



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOZMETİKTE KULLANILAN BAZI KORUYUCULARIN BİTKİ
EKSTRAKTLARI VE UÇUCU YAĞLAR İLE TEK BAŞINA VE
KOMBİNASYON HALİNDE ANTİMİKROBİYAL VE
ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YILDIZ ASLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. ÜMRAN SOYOĞUL GÜRER

2020-İSTANBUL

BEYAN

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

YILDIZ ASLAN



TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasını takip eden, tezimin başlangıcından sonuna kadar değerli bilgileri ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, yüksek lisans eğitimim süresince her zaman destek olup yardımcı olan çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ümran SOYOĞUL GÜRER'e,

Antioksidan çalışmalarım esnasında deney aşamamda yardım ve desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Turgut TAŞKIN'a,

Bitkilerin toplanması ve teşhisi sürecinde yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi İsmail ŞENKARDEŞ'e

Yüksek lisans sürecim boyunca ilgi, yardım ve desteklerini gördüğüm çok değerli hocalarım Sayın Arş. Gör. Damla DAMAR ÇELİK, Sayın Ecz. Esra DALKILIÇ, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erkan RAYAMAN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pervin RAYAMAN'a,

Çalışmamızda kullandığımız *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı ve benzil alkol koruyucusunu temin ettiğimiz Matilek Medikal Ürünler Ar-Ge Müdürü Sayın Ecz. Hatice SARIYER'e, fenoksietanol koruyucusunu temin ettiğimiz İlmor Kimya firması Sayın Kimyager Özlem ERDEM'e, kaprilil glikol koruyucusunu temin ettiğimiz Safic Alcan Kimya firması Sayın Satış Müdürü Arzu SEVİNÇ'e, uçucu yağları temin ettiğimiz MG International Fragrance Company Yurtiçi Satış ve Pazarlama Sorumlusu Sayın Özen SOYAT'a ve flukanazol tedarikini sağlayan World Medicine/TK A.Ş Ticaret Müdürü Sayın Alper GÜNERİ'ye,

Yüksek lisans eğitimime beraber başladığım ve deneylerim sırasında yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Biyolog Elif KARPUZ, Biyolog Büşra Nur TÜRKOĞLU, Biyolog Elif MURCAK, Biyolog Elif KAYA ve Biyolog Sena ARAL'a,

Tez çalışmam süresinde yardım ve desteklerini esirgemeyen çok kıymetli arkadaşlarım Sayın Sanat Tarihçi Yasemin ASLAN, Sayın Makine Mühendisi Murat ASLAN, Sayın Kimyager Muharrem YILDIRIM, Sayın Mimar Ahmet GERZ, Sayın Kimyager Hülya KARAMAN ve Sayın Tarihçi Tuğşad Murat TAŞKIRAN'a,

Hayatımın her anında daima yanımda olan ve beni her konuda destekleyen çok kıymetli ve değerli canım annem ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı (BAPKO) tarafından SAG-C-YLP 170419-0152 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
RESİMLER LİSTESİ	vii
TABLOLAR LİSTESİ	ix
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Kozmetik Ürünlerin Tanımı ve Sınıflandırılması	7
4.2. Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyal Kontaminasyonu	8
4.3. Mikrobiyal Kontaminasyon Kaynakları.....	11
4.3.1. Su	11
4.3.2. Hammadde	12
4.3.3. Ambalaj.....	13
4.3.4. Personel.....	13
4.3.5. Üretim tesisi ve donanımı	14
4.3.6. Ekipmanlar	14
4.3.7. Hava	15
4.3.8. Kullanım sırasında kontaminasyon	15
4.4. Kozmetik Ürünlerde Saptanan Mikrobiyal Flora.....	16
4.5. Kozmetik Ürünlerde Mikroorganizma Limitleri.....	18
4.6. Kozmetik Ürünlerde Mikrobiyal Kontaminasyonun Önlenmesi	19
4.7. Kozmetik Ürünlerde Koruyucu Kullanımı.....	20
4.8. Koruyucu Aktivitesini Etkileyen Faktörler	25
4.8.1. Koruyucunun konsantrasyonu.....	25
4.8.2. pH.....	25
4.8.3. Sıcaklık.....	26
4.8.4. Işık.....	26
4.8.5. Çözünürlük özelliği.....	26
4.8.6. Yüzey aktif maddeler	26

