düşündürür. Genellikle, Microsporum enfeksiyonları ektotriks formda poligonal artrosporlar ile,

Trichophyton enfeksiyonları ise hem endotriks hem de ektotriks formda yuvarlak artrospor zincirleri ile karakterize olur (Hazıroğlu ve Milli, 2000).

1.3.4. Dermatofitozis Sağaltımı

Yüzeysel mikozların tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar 1-) Antifungal antibiyotikler: Nistatin, Primarisin (Netamisin), Griseofulvin 2-) İmidazol ve tiazol türevi antifungal ilaçlar: Ketokonazol, Flukonazol, İtrakonazol 3-) Alilamin türevleri: Terbinafin, Naftitin. Diğer topikal antifungal ilaçlar: Dermatomikozların tedavisinde kullanılan topikal antifungal ilaçlar özgün ve özgün olmayan ilaçlar olarak iki grupta toplanır. Özgün antifungal ilaçlar: Kliokinol, tiyabendazol, tolnaftat, haloprogin, amorolfın, siklopiroksalaman. Özgün olmayanlar ise Whitfield pomadı, Castellani boyası, amonyum klorid, jansiyen moru, undesilanik asit, potasyum permanganat, sodyum tiyosülfat ve salisik asit kombinasyonu, propilen glikol ve üredir (İlkit M., 2000).

İlaç direnci, toksisite ve ilaç-ilaç etkileşimleri antifungal kullanımı ile tedaviyi sınırlamaktadır (Wong-Beringer ve Kriengkauykiat, 2003; Ajit ve ark., 2003).

Antifungal ilaçların çeşitli yan etkileri mevcuttur. Antifungal ilaçlar antibakteriyel ilaçlara göre daha toksik olup bunun temel nedeni prokaryotik bakteri hücrelerinden ayırmalı olarak, mantar hücrelerinin memeli hücreleri gibi ökaryotik olmalarıdır. Bu nedenle antifungal ilaçların, her ikisi de ökaryotik olan mantar ve memeli hücreleri arasında seçicilik olanağı azdır (İlkit M., 2000).

Dermatomikozların antifungaller ile topikal tedavisi süresince irritasyon ve alerjik kontakt dermatit görülebilir (İlkit M., 2000).

Sistemik sağaltımı ve sağaltımın yan etkileri:

- Griseofulvin: Kusma, ishal, iştahsızlık ve kemik iliğinin baskılanması gibi yan etkileri mevcuttur. FIV enfeksiyonlu kedilere griseofulvin verilmez. Gebe kedi ve köpeklerde kullanımı kontraendikedir.
- Ketoconazol: Kedilerde karaciğer spesifik enzim aktivitelerinde artış ve sarılık gibi karaciğer sorunlarına, kusma, ishal, iştahsızlık ve nörolojik sorunlara neden olduğu için önerilmez. Teratojenik olduğu için gebe hayvanlarda kullanılmaz.
- Itraconazole: Hepatotoksik etkili olduğu için sağaltım esnasında karaciğer enzimlerinin izlenmesi gerekir. Çünkü hepatik nekrozdan ölen kediler bildirilmektedir. Gebe hayvanlarda kullanımı kontraendikedir (Bilal,2014).

Topikal sağaltımı ve sağaltımın yan etkileri:

- Çok sayıda kedi ve köpek enfekte ise topikal sağaltım uygulanmaz.
- M.canis ile enfekte kedi kılları üzerinde antifungal ilaçların in vitro kullanımı soru işaretlerine neden olmuştur.
- Antifungal etkili losyon ve şampuanlar (%0,2' lik enilconazole ve miconazole) iki hafta ile kullanıldığında etkilidir. Çok sayıda kedi ve köpek enfekte ise topikal sağaltım uygulanamaz.
- Enilconazol (Imaverol, %0,2): Topikal sağaltım için uygundur. Karaciğer enzimlerinde artış ve salivasyona neden olur. Yerine chlorhexidin veya iyot preparatları önerilmekle beraber etkinlikleri şüphelidir (Bilal, 2014).

1.3.5. Microsporium Canis Enfestasyonu

Microsporum canis kedi ve köpek dermatofit enfeksiyonlarında önemli yere sahiptir. M.canis en iyi kedilere adapte olmuştur. İnkubasyon dönemi değişken olmakla beraber, 14 gün olarak kabul edilir. Kedilerde lezyonlar çok farklı görünümde dir (Bilal, 2014).

En sık görülen şek il kül tablosu şeklinde, kılları kırılmış (dökülmüş), aşırı kabuklu ve asbest görünüşlü lezyonlardır. Lezyonlar baş bölgesine lokalize olabildiği gibi, ekstremitelere ve bütün vücuda da generalize olur. Kılırlara ve keratin içeren materyallere yapışmış halde bulunan spor ve hifaları ile hastalık bulaşır. Deri hastalıkları yönünden sağlıklı köpeklerde %88,46 ve kedilerde %7,93 oranında M.canis sporlarının varlığı ortaya konulmuştur (Bilal, 2014).

Doğal enfeksiyon hasta hayvanlarla veya bulaşık çevre ve materyal ile temas sonucunda spor yoluyla gerçekleşir. Sporlar yıllarca çevrede yaş ar. İnsan ve diğer hayvanların hepsi rezervuar görevi yapar. Enfekte hayvanların çevresi, tasma, fırça, taşıma kafesleri, barınaklar, oyuncaklar, elbiseler, muayene masaları ve keratinize materyal aylarca sporları kapsar. Karasinekler mekanik olarak taşırlar (Bilal, 2014).

1.4. Bor

1.4.1. Borun Genel Özellikleri

Bor, periyodik tabloda B simgesi ile gösterilen, atom numarası 5, atom ağırlığı 10,81 olan metalle ametal arası yarı iletken özelliğe sahip bir elementtir. Periyodik cetvelin 3A grubunun ilk ve en hafif üyesidir. Temel hal elektron konfigürasyonu $1s^2 2s^2 2p^1$ 'dir. Bor elementi 8B, 10B, 11B , 12B, 13B izotoplarından oluşmaktadır. En kararlı izotopları 10B ve 11B 'dir. Türkiye'de 10B izotop oranı yüksek olan bor cevher yatakları bulunmaktadır (Yenialaca, 2009).

Bor yeryüzünde bileşikler halinde, toprak, kaya ve suda az miktarlarda fakat yaygın olarak bulunan bir elementtir. Bitkiler, hayvanlar ve insanlar için essansiyel bir element olan bor organizmada fizyolojik ve metabolik olaylarda rol oynamaktadır (İnce ve ark., 2016).

Bor, bileşiklerinde metal dışı bileşikler gibi davranır, ancak, farklı olarak saf bor, karbon gibi elektrik iletkenidir. Kristalize bor, görünüm ve optik özellikleri açısından elmasa benzer ve neredeyse elmas kadar serttir. Bor, yerkabuğunda yaygın olarak bulunan 51. elementtir. Bu element tabiatta hiçbir zaman serbest halde bulunmaz. Doğada yaklaşık 230 çeşit bor minerali olduğu bilinmektedir (Yenialaca, 2009).

Dünya bor üretiminin %72,5'ini, 935 800 bin ton Bor toplam rezerv ile Türkiye yapmaktadır. Türkiye'de kolemanit, üleksit ve boraks mineralleri ve borik asit, boraks dekahidrat, boraks pentahidrat, sodyum perborat monohidrat ve susuz boraks ticari olarak üretilmekte ve üretimin büyük bir bölümü ihraç edilmektedir (Yenialaca, 2009).

Çizelge 1.1. Dünya bor rezervleri dağılımı (Boren, 2018).

ÜLKE	TOPLAM REZERV (Bin ton B ₂ O ₃)	TOPLAM REZERV (% B ₂ O ₃)
Türkiye	953.300	72,8
Rusya	100.000	7,6
A.B.D.	80.000	6,1
Çin	47.000	3,6
Şili	41.000	3,1
Sırbistan	24.000	1,8
Peru	22.000	1,7
Bolivya	19.000	1,5
Kazakistan	15.000	1,1
Arjantin	9.000	0,7
TOPLAM	1.310.300	100,0

Borun bitkilerin normal gelişmesi ve optimal derecede ürün vermeleri için gerekli bir element olduğu 1920'lerden itibaren bilinmektedir. 1981 yılına kadar borun insanlar üzerinde bir etkisinin olmadığı düşünülmekteydi. Bu yıldan sonra yapılan çalışmalarla borun, birçok tedavi için vazgeçilmez bir element olduğu ve insan gelişiminde düşünülenin tam aksine etkin olduğu belirlendi (Boren, 2018). Bor, insan vücudu tarafından az miktarlarda ihtiyaç duyulan, hücrelerde sentezlenemediği için besinlerle dışarıdan alınması gereken önemli bir besleyicidir. Ayrıca borun obeziteyi ve karaciğer yağlanmasını engelleme, lipit ve karbonhidrat metabolizmasını değiştirme etkilerinin de bulunduğu belirtilmiştir (Basoglu ve ark., 2000; Basoglu ve ark., 2002; Basoglu ve ark., 2010; Basoglu ve ark., 2011).

Bor doğada serbest olarak bulunmaz, diğer elementlerin oksitleriyle birlikte Borat halinde bulunur . Oksijenle bağ yapmaya yatkın olması sebebiyle pek çok değişik bor-oksijen bileşiği bulunmaktadır. Metal-bor oksijen bileşiklerine genel olarak borat denilir. Bor mineralleri genellikle Na, Ca, Mg gibi metallerle bileşik halinde bulunurlar (Boncukoğlu ve ark., 2003). Bitkiler, hayvanlar ve insanlar için esansiyel bir element olan bor organizmada fizyolojik ve metabolik olaylarda rol oynamaktadır. Şu ana kadar borun iki muhtemel mekanizmayla metabolizma üzerindeki etkisinden bahsedilmiştir. Birincisi, borun hücre membranında, transmembran sinyalin oluşumunda ve iyonların hücre membranından geçişinde, ikinci olarak da çeşitli enzimatik sistemlerde metabolik düzenleyici olarak rol alabileceği vurgulanmıştır (İnce ve ark., 2016).

Bor (B) madeninin üretildiği ve/ veya işlendiği yerlerde gaz veya toz halinde vücuda alınması solunum veya temas yolu ile olmaktadır. Sindirim yolu ile B' un alınması, B açısından zengin topraklarda yetiştirilen bitkilerin yenilmesi, yüksek miktarda B içeren sulardan avlanan balık gibi su ürünlerinin tüketilmesi, B içeren tarım ilaçları ile ilaçlanan veya B gübresi uygulanan bitkilerin yenilmesi veya B kaynaklarına yakın bölgelerden elde edilen içme sularının içilmesiyle gerçekleşmektedir. Temas yolu ile B'un alınmasının da temizlik, kozmetik maddeleri ve ilaçlar da etkin olmaktadır (Who, 1998). Vücuda nasıl girerse girsin, % 90-95 kadarı vücutta birikmeden hemen üre ile dışarı atılmaktadır. Yani vücutta pek tutulmamaktadır. Yalnızca kemik, tırnak ve kıllarla karaciğer ve dalak gibi organlarda biraz birikmektedir (Cantürk, 2002). Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda, solunum ve sindirim sistemi yolu ile vücuda alınan B'un sistemik toksik etkilerini kanda, dokularda ve üredeki B seviyesinin yükselmesiyle gösterdiği saptanmıştır. 9 000 ppm borik asit içeren diyetle beslenen farelerde B'un, doğrudan plazma, beyin, testis, salgı bezleri, karaciğer, böbrek, kas ve prostat gibi yerlere taşındığı, yağ dokusundan daha çok (B' un %20'si), kemik dokusunda tutulduğu saptanmıştır (Who,1998).

Borun önceden sadece pasif difüzyon ile hücre içine alındığı düşünülmekte iken, 2004 yılında, sodyum bağımlı borat taşıyıcı 1 (sodium coupled borate co-transporter 1, NABC1) izole edilmesinden sonra bu düşünce değişmiş ve borun hücreye alınmasında hem pasif difüzyonun hem de NABC1'in etkili olacağı düşünülmeye başlanmıştır (Murray, 1998; Park ve ark., 2005).

Borun vücuttan atılma şekli insan ve hayvanlarda aynıdır. Vücuttan atılma süresi birkaç günden birkaç saate kadar değişmektedir. Ancak, genelde vücuda alınmış B'un yarısı ilk birkaç saat veya en geç 1-2 gün içerisinde uzaklaşmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan bir araştırmada sindirim yolu ile verilen düşük dozdaki borik asidin % 90'ından fazlasının 96 saat içerisinde böbreklerden atıldığı saptanmıştır (Mastromatteo ve Sullivan, 1994; Who, 1998; Şaylı, 2000).

1.4.2. Borun Sağlıkta Kullanımı

Borun sağlığa olan etkisini belirleyen birkaç faktör vardır. Bunlar; dozu (alınan miktar), süresi (ne kadar süreyle maruz kalındığı), hangi yolla maruz kalındığı (solunum, yeme, içme veya deri yoluyla), diğer kimyasal maddeler ve bireysel özellikler (yaş, cinsiyet, aile özellikleri, yaşam stili, sağlık durumu, beslenme durumu) (Doğan ve ark., 2015).

İnsan ve hayvanlar için esansiyel bir iz element olduğu bildirilen borun mineral metabolizması, lipid metabolizması ve enerji metabolizmasında, immun ve endokrin sistem ile birlikte beyinde önemli fonksiyonları olduğu, performansı olumlu etkilediği, osteoporoz, osteoartrit ve artritin önlenmesinde etkili olabildiği düşünülmektedir (Nielsen,1997).

Sağlık sektöründe bor; antiseptik ürünlerde, kemik erimesi tedavisinde yardımcı, destekleyici olarak vb. alanlarda kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar borlu bileşiklerin ; antimikrobiyal ürünler geliştirilmesinde, kalp krizinde iskemik hasarın azaltılması, ağır metal toksisitesine karşı, obezite, prostat kanseri tedavisinde, Bor Nötron Yakalama tedavisinde (BNCT), yara iyileştirme, dermatoloji uygulamaları, organ preservasyonu, depresyon, Romatoid Artrit, migren ağrıları, zihinsel fonksiyonların ve hormonal aktivitelerin düzenlenmesi, halsizlik, ter basması ve sırt ağrısı vb. alanlarda etkili olduğuna ilişkin bulgular ortaya koymuştur. Bor araştırmaları gerek tedavi edici gerekse sağlık sektörüne ilişkin malzemeler geliştirilmesinde önemli bir fırsat ortaya koymaktadır (Boren, 2018).

Borun gastrointestinal bölgeden genellikle borik asit olarak hızlı ve tamamına yakını (>90) emildiği çeşitli farmakokinetik çalışmalarla ortaya konmuştur. Çocuklar, yetişkin insanlar, tavşanlar ve fareler üzerinde yapılan pek çok araştırma ile borun deri (hasar görmemiş) yoluyla emiliminin olmadığı rapor edilmiştir (Demirtaş, 2010).

Düşük konsantrasyonlarda boratlar, emilimleri esnasında mukozal, yüzeylerde ve fizyolojik pH derecesinde borik aside dönüştürülür. Borik asidin doğa bazlı olarak farklı biyolojik moleküller ile kompleksler oluşturabileceği rapor edilmiştir. Bu konuda gerçekleştirilmiş olan deneysel çalışmalar borik asidin hidroksil, amino ve tiyol gruplarına karşı ilgisini ortaya koymuştur . Bor bileşiklerinin eliminasyonlarının insanlarda ve hayvanlarda benzer oldukları bildirilmektedir (Demirtaş, 2010).

Organizma içersine alınış yoluna baēlı olmaksızın, borun eliminasyonu başlıca glomerular filtrasyonun farelerde insanlara oranla 3-4 kat daha hızlı, organizma içersinde alınmış olan borun %90'dan fazlasının ilk 24 saat içersinde idrar yoluyla uzaklařtırıldıēı rapor edilmiştir. Günlük 3,25 mg bor alınmasının motor aktivitelerde, tepki s resinde, kısa ve uzun süreli hafıza ve hatırlama yeteneklerinde gelişmeye neden olduēu belirlenmiştir. Daha düşük dozda alınmasında ise bireylerin daha zayıf psikomotor ve zihinsel performans sergiledikleri gözlenmiştir. Bu  alışmalar göstermektedir ki beyin fonksiyonları ve zihinsel performans için bor temel bir elementtir (Demirtaş, 2010).

Farklı dozlarda borik asit uygulanan ratlarda diyetteki borun hayvan performansı, hafıza kalıcılıēı, lipit peroksidasyonu, glutatyon-proksidaz aktivitesi ve vitamin D3 düzeyleri üzerine olumlu etkiler g sterdiēi görülmektedir. Bu sonuçlar bor mineralinin uygun dozda kullanıldıēında organizma üzerinde olumlu etkiler oluřturabileceēini göstermektedir (Yaren, 2011).

Klinik  alışmalar, Ca ve Mg eksikliēinden kaynaklanan stresi önlemek için günde en az 1 mg B'un yararlı olduēunu ortaya koyulmuştur (şaylı, 2000).

B, eklem fonksiyonları ve kemikler için gerekli olan kalsiyum ile magnezyumun metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. B mineralinin, Ca ve Vit D'nin aktivasyonu yanında, kemik dokusunun korunması ve demineralizasyonun önlenmesinde, baēıřıklık ve hormonal sistemin güçlendirilmesinde etkili olduēu belirtilmektedir (şaylı, 2000).

Borun bu iki elementin (Ca ve Vit D) fonksiyonlarına yardımcı olarak her iki elementin eksikliğinden kaynaklanan osteoporoz riskini önlediği, Vit D ve steroid hormonun aktif şekline dönüşmesine yardımcı olduğu, artriti önlediği saptanmıştır. Nitekim, bir B türevi olan sodyum tetraborat dekahidrat günümüzde artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle beslenme ve metabolik stres koşullarında, hücre membranının fonksiyonlarını ve hayatiyetini devam ettirmesinde önemli olan enzim reaksiyonları için B gerekli görülmektedir. Bir araştırmada menopoz sonrası günde alınan 3 mg B'un, kalsiyum ve magnezyumun üre ile atımını % 44'oranında azalttığı, doğal östrojeni %50 oranında artırdığı ve ek olarak B alan kişilerin daha düşük serum fosfor seviyesine sahip olduğu saptanmıştır (Şaylı, 2000).

Yetersiz B alımına bağlı olarak serumdaki fosfor seviyesinin yükselmesi osteoporozla katkıda bulunur, iyonize kalsiyumun ve östradiolun serum konsantrasyonunu artırır. Östrojen ilavesi kemiklerde kalsiyumun tutulmasını kolaylaştırır, kolesterolü ve artrit oluşumunu düşürür. Günümüzde osteoporozu önlemede 9 mg B (Sodyum borat ve B kelatları olarak) tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Şaylı, 2000).

Bor elementi genellikle borik asit şeklinde ya yem yada sulara katılmak suretiyle verilir. Sonuçlar bor miktarının yanı sıra süreye bağlı olarak kısa, orta ve uzun vadeli belirtiler diye gözden geçirilir (Şaylı, 2000).

İlk görülen belirtilere göre şu örnekler gösterilebilir. Vücut ağırlığına göre alınan yüksek dozlar; depresyon, sarsaklık, titremeler yaratıp hayvanı ölüme götürür. Farelerde ayrıca ishal, köpeklerde kusma meydana gelir. Kobay derisine açılan yaraya 24-72 saat süreyle borik asit sürülürse sadece hafif bir tahriş görülür. Tavşanın gözüne bastırılan 100 mg borik asit kızarıklık ve kabarıklık oluşturur. Eğer hemen yıkanırse bir şey kalmaz, toz sulandırılırsa tahriş etkisi gözlenir. Orta vadeli etkiler şöyle özetlenebilir: fareler 1 200-2 520 ppm gibi oldukça yüksek dozlara 90 gün dayanırlarken, 10-20 000 ppm gibi ileri derecedeki dozlarda ölür yada sarsaklanıp düşerler, 5 000 ppm ve daha yukarı düzeydeki borun etkisiyle başta erkeklik organları olmak üzere çeşitli sistemlerin harabiyeti görülür. Erkeklik organları zarara en çok maruz kalan organlar olup erkeklik organları ufalır, depresyona uğrar, cinsel güç yitirilir. İnsanı öldürecek miktarın, boraks veya borik asit cinsinden 30 gramın üzerinde olabileceği düşünülmektedir. Sonraları 88,8 gr. borun dahi ne öldürdüğü nede ciddi bir hasar yapmadığı anlaşılmıştır. Yine de kısa sürede ve yüksek miktarlarda bor alınınca veya tozuna maruz kalınca kusma, ishal, baş dönmesi, titremeler gibi zehirlenme belirtileri gözlenirken deride döküntüler oluşur, karaciğer, böbrekler ve merkezi sinir sisteminde bozukluklar ortaya çıkar. Sürekli ve orta yoğunluklu temasa bağlı olarak burun, boğaz ve gözlerde tahriş (yanma, kızarma, sulanma) ve soluklanmada sıkıntı beklenir. Günde 45 gr borik asit veya karşılığı boraks yenirse iştah kaybı, midede dolgunluk, bulantı, baş ağrısı ve dönmesi meydana çıkar. Elli gün süreyle 0,5 gr borik asit alınınca da benzer yakınmalar gözlenir. Mamafih ocak ve fabrikalarda en az 7-8 yıl çalışanlarda zararlı herhangi etki belirlenememiş ve hormon bozukluğu üzerindeki etkisi saptanamamıştır (Şaylı, 2000).

1970'lerde iki Rus araştırmacı bor tozlarıyla temas eden işçilerin sperm sayısında düşüklük, cinsel hayatlarında gerileme bildirmişlerse de bulgular başkaları tarafından desteklenmediği için gözlemler kuşkuyla karşılanmıştır (Şaylı, 2000).

Günde 24 mg bor alan erkek işçilerde çocuk sayısında azalma, kusurlu doğumlarda artma kanıtlanamamıştır (Korkmaz ve ark., 2007).

USEPA ve WHO standartlarına göre, içme ve kullanma sularındaki sınır değeri 0,3 mg/L olmasına karşın bor ve bor bileşikleri toksik olmayıp, özellikle borik asit ve sodyum boratlar antiseptik özelliklere sahiptirler (Helvacı, 2005).

Ülkemizde ve dünyada yapılan pek çok araştırmada borun kısırlığa yol açmadığı sonucuna varılmıştır (Korkmaz ve ark.,2007; Bekirdere ve Korkmaz, 2011). Hem hayvan hem de insan verileri, 1,0 mg/gün' den az bir alımın, borun sağlık faydalarını engellediğini göstermektedir (Nielsen, 2014).

Hayvanlardaki en önemli görevinin kalsiyumun etkili kullanımı olduğu belirtilmektedir. Son yıllarda borun hücreleri zararlılardan ve hastalıklardan koruyan antioksidant özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (Kozat, 2006; Alan, 2013).

1.4.2.1. Borun Antimikrobial Etkisi

Bor içerikli ilk doğal biyomolekül, *Streptomyces antibioticus*'un bir suşundan elde edilen 'boromisin' adı verilen bir antibiyotiktir. Boromisinin, gram (+) bakteriler, belirli bazı mantarlar ve protozoalara karşı etkili olduğu ancak gram (-) bakterilere karşı etkisiz olduğu belirtilmiştir. Borik asit esterlerinin, albicans'ın klinik izolatlarını inhibe ettiği ve antifungal etki gösterdiği, 500 mg borik asidin 48 saat içinde *C.albicans* izolatlarının % 50-90'ını öldürdüğü bildirilmiştir. Bununla yanında mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, borat tuzlarının Herpes virüslerin replikasyon ve sitopatik aktivitelerine etkisinin klinikte kullanılan eritromisin, gentamisin ve streptomisin gibi antibiyotikler ile kıyaslanabilir olduğu rapor edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda; % 0,4-5 konsantrasyondaki borik asidin *Candida*'yı engellediği belirtilmektedir. Arslan ve ark. %12'lik borik asit solüsyonunun, *Streptococcus mutans* RSHM 06029, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecium* (Vankomisin dirençli), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 gibi gram (+) ve gram (-) bakteriler üzerine etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Borik asit kinolin esterleri, son zamanlarda yeni antibakteriyel bileşikler olarak tanımlanmıştır Bu bileşiklerden biri de, *Staphylococcus aureus*'un deride kolonizasyonu ile ilişkili olan atopik dermatitis tedavisinde yaygın olarak kullanılan AN0128'dir (Sağlam ve ark., 2013).

Luan ve ark. (2008), borik asit içerikli AN0128'in, periodontal hastalıkla ilişkili olan *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Eubacteria nodatum* ve *Treponema denticola* gibi bakteriler üzerine in vitro da antibakteriyel etkisi olduğunu belirtmiştir.

Bor içeren molekül N-(1-hydroxy-1,3-dihydrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-yl)-2-trifluoromethylbenzamide (AN3520) ve 4-fluoro-N-(1-hydroxy-1,3-dihydrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-yl)-2-trifluoromethylbenzamide (SCYX-6759) insanda hastalık sebebinde sorumlu olan iki alttür (T.b.Rhodesiense ve T.b. Gambiense) de dahil olarak in vitro ortamda Trypanosoma brucei' ye karşı güçlü bileşikler olarak denenmiştir. Elde edilen sonuç da bu yeni kimyasal bor formülasyonunun insan Afrika trypanosomiasis için yeni ve etkili oral olarak uygulanan tedavilerin geliştirilmesi için uygun yol olduğunu göstermektedir. Oxaborole, parazitlerin zamana bağımlı hızlıca öldürülmesini sağlar ve fare modellerinde T. brucei'ye karşı akut ve kronik enfeksiyonlarda etkinlik sergiler (Nare ve ark., 2010).

Bor içeren Tavaborole'nin antifungal olduğuna dair birçok çalışma bulunmaktadır (Gupta ve Daigle ,2014; Vlahovic ve ark., 2015).

Borik asit içerikli AN0128'in periodontal hastalığın tedavisindeki etkinliğini test etmek amacıyla yapılan bir çalışmada, ligatür bağlanarak deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlarda AN0128 topikal olarak uygulanmıştır. AN0128 bor içerikli bileşiklerle tedavi edilen sıçanlarda, topikal olarak taşıyıcı ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen sıçanlara göre önemli derecede daha az kemik kaybı ve daha az enflamatuvar infiltrat rapor edilmiştir. Sıçanlardaki azı dişleri arasındaki alveoler kemik alanı histolojik olarak incelendiğinde, AN0128 grubunda alveoler kemik alanında %50 kemik oluşumu gözlenmiş olup, bu sonuç alveoler kemik alanında sırasıyla %33 kemik oluşumu gözlenen tetrasiklin ve %40 kemik oluşumu gözlenen klorheksidin ile kıyaslanabilir bulunmuştur (Luan, 2008; Sağlam ve ark., 2013).

Ayrıca AN0128 bor içerikli bileşiğin, taşıyıcı ile tedavi edilen gruba göre enflamatuvar infiltratı %42 oranında azalttığı rapor edilmiştir. İnce ve ark. (2016), ligatür bağlanarak deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlara, ağız yoluyla 11 gün boyunca günlük 3 mg sistemik borik asit vermişlerdir. Sıçanları 11 gün sonra sakrifiye edip, alveoler kemikteki değişiklikleri histomorfometrik olarak, doku örneklerini ise histopatolojik olarak incelemişlerdir. Enflamatuvar hücre infiltrasyonu, osteoklast sayısı ve alveoler kemik kaybının borik asit verilen sıçanlarda, borik asit verilmeyen kontrol grubuna göre daha az olduğunu tespit etmişlerdir (Luan, 2008; Sağlam ve ark., 2013).

1.4.2.2. Borun İmmun Sistem Üzerine Etkisi

Yapılan çalışmalarda borun immün sistem ve yangısal olaylarda etkili olduğu belirlenmiştir. Bai ve Hunt. (1996), bor yetersizliğinde ratların bakteriyel antijenlere karşı oluşturdukları immün cevabın baskılandığını bulmuşlardır. Bir bor kaynağı olan boraksın antiartritlik etkisi bulunduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Yeşilbağ, 2008).

Yapılan çalışmalar borun ratlarda serum antikor konsantrasyonunu artırarak immün sistemi etkilediğini ortaya koymuştur (Yisheng ve Curtiss,1998; Yeşilbağ, 2008).

1.5. Ozon (O₃)

Ozon üç oksijen atomundan oluşan kimyasal bileşiktir. Ozon (O₃) ve iki atomlu atmosferik oksijenin (O₂) yüksek enerji taşıyan formudur. Oksijen molekülünün kararlı haline karşın ozon, kararsız bir moleküldür (Bocci, 2005). Ozon daha çok atmosferin üst tabakalarında bulunur. Atmosferdeki ozonun %90'ına yakını stratosfer tabakası içinde %10'luk ozon miktarı ise troposfer tabakası içerisinde yer alır (Özler ve ark., 2009).

Doğal ozon sürekli olarak stratosferde üretilir (Bocci ve ark., 2009). Atmosferin stratosfer tabakasında bulunan bu ozon molekülleri ultraviyole ışınlarının etkisiyle oluşur. Ozon gazının oluşması için değişik frekansta ışınlar gerekmektedir. Ozon aynı zamanda ultraviyole ışınları absorbe eder (Rowland, 2006).

Cristian Friedrich Schonbein; ozonu, 1940 yılında oksijen varlığında, elektrik pili üzerinde çalışırken keşfetmiştir ve süper aktif oksijenin bir türü olabilen, elektrik ve keskin koku içeren bir gazın ortaya çıkışını fark etmiştir. Bu kokuyu yıldırımlı fırtına boyunca hissedebiliriz. Çünkü yeryüzü ile bulutlar arasındaki elektriğin boşalımı atmosferik oksijenden, ozonun oluşumunu kolaylaştırır (Bocci, 2005).

Birinci Dünya Savaşı boyunca ozonun Alman askerlerindeki post-travmatik gangrende tedavi edici gaz olarak kullanılması ilk medikal uygulama olarak görülür. Ozonun tıpta kullanım fikri yüzyıllar boyunca yavaş yavaş gelişmiştir ve bu fikir, antibiyotik eksikliği ve ozonun dezenfektan özelliği sebebiyle teşvik edilmiştir (Bocci, 2005).

Ozonun pratikte ilk kullanıcısı İsveç diş hekimi E.A.Fisch'dir. Daha sonra Cerrah Dr.E.Payr ozonu, gangrenoz pulpitis tedavisinde kullanmış ve cerrahide ozon tedavisinin çok önemli bir yere sahip olduğunu anlamıştır. 1936 yılında Fransa'da Dr.P.Aubourg ozon gazının kronik kolitis ve fistül tedavisinde rektal olarak verilmesini önermiştir. Dr.Payr ozonu küçük cam şırınga ile damara enjekte eden ilk doktor olarak tarihe geçmiştir (Bocci, 2005; Bocci ve ark., 2009; Bocci, 2010).

Ozon organizmada;

- Oksijenin hemoglobinden ayrılmasını sağlamak,
- Metabolik detoksifikasyonda çok önemli bir rolü olan asetil koenzim-A'nın oluşumunu arttırmak,
- Mitokondriyal transport sistemini aktive ederek mutajenik değişimlere karşı hücre savunmasını güçlendirmek,
- Eritrositlerin esnekliğini, kanın akışkanlığını ve arteriyel oksijen basıncını arttırmak,

- Düşük dozlarda lökositöz ve fagositozu indükleyerek immun sistemi stimüle, yüksek dozlarda ise inhibe etmek,
- Retikülo-endotelyal sistemi stimüle ederek dokuların tamir mekanizmasını desteklemek,
- Güçlü germisid aktivitesi sayesinde birçok patojen mikroorganizmanın hücre duvarını parçalamak,
- Sirküler plazmid DNA'yı açarak bakteriyel proliferasyonu azaltmak gibi birçok sistemde etkili bir rol oynamakta,
- Ayrıca fungusit etkisi ile candida büyümesini inhibe ettiği bildirilmektedir (Kutlubay ve ark., 2010).

1.5.1. Ozon Tedavisinin Klinik Etkileri

Ozon tedavisinin çeşitli etki mekanizmaları vardır. Bunlar;

1. Retikülo- endotelyal sistemi stimüle eder ve dokuların iyileşme mekanizmasını destekler (Maslennikov ve ark., 2008).
2. Bakteri, virüs, mantar, maya ve protozoaları inaktive eder (Elvis ve Ekta, 2011).
3. Güçlü germisid aktivitesine sahiptir. Fosfolipidlerin ve lipoproteinlerin oksidasyonu ile bakteriyel hücre zarı bütünlüğünü bozar.

Böylece pek çok patojen mikroorganizmanın hücre duvarını parçalayabilir. Bu özelliğinden dolayı enterovirüsler, koliform bakteriler, *Staphylococcus aureus* ve *Aeromona hydrophilia* enfeksiyonlarına karşı etkilidir (Maslennikov ve ark., 2008; Elvis ve Ekta, 2011).

4. Sirküler plazmid DNA'yı açar ve bakteriyel proliferasyonu azaltır (Maslennikov ve ark., 2008).
5. Ozon peroksidasyon yolu ile viral kapsid, virüs-hücre temasını ve üreme döngüsünü bozar (Elvis ve Ekta, 2011).
6. Fungisit etkilidir. Bu sayede kandida büyümesini inhibe eder (Kutlubay ve ark., 2010; Kutlubay ve ark., 2013).
7. Ozonun hemostatik etkisi doza bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda parenteral uygulamalar fibrinolitik aktivitede artış, trombosit ve hemostazisin koagulatif düzeylerde azalmaya neden olurken, harici kullanım için uygulanan yüksek konsantrasyonlar, hiperkoagulatif etkiye sahiptir.
8. Ozonun detoksifikasyon etkisi; karaciğer ve böbrekte metabolik aktivite ile ortaya çıkar. Böylece organlardan toksik bileşiklerin nötralizasyonu ve atılımı sağlanır.
9. Ozonun analjezik etkisi; albuminolizis ürünleri olarak adlandırılan ve hasarlı dokuda sinir uçlarının üzerinde hareket, ağrı ve cevap şiddetini belirleyen algopeptidlerin oksidasyonu ile sağlanır. Analjezik etki, antioksidan sistemin normalleşmesine neden olur. Bunu hücre zarlarının lipid peroksidasyonunun toksik moleküler ürünlerin miktarının azalması sonucunda, membranda bulunan enzimlerin işlevini değiştirerek ATP sentezine katılımını sağlayarak, organ ve dokuların yaşamsal aktivitelerini koruyarak yapar.

10. Ozonun Anti-enflamatuar etkisi; ozonun çift bağ içeren bileşikler arakidonik asit ve onun derivatlarından, özellikle prostoglandinleri okside etme kapasitesi vardır. Bu bileşikler biyolojik aktif maddelerin gelişimine katılırlar ve inflammatuar süreci sürdürürler. Bunun yanı sıra, ozon dokulardaki inflamasyon yerinde metabolik reaksiyonları ve pH'ı düzenler. Ozonun bu etkilerinden dolayı bronşiyal astımda kullanılabilir (Maslennikov ve ark., 2008).

11. Glutasyon, katalaz, superoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin seviyesini artırır ve serbest radikallerin eliminasyonunu hızlandırır (Bocci ve ark., 2009).

12. Eritrositlerde glikolizi aktive eder. Böylece;

- a. Oksijenin hemoglobinden ayrılmasını sağlayarak doku oksijenizasyonunu artırır.
- b. Glikoliz sonucunda acetyl coenzyme-A' nın oluşumunu artırır.
- c. Mitokondriyal transport sistemini aktive eder ve tüm hücrelerin metabolizmasını artırır. Böylece mutajenik değişimlere karşı hücre savunmasını güçlendirir.
- d. Eritrositlerin esnekliğini, kanın akışkanlığını artırır ve parsiyel oksijen basıncını(PO_2) yükseltir. Böylece hasarlı bölgelerin daha çok kanlanması sağlanır. Ayrıca eritrositlerdeki rulo formasyonunu azaltır.

13. Düşük dozlarda lökositöz ve fagositozu indükler ve immun sistemi stimüle eder. Yüksek dozlarda ise immun sistemi inhibe eder (Bocci ve ark., 2009; Kutlubay ve ark., 2010; Kutlubay ve ark., 2013).

1.5.2. Ozon Kullanımı ve Uygulama Yöntemleri

Ozon sağaltımı bir miktarda (%0,05-5 O₃; %95-99,95 O₂) oksijen/ ozon karışımının değişik yöntemlerle uygulanmasıdır. Bu karışım intravenöz, intramusküler, intraartiküler, intraplevral, intrarektal ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal de uygulanabilmektedir (Kutlubay ve ark., 2010; Güzel ve ark., 2011).

Ozon oksijenle karıştırılarak kullanılmalı saf kullanımından kaçınılmalıdır. Karışım da oksijen %95'den az, ozon ise %5'ten fazla olmamalıdır. Ozonun normal hava ile teması engellenmelidir çünkü temas sonucu toksik bir gaz olan nitrojen dioksit (N₂O₂) meydana gelebilmektedir. Ayrıca damar içi uygulamaları emboliye sebep olabilmekte ve akciğerlerin dokusu üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle solunmaması gerekmektedir (Bocci, 2006; Bocci ve ark, 2009).

Kanama ve pıhtılaşma bozuklukları, hipertiroid, kronik ve tekrarlayıcı pankreatitler, ağrılı kas krambı ve yeni kalp krizi geğirmiş hastalarda kullanımı uygun değildir. Uygun, steril malzemeler ile sağaltım prensiplerine uygulandığında medikal ozon sağaltımının herhangi bir enfeksiyon riski bulunmamakta, aksine birçok enfeksiyon durumunda kullanımı endikedir (Babacan, 2008). Yüksek oksidatif etkisi sebebiyle, O₃ ile temas edecek materyallerin cam, silikon ve teflon gibi ozona dayanıklı malzemelerden yapılmış olması gerekmektedir (Güzel ve ark., 2011).

1.5.2.1. Ozonun Topikal Olarak Uygulanması

Ozon gazının lokal olarak uygulanması birinci dünya savaşından bu yana devam etmektedir. Ozonlanmış su ve perioksik yağ (ozonlanmış yağ) şeklinde uygulanır (Varol, 2015).

1.5.2.1.1. Ozonun Topikal Olarak Uygulanması Endikasyonları

- Eksternal ülser
- Yanma, süperenfeksiyon
- Derinin nlezyonları
- Lokal enfeksiyonlar
- Göz yaralanmaları ve enfeksiyonlar (Beck, 1998).

1.5.3.1. Ozonlanmış Yağlar

Medikal yağının ozon gazıyla karıştırılmasıyla oluşur. Ozonun dezenfektan özellikleri de ozonlu bitkisel yağ kullanımında ortaya konmuştur. Ozonlu yağ, ozonlu tuzlu su ile karşılaştırıldığında antiseptik etkinliğinin birkaç yüz kez daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ozonlanmış yağ ışık geçirmeyen koyu bir kapta muhafaza edilmelidir. Oda sıcaklığında 4 ay kadar muhafaza edilebilir. Buz dolabında ise bu süre uzar ve 2 yılı bulur (Maslennikov ve ark., 2008).

1.5.3.1.1. Ozonlanmış Yağların Endikasyonları

- İyileşmesi uzun süren yaralanmalarda
- Yanma
- Lokal enfeksiyonlarında
- Deri enfeksiyonlarında
- Ulkus kururitis
- Dekübitis ülser
- Tırnak mikozisinde (Varol, 2015).
- Kulak uyuzunda (*Otodectes cynotis*) (Altınok ve ark., 2016).