4.8.7. Mikroorganizmalar.....	27
4.8.8. Ambalaj malzemeleri	27
4.8.9. Formülasyon bileşenleri	27
4.9. Çalışmada Kullanılan Koruyucular	28
4.9.1. Fenoksietanol	28
4.9.2. Benzil alkol	30
4.10. Kozmetik Ürünlerin Güvenlik Bilgi Değerlendirmesi.....	31
4.11. Kozmetik Ürünlere Koruyucular Dışında İlave Edilen Bitki Bileşenleri	32
4.11.1. Uçucu yağların genel özellikleri ve kozmetik ürünlere kullanımı	33
4.11.2. Çalışmada kullanılan uçucu yağlar	35
4.11.2.1. <i>Liquidambar orientalis</i> Miller (Sığıla) uçucu yağı	35
4.11.2.2. <i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) uçucu yağı.....	36
4.11.3. Bitki ekstraktı genel özellikleri	37
4.11.4. Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları.....	38
4.11.4.1. <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Yeşil çay).....	38
4.11.4.2. <i>Saponaria glutinosa</i> Bieb.....	40
4.11.4.3. <i>Scolymus hispanicus</i> L.	41
4.12. Antioksidanların Genel Özellikleri	44
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	47
5.1. Gereç	47
5.1.1. Koruyucular.....	47
5.1.2. Bitki ekstraktları.....	47
5.1.3. Uçucu yağlar	47
5.1.4. Mikroorganizmalar.....	47
5.1.5. Çözeltiler	48
5.1.6. Çözeltilerin hazırlanışı	48
5.1.6.1. % 0,85 NaCl hazırlanışı	48
5.1.6.2. McFarland standart bulanıklık tüpleri.....	48
5.1.6.3. Demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yönteminde kullanılan çözeltiler (FRAP)	49
5.1.6.4. Bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yönteminde kullanılan çözeltiler (CUPRAC)	49
5.1.6.5. DPPH serbest radikali giderme kapasitesinde kullanılan çözelti.....	49
5.1.7. Antibiyotik	50

5.1.8. Antifungal	50
5.1.9. Kimyasal maddeler, çözücüler, besiyerleri ve sarf malzemeler.....	50
5.1.10. Yöntemde kullanılan araç ve cihazlar	51
5.2. Yöntem.....	52
5.2.1. Ekstraktların hazırlanışı	52
5.2.2. Antimikrobiyal etki deneyleri	54
5.2.2.1. Disk difüzyon yöntemi.....	54
5.2.2.2. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi.....	55
5.2.2.2.1. Antibakteriyel etkinlik testi.....	55
5.2.2.2.2. Antifungal etkinlik testi.....	56
5.2.3. Antioksidan etkinlik testi	58
5.2.3.1. Demir (III) indirgeme antioksidan gücü tayini (FRAP).....	58
5.2.3.2. Bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC).....	59
5.2.3.3. DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemi.....	60
6. BULGULAR	61
6.1. Uçucu Yağların Tek Başlarına Antimikrobiyal Etkisi	61
6.2. Bitki Ekstraktlarının Tek Başlarına Antimikrobiyal Etkisi.....	64
6.3. Koruyucuların Tek Başlarına Antimikrobiyal Etkisi	75
6.4. Koruyucu Kombinasyonlarının Antimikrobiyal Etkisi.....	79
6.5. Koruyucular İle Uçucu Yağ Kombinasyonlarının Antimikrobiyal Etkisi	82
6.6. Koruyucular İle Bitki Ekstraktı Kombinasyonlarının Antimikrobiyal Etkisi.....	89
6.7. Uçucu Yağlar ile <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) Ekstraktı Kombinasyonlarının Antimikrobiyal Etkisi.....	96
6.8. Antioksidan Sonuçları.....	99
6.8.1. Demir (III) indirgeme antioksidan gücü tayini yöntemi (FRAP).....	99
6.8.2. Bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC).....	100
6.8.3. DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemi.....	101
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	104
8. KAYNAKLAR	118
9. EK	136
10. ÖZGEÇMİŞ	137

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

BHA: Bütilenmiş Hidroksianisol

BHT: Bütilenmiş Hidroksitolüen

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CTFA: Cosmetics, Toiletries and Fragrance Association