1.5.3.1.2. Ozonlanmış Yağların Özellikleri

Ozonlanmış yağ doğal olarak birçok ülkede hazırlanmaktadır. Fakat ozonlanmış yağın kimyasal verileri standart hazırlıkları ve antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Pek çok ülkede saf zeytinyağının ozonlanması için tamamen katılaşması gerekmektedir. Bu katılaşma içinde iki günlük bir zaman dilimine ihtiyaç vardır. OZY'nin terapötik etkileri ve değerli bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olması nedeniyle; bakteri, virüs ve mantarlara karşı yaygın kullanılmaktadır. OZY'nin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde ozonizasyon süreci takip etmek için kullanılan ve ozonlu zeytinyağının karakterini ve kalitesini belirleyen peroksit, asitlik ve iyot değerleri büyük bir öneme sahiptir (Geweely, 2006). Ozonlanmış zeytin yağı (OZY), zeytin yağının katılaşmaya kadar ozonlanmasıyla oluşur (Miura ve ark., 2001). Avrupa ülkelerinde ozonlanmış zeytin yağı topikal olarak kutanöz yaraları dezenfekte etmek ve yara iyileşmesine katkıda bulunmak için kullanılmaktadır (Beck, 1998; Miura ve ark., 2001). Ozonun *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* gibi patojenik mantarları inaktive ettiği Coronel ve ark. (2002), tarafından bildirilmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmamızın hayvan materyalini; 6-8 haftalık, canlı ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 39 adet Wistar albino ırkı dişi rat oluşturdu. Hayvanlar; Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve barındırma, bakım ve deneysel işlemler bu merkezde yürütüldü. Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 04.07.2017 tarihli ve 77.637.435 sayılı izni ile gerçekleştirildi. Çalışmada kullandığımız ratlar; talaş içeren altlıklı plastik kafeslerde, oda ısısı yaklaşık 21 ($\pm$ 1) derece, ışıklandırma 12 saat ışık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanarak barındırıldı. Yiyecek ve su adlibitum olarak verildi.

2.1.2. Deneyde Kullanılan Diğer Materyaller

Çizelge 2.1. Deneyde kullanılan diğer materyaller.

1	Zımpara kağıdı
2	Pet traş makinası
3	Batikon
4	M.canis suşu ATCC 36299 (Bilim-med®) her bir rata: 1.0×10^6 cfu/ml
5	Terbinafin içeren mantar tedavi kremi (Terbisil Krem ®)
6	Ozonlanmış yağ (Good Health ®)
7	%3' lük sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel (Dermobor jel ®)
8	%3'lük borik asit (Eczaneden yaptırılmıştır.)
9	Ketamin (Alfamine %10, Ata Fen ®)
10	Xylazine (Alfazyne %2, Ata Fen ®)
11	Muayene Eldiveni
12	Punch biyopsi 4' lük
13	Histopatolojik muayene boyaları (Grocott Methanamine Silver, Histomed ® , Hematoksilen& Eozin, Mallory Trikröm)
14	Formaldehit %37' lik
15	Pamuk
16	Fotoğraf makinesi
17	Hassas terazi
18	Tek kullanımlık enjektör
19	Microtom bıçağı (Feather ®)
20	Plastik ilaç uygulama çubukları
21	Renkli keçeli kalem
22	Biyopsi için tek kullanımlık numune kapları
23	Makas
24	Cetvel

2.2. Deri Enfeksiyonlarının Oluşturulması

2.2.1. M. Canis Suşunun Kùltùre Edilmesi

Çalışmanın bu aşaması İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakùltesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Bilim-med firmasından temin edilen referans *Microsporum canis* (ATCC 36299) ticari suşu Sabouraud Dextrose Agar'a (SDA- Merck, Darmstadt, Germany) ekimi yapılarak 25 °C' de 7-14 gün süreyle inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresince periyodik olarak 3 günde bir kontrol edilerek, SDA' da oluşan koloniler morfolojik olarak incelendi ve bu kolonilerden laktofenol pamuk mavisıyla lam-lamel arası preparatlar hazırlanarak mikroskopta incelendi. Üreyen mantarların koloni ve mikroskopik görünümlerine göre konvansiyonel yöntemlerle üreme olan kolonilerin saf olup olmadığı ve üreyen kolonilerinin M. canis olup olmadığı kontrol edildi.

Saf olarak üretilen M. canis 14 günlük SDA' daki kùltüründen Fizyolojik Tuzlu Su (% 0,85 FTS) yardımıyla koloniler toplanarak steril tüplere aktarıldı. Tüpler 15 dk. kadar vorteks cihazında karıştırılarak homojen hale getirildi. Süspansiyon yoğunluğu spektrofotometrik olarak 0,5 McFarland ($1,0 \times 10^6$ cfu/ml) yoğunluğuuna ayarlanarak kullanıma hazır hale getirildi ve her bir deney hayvanı için bir ml. ($1,0 \times 10^6$ cfu/ml) olarak hazırlandı.

2.2.2. M. Canis Enfeksiyonunun Oluşturulması

Ratlarımıza intramüsküler ksilazin (10 mg/kg. Alfazyne %2, Atafen ®), ketamin (50 mg/kg, Alfamine %10, Atafen ®) kombinasyon ile genel anestezi uygulandı. Deney hayvanlarımızın sırt bölgelerinin ortası, 3x3 cm boyutunda kare olacak şekilde cetvel ile belirlendi ve pet traş makinası ile kırpılarak kılsız alan oluşturuldu.



Resim 1.1. Rat derisinde 3x3 cm boyutunda kılsız alan oluşturulması.

Her bir deney hayvanımızın kırpılmış alanına 1 ml *Microsporum Canis* süspansiyonu ($1,0 \times 10^6$ cfu/ml) uygulanıp 10 saniye boyunca zımpara kağıdı ile kılsız bölge iyice ovuldu. Lezyonların 3. hafta sonunda deride görölmesine müteakip wood lambası ile kontrolleri yapıp tedaviye başlandı.

2.3. Hayvan Deneyleri

Deney hayvanlarımız rastgele seçilerek 8'er popülasyonlu A Grubu, B Grubu, C Grubu ve D Grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 7 popülasyonlu olarak E Grubu kontrol grubu olarak bırakıldı. Farklı renklerde keçeli kalemler ile ratlarımızın kafaları ve kuyrukları boyanarak, ratlarımıza grup içi numaralandırma yapıldı (Sarı:1; Fuşya:2; Turuncu:3; Siyah:4; Yeşil:5; Mavi:6; Pembe:7; Kırmızı:8).

Gruplara aşağıdaki prosedürde tedavi uygulandı:

Çizelge 2.2. Deney grupları.

A Grubuna: Her gün, günde bir kez (lezyon üzerini kapatacak şekilde) %1'lik terbinafin içeren mantar kremi; 0,03 gram,
B Grubuna: Her gün, her bir rata, günde bir kez (lezyon üzerini kapatacak şekilde) ozonlanmış zeytinyağı; 0,3 gram,
C Grubuna: Her gün, her bir rata, günde bir kez (lezyon üzerini kapatacak şekilde) %3'lük borik asit; 0,5 mililitre,
D Grubuna: Her gün, her bir rata, günde bir kez (lezyon üzerini kapatacak şekilde) %3'lük sodyum pentaborat pentahidrat içeren jelden; 0,8 gram lezyon üzerine 28 gün boyunca uygulanmıştır.
E Grubu kontrol grubu olup herhangi bir tedavi uygulanmamıştır.

Ayrıca deneyimizin 0., 7., 14., 21. ve 28. günlerinde her grubun üyelerine aşağıdaki tabloya göre klinik puanlama yapıldı, fotoğrafları çekilip kayıt altına alındı:

Çizelge 2.3. Klinik puanlama.

0: Normal,
1: Hafif eritemli alanlar,
2: İyi tanımlanmış kızarıklık, kıl dökülmeleri, az kepeklenme,
3: Yangı, lezyonlu bölgenin dışına taşan kızarıklık, çok kepeklenme,
4: Tamamen dökülmüş kıllar, çok şiddetli kepeklenme, az ülser oluşumu ve ciddi klinik bulgu,
5: Geniş ülserli alanlar.

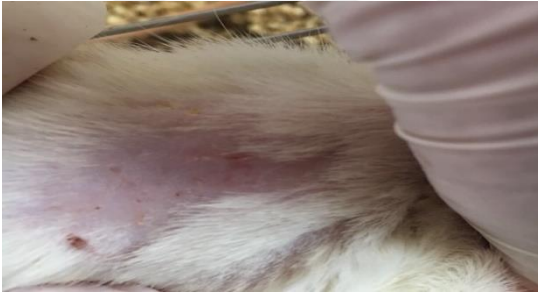
Tedavinin 29. gününde tedavi kesilip deneyimiz bitirildi ve deney hayvanlarımıza yüksek dozda anestezi madde (Kslazin ve Ketamin kombinasyonu) ile ötenazi uygulandı.

Gruplar; klinik puanlama bulguları yönünden ayrı ayrı istatistiksel olarak değerlendirildi. Klinik Puanlama sonuçları median (ortanca) olarak verildi ve verilerin grup içi karşılaştırılması Friedman testi ile gruplar arası karşılaştırılması ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis ve Friedman testinde farklılığı yaratan grupların belirlenmesinde post-hoc (Çoklu karşılaştırma testleri)'nden Dunn testi kullanıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Her grubumuzun herbir üyesinden

deneyin başında lezyon oluşturulmuş deri bölgesinden deri kesiti alınıp histopatolojik olarak lezyonların iyileşme durumları değerlendirildi. Kruskal Wallis ve Dunn testleri yapılarak gruplar arası önemlilik arz eden bir fark olup olmadığı belirlendi.



Resim 1.2. Terbinafin içeren kremin günlük tedavi için ölçülmesi.



Resim 1.3. M. canis enfeksiyonu oluşmuş rat.



Resim 1.4. Uygulanan tedavi sonucunda klinik semptomları düzelmiş rat(D Grubu üyesi).



Resim 1.5. Punch biyopsi uygulanması.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Microsporum Canis enfeksiyonlu dişi, 6-8 haftalık, canlı ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 39 adet Wistar albino ırkı ratlar çalışmaya alındı ve A, B, C, D, E Gruplarına ayrıldı. A Grubundaki 8 rata her gün günde bir kez %1'lik terbinafin içeren mantar kremi, B Grubundaki 8 rata her gün günde bir kez ozonlanmış zeytinyağı, C Grubundaki 8 rata her gün günde bir kez borik asit, D Grubundaki 8 rata her gün günde bir kez %3 sodyum pentaborate pentahidrate içeren jel topikal olarak uygulandı. E Grubundaki 7 rata ise herhangi bir tedavi uygulanmadı. Kullanılan klinik skrlama yöntemi Ivaskiene ve ark. (2016), tarafından ortaya konulan klinik skrlama şeması modifiye edilerek yapıldı (izelge 2.3). Elde edilen klinik bulgular izelge 2.3' e göre klinik skrlama yapılarak her bir grup için 0., 7., 14., 21., 28. günlerde klinik skrlama tabloları oluşturuldu (izelge 3.1, izelge 3.2, izelge 3.3, izelge 3.4, izelge 3.5).

Deneyimizde klinik uygulama ve sonrasında uygulanan maddelere karşı ratlarımızın hiçbirinde herhangi bir yan etki bulgusuna rastlanmadı.

3.2. Klinik Skorlama Bulguları

Çalışmamızın istatistiksel hesaplama kısımları Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bileşim Anabilim Dalı'nda yapıldı. Gruplara ait klinik skorlar Çizelge 3.1, Çizelge 3.2, Çizelge 3.3, Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5' de verildi.

Çizelge 3.1. A Grubu klinik skorlama tablosu.

A GRUBU ÜYELERİ	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN	28.GÜN
1.	5	4	3	2	1
2.	4	4	3	1	0
3.	5	4	3	2	1
4.	4	3	2	2	1
5.	4	3	2	1	0
6.	4	3	2	1	0
7.	5	4	3	1	0
8.	5	4	4	2	1

Çalışmamızda, A Grubundakilere (n=8) %1'lik terbinafin içeren krem 28 gün boyunca günde 1 kere 0,03 gram lezyonlu bölgeye topikal olarak uygulandı. A Grubunda ki 8 olgudan 4 tanesi tamamen klinik olarak iyileşme gösterdi. Olguların hepsi klinik olarak iyileşmede ilerleme gösterdi. Olguların hepsinde ülserli alanlarda azalma, kepeklenmenin düzelmesi, kıl dökülmesi olan alanlarda iyileşme ve yangının azalması gözlemlendi.

Çizelge 3.2. B Grubu klinik skarlama tablosu.

B GRUBU ÜYELERİ	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN	28.GÜN
1.	4	3	2	1	1
2.	4	3	2	1	1
3.	5	4	3	1	0
4.	4	3	3	1	1
5.	5	4	3	2	1
6.	5	3	3	1	1
7.	5	4	3	1	1
8.	4	2	2	1	1

B Grubundakilere (n=8) ozonlanmış zeytinyağı 28 gün boyunca günde 1 kere 0,3 gram lezyonlu bölgeye topikal olarak uygulandı. B Grubunda ki 8 olgudan 1 tanesi klinik olarak tamamen iyileşme gösterdi. Olguların hepsi klinik olarak iyileşemede ilerleme gösterdi. Olguların hepsinde ülserli alanlarda azalma, kepeklenmenin düzelmesi, kıl dökülmesi olan alanlarda iyileşme ve yangının azalması gözlemlendi.

Çizelge 3.3. C Grubu klinik skrlama tablosu

C GRUBU ÜYELERİ	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN	28.GÜN
1.	4	3	2	1	0
2.	5	4	3	1	0
3.	4	3	2	1	0
4.	5	3	2	1	0
5.	4	3	2	1	1
6.	4	3	2	1	1
7.	5	3	2	1	0
8.	5	4	2	1	0

C Grubundakilere (n=8) %3' lük borik asit 28 gün boyunca günde 1 kere 0,5 mililitre lezyonlu bölgeye topikal olarak uygulandı. C Grubundaki 8 olgudan 6 tanesi klinik olarak tamamen iyileşme gösterdi. Olguların hepsi klinik olarak iyileşmede ilerleme gösterdi ve diğer grupların (A, B, D ve E Grupları) üyelerine göre en fazla klinik olarak ilerlemeyi bu grup üyeleri gösterdi. Olguların hepsinde ülserli alanlarda azalma, kepeklenmenin düzelmesi, kıl dökülmesi olan alanlarda iyileşme ve yangının azalması gözlemlendi.

Çizelge 3.4. D Grubu klinik skortlama tablosu.

D GRUBU ÜYELERİ	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN	28.GÜN
1.	4	3	3	2	1
2.	4	3	2	2	0
3.	4	4	3	2	1
4.	5	4	3	2	1
5.	5	4	2	1	1
6.	4	4	3	2	2
7.	5	4	4	2	0
8.	4	3	2	1	0

D Grubundakilere (n=8) %3'lük sodyum pentaborat pentahidrat içeren jelden 28 gün boyunca günde 1 kere 0,8 gram lezyonlu bölgeye topikal olarak uygulandı. D Grubundaki 8 olgudan 3 tanesi klinik olarak tamamen iyileşme gösterdi. Olguların hepsi klinik olarak iyileşmede ilerleme gösterdi. Olguların hepsinde ülserli alanlarda azalma, kepeklenmenin düzelmesi, kıl dökülmesi olan alanlarda iyileşme ve yangının azalması gözlemlendi.

Çizelge 3.5. E Grubunun klinik skorlama tablosu.

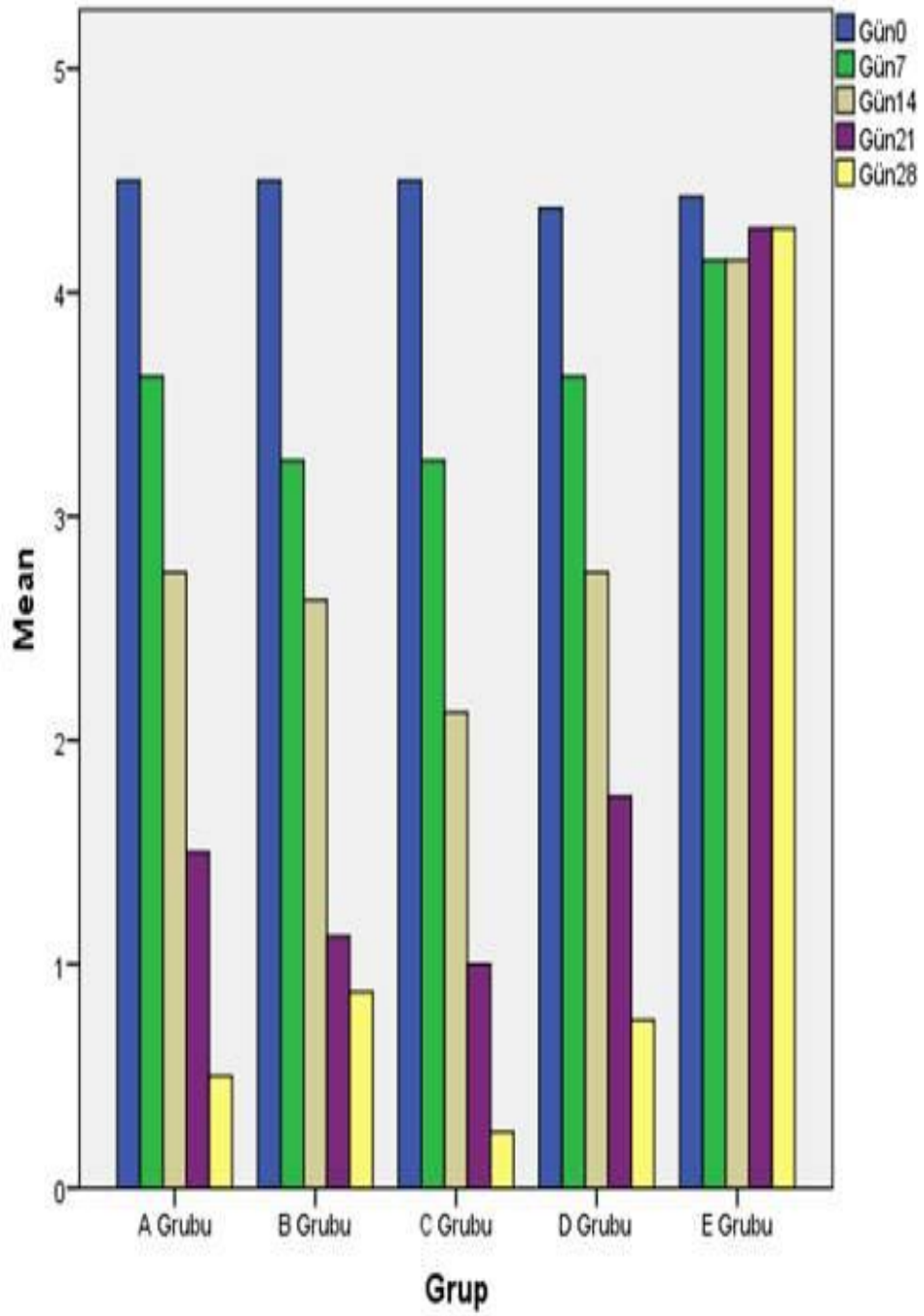
E GRUBU ÜYELERİ	0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN	28.GÜN
1.	5	5	4	5	5
2.	4	4	4	5	5
3.	4	4	4	4	4
4.	4	4	5	5	4
5.	5	4	4	5	5
6.	5	4	4	3	4
7.	4	4	4	3	3

E Grubundakilere (n=7) herhangi bir tedavi uygulanmadı. Kontrol Grubu olarak ayrıldı. E Grubundaki olgulardan hiçbirinde tamamen klinik olarak iyileşme gözlenmedi.

Çizelge 3.6. Grupların median olarak değerlendirilmesi.

Grup		0.GÜN	7.GÜN	14.GÜN	21.GÜN	28.GÜN
A Grubu	N	8	8	8	8	8
	Median	4,50	4,00	3,00	1,50	,50
B Grubu	N	8	8	8	8	8
	Median	4,50	3,00	3,00	1,00	1,00
C Grubu	N	8	8	8	8	8
	Median	4,50	3,00	2,00	1,00	,00
D Grubu	N	8	8	8	8	8
	Median	4,00	4,00	3,00	2,00	1,00
E Grubu	N	7	7	7	7	7
	Median	4,00	4,00	4,00	5,00	4,00
Total	N	39	39	39	39	39
	Median	4,00	4,00	3,00	1,00	1,00

Bu bulgulara dayanarak M. canis enfeksiyonunun klinik olarak tam iyileşme durumu; %1'lik terbinafin içeren antifungal kremi uygulanan grupta 8 rattan 4'ünde, ozonlanmış zeytinyağı uygulanan grupta 8 rattan 1'inde, %3'lük borik asit uygulanan grupta 8 rattan 6'sında, sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel ile tedavi edilen grupta 8 rattan 3'ünde olarak belirlendi. Klinik bulgulara bakılarak diğer gruplara kıyasla en iyi iyileşmenin C Grubunda olduğu görüldü. Bunu sırası ile A Grubu, D Grubu ve B Grubu izledi.



Şekil 2.1. Grupların günlere göre ortalama iyileşme durumu karşılaştırması.

Şekil 2.1’ deki grafikte görüldüğü gibi 28. günün sonunda en fazla iyileşme %3’lük borik asit uygulanan C Grubunda, en az iyileşme ise herhangi bir tedavi uygulanmayan E Grubunda görüldü.

Kruskal Wallis ve Friedman testinde farklılığı yaratan grupların belirlenmesinde post-hoc (çoklu karşılaştırma testlerinden) Dunn testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis, grup içi karşılaştırma için ise Friedman testi kullanıldı.

Çizelge 3.7. A Grubunun Dunn testi ile günlere göre değerlendirilmesi.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Gün28-Gün21	1,062	,791	1,344	,179	1,000
Gün28-Gün14	2,000	,791	2,530	,011	,114
Gün28-Gün7	3,000	,791	3,795	,000	,001
Gün28-Gün0	3,938	,791	4,981	,000	,000
Gün21-Gün14	,938	,791	1,186	,236	1,000
Gün21-Gün7	1,938	,791	2,451	,014	,143
Gün21-Gün0	2,875	,791	3,637	,000	,003
Gün14-Gün7	1,000	,791	1,265	,206	1,000
Gün14-Gün0	1,938	,791	2,451	,014	,143
Gün7-Gün0	,938	,791	1,186	,236	1,000

A Grubunda; 0. ile 7. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Ancak 0. ile 14. gün arasında, 0. ile 21. gün arasında ve 0. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 7. ile 14. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Fakat 7. ile 21. gün arasında ve 7 ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 14. ile 21. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bununla beraber 14. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Çizelge 3.8. B Grubunun Dunn testi ile günlere göre değerlendirilmesi.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Gün28-Gün21	,250	,791	,316	,752	1,000
Gün28-Gün14	1,812	,791	2,293	,022	,219
Gün28-Gün7	2,438	,791	3,083	,002	,020
Gün28-Gün0	3,625	,791	4,585	,000	,000
Gün21-Gün14	1,562	,791	1,976	,048	,481
Gün21-Gün7	2,188	,791	2,767	,006	,057
Gün21-Gün0	3,375	,791	4,269	,000	,000
Gün14-Gün7	,625	,791	,791	,429	1,000
Gün14-Gün0	1,812	,791	2,293	,022	,219
Gün7-Gün0	1,188	,791	1,502	,133	1,000

B Grubunda; 0. ile 7. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Ancak 0. ile 14. gün arasında, 0. ile 21. gün arasında ve 0. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 7. ile 14. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Fakat 7. ile 21. gün arasında ve 7 ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 14. ile 21. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Bununla beraber 14. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Çizelge 3.9. C Grubunun Dunn testi ile günlere göre değerlendirilmesi.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Gün28-Gün21	,750	,791	,949	,343	1,000
Gün28-Gün14	1,875	,791	2,372	,018	,177
Gün28-Gün7	2,875	,791	3,637	,000	,003
Gün28-Gün0	3,875	,791	4,902	,000	,000
Gün21-Gün14	1,125	,791	1,423	,155	1,000
Gün21-Gün7	2,125	,791	2,688	,007	,072
Gün21-Gün0	3,125	,791	3,953	,000	,001
Gün14-Gün7	1,000	,791	1,265	,206	1,000
Gün14-Gün0	2,000	,791	2,530	,011	,114
Gün7-Gün0	1,000	,791	1,265	,206	1,000

C Grubunda; 0. ile 7. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Ancak 0. ile 14. gün arasında, 0. ile 21. gün arasında ve 0. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 7. ile 14. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Fakat 7. ile 21. gün arasında ve 7 ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 14. ile 21. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bununla beraber 14. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Çizelge 3.10. D Grubunun Dunn testi ile günlere göre değerlendirilmesi.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Gün28-Gün21	,812	,791	1,028	,304	1,000
Gün28-Gün14	1,938	,791	2,451	,014	,143
Gün28-Gün7	2,875	,791	3,637	,000	,003
Gün28-Gün0	3,750	,791	4,743	,000	,000
Gün21-Gün14	1,125	,791	1,423	,155	1,000
Gün21-Gün7	2,062	,791	2,609	,009	,091
Gün21-Gün0	2,938	,791	3,716	,000	,002
Gün14-Gün7	,938	,791	1,186	,236	1,000
Gün14-Gün0	1,812	,791	2,293	,022	,219
Gün7-Gün0	,875	,791	1,107	,268	1,000

D Grubunda; 0. ile 7. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Ancak 0. ile 14. gün arasında, 0. ile 21. gün arasında ve 0. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 7. ile 14. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Fakat 7. ile 21. Gün arasında ve 7 ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 14. ile 21. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bununla beraber 14. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. ile 28. gün arasında klinik olarak iyileşme ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Çizelge 3.11. 7. günde Dunn testi ile gruplar arası değerlendirme ($p < 0,05$ anlamlıdır).

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
C Grubu-B Grubu	1,250	5,020	,249	,803	1,000
C Grubu-A Grubu	6,938	5,020	1,382	,167	1,000
C Grubu-D Grubu	-6,938	5,020	-1,382	,167	1,000
C Grubu-E Grubu	-15,446	5,196	-2,973	,003	,030
B Grubu-A Grubu	5,688	5,020	1,133	,257	1,000
B Grubu-D Grubu	-5,688	5,020	-1,133	,257	1,000
B Grubu-E Grubu	-14,196	5,196	-2,732	,006	,063
A Grubu-D Grubu	,000	5,020	,000	1,000	1,000
A Grubu-E Grubu	-8,509	5,196	-1,638	,101	1,000
D Grubu-E Grubu	-8,509	5,196	-1,638	,101	1,000

7. Günde A Grubu ile B, C, D ve E Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$), B Grubu ile A, C ve D Grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Fakat B Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$), C Grubu ile A, B ve D Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Bununla birlikte C Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$). D Grubu ile A, B, C ve E Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Çizelge 3.12. 14. günde Dunn testi ile gruplararası değerlendirme ($p < 0,05$ anlamlıdır).

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
C Grubu-B Grubu	7,500	5,338	1,405	,160	1,000
C Grubu-A Grubu	8,875	5,338	1,663	,096	,964
C Grubu-D Grubu	-8,875	5,338	-1,663	,096	,964
C Grubu-E Grubu	-24,768	5,525	-4,483	,000	,000
B Grubu-A Grubu	1,375	5,338	,258	,797	1,000
B Grubu-D Grubu	-1,375	5,338	-,258	,797	1,000
B Grubu-E Grubu	-17,268	5,525	-3,125	,002	,018
A Grubu-D Grubu	,000	5,338	,000	1,000	1,000
A Grubu-E Grubu	-15,893	5,525	-2,877	,004	,040
D Grubu-E Grubu	-15,893	5,525	-2,877	,004	,040

14.günde A Grubu ile B, C ve D Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Ancak A Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). 14. günde B Grubu ile A, C ve D Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Fakat B Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$). 14. günde C Grubu ile A, B ve D Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Fakat C Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$). 14. günde D Grubu ile A, B ve C Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Bununla beraber D Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$).

Çizelge 3.13. 21. günde Dunn testi ile gruplararası değerlendirme ($p < 0,05$ anlamlıdır).

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
C Grubu-B Grubu	2,000	5,165	,387	,699	1,000
C Grubu-A Grubu	8,000	5,165	1,549	,121	1,000
C Grubu-D Grubu	-12,000	5,165	-2,323	,020	,202
C Grubu-E Grubu	-25,000	5,346	-4,676	,000	,000
B Grubu-A Grubu	6,000	5,165	1,162	,245	1,000
B Grubu-D Grubu	-10,000	5,165	-1,936	,053	,528
B Grubu-E Grubu	-23,000	5,346	-4,302	,000	,000
A Grubu-D Grubu	-4,000	5,165	-,774	,439	1,000
A Grubu-E Grubu	-17,000	5,346	-3,180	,001	,015
D Grubu-E Grubu	-13,000	5,346	-2,432	,015	,150

21. günde A Grubu ile B, C ve D Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Ancak A Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). 21. günde B Grubu ile A, C ve D Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Fakat B Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$). 21. günde C Grubu ile A ve B Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Ancak C Grubu ile D ve E Grupları arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$). D Grubu ile A ve B Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Lakin D Grubu ile C ve E Grupları arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$).

Çizelge 3.14. 28. günde Dunn testi ile gruplar arası değerlendirme ($p < 0,05$ anlamlıdır).

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj. Sig.
C Grubu-A Grubu	3,875	5,319	,729	,466	1,000
C Grubu-D Grubu	-6,938	5,319	-1,304	,192	1,000
C Grubu-B Grubu	9,688	5,319	1,821	,069	,686
C Grubu-E Grubu	-24,625	5,506	-4,473	,000	,000
A Grubu-D Grubu	-3,062	5,319	-,576	,565	1,000
A Grubu-B Grubu	-5,812	5,319	-1,093	,274	1,000
A Grubu-E Grubu	-20,750	5,506	-3,769	,000	,002
D Grubu-B Grubu	2,750	5,319	,517	,605	1,000
D Grubu-E Grubu	-17,688	5,506	-3,213	,001	,013
B Grubu-E Grubu	-14,938	5,506	-2,713	,007	,067

28. günde A Grubu ile B, C ve D Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Ancak A Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). B Grubu ile A, C ve D Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Fakat B Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$). C Grubu ile A, B ve D Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Lakin C Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$). D Grubu ile A, B ve C Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Ancak D Grubu ile E Grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p < 0,05$).

Çizelge 3.15. Grup içi karşılaştırmaların Friedman testi ile değerlendirilmesi. $p<0,05(*)$ düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar	0.Gün	7.Gün	14.Gün	21.Gün	28.Gün	p
Grup A	4,5	4	3	1,5	0,5	,000*
Grup B	4,5	3	3	1	1	,000*
Grup C	4,5	3	2	1	0	,000*
Grup D	4	4	3	2	1	,000*
Grup E	4	4	4	5	4	0,837

Çizelge 3.16. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. $p<0,05(*)$ düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gruplar	0.Gün	7.Gün	14.Gün	21.Gün	28.Gün
Grup A	4,5	4	3	1,5	0,5
Grup B	4,5	3	3	1	1
Grup C	4,5	3	2	1	0
Grup D	4	4	3	2	1
Grup E	4	4	4	5	4
p	0,982	0,027*	,000*	,000*	,000*

Çizelge 3.15 ve Çizelge 3.16 'ya göre 0. günde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). 7. günden itibaren gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 14. günde, 21. günde ve 28. günde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır ($p<0,05$). Yani A, B, C ve D Grupları 0. ile 28. gün arasındaki deney sürecinde E Grubu ile kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulunan kliniksel iyileşme göstermişlerdir. A,B, C ve D Grupları ile E Kontrol Grubu arasında klinik olarak iyileşme farkı istatistiksel olarak 14. günden sonra anlamlı bulunmaktadır ($p<0,05$).

3.3. Biyopsilerin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

3.3.1. Histopatolojik İnceleme Yöntemi

Histopatolojik incelemeler için lezyon oluşturulan bölgelerden punch biyopsi ile alınan örnekler %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisinde tespit edildi. Çalışmamızın bu kısmının devamı İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Deri biyopsi örnekleri tespit işleminden sonra Leica TP1020 doku takip cihazında dereceli alkoller, ksilol ve parafinden geçirildi, Shandon Histocentre 2 cihazında parafin bloklara gömüldü, Leica RM2245 rotary mikrotom ile 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler laboratuarda hazırlanan Hematoksilen& Eozin (H&E) (Luna L., 1968) ve Mallory Trikróm (Luna L., 1968) protokollerine uygun olarak boyandı. M. canis etkenleri içinse iki farklı Grocott Mantar boya kiti (Grocott, Bio-Optica Kat. No.04-043823 ve Grocott Methamanine Silver, BesLab Kat. No. 0059) kullanılarak boyamalar gerçekleştirildi ve kesitler ışık mikroskopta incelendi. Dermiste granülasyon miktarı ve yangı hücresi infiltrasyonu miktarı, kollajen iplikleri organizasyonu, kollajen paterni, genç ve matür kollajen miktarı parametreleri ile histopatolojik olarak lezyonların iyileşme durumları değerlendirildi (Gupta ve Kumar, 2015). İstatistik için zayıf'a 1, ortaya 2, iyi onarıma 3 değeri verildi. Böylece, Kruskal Wallis ve Dunn testleri yapılarak gruplar arasında önemlilik arz eden bir fark olup olmadığı belirlendi.

Skor Toplamı aşağıdaki listeye göre değerlendirildi:

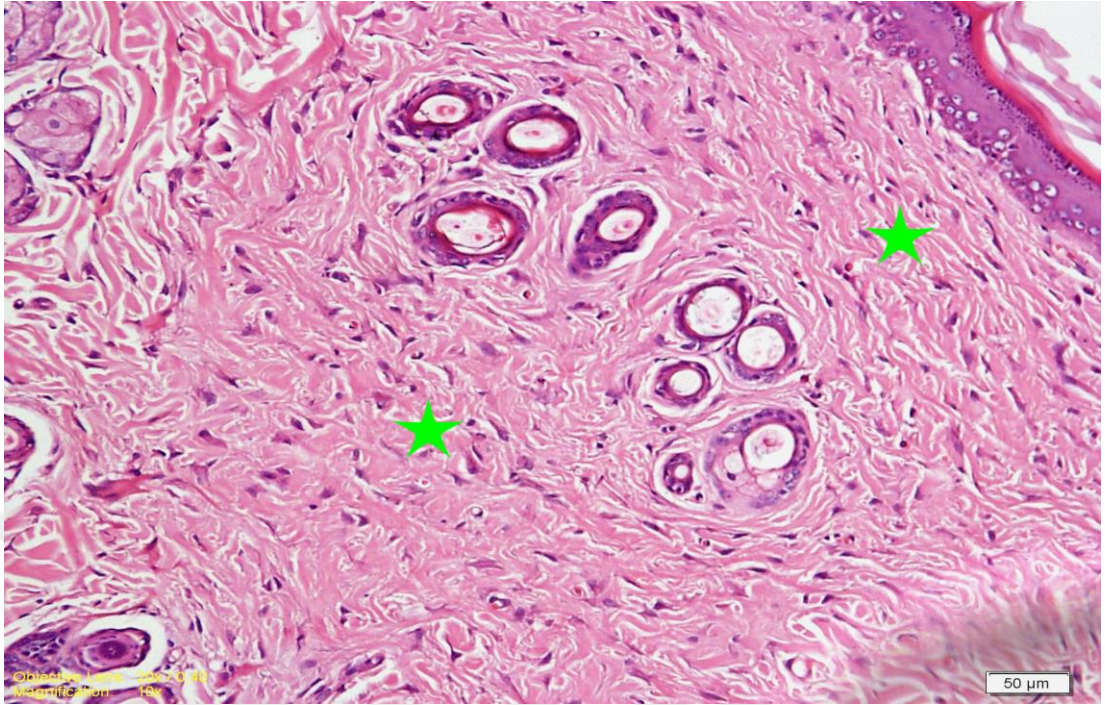
- 8- 11 puan: Zayıf onarım
- 12- 15 puan: Orta düzeyli onarım
- 16- 19 puan: İyi onarım

Çizelge 4.1. Deri biyopsilerinde lezyonların histopatolojik olarak skor değerlendirilmesi.

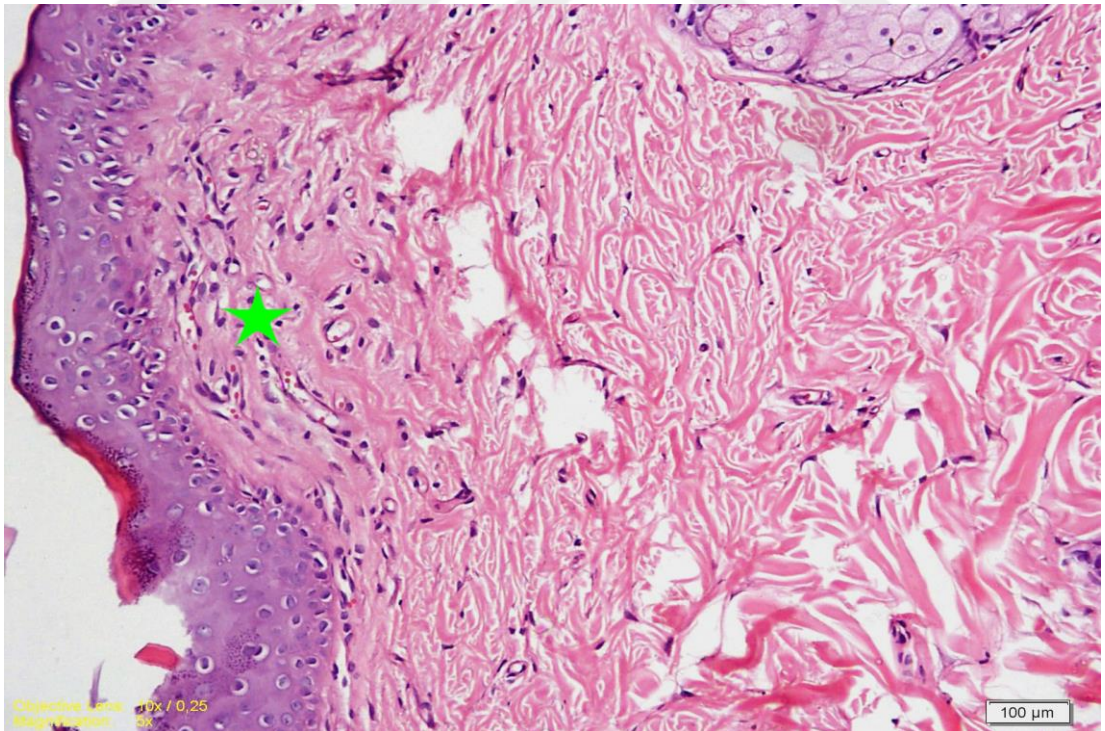
Olgular	Granülasyon miktarı 1-Yoğun 2-Orta 3-Az miktarda 4-Yok	Yanğı hücre infiltrasyonu 1-Çok 2-Orta düzeyli 3-Az	Kollajen iplikleri organizasyonu 1-vertikal 2-Miks 3-Horizontal	Kollajen paterni 1-Retiküler 2-Miks 3-Fasikül	Genç kollajen miktarı 1-Yoğun 2-Orta 3-Az miktarda 4-Yok	Matür kollajen miktarı 1-Yoğun 2-Orta 3-Minimal	Toplam Skor	İyileşme durumu	İyileşme durumu Skor
A1	2	2	2	1	3	2	12	Orta	2
A2	4	2	2	2	2	1	13	Orta	2
A3	2	2	2	2	3	1	12	Orta	2
A4	4	2	3	1	3	2	15	Orta	2
A5	3	2	2	2	2	2	13	Orta	2
A6	3	3	2	1	3	2	14	Orta	2
A7	3	3	2	1	3	2	14	Orta	2
A8	2	3	3	1	3	2	14	Orta	2
B1	4	3	2	2	3	2	16	İyi	3
B2	4	2	2	2	4	2	16	İyi	3
B3	3	2	2	2	3	1	13	Orta	2
B4	3	1	2	2	3	2	13	Orta	2
B5	1	2	2	2	3	2	12	Orta	2
B6	2	1	2	2	3	1	11	Zayıf	1
B7	2	3	3	2	3	1	14	Orta	2
B8	3	2	2	2	3	1	13	Orta	2
C1	2	3	3	3	2	2	15	Orta	2
C2	2	2	2	2	3	2	13	Orta	2
C3	3	3	2	1	3	2	14	Orta	2
C4	2	3	2	1	2	2	12	Orta	2
C5	3	3	3	2	3	2	16	İyi	3
C6	2	3	2	2	2	2	13	Orta	2
C7	3	3	2	2	3	2	15	Orta	2
C8	2	3	2	2	3	3	15	Orta	2
D1	3	3	2	2	3	3	16	İyi	3
D2	4	3	2	2	3	3	17	İyi	3
D3	3	3	2	2	3	3	16	İyi	3
D4	3	3	3	1	3	3	16	İyi	3
D5	3	3	3	2	3	2	16	İyi	3
D6	1	2	2	2	3	2	12	Orta	2
D7	2	2	2	1	2	3	12	Orta	2
D8	3	3	3	2	2	3	16	İyi	3
E1	3	2	2	1	3	3	14	Orta	2
E3	2	2	2	2	1	2	11	Zayıf	1
E4	3	3	2	1	3	2	14	Orta	2
E5	1	2	2	1	1	2	9	Zayıf	1
E6	1	2	2	2	3	2	12	Zayıf	1
E7	1	2	2	1	1	3	10	Zayıf	1
E8	1	2	2	2	3	2	12	Zayıf	1