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

FDA: Food and Drug Administration

gr: Gram

KAMHB: Katyon Ayarlı Mueller Hinton Broth

KOB: Koloni Oluşturan Birim

MHA: Mueller Hinton Agar

MHB: Mueller Hinton Broth

MİK : Minimum İnhibitör Konsantrasyon

mL: Mililitre

MOPS: Morfolino Propan Sülfonik Asit

SDA: Sabouraud Dekstroz Agar

µg: Mikrogram

µL: Mikrolitre

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Fenoksietanolün kimyasal yapısı.....	28
Şekil 2. Benzil alkolün kimyasal yapısı.....	30
Şekil 3. Türkiye’de <i>Saponaria glutinosa</i> 'nın bulunduğu iller.....	40
Şekil 4. Türkiye’de <i>Scolymus hispanicus</i> 'un bulunduğu iller.....	42
Şekil 5. FeSO ₄ 'ın kalibrasyon eğrisi.....	58
Şekil 6. Troloksun kalibrasyon eğrisi.....	59
Şekil 7. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların FRAP değerleri.....	100
Şekil 8. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların CUPRAC değerleri.....	101
Şekil 9. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların IC ₅₀ değerleri.....	103

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. <i>Saponaria glutinosa</i> Bieb	41
Resim 2. <i>Scolymus hispanicus</i> L.	43
Resim 3. Bitki ekstraktı elde etmede kullanılan Soxhlet Cihazı	53
Resim 4. Çözücü uçurulmasında kullanılan Rotary Evaporatör Cihazı	53
Resim 5. Uçucu yağların <i>Staphylococcus aureus</i> ' a karşı antibakteriyel etkisi	61
Resim 6. Uçucu yağların <i>Candida tropicalis</i> 'e karşı antifungal etkisi.....	61
Resim 7. <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktının <i>Staphylococcus aureus</i> 'a karşı antibakteriyel etkisi	64
Resim 8. <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktının <i>Candida guilliermondii</i> ' ye karşı antifungal etkisi	64
Resim 9. <i>Scolymus hispanicus</i> petrol eteri ekstraktının <i>Candida krusei</i> 'ye karşı antifungal etkisi.....	67
Resim 10. <i>Saponaria glutinosa</i> kloroform ekstraktının <i>Bacillus subtilis</i> 'e karşı antibakteriyel etkisi	70
Resim 11. Koruyucuların <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'ya karşı antibakteriyel etkisi..	75
Resim 12. Koruyucuların <i>Candida parapsilosis</i> 'e karşı antifungal etkisi.....	75
Resim 13. Koruyucuların <i>Candida guilliermondii</i> 'ye karşı antifungal etkisi	76
Resim 14. Koruyucuların <i>Candida tropicalis</i> 'e karşı antifungal etkisi	76
Resim 15. Koruyucu kombinasyonlarının <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'ya karşı antibakteriyel etkisi	79
Resim 16. Koruyucu kombinasyonlarının <i>Candida parapsilosis</i> 'e karşı antifungal etkisi	79
Resim 17. Koruyucular ile <i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla) uçucu yağ kombinasyonunun <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'ya karşı antibakteriyel etkisi	82
Resim 18. Koruyucular ile <i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla) uçucu yağ kombinasyonunun <i>Candida guilliermondii</i> 'ye karşı antifungal etkisi.....	83
Resim 19. Koruyucular ile <i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla) uçucu yağ kombinasyonunun <i>Candida parapsilosis</i> 'e karşı antifungal etkisi	83
Resim 20. Koruyucular ile <i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) uçucu yağ kombinasyonunun <i>Staphylococcus epidermidis</i> 'e karşı antibakteriyel etkisi	86

Resim 21. Koruyucular ile <i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) uçucu yağ kombinasyonunun <i>Candida parapsilosis</i> 'e karşı antifungal etkisi.....	86
Resim 22. Koruyucular ile <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun <i>Staphylococcus aureus</i> 'a karşı antibakteriyel etkisi	89
Resim 23. Koruyucular ile <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun <i>Candida parapsilosis</i> 'e karşı antifungal etkisi.....	89
Resim 24. Koruyucular ile <i>Scolymus hispanicus</i> petrol eteri ekstraktı kombinasyonunun <i>Candida parapsilosis</i> 'e karşı antifungal etkisi	92
Resim 25. Uçucu yağlar ile <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun <i>Staphylococcus aureus</i> 'a karşı antibakteriyel etkisi	96