3.3.2. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

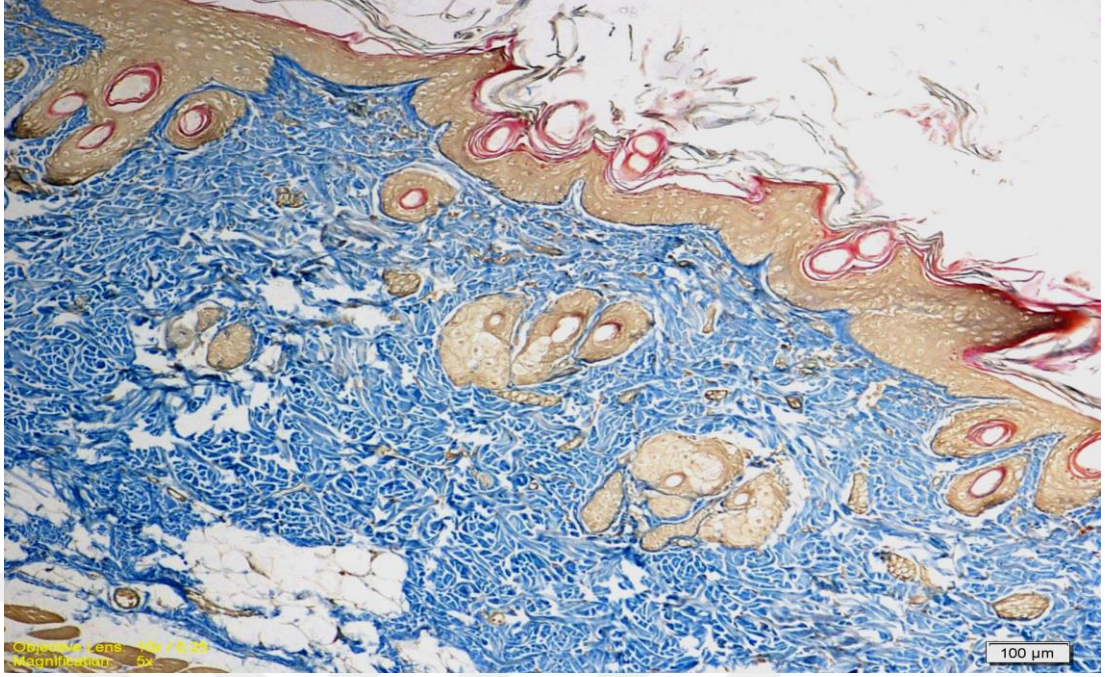
Tüm gruplarda değişen derecelerde ortokeratotik hiperkeratoz, dermis tabakasında ödem, yer yer kollajende kabalaşma ve hiyalinizasyon alanları, dermo-epidermal sınırdaki belirgin organizasyon ve genç bağ doku alanları izlendi. Kollajen ipliklerin vertikal ve horizontal yerleşimli olmak üzere karışık biçimde organize olduğu (Resim 2.1), D Grubu örneklerinde ise bu organizasyonun hafif düzeyde ve daha çok horizontal yerleşimli olduğu belirlendi (Resim 2.2, Resim 2.3). E Grubu örneklerinde lezyon alanlarının diğer gruplara göre daha geniş olduğu Mallory trikrom boyama ile de belirlendi (Resim 2.4, Resim 2.5). E Grubu örneklerinde yeni gelişen bağ doku retiküler karakterde izlendi. Yine dermo-epidermal sınırdaki yoğunlaşan, bazı bireylerde derin dermal dokularda da gözlenen hafif ve orta düzeyli mononükleer yangı hücresi infiltrasyonları gözlemlendi. Yangı hücreleri C ve D Grupları örneklerinde daha az izlenirken (Resim 2.6, Resim 2.7) E Grubunda daha yoğun oldukları tespit edildi (Resim 2.8). Bireyler arasında farklı yoğunlukta olmak üzere kıl foliküllerinde atrofi belirlendi. Tüm parametrelere ait değerlendirmeler Çizelge 4.1. de özetlendi.



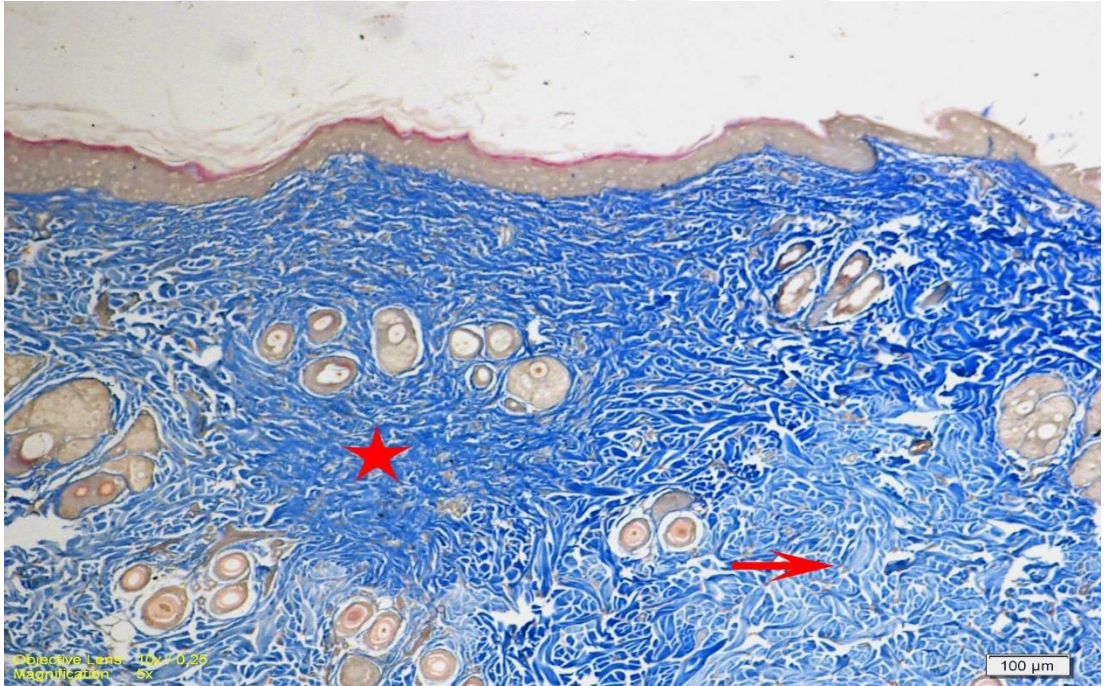
Resim 2.1. Dermisde genç bağ doku, vertikal ve horizontal yerleşimli kollajen iplikler (yıldız), H&E, Bar=50 µm.



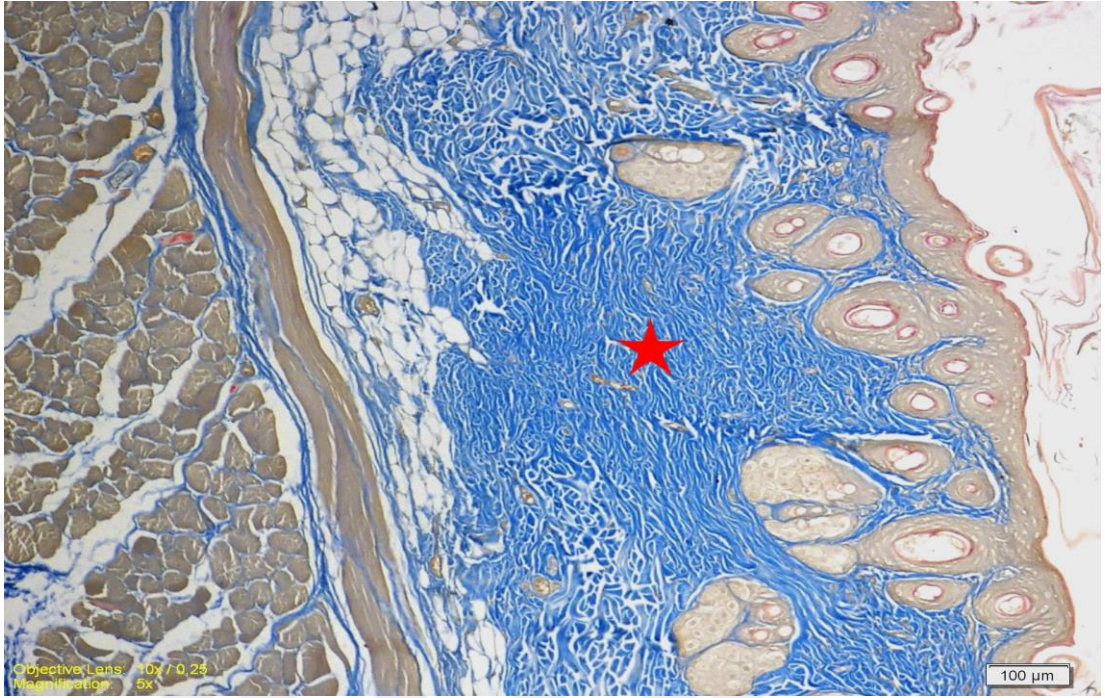
Resim 2.2. Dermisde genç bağ doku, horizontal yerleşimli kollajen iplikler (yıldız), H&E, Bar=100 µm.



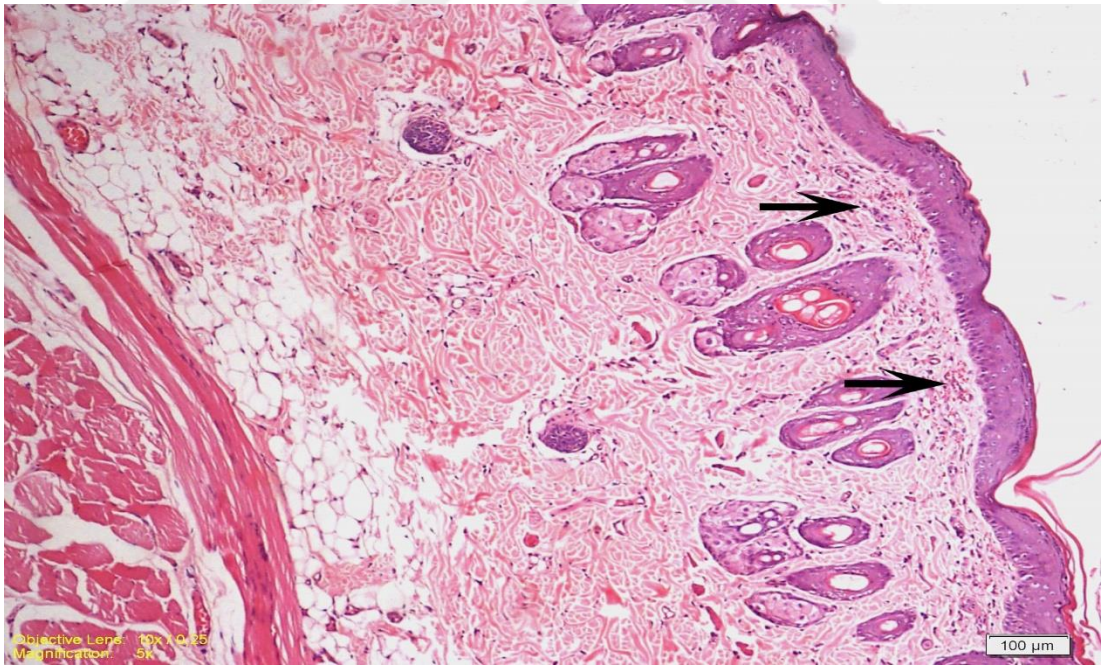
Resim 2.3. Dermisde olağan kollajen yapısı, Mallory Trikrom, Bar=100 µm.



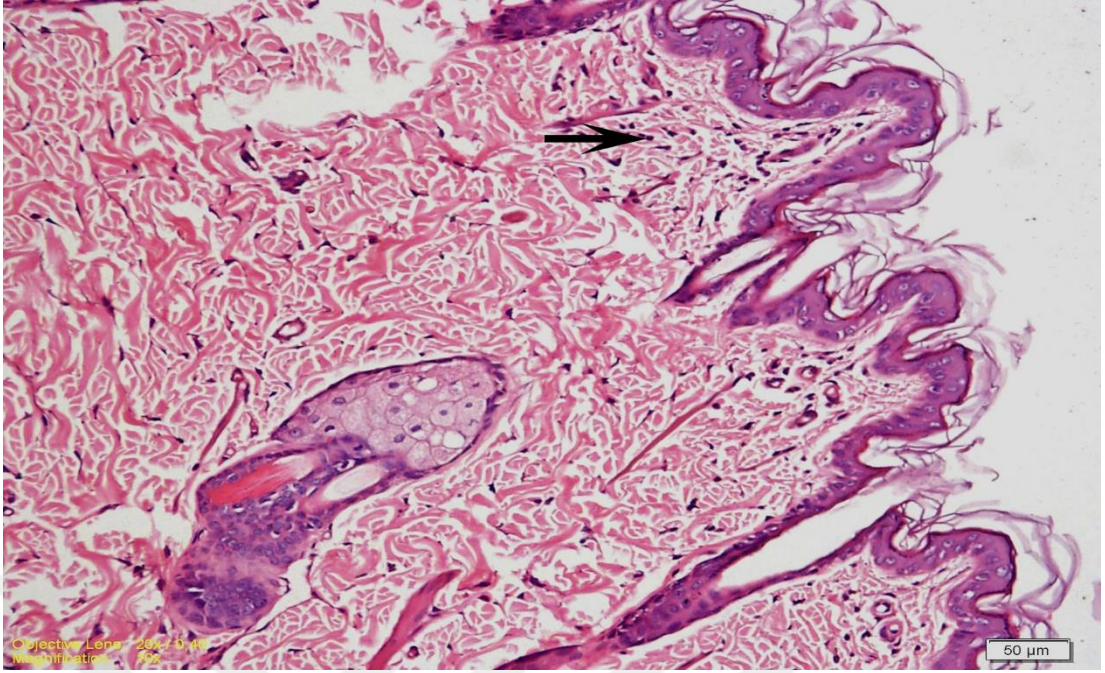
Resim 2.4. Dermisde genç bağ doku (yıldız), orijinal kollajen doku (ok) Mallory Trikrom, Bar=100 µm.



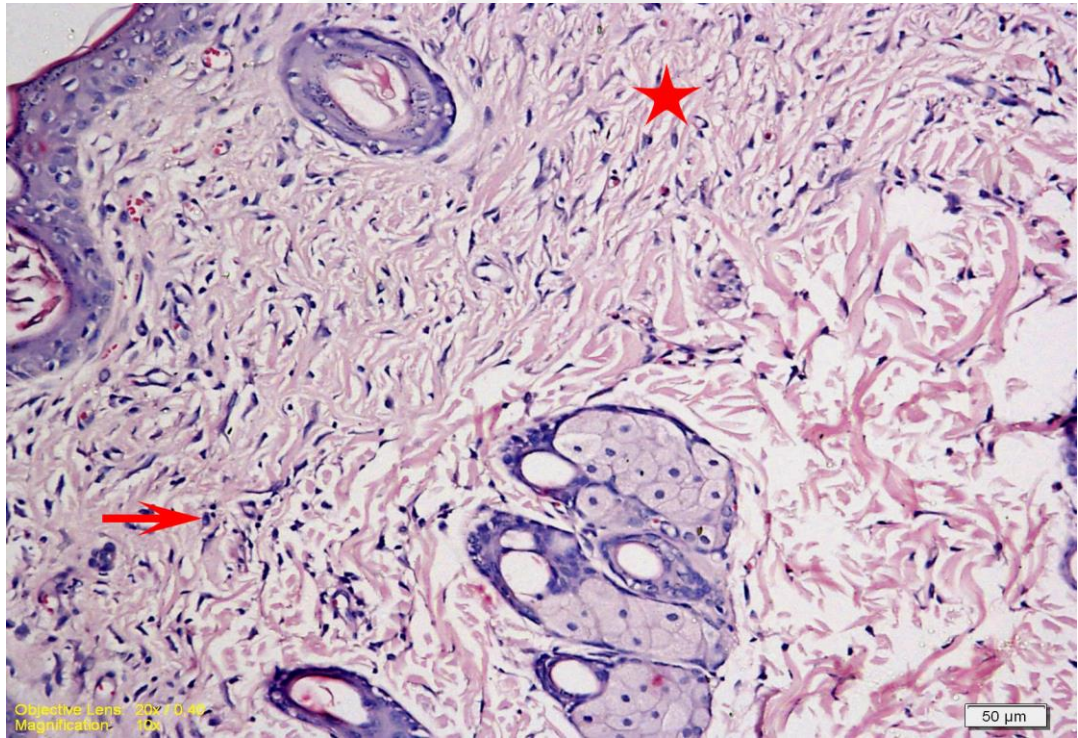
Resim 2.5. Dermisde genç bağ doku gelişimi (yıldız) Mallory Trichrom, Bar=100 µm.



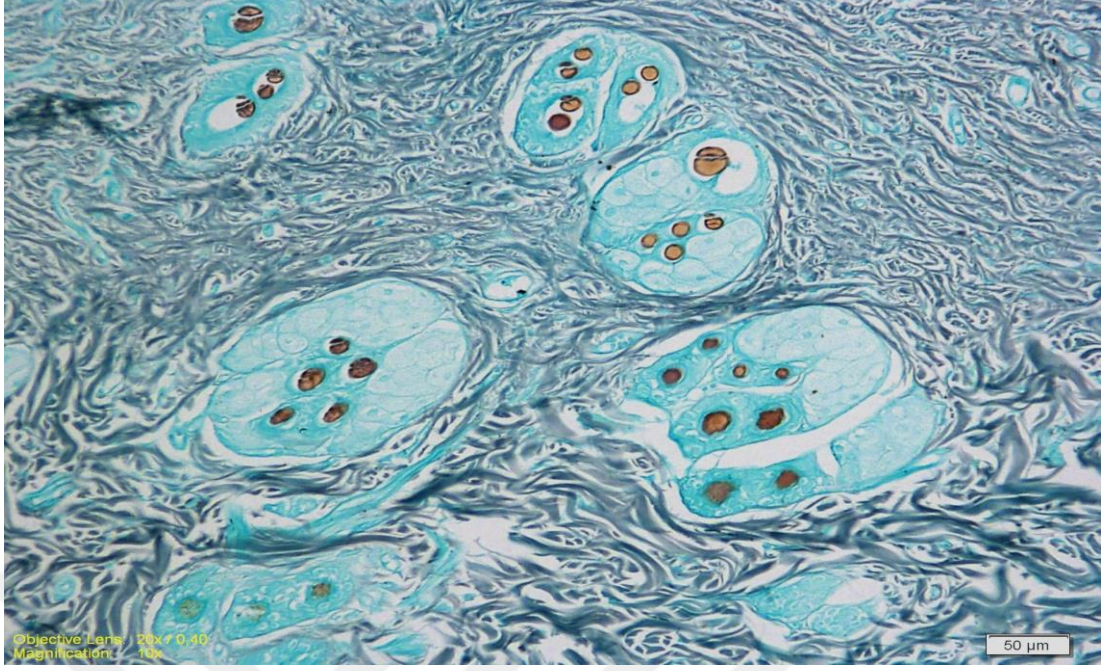
Resim 2.6. Subepidermal alanda süperfişiyal yangı, az sayıda mononüklear yangı hücreleri (oklar), H&E, Bar=100 µm.



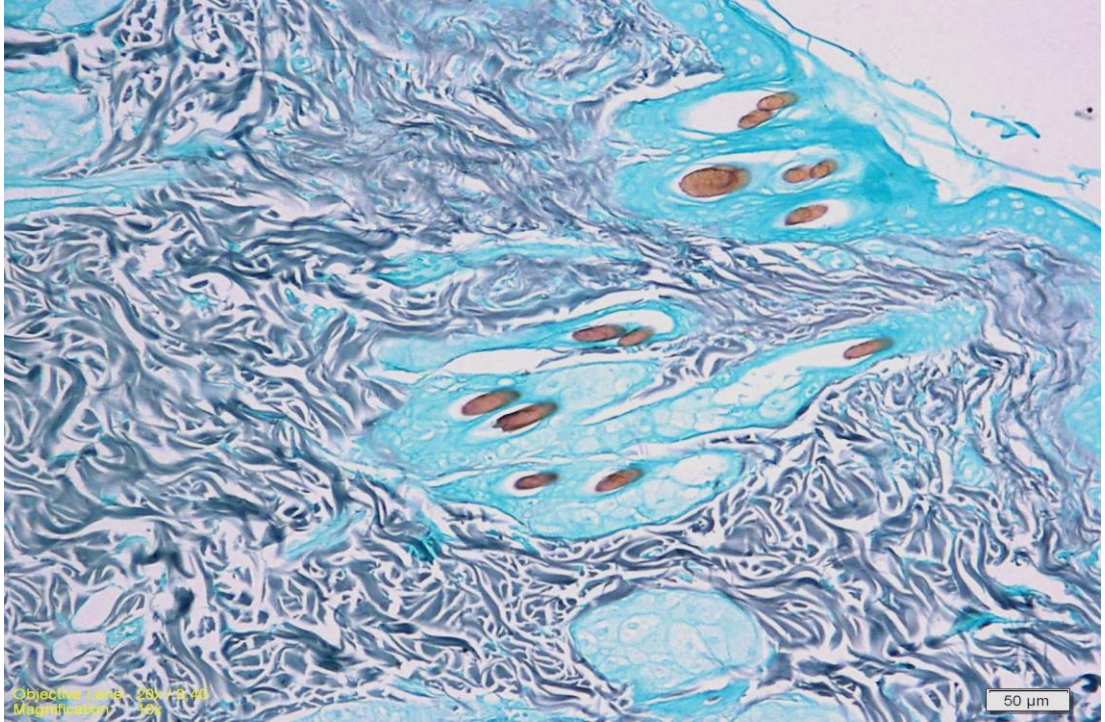
Resim 2.7. Subepidermal alanda süperfişiyal yangı, az sayıda mononükleer yangı hücresi (ok), H&E, Bar=50 µm.



Resim 2.8. Retiküler bağ doku iplikleri (yıldız) mononükleer yangı hücreleri (ok), H&E, Bar=50 µm.



Resim 2.9. E grubuna ait örnekte Grocott boyaması, Bar=50 µm.



Resim 2.10. E grubuna ait örnekte Grocott boyaması, Bar=50 µm.

Çizelge 4.2. Grupların histopatolojik median değerlendirmesi. $p < 0,05(*)$ düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.

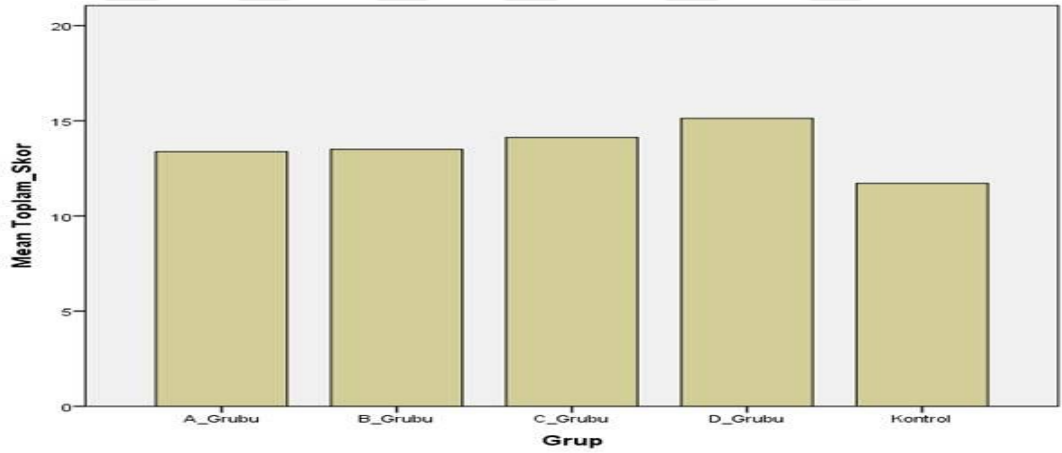
Gruplar	Median
A Grubu	13,5
B Grubu	13
C Grubu	14,5
D Grubu	16
E Grubu	12
p	0,026*

Çizelge 4.3. Deney gruplarının Dunn testi ile iyileşme skorları karşılaştırması. $p < 0,05(*)$ düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Kontrol-A_Grubu	8,384	5,813	1,442	,149	1,000
Kontrol-B_Grubu	9,071	5,813	1,560	,119	1,000
Kontrol-C_Grubu	13,009	5,813	2,238	,025	,252
Kontrol-D_Grubu	18,634	5,813	3,205	,001	,013
A_Grubu-B_Grubu	-,688	5,616	-,122	,903	1,000
A_Grubu-C_Grubu	-4,625	5,616	-,823	,410	1,000
A_Grubu-D_Grubu	-10,250	5,616	-1,825	,068	,680
B_Grubu-C_Grubu	-3,938	5,616	-,701	,483	1,000
B_Grubu-D_Grubu	-9,562	5,616	-1,703	,089	,886
C_Grubu-D_Grubu	-5,625	5,616	-1,002	,317	1,000

Çizelge 4.2. , Çizelge 4.3. ve Çizelge 4.4.' de gösterildiği gibi gruplar arası yapılan Kruskal Wallis ve Dunn testine göre histopatolojik olarak %3'lük borik asit uygulanan C Grubunun ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel uygulanan D Grubunun tedavi uygulanmayan E Kontrol Grubuna kıyasla histopatolojik bulgulara dayanılarak yaptıkları iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Ayrıca histopatolojik bulgulara dayanarak C Grubu ile D Grubu arasında onarım farkının ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Buna göre bor çeşitlerini içeren ürünlerin uygulandığı iki deney grubumuz; C Grubunda ve D Grubunda histopatolojik bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesine göre diğer gruplara göre deney süresince iyileşmenin en iyi olduğu deney grupları oldukları düşünülebilir.

Çizelge 4.4. Deney gruplarının histopatolojik olarak iyileşme skorları karşılaştırması.



Histopatolojik olarak yapılan onarım skor değerlendirmesine göre Çizelge 4.4. de görüldüğü gibi A ve B Gruplarında iyileşmenin E Kontrol Grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak bu durumun ve A ve B Grupları arasındaki histopatolojik onarım farkının istatistiksel olarak değerlendirmede anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Petranyi ve ark. (1987), yaptıkları çalışmada bir allilamin türevi olan terbinafinin, in vitro koşullarda dermatofitler ve diğer filamentöz mantarlar ve *Sporothrix schenckii*'ye karşı birincil fungisidal bir etki gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda bu araştırma ile benzer olarak in vivo koşullarda dermatofit etkeni olan *M. canis*'in oluşturduğu lezyonlu alanda, terbinafin uygulanan A Grubunda bulunan 8 rattan 8'inin de klinik olarak semptomlarında gerileme görüldüğü ve bu semptomlarda gerilemenin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde önemli bulunduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir. Aynı zamanda çalışmamızda A Grubunun kliniksel etkinliği, hiçbir tedavi uygulanmayan E Kontrol Grubu ile kıyaslandığında farklı bulunmuştur. Bu farkta istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda bir dermatofit olan *M. canis*'in neden olduğu enfeksiyonda terbinafinin klinik düzeyde etkili olduğu görülmüştür.

Slim ve Karelson (2002), yaptıkları çalışmada *M. canis*'e bağlı enfeksiyonu (*Tinea capitis*) olan küçük yaştaki 83 çocukta oral ve topikal uygulanan terbinafinin; 32 çocuğu tamamen iyileştirdiği, 21'inde mikolojik tedavi yaptığı, 28'inde ise başarısız olduğu bildirilmiştir. Ayrıca aynı araştırmada 75 çocukta yan etkisi olmamasına rağmen geri kalan 6 çocukta yan etki olarak; kusma (2 çocuk), genel kaşıntı (1 çocuk), lokal kaşıntı (1 çocuk) ve lokal eritem (1 çocuk) şikayetleri görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu araştırma ile paralel olarak topikal terbinafin uygulanan A Grubumuz, klinik skor bulguları olarak değerlendirildiğinde A Grubunda terbinafin sağaltımının 8 hastadan 4'ünde tam iyileşme sağlandığı tespit edilmiştir. A Grubunun kliniksel iyileştirmesi

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Çalışmamızda terbinafin tedavisinin, histopatolojik olarak lezyonların iyileşmesinde E Kontrol Grubu ile kıyaslandığında daha iyi bir onarım yaptığı ve histopatolojik incelemede genelde zayıf onarım gösteren E Kontrol Grubuna göre terbinafin uygulanan A Grubunun orta onarım gösterdiği belirlenmiştir. Fakat A Grubu ile E Grubu histopatolojik olarak lezyonların iyileşmesi farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Chao ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada topikal terbinafin uyguladıkları 30 dermatofitozlu insanda tedavi sonunda terbinafininin 30 hastadan 22'sinde iyileşme sağladığını ve yan etki görülmediğini bildirmiştir. Çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak topikal terbinafin uygulanan A Grubunda yan etki belirlenmemiştir. Çalışmamızda topikal terbinafin krem uygulanan A Grubunda klinik etkinlik değerlendirildiğinde tam iyileşmenin 8 hastadan 4'ünde olduğunu tespit edilmiştir. Terbinafin uygulanan grupta iyileşmenin istatistiksel değerlendirmede önemli bulunduğu tespit edilmiştir($p<0,05$). Terbinafin uygulanan A Grubu, E Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında klinik iyileşmenin A Grubunda daha iyi olduğu, ve A ve E Grupları arası bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Bonifaz ve Saúl (2000), yaptıkları çalışmada dermatofit enfeksiyonu (Tinea corporis ve Tinea cruris) olan insanlarda günde bir kere bir hafta topikal %1 terbinafin uygulanan 33 hastadan 1' inde kontakt dermatit benzeri yan etki gözlemledikleri bildirilmiştir. Çalışmamızda bu araştırmadan farklı olarak %1 terbinafin uyguladığımız A Grubunda deney süresince herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir.

Ivaskiene ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada *M. canis* kaynaklı dermatofitozu olan 40 kedide topikal olarak %1' lik terbinafin krem ile başka bir antifungal krem olan econazol krem karşılaştırılmıştır. Hastalar gruplara bölünmüştür ve %1'lik Terbinafin içeren antifungal krem günde 2 kere tedavi uygulanan grup $20,3 \pm 0,88$ gün içinde tedavi edilmiştir. Econazol krem ile tedavi edilme hem terbinafin ile tedaviye göre uzun sürdüğü hemde tedavi edilen kedilerin çoğunun uygulama yerindeki ciltte, kızamık ve tahriş olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmada terbinafinin ciltte kızarıklık ve tahriş yapmadan dermatofitoz tedavisinde üstün klinik etkinliğe sahip olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde topikal %1'lik terbinafin içeren krem kullandığımız A Grubumuzda tedavi bitiminde yan etki gözlenmemiştir. Ancak çalışmamızda terbinafin ile tedavimize günde 1 kez olarak 28 gün devam etmemize rağmen bu çalışmadan farklı olarak 8 ratımızdan 4'ünde tam iyileşme tespit edilebilmiştir.

Geweely (2006), yaptığı çalışmada ozonlanmış zeytinyağını in vitro olarak denediği fungal ajanlarda (*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*) ozonlanmış zeytinyağının tüm bu türlere karşı antifungal etki gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda in vivo olarak denediğimiz ozonlanmış zeytinyağının uygulandığı B Grubunda, hem klinik bulgular yönünden hem de histopatolojik bulgular yönünden *M. canis* enfeksiyonunun iyileşmesinde olumlu etkileri olduğu sonuçlarımız ile bu araştırma benzerlik göstermektedir.

Daud ve ark. (2001), yaptıkları çalışmada tavşanların sırt bölgesinde oluşturulan *M. canis* enfeksiyonlu her bir bölgeye (6x6 cm); günde 1 kere 0,12 gr. %1'lik terbinafin krem ve 0,12 gr. ozonlanmış ayçiçek yağı uygulandığında

terbinafin ve ozonlanmış yağ uygulanan bölgelerin iyileşme gösterdiği bildirilmiştir. Tedavi uygulanmayan bölgelerin ise hepsinin *M. canis* tarafından enfekte edildiği ve deney sonunda ozonlanmış yağ uygulanan 15 lezyonlu bölgeden 4'ünde, topikal terbinafin uygulanan 14 lezyonlu bölgeden 10'unda iyileşme olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda bu araştırma ile benzer olarak klinik değerlendirme bulgularımıza dayanarak *M. canis* enfeksiyonunda ozonlanmış yağ uygulanan B Grubumuzda ve topikal terbinafin uygulanan A Grubumuzda, hiç tedavi uygulanmayan E Kontrol Grubuna kıyasla klinik olarak iyileşme farkı olduğu ve A ve B Gruplarının E Kontrol Grubu ile karşılaştırıldıklarında belirlenen iyileşme farkının istatistiksel olarak önemli olduğu ($p<0,05$) tespit edilmiştir. E Grubu üyelerinin hepsinde *M. canis* enfeksiyonunun bütün ileri bulgularının olduğu görülmüştür. Klinik olarak tam iyileşme ozonlanmış zeytinyağı uygulanan B Grubunda 8 rattan 1'inde ve %1'lik terbinafin uygulanan A Grubunda 8 rattan 4'ünde olarak belirlenmiştir.

Vigna ve Menendez (2007), yaptıkları çalışmada keratokonjunktis ya da kornea ülseri bulunan toplam 59 hasta kediye sağaltım amacıyla ozon ve susam yağı karışımını lokal olarak uygulayarak başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmiştir. Çalışmamızda bu araştırmaya benzer olarak ozonlanmış zeytinyağını uyguladığımız B Grubumuzun derisinde *M. canis* enfeksiyonunun klinik bulgusu olan geniş ülserlerde klinik olarak tam iyileşme olduğu tespit edilmiştir.

Lezcano ve ark. (1998), yaptıkları çalışmada ozonlanmış yağın insan epitaline zarar vermeden patojenik mikroorganizmalar üzerine doğrudan etki ettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda bu araştırmaya benzer olarak ozonlanmış yağ uyguladığımız B Grubumuzda deneyimiz sırasında ozonlanmış yağın deride yan etkisine rastlanmamıştır.

Gupta ve Daigle (2014), yaptıkları çalışmada yetişkinlerde bor içeren Tavaborole (AN-2690) adlı damlanın topikal antifungal ajan olarak, *M. canis* etkeni gibi dermatofit etkenleri olan; *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* etkenlerinin neden olduğu onikomikozlu tırnak tedavisinde güvenle kullanıldığı bildirilmiştir.

Demirci ve ark. (2016), in vitro olarak yaptıkları çalışmada bor bileşiği olan borik asit ve sodyum pentaborat pentahidrat'ın her ikisinin de test edilen mikrobik türlere (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*) karşı antimikrobiyal etkili bulunduğunu bildirmiştir. Borik asit (BA) ve Sodyum pentaborat (NaB), bahsi geçen mikrobik türlere göre ılımlı düzeylerde antibakteriyel aktivite gösterirken, anticandidal ve antifungal aktivitelerinin daha üstün bulunduğu rapor edilmiştir.

Demirci ve ark. (2016), in vivo olarak yaptıkları çalışmada diyabet oluşturdıkları 24 ratın dorsal kısımlarında yara oluşturmuştur ve 8 rattan oluşan gruba 7 gün süre ile %3' lük NaB içeren hidrojel lezyon üzerine günde 1 kez uyguladıklarında %3'lük NaB içeren hidrojin, tedavi uygulanmayan kontrol grubuna göre yara iyileşmesini arttırdığı bildirilmiştir.

Demirci ve ark. (2015), yaptıkları çalışmada bazı aktif biyolojik polimerler ile sodyum pentaborat pentahidrat birleştirilerek bir jel oluşturulmuş ve bu jelin sıçanlarda ikinci derece yanık yaralarının iyileşmesini sağladığı ve bakteri, maya ve bazı mantarlara karşı antimikrobiyal bir aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

Doğan ve ark. (2014), yaptıkları çalışmada NaB/Plu içeren hidrojel, ratlarda bir yara modelinde kullanarak yara iyileştirme aktiviteleri için araştırdıklarında, makroskopik ve histopatolojik analiz sonuçları ile bu jel ile tedavi edilen gruplarda ki yaraların kontrol gruplarına göre daha hızlı iyileştiğini bildirmiştir. Bu araştırmada Hidrojel ile tedavi sonunda tahriş gibi cilt üzerinde olumsuz bir etki gözlenmediği bildirilmiştir. Çalışmamızda bu araştırmaya benzer olarak deneyimiz süresince NaB içeren jel uyguladığımız grubumuzda cilt üzerinde olumsuz bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Borik asidin çok seyreltik solüsyonlarının hayvan ve insan vücudunun en hassas bölgelerinden olan gözde, yıkama solüsyonu olarak kullanıldığı bilinmektedir (Etimaden, 2018). İnsanlar için borik asidin en düşük letal dozu, deri yoluyla alındığında 8600 mg/kg'dır (Doğan ve ark., 2015). Çalışmamızda bu letal dozun çok altında olarak %3' lük borik asit günde 0,5 mililitre yani günlük 15 mg dozunda borik asit lezyonlu deri bölgesine topikal olarak kullanılmıştır. Deneyimiz süresince %3' lük borik asitin herhangi bir yan etkisine rastlanmamıştır.