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Kozmetik ürün kategorileri	7
Tablo 2. Mikroorganizmaların neden olduğu bozulma etmenleri	9
Tablo 3. Kontamine kozmetik ürünlerden izole edilen mikroorganizmalar.....	17
Tablo 4. Kozmetik ürünlerde saptanan mikroorganizmaların ortaya çıkardığı enfeksiyonlar.....	17
Tablo 5. Kozmetik ürünlerde izin verilen mikroorganizma limitleri	18
Tablo 5. Kozmetik ürünlerde izin verilen mikroorganizma limitleri (devam)	19
Tablo 6. Koruyucu mekanizmasına katkıda bulunabilecek formül bileşenleri	23
Tablo 7. Cilt üzerine uygulanan kozmetik preparatların formülasyonlarında bulunan bazı bitkiler ve kullanım amacı	34
Tablo 8. Antioksidanlar	45
Tablo 9. Uçucu yağların antibakteriyel etkisi.....	62
Tablo 10. Uçucu yağların antifungal etkisi	63
Tablo 11. <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktının antibakteriyel etkisi	65
Tablo 12. <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktının antifungal etkisi	66
Tablo 13. <i>Scolymus hispanicus</i> bitkisine ait ekstraktların antibakteriyel etkisi	68
Tablo 14. <i>Scolymus hispanicus</i> bitkisine ait ekstraktların antifungal etkisi.....	69
Tablo 15. <i>Saponaria glutinosa</i> bitkisine ait ekstraktların antibakteriyel etkisi.....	71
Tablo 16. <i>Saponaria glutinosa</i> bitkisine ait ekstraktların antifungal etkisi.....	72
Tablo 17. DMSO ve Meropenemin antibakteriyel etkisi	73
Tablo 18. DMSO ve Flukanazolün antifungal etkisi	74
Tablo 19. Koruyucuların antibakteriyel etkisi.....	77
Tablo 20. Koruyucuların antifungal etkisi.....	78
Tablo 21. Koruyucu kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi	80
Tablo 22. Koruyucu kombinasyonlarının antifungal etkisi.....	81
Tablo 23. Koruyucular ile <i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla) uçucu yağı kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi	84
Tablo 24. Koruyucular ile <i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla) uçucu yağı kombinasyonlarının antifungal etkisi.....	85

Tablo 25. Koruyucular ile <i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) uçucu yağı kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi	87
Tablo 26. Koruyucular ile <i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) uçucu yağı kombinasyonlarının antifungal etkisi	88
Tablo 27. Koruyucular ile <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi	90
Tablo 28. Koruyucular ile <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonlarının antifungal etkisi	91
Tablo 29. Koruyucular ile <i>Scolymus hispanicus</i> petrol eteri ekstraktı kombinasyonlarının antifungal etkisi	93
Tablo 30. Koruyucular ile <i>Scolymus hispanicus</i> metanol ekstraktı kombinasyonlarının antimikrobiyal etkisi.....	94
Tablo 31. Koruyucular ile <i>Saponaria glutinosa</i> petrol eteri ekstraktı kombinasyonlarının antimikrobiyal etkisi	95
Tablo 32. <i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla) ve <i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) uçucu yağlarının <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktı ile kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi	97
Tablo 33. <i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla) ve <i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) uçucu yağlarının <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay) ekstraktı ile kombinasyonlarının antifungal etkisi	98
Tablo 34. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların demir (III) indirgeme antioksidan gücü	99
Tablo 35. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan gücü	101
Tablo 36. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların DPPH radikal süpürücü aktivitesi..	102

1. ÖZET

Kozmetikte Kullanılan Bazı Koruyucuların Bitki Ekstraktları ve Uçucu Yağlar ile Tek Başına ve Kombinasyon Halinde Antimikrobiyal ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması

Öğrenci Adı: Yıldız ASLAN

Danışman Adı: Prof. Dr. Ümran SOYOĞUL GÜRER

Anabilim Dalı: Farmasötik Mikrobiyoloji

Amaç: Kozmetik ürünlerinde kullanılan bazı koruyucular, bitki ekstraktları ve uçucu yağların tek başına ve kombinasyon halinde antimikrobiyal ve antioksidan etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Fenoksietanol, kaprilil glikol ve benzil alkol koruyucuları, *Scolymus hispanicus* (Şevketibostan) ve *Saponaria glutinosa* (Kargasabunu) bitkilerine ait petrol eteri/kloroform/metanol ekstraktları, *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı, *Liquidambar orientalis* (Sığla) ve *Jasminum spp.* (Yasemin) uçucu yağlarının tek başına ve kombinasyonlarının antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesinde disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemleri uygulanmıştır. Antimikrobiyal etki testinde 7 standart bakteri suşu ve 6 farklı *Candida* cinsi maya suşu kullanılmıştır. Antioksidan etki demir (III) indirgeme antioksidan gücü tayini yöntemi (FRAP), bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC) ve DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemi ile tayin edilmiştir.