Blech ve ark. (1990), insanlar üzerine yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesindeki hastaların derin yaralarına %3' lük borik asit kullanılmıştır ve çalışmanın sonunda %3'lük borik asitin kademeli olarak derin yaraların iyileşmesini sağladığı ve böylece hastaların hastanede yatış süresinin azalmasına katkıda bulunduğu ve de yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda bu araştırmaya benzer olarak %3' lük borik asit uygulanan C Grubumuzda tedavi sırasında ve tedavi bitiminde herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Ancak yapılan literatür taraması sonucu in vivo koşullarda %3' lük borik asit solüsyonu ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jelin M. canis enfeksiyonuna karşı topikal uygulanmasına yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışma kapsamında kullanılan %3'lük borik asitin uygulandığı C Grubunda sağaltımın sonunda, klinik bulgular yönünden tüm grup üyelerinde önemli ölçüde iyileşme görülmüştür. Bu iyileşme istatistiksel olarakta önemli bulunmuştur($p<0,05$). Klinik iyileştirme olarak kıyaslandığında C Grubuna uygulanan sağaltımı sırasıyla A Grubu, D Grubu ve B Grubu sağaltımı izlemiştir. Bununla birlikte C Grubunun klinik skorlarının istatistiksel değerlendirilmesinde ise deney sonunda A, B ve D Grupları arasında klinik iyileştirme olarak istatistiksel bir fark bulunmamıştır($p>0,05$). C Grubu klinik semptomların iyileşmesi yönünden E Kontrol Grubu ile kıyaslandığında arada fark olduğu belirlenmiştir. Bu aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur($p<0,05$). Klinik skora bulguları incelendiğinde %3'lük borik asit sağaltımı uygulanan C Grubunun 8 rattından 6' sında tam iyileşme görüldüğü belirlenmiştir. Bu bulgu 8 ratın 4' ünde tam iyileşme görülen terbinafin ile sağaltım uygulanan gruptan olumlu yönde farklı bulunmuştur. Fakat bu farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı tespit edilmiştir($p>0,05$). Histopatolojik olarak lezyonların iyileşmesinin incelenmesi durumu sonuçlarına göre; %3'lük borik asit uygulanan grubun, terbinafin ile sağaltım uygulanan gruptan ve ozonlanmış yağ ile sağaltım uygulanan gruptan ve de hiçbir sağaltım uygulanmayan kontrol grubundan onarımda daha olumlu yönde farklı olarak daha etkili olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel açıdanda önemli bulunmuştur($p<0,05$) ve %3' lük borik asitin, M.canis enfeksiyon sağaltımında başarılı olduğunu, terbinafin ve ozonlanmış zeytinyağından daha etkili olduğunu düşündürmüştür. Bu bulgular sonucunda %3' lük borik asit solüsyonunun topikal olarak M. canis enfeksiyonu sağaltımında kullanılabileceği ve prognozun olumlu olacağı kanısına varılmıştır.

Çalışma kapsamında sodyum pentaborat pentahidrat uygulanan D Grubu üyelerinin tamamı sağaltımın sonunda klinik bulgular yönünden önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. Bu iyileşme istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur($p<0,05$). Klinik skorlama bulguları incelendiğinde D Grubunda 8 rattan 3'ünde tamamen iyileşme gözlenmiştir. Klinik skorlama istatistiksel değerlendirmesinde ise sodyum pentaborat pentahidrat uygulanan grup ile terbinafin, ozonlanmış zeytinyağı ve borik asit uygulanan gruplar arasında klinik iyileşme bakımından istatistiksel anlam içeren fark bulunmamıştır($p>0,05$). Fakat klinik bulgular yönünden iyileşme bakımından sodyum pentaborat pentahidrat uygulanan D Grubu ile hiçbir tedavi uygulanmayan E Kontrol Grubu arasında fark tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur($p<0,05$). Histopatolojik olarak lezyonların iyileşmesinin incelenmesi durumu sonuçlarına göre ise sodyum pentaborat pentahidratın onarımda istatistiksel açıdan terbinafin ve ozon yağından daha etkili olduğu ve bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir($p<0,05$). Ayrıca histopatolojik lezyonların iyileşmesi bakımından sodyum pentaborat pantahidrat uygulanan grup ile E Kontrol Grubu arasında fark tespit edilmiştir ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir($p<0,05$). Bu bulgular sonucunda sodyum pentaborat pentahidratın, M.canis enfeksiyonu sağaltımında başarılı olduğu, terbinafin ve ozonlanmış zeytinyağından daha etkili olduğu ve Mikrosporum canis enfeksiyonlarında sodyum pentaborat pentahidrat içeren jelin sağaltımda kullanılabileceği ve prognozun olumlu olacağı kanısına varılmıştır.

Ozonlanmış zeytinyağı uygulanan B Grubu klinik bulgular yönünden tüm üyelerinde kliniksel iyileşme göstermiştir. Ozonlanmış zeytinyağı uygulanan B Grubu ile hiçbir tedavi uygulanmayan E Kontrol Grubu arasında klinik iyileşme farkı tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur($p<0,05$). B Grubunda tam iyileşme etkinliği ise 8 ratta 1 rat olarak belirlenmiştir. Ayrıca klinik bulgular değerlendirildiğinde terbinafin uygulanan grup ile ozonlanmış zeytinyağı uygulanan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark

bulunmamıştır($p>0,05$). Histopatolojik olarak lezyonların iyileşmesinin incelenmesinde ozonlanmış zeytinyağı uygulanan B Grubunun Çizelge 4.4.'de görüldüğü gibi tedavi uygulanmayan E Kontrol Grubuna göre daha etkili olduğu görülmüştür. Fakat histopatolojik olarak lezyonların iyileşmesi incelendiğinde ozonlanmış zeytinyağı uygulanan B Grubu ile E Grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$) Ayrıca histopatolojik inceleme skor onarım değerlendirmesinde ozonlanmış zeytinyağı uygulanan B Grubu ile terbinafin kullanılan A Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgular çalışmamızda kullandığımız ozonlanmış zeytinyağının M. canis enfeksiyonu sağaltımında yeterli olmadığını düşündürmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de zoonoz hastalıklar hem insan sağlığı hemde hayvan sağlığı açısından önemlidir. Günümüzde özellikle kedi ve köpek gibi pet hayvanlarının insanların yaşamına yakın bir şekilde dahil olması kedi ve köpekte en sık gözlenen dermatofit etkeni olan zoonoz özellikli *M. canis*’in önemini arttırmaktadır. *M. canis* enfeksiyonu hayvanlarda en sık rastlanan dermatomikoz etkenidir. Zoonoz ve çok bulaşıcı özellikli olmasından dolayı tedavisine hemen başlanması, hızlı ve güvenilir olarak sağaltılması gerekmektedir.

Çalışmamızın genel olarak klinik açıdan değerlendirilmesinde; sağaltım gruplarımız olan A Grubuna, B Grubuna, C Grubuna ve D Grubuna uygulanan topikal sağaltımların, tedavinin 14. gününden itibaren tüm gruplarda (A,B,C ve D Grupları) klinik belirtilerin şiddetini azalttığı belirlenmiştir. Sağaltım süresince tedavi uygulanan ratlarımızda herhangi bir yan etki görülmemiştir. Çalışmamızın sonunda A, B, C ve D Gruplarının hiç tedavi uygulanmayan E Grubu ile kıyaslandıklarında klinik olarak hastalık semptomlarını geriletmede olumlu olarak fark gösterdikleri belirlenmiştir. Sağaltım grupları(A, B, C ve D Grupları) ile sağaltım uygulanmayan grup(E Grubu) arasında ki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Ayrıca çalışmamızın sonunda klinik etkinlik olarak sağaltım grupları olan A, B, C ve D grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0,05$). Klinik skor değerlendirme analizi ışığında, çalışmamızda kullandığımız ozonlanmış zeytinyağı, %3’lük borik asit, sodyum pentaborat pentahidrat katkılı jel ve %1

terbinafin içeren kremin klinik etkinlik düzeylerinin *M. canis* enfeksiyonu klinik düzeyde iyileşmesinde yakın değerlikli olduğu kanısına varılmıştır.

Histopatolojik olarak çalışmamızın genel değerlendirilmesinde; klinik değerlendirmemizde olduğu gibi en yaygın lezyon alanının tedavi uygulanmayan E Kontrol Grubunda olduğu belirlenmiştir. Borik asit uygulanan C Grubu ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel uygulanan D Gruplarında histopatolojik bakıda daha az yangı hücresi görüldüğü ve onarımın diğer grup üyelerine göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. C ve D Gruplarının histopatolojik bulgular yönünden değerlendirilmesinde istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Hem terbinafin uygulanan A Grubunda hemde ozonlanmış zeytinyağı uygulanan B Grubunda E Kontrol Grubuna göre iyileşmenin daha olumlu olduğu tespit edilmiştir. Bu iyileşme farkı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Histopatolojik analizlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ise bor bileşikleri olan %3' lük borik asit uygulanan C Grubu ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel uygulanan D Grubu diğer deney gruplarına (A, B ve E Gruplarına) göre lezyonların iyileştirmesinde daha etkili olduğu bulunmuştur.

Elde edilen veriler ışığında çalışmamızda uyguladığımız ozonlanmış zeytinyağı, %3'lük borik asit, sodyum pentaborat pentahidrat katkılı jel ve %1 terbinafin kremin hastalığın klinik semptomlarının (Kepeklenme, ülser, kıl dökülmesi, eritem, kızarıklık) düzeltilmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca *M. canis* enfeksiyonunun histopatolojik lezyon iyileşmesi verilerine göre histopatolojik düzeyde bor bileşikleri olan; %3' lük borik asit ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jelin, terbinafin ve ozonlanmış zeytinyağı tedavisinden daha etkili olduğu belirlenmiştir. Bor bileşikleri olan; %3' lük borik

asit ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jelin, in vivo koşullarda topikal olarak *M. canis* enfeksiyonu sağaltımında kullanılabilecek yan etkisi az, kolay, ucuz, güvenilir ve etkili iyileşme sağlayarak antifungal ajan olarak terbinafin gibi klasik sağaltımında kullanılan ajanlara karşı alternatif sağaltım seçeneği oluşturabilecekleri kanısına varılmıştır.

M. canis tedavisinde kullanılan gerek oral gerekse topikal antifungal ilaçların çeşitli yan etkileri mevcuttur. Bu sebeplerle *M. canis* enfeksiyonu tedavisinde güvenilir, yan etkisi az, kolay, ucuz bir alternatif bulmayı amaçladığımız araştırmamız, *M. canis* enfeksiyonuna karşı topikal %3'lük borik asit ve topikal sodyum pentaborat pentahidrat içeren jelin in vivo koşulda etkilerinin araştırıldığı ilk araştırma konumundadır. Bu alanda yapılması gereken daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, konu ile ilgili yapılacak sonraki çalışmalar için önemli bir kaynak görevi görecektir.

ÖZET

Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Microsporum Canis Enfeksiyonunun Sağaltımında Bor Bileşikleri ve Ozonlanmış Zeytinyağının Etkileri

Bu çalışma zoonoz karakterli dermatofit olan *Microsporum Canis* etkeni ile rat derisinde deneysel olarak oluşturulan dermatofitozise karşı deriye topikal olarak uygulanan borik asit, bor katkılı jel ve ozonlanmış zeytinyağının etkilerinin, klasik sağaltımda kullanılan terbinafin ile karşılaştırılarak belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmada 6-8 haftalık, canlı ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen, 39 adet Wistar albino ırkı dişi rat kullanılmıştır. Deneysel olarak tüm ratların sırt derisinde *Microsporum Canis* enfeksiyonlu alan oluşturulmuştur. Çalışmada ratlar 0., 7., 14., 21. ve 28. günlerde klinik bulgular yönünden klinik skorlamaya tabi tutulmuştur. Ratlar, histopatolojik bulgular yönünden değerlendirilmiştir.

Sağaltımda ratlar 5 gruba ayrılarak, A Grubuna (n=8) %1 terbinafin içeren krem, B Grubuna (n=8) ozonlanmış zeytinyağı, C Grubuna (n=8) %3' lük borik asit çözeltisi, D Grubuna (n=8) sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel 28 gün boyunca enfeksiyon oluşturulan deri bölgesine günde bir defa topikal olarak uygulanmıştır. E Grubu (n=7) kontrol grubu olarak bırakılıp *M. canis* enfeksiyonu oluşturulan deri bölgesine herhangi bir sağaltım uygulanmamıştır. Klinik bulgular değerlendirildiğinde tam iyileşme; %1'lik terbinafin içeren antifungal krem uygulanan A Grubunda 8 rattan 4'ünde, ozonlanmış zeytinyağı uygulanan B Grubunda 8 rattan 1'inde, %3' lük borik asit uygulanan C Grubunda 8 rattan 6'sında, sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel uygulanan D Grubunda 8 rattan 3'ünde olarak belirlenmiştir. Klinik skorlama bulguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde deneyimizin sonunda sağaltım uygulanan tüm gruplar E Kontrol Grubuna göre klinik skorları azaltma açısından anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Çalışmamızın sonunda klinik skorlama bulguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde klinik skorları azaltma açısından sağaltım grupları (A, B, C, D Grupları) arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu belirlenmiştir (p>0,05). Histopatolojik değerlendirmede dermiste granülasyon ve yangı hücreleri infiltrasyon miktarı, kollajen ipliklerin organizasyonu, kollajen paterni, genç ve matür kollajen miktarı parametreleri ile histopatolojik olarak lezyonların iyileşme durumları değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede E Grubu örneklerinde lezyon alanlarının diğer gruplara göre daha geniş olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yangı hücreleri %3'lük borik asit uygulanan C Grubu ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel uygulanan D Grubu örneklerinde daha az izlenirken E Grubunda yangı hücrelerinin daha yoğun olduğu görülmüştür. Histopatolojik skor bulguları değerlendirildiğinde tüm sağaltım gruplarının (A,B,C ve D Grupları) E Kontrol Grubuna kıyasla onarımı ilerlettiği görülmüştür. Histopatolojik değerlendirme istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise sağaltım gruplarından %3' lük borik asit uygulanan C Grubunun ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel uygulanan D Grubunun, E Kontrol Grubu ve diğer sağaltım gruplarından (A ve B Gruplarından) etkinlik farkı olduğu ve bu etkinlik farkının istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur (p<0,05). Histopatolojik skor bulgularının istatistiksel değerlendirilmesinde borik asit uygulanan C Grubu ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jel uygulanan D Grubu arasındaki etkinlik farkı anlamsız olarak bulunmuştur (p>0,05).

Sonuç olarak; bor bileşikleri içeren %3'lük borik asit ve sodyum pentaborat pentahidratlı jelin ratta *M. canis* kaynaklı enfeksiyonun sağaltımında kullanılabileceği tespit edilmiştir. %3'lük borik asit ve sodyum pentaborat pentahidrat içeren jelin yan etkisiz, kolay, ucuz, güvenilir ve etkili iyileşme sağlayarak antifungal ajan olan terbinafin gibi klasik sağaltımda kullanılan ilaçlara karşı alternatif sağaltım seçeneği olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Bor, *Microsporum Canis*, Ozonlanmış zeytinyağı, Terbinafin, Zoonoz mantar hastalıkları.

SUMMARY

Effects of Boron Compounds and Ozonated Olive Oil on Experimental *Microsporium Canis* Infection in Rats

This study was carried out to designate the effects of topically applied boric acid, boron additive gel and ozonated olive oil to rat's skin compared with the terbinafine used in classical treatment against the zoonotic dermatophyte *microsporium canis* and experimentally-generated dermatophytosis on rat's skin. In this study, 39 Wistar albino female rats used which are 6 to 8 weeks old weighing 200 to 250 grams. *Microsporium Canis* infected part was created experimentally-generated on all rats' back. Rats were evaluated for histopathological findings and were subjected to clinical scoring according to clinical findings on days 0, 7, 14, 21 and 28.

In the treatment, the rats were divided into 5 groups; Group A (n = 8) cream containing %1 terbinafine, Group of B (n = 8) ozonated olive oil, Group C (n = 8) %3 boric acid solution, Group D (n = 8) pentaborate pentahydrate-containing gel were topically applied once a day to infected skin area for 28 days. Group E (n = 7) was left as a control group and no treatment was applied to the skin area of *M. canis* infection. When the clinical findings were evaluated, in Group A which antifungal cream containing %1 terbinafine was applied in four of eight rats, in group B which ozonated olive oil was applied in 1 of 8 rats, in group C which contains %3 boric acid was applied in 6 of 8 rats, in group D which contains sodium pentaborate pentahydrate gel was applied in 3 of 8 rats full healing was seen. When the clinical scoring findings were evaluated statistically, all groups treated at the end of experience were found to be in favor of reducing the clinical scores according to the E Control Group ($p < 0,05$). When the clinical scoring findings were evaluated statistically, it was understood that the difference between treatment groups (A, B, C, D Groups) was not significant in terms of reducing clinical scores at the end of experience ($p > 0,05$). On the histopathological evaluation, amount of dermis granulation and inflammatory cell infiltration, organization of collagen threads, collagen pattern, young and mature collagen quantity parameters and histopathologic lesion healing status was evaluated. Mature collagen amount parameters with improved condition of histopathological lesions were evaluated. Histopathological evaluation revealed that the lesion areas in Group E were wider than the other groups. It was also found that the inflammatory cells were more dense in Group E, while the inflammatory cells were less observed in Group D and %3 containing boric acid applied Group C and sodium pentaborate pentahydrate gel applied Group D. When the histopathological examination was evaluated statistically, it was found that there was a difference in activity between Group C, which received 3% boric acid treatment from treatment groups, and Group D, which applied gel containing sodium pentaborate pentahydrate, from the other E Control Group and other treatment groups (Groups A and B) were found ($p < 0.05$).). Statistical analysis of the histopathological scores revealed that the difference between the C group treated with boronic acid and the D group treated with gel containing sodium pentaborate pentahydrate was found to be insignificant ($p > 0.05$).

As a result; It has been found that containing boron compounds to 3% boric acid and gel with sodium pentaborate pentahydrate can be used in the treatment of the infection with *M. canis* in rats. 3% boric acid and gel containing sodium pentaborate pentahydrate has proven to be an alternative treatment option to conventional antimicrobial agents such as terbinafine, which is an antifungal agent, providing easy, cheap, reliable and effective healing, without side effects.

Key words: Boron, *Microsporium Canis*, Ozonated olive oil, Terbinafine, Zoonotic fungal diseases.

KAYNAKLAR

- AJIT C, SUVANNASANKHA A. ,ZAERI N., MUNOZ SJ.(2013). Terbinafine-associated hepatotoxicity.
- ALAN Ü. (2013). Bor Bileşik ve Minerallerinin Antioksidan Enzim Aktivitelerine Etkileri, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi,Balıkesir.
- ALTINOK YİPEL F., ACAR A. , YİPEL M. (2016). Effect of some essential oils (*Allium sativum* L., *Origanum majorana* L.) and ozonated olive oil on the treatment of ear mites (*Otodectes cynotis*) in cats.
- AUBOURG, P. (1936). Colibacillose aigue, colibacillose chronique: ameliorations cliniques notables par un traitement d'ozone, Bull. Med. Paris 140: 644-654.
- BABACAN, A. (2008). Ozon, Ozon Terapi ve Klinikte Kullanımı. Tıp Bilimleri Dergisi, 28(6): 245-247.
- BÂGUT ET., BALDO A., MATHY A., CAMBİER L., ANTOİNE N., COZNA V., MİGNON B. (2012). Subtilisin Sub3 is involved in adherence of *Microsporum canis* to human and animal epidermis.
- BAİ Y., HUNT C. (1996). Dietary Boron Inceases Serum Antibody Concentrations in Rats Immunized with Heat-Killed *Mycobacterium Tuberculosis*,FASEB J.10,A89.
- BARRANCO W.T., ECKHERT C.D. (2006). Cellular changes in boric acid- treated DU-145 prostate cancer cells, British Journal of Cancer 94, 884-890.
- BASOGLU A., SEVINC M., GUZELBEKTES H., CIVELEK T. (2000). Effect of Borax on Lipid Profile in Dogs, Online Journal of Veterinary Research Vol.4, pp.153-156.
- BASOGLU A., SEVINC M., BIRDANE F.M., BOYDAK M. (2002). Efficacy of Sodium Borate in the Prevention of Fatty Liver in Dairy Cows, Journal of Veterinary Internal Medicine, 16: 732-735.
- BASOGLU A., BASPINAR N., OZTURK A.S., PEKER AKALIN P. (2010). Effects of boron administration on hepatic steatosis, hematological and biochemical profiles in obese rabbits,Trace Elements and Electrolytes 27, 225-231.
- BASOGLU A., BASPINAR N., OZTURK A.S., PEKER AKALIN P. (2011). Effects of Long-Term Boron Administrations on High-Energy Diet-Induced Obesity in Rabbits: NMR-Based Metabonomic Evaluation, Journal of Animal and Veterinary Advances, DOI: 10.3923/javaa.2011.1512.1515.
- BECK, E.G., WASSER, G., VIEBAHN-HÄNSLER, R. (1998). The Current Status of Ozone Therapy Empirical Developments and Basic Research Review Article, Forsch Komplementarmed, 5: 61-75.
- BİLGEHAN, H. (1994). Klinik Mikrobiyoloji. 8. Baskı, İzmir. Sy. 212-229.

- BEKİRDERE S., KORKMAZ M. (2011). Bor elementinin prostat kanseri üzerine etkisinin incelenmesi: Topluma dayalı çalışma, Üroonkoloji Bülteni, Makale Yorumu,2,117-118.
- BİLAL T. (2014). Kedi- Köpek Deri Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul. Sy. 75-90.
- BLECH MF., MARTIN C., BORRELY J., HARTEMANN P. (1990). Treatment of deep wounds with loss of tissue. Value of a 3 percent boric acid solution. Presse Medicale 19(22):1050-1052. PMID:2141160.
- BOCCI, V. (2005). Ozone. A New Medical Drug, Dordrecht, The Netherlands: Springer.
- BOCCI, V. (2006). Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. state of the art, Archives of Medical Research, 37: 425–435.
- BOCCI, V., BORRELLI, E., TRAVAGLI V., ZANARDI I. (2009). The Ozone Paradox: Ozone Is A StrongOxidantasaWell asaMedical Drug, Med ResRev, 29 (4): 646-82.
- BOCCI, V. (2010). Ozone. A New Medical Drug, 2nd editon. Dordrecht, The Netherlands: Springer.
- BONCUKOĞLU R., KOCAKERİM M.M., YILMAZ E.A., YILMAZ T.M. (2003). Bor elementinin çevresel açıdan değerlendirilmesi, Atatürk Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Erzurum.
- BONIFAZ A., SAUL A. (2000). Comparative study between terbinafine 1% emulsion-gel versus ketoconazole 2% cream in tinea cruris and tinea corporis. Eur J Dermatol. 10(2):107-9.
- BOREN , (www.boren.gov.tr) Erişim tarihi: 25.05.2018.
- BURNS DA., B.S., COX N., GRIFFITHS CE.(2004). Rook's Textbook of Dermatology. 7th. ed.; Mass: Blackwell Science.
- CANTÜRK M. (2002). Bor'un Etkileri, TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi.
- CAMPBELL, K.L. (2004). Small Animal Dermatology Secrets. Handley Belfius, Philadelphia, Pennsylvania. ISBN-13: 9781560536260
- CHAO MA.,LIMIN NIU.,SHULING LI.(2006). Compare the Effect of Terbinafine on Dermatophytosis with Compound Ketoconazole Cream. Applied Journal of General Practice.
- CORONEL, B., DUROSELLEY, P., BEHRY, H., MOSKOVITCHENKO J.F., FRENEY, J. (2002). In situ decontamination of medical wastes using oxidative agents: a 16-month study in a polyvalent intensive care unit. J. Hosp. Inf., 50: 207–12.
- DAUD F.V., UEDA S.M.Y.,NAVARINI A., MIMICA L.M.J. (2001), The Use of Ozonized Oil in the Treatment of Dermatophytosis Caused by Microsporum Canis in Rabbits.
- DEMİRTAŞ A. (2010). Bor'un İnsan Beslenmesi ve Sağlığı Açısından Önemi, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi,41(1): 75-80.
- DEMİRCİ S, DOĞAN A, KARAKUŞ E, HALICI Z, TOPÇU A, DEMİRCİ E, SAHİN F. (2015). Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing. Biol Trace Elem Res; 168: 169-80.

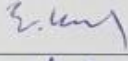
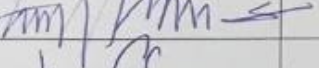
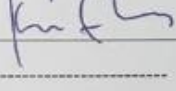
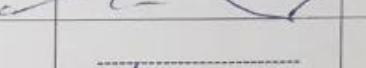
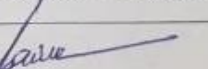
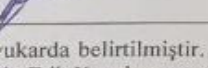
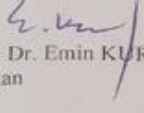
- DEMİRCİ S., DOĞAN A., AYDIN S., ÇIKLER DÜLGER E., SAHİN F. (2016). Boron promotes streptozotocin- induced diabetic wound healing: roles in cell proliferation and migration, growth factor experssion and inflamation.Molecular and cellular biochemistry 417 (1-2), 119-133, 2016.
- DOĞAN A., DEMİRCİ S., ÇAĞLAYAN A.B., KILIÇ E, GÜNAL M.Y., USLU Ü., CUMBUL A., ŞAHİN F. (2014). Sodium pentaborate pentahydrate and pluronic conaining hydrogel increases cutaneous wound healing in vitro and in vivo,Biological Trace Element Research,December 204, Volume 62, Issuel-3, pp 72-79.
- DOĞAN G., SABAH E., ERKAL T. (2015). Borun Çevresel Etkileri Üzerine Türkiye'de Yapılan Bilimsel Araştırmalar, 19.Uluslararası Madencilik Kongresi, İzmir, s.425-31.
- ELVIS, A.M., EKTA, J.S. (2011). Ozone Therapy: A Clinical Review J Nat Sci Biol Med. 2 (1): 66–70.
- ETİMADEN, (www.etimaden.gov.tr) Erişim tarihi: 06.07.2018.
- GEWEELY, N.S.I. (2006). Antifungal Activity of Ozonated Olive Oil Int. J. of Agri. Biol. 8 (5): 670-675.
- GINN, P. E., MENSETT, J. E. K. L., RUKICH, P.M. (2007). Skin and Appendages bölüm 5, MAXIE M.G. Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals Editör. Part 1 5th Ed. Elsevier Saunders, 559-576 pp.
- GUPTA AK., DAIGLE D. (2014). Tavorole (AN-2690) For The Treatment Of Onychomycosis Of The Toenail İn Adults,Expert Review of Anti- infektive Theraphy,Pages 735-742.
- GUPTA A, KUMAR P. (2015). Assessment of the histological state of the healing wound. Plastic and Aesthetic Research; 2:239-242.
- GÜL, Y. (1998). Deri Hastalıkları. Kedi ve Köpek Hastalıkları İMREN, H.Y. Editör. Medisan, Ankara. Sy. 243-270.
- GÜZEL Ö., YILDAR E., ERDİKMEN D.O. (2011). Medikal ozon ve veteriner cerrahide kullanımı. Vet.Fak.Derg.Med., 37(2):177-184.
- HAZIROĞLU, R.I. MİLLİ. Ü.H. (2000). Deri. 5. Bölüm. Veteriner Patoloji I. cilt. Medisan Ankara sy. 595-747.
- HAZIROĞLU R. ve MİLLİ Ü.H. (2000). Veteriner Patoloji II. cilt. Tamer Matbaacılık, Yayıncılık, Tan. Hiz.Tic. ve Paz.Ltd.Şti. İstanbul sy. 687-689.
- HELVACI C. (2005). Batı Anadolu'da arsenik ve bor mineralleri ilişkisi ve sağlığa etkileri, Tıbbi Jeoloji Sempozyumu Kitabı, s. 74-92, Ankara.
- HINILICA, K.A. (2011). Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide. 3th ed. Saunders Elsiver.
- <https://www.hakanbuzoglu.com/deri-ve-derinin-yapisi> Erişim tarihi: 22.07.2018.
- IVASKIENE M., MATUSEVICIUS A.P., GRIGONIS A., ZAMOKAS G., BABICKAITE L.(2016). Polish Journal of Veterinary Sciences Vol.19, No. 3. Page Count: 535-543. DOI: 10.1515/pjvs-0067.
- İLKİT M. (2000). Yüzeysel Mikoizların Tedavisinde Kullanılan Antifungal İlaçlar.

- İMREN, H.Y., ŞAHAL, M. (1994). Veteriner İç Hastalıkları. 3.Baskı Medisan Ankara Sy. 186-217.
- İMREN, H.Y. (1997). Veteriner İç Hastalıklarına Giriş. 2. Baskı. Medisan Ankara Sy. 17- 18.
- İNCE S., DEMİREL H.H. , ERDOĞAN M. , UĞUZ C., AĞCA Y., DAL G. (2016). Borun ratlarda embriyo morfolojisi üzerine etkisi, Dergipak, Cilt 1, Sayı 2, sy.60-65.
- KORKMAZ M., UÇKUN Z., DUR A., ÇEBİ A., DUYDU Y. (2007). Bor Maruziyetinin İnsanlar Üzerindeki Genotoksik Etkilerinin Araştırılması, X.Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi, Antalya.
- KOZAT S. (2006). Importance, Necessity and the Effects of Deficiencies of Trace Elements in Ruminants, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, Cilt 9, Sayı 2, s. 58-67.
- KUTLUBAY, Z., ENGİN, B., SERDAROĞLU, S., TÜZÜN, Y. (2010). Dermatolojide Ozon Tedavisi. Dermatoz.1(4): 209-216.
- KUTLUBAY, Z., BAĞLAM, S., ENGİN, B., TÜZÜN, Y. (2013). Dermatolojide Ozon Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 6(1):8-12.
- LEZCANO, I., NÚÑEZ, N., ESPINO, M., GÓMEZ, M. (2000). Antibacterial Activity Of Ozonized Sunflower Oil, Against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermis. Ozone Sci. Eng., 2: 207–214.
- LUAN Q., DESTA T., CHEHAB L., SANDERS VJ., PLATTNER J., GRAVES D. (2008). Inhibition of experimental periodontitis by a topical boron-based antimicrobial. J.Dent Res., 87: 148-52.
- LUNA L.G.(1968). AFIP Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology 3rd Ed. Mc Graw Hill Book Company. p. 219.
- MASTROMATTEO E. ve SULLİVAN F. (1994). International Symposium on health effects of boron and its compounds, Environ Health Persp, 102(7), 139-141.
- MASLENNIKOV, O.V., KONTORSHCHIKOVA, C.N., GRIBKOVA, I.A. (2008). Ozone therapy in Practice. Health Manual. -Nizhny Novgorod Russia, 6-8 pp.
- MIURA, T., SUZUKI, S., SAKURAI, S., MATSUMOTO, A., SHIRINKI, N. (2001). Structure Elucidation of Ozonated Oil Proceedings of the 15th World Congress London Medical Therapy Conference. 72-76.
- MURRAY FJ. (1998). A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. Biol Trace Elem Res 1998; 66: 331-41.
- NARE B., WRING S., BACCHI C., BEAUDET B., BOWLING T., BRUN R., CHEND, DING C., FREUDY., GAUKEL E., HUSSAINA., JARNAGIN K., JENKS M., KAISER M., MERCER L., MEJIA E., NOE A., ORR M., PARHAM R., PLATTNER J., RANDOLPH R., RATTENDID , REWETS C., SLIGAR J., YARLETT N., DON R., JACOBS R. (2010). Discovery of Novel Orally Bioavailable Oxaborole 6-Carboxamides That Demonstrate Cure in a Murine Model of Late-Stage Central Nervous System African Trypanosomiasis, American Society for Microbiology, vol.54, no.10, 4379-4388.
- NIELSEN F.H. (1997). Boron in Human and Animal Nutrition, Plant and Soil, 193, 199-208.
- OR E., AYDOĞAN KAYMAZ A., DODURKA T., TAN H., ÖZGÜR N.Y. (1999). Zoonotik Microsporium canis Enfeksiyonu. Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences 23. 293-296. TÜBİTAK

- OR, E., BAKIREL, U. (2006). Deri Hastalıkları. Editör: GÜL Y. Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları 2. Baskı Medipres Malatya. Sy. 377-403.
- ÖZLER M., ÖTER Ş., KORKMAZ A. (2009). Ozon Gazının Tıbbi Amaçlı Kullanılması. TAF Prev Med Bull, 8(1): 159-64.
- PARK M, Li Q, SHCHEYNIKOV N, MUALLEM S, ZENG W. (2005). Borate transport and cell growth and proliferation. Not only in plants. Cell Cycle; 4: 24-6.
- PETRANYI G., MEINGASSNER J.G., MIETH H. (1987). Antifungal activity of the allylamine derivative terbinafine in vitro. Antimicrobial agents and chemotherapy 31(9), 1365- 1368
- REICHERT- PENETRAT S., CONTET- AUDONNEAU N., BARBAUD A., SCHURRA J.P., FORTIER B., SCHMUTZ JL. (2002). Epidemiology of Dermatophyoses in Children Living in Northeast France: A 5-year Study. Pediatric Dermatology; 19(2): 103- 105.
- RADOSTITS, O.M., BLOOD, D.C., GAY, C.C. (1994). Diseases Of The Skin and Conjunctiva – II. In: Veterinary Medicine A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses 7th. Ed. Bailliere, Tindall, London, Philadelphia. 475-497 pp.
- ROWLAND FS. (2006). Stratospheric ozone depletion. Phil Trans R Soc B., 361:769-790.
- SAĞLAM M., KÖSEOĞLU S, ENHOŞ Ş. (2013). Periodontoloji de Bor,Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi(Journal of Health Sciences), 22(1) 70-75.
- SCOREI RL.,POPA R.J.,2010, Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer, Anti- cancer Agents in Medicinal Chemistry,Volume: 10, Issur 4, Page: 346-351.
- SLIM H., KARELSON M. (2002). Terbinafine: efficacy and tolerability in young children with tinea capitis due to *Microsporum canis*.2002 European Academy of Dermatology and Venereology.JEADV(2002)16,228-230.
- ŞAYLI B.S. (2000). İnsan Sağlığı ve Bor Mineralleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara(www.bigadic.gov.tr).
- TURGUT, K., BÖRKÜ, K. (2002). Kedi Köpek Dermatolojisi.1. Baskı Bahçivanlar Basım San AŞ.
- WHO. (1998). Boron, Environmental health criteria. A WHO Monograph.. World Health Organization. Boron International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 204, Ohio, USA, pp. 1-201.
- WONG-BERINGER A., KRIENGKAUYKIAT J. (2003).Systemic antifungal therapy: new options, new challenges.
- ÜLKER G. (2014). Derinin Yüzeysel Dermatofit Enfeksiyonları.(2014) Ankara Medical Journal. Cilt:14 Sayı:3.
- VLAHOVIC T., MPHARM TM , CHANDA S.,ZANE LT. (2015). In Vitro Nail Penetration of Tavaborole Topical Solution, 5%, Through Nail Polish on Ex Vivo Human Fingernails, Journal of Drugs in Dermatology,14(7): 675.678].
- YAREN B. (2011).Borik Asit Uygulanan Ratlarda Diyetle ki Borun Öğrenme ve Davranış Üzerine Etkisi Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi,Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.

- YEŞİLBAĞ D. (2008). Hayvan Beslemede Bor Elementinin Kullanımı, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 27(1-2):61-68.
- YENİALACA Ç. (2009). Bor ve Kullanım Alanları, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- YISHENG B., CURTISS D.H. (1998). Dietary Boron Enhances Humoral Immun Responses Tektran, United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service., 12-18.
- VALACCHI, G., VLIET, A.V.D., SCHOCK B.C., OKAMOTO, T., OBERMULLER-JEVIC, U. CROSS, C.E., PACKER, L. (2002). Ozone Exposure Activates Oxidative Stress Responses in Murine Skin. Toxicology. 179:163–170.
- VALACCHI, G., PAGNIN, E., OKAMOTO, T., CORBACHO, A.M., OLANO, E., DAVIS, P.A., VLIET, A.V.D., PACKER, L., CROSS, C.E. (2003). Induction of Stress Proteins and Mmp-9 By 0.8 Ppm of Ozone in Murine Skin. Biochemical and Biophysical Research Communications 305: 741-746.
- VAROL K. (2015). Ratlarda Streptokokus Pyogenes ve Stafilokokus Aureus ile deneysel olarak oluşturulan deri enfeksiyonları üzerine ozonlanmış yağın etkisi doktora tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- VIGNA, I., MENENDEZ-CEPERO, S. (2007). Ozone therapy application in different ophthalmologic diseases: study of 59 cases (Aplicación de la ozonoterapia en diferentes enfermedades oftalmológicas: estudio de 59 casos). Revista Electrónica de Clínica Veterinaria 2 (11), 1-9.
- VOGELNEST, L., MUELLER, R.S. (2007). Dermatoloji Bölüm 13. Çeviri Editörü; SANCAK, A., SAĞLAM, M. Klinik Pratikte At Hekimliği 1.baskı Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., Malatya. 441- 468.
- ZHONG, S.P., Y.Z. ZHANG, C.T. LIM. (2010). Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2(5): sy.510-25.

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

KARAR TARİH / NO	04 / 07 / 2017/ 77.637.435 -		
ARAŞTIRMANIN ADI	Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Microsporum Canis Enfeksiyonunun Sağaltımında Bor Bileşikleri Ve Ozonlanmış Zeytinyağının Etkisi		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Doç. Dr. Abuzer ACAR - Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi		
ARAŞTIRMA EKİBİ	Dr. Veteriner Hekim Yavuz DEMİR, Veteriner Hekim Ayhan Hilal GEZER		
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Uzmanlık Tezi ☐	Yüksek Lisans/Doktora ☒	Akademik ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	15 / 06 / 2017 / Tarih ve 25674 sayılı; araştırma dosyası		
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		
Ünvanı/Adı/Soyadı	İmza	Araştırma İle İlişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Emin KURT Göz Hastalıkları AD		☐	☐
Prof. Dr. İsmet TOPÇU Anestezi ve Reanimasyon AD		☐	☐
Prof. Dr. Ertuğrul TATLISUMAK Anatomi AD		☐	☐
Doç. Dr. Kıvanç GÜNHAN DEHAM MD		☐	☐
Doç. Dr. Kamil VURAL Farmakoloji AD		☐	☒
Yrd. Doç. Dr. Selim ALTAN Tıbbi Etik AD		☐	☐
Yavuz DEMİR Veteriner Hekim		☒	☐
Saim ÖZKARA Sivil Toplum Üyesi		☐	☐
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.  Prof. Dr. Emin KURT Başkan			

Şekil 3.1. Hayvan deneyleri yerel etik kurulu onayı.

ÖZGEÇMİŞ **(AYHAN HİLÂL GEZER)**

Ayhan Hilâl GEZER 15.01.1986 tarihinde Sakarya’da dünyaya geldi. İlk öğrenimini Necatibey İlköğretim Okulu (Kocaeli) ve orta öğrenimini Ulugazi İlköğretim Okulu (Kocaeli) ve lise öğrenimini ise Kocaeli 24 Kasım Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2012 yılında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nden mezun olan Veteriner Hekim Ayhan Hilâl GEZER, 2015 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında tezli yüksek lisans eğitimine başladı. GEZER, Ağustos 2018 tarihinde girdiği Veteriner İç Hastalıkları Yüksek Lisans savunmasında başarılı olmuştur. Ayhan Hilâl GEZER’ in yabancı dili İngilizce’ dir.