Bulgular: Fenoksietanol+kaprilil glikol, Yeşil çay ekstraktı+fenoksietanol, Yeşil çay ekstraktı+kaprilil glikol, Yeşil çay ekstraktı+benzil alkol, Sığla uçucu yağı+fenoksietanol, Sığla uçucu yağı+kaprilil glikol, Sığla uçucu yağı+benzil alkolün *Bacillus subtilis* dışındaki 6 standart bakteri suşuna karşı; Yeşil çay ekstraktı+Sığla uçucu yağı, Yeşil çay ekstraktı+Yasemin uçucu yağı ve fenoksietanol+Yasemin uçucu yağının 7 standart bakteri suşuna karşı; *S.hispanicus* petrol eteri ekstraktının *Candida albicans* dışındaki *Candida* türlerine ve *B.subtilis*'e karşı; *S.hispanicus* metanol ekstraktı ve *S.glutinosa* petrol eteri ekstraktlarının *B.subtilis* ve *C.krusei*'ye karşı; *S.glutinosa* kloroform ekstraktının *B.subtilis*'e karşı; *S.hispanicus* metanol ekstraktı+benzil alkol ve *S.glutinosa* petrol eteri ekstraktı+kaprilil glikolün *C.krusei*'ye karşı etkili olduğu saptanmıştır. Yeşil çay ekstraktının antioksidan etkisinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Koruyucuların tek başına etkilerine göre koruyucuların uçucu yağlar ile kombinasyonlarının ve uçucu yağlar ile Yeşil çay ekstraktı kombinasyonlarının antimikrobiyal etkiyi artırdığı, bitki ekstraktları ve uçucu yağların antioksidan etkili olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Koruyucu, bitki ekstraktı, uçucu yağ, antimikrobiyal etki, antioksidan etki

2. SUMMARY

Investigation of Antimicrobial and Antioxidant Effects of Some Preservatives Used in Cosmetics Alone and in Combination with Plant Extracts and Essential Oils

Student Name: Yıldız ASLAN

Name of Supervisor: Prof. Dr. Ümran SOYOĞUL GÜRER

Department: Pharmaceutical Microbiology

Objective: Antimicrobial and antioxidant effects of some preservatives, plant extracts and essential oils used in cosmetics alone and in combination were investigated.

Material and methods: The antimicrobial effect of phenoxyethanol, caprylyl glycol, benzyl alcohol preservatives, petroleum ether/chloroform/methanol extracts of *Scolymus hispanicus* (Şevketibostan) and *Saponaria glutinosa* (Kargasabunu) plants, *Camellia sinensis* (Green tea) extract, *Liquidambar orientalis* (Sweetgum) and *Jasminum* spp. (Jasmine) essential oils alone and in combination was determined using disc diffusion and broth microdilution assay. 7 various standard bacterial strains and 6 various *Candida* species were used in antimicrobial effect test. The antioxidant effect were determined using, iron (III) ion reducing antioxidant power (FRAP) method, cupric (II) ion reducing antioxidant capacity (CUPRAC) method and DPPH radical sweeping activity method.

Results: Phenoxyethanol+caprylyl glycol, green tea extract+phenoxyethanol, green tea extract+caprylyl glycol, green tea extract+benzyl alcohol, sweetgum essential oil +phenoxyethanol, sweetgum essential oil+caprylyl glycol, sweetgum essential oil+benzyl alcohol against 6 standard bacterial strains except *Bacillus subtilis*; green tea extract+sweetgum essential oil, green tea extract+Jasmine essential oil and phenoxyethanol+Jasmine essential oil against 7 standard bacterial strains; *S.hispanicus* petroleum ether extract against *Bacillus subtilis* and *Candida* species except *Candida albicans*; *S.hispanicus* methanol extract and *S.glutinosa* petroleum ether extract against *B.subtilis* and *C.krusei*; *S.glutinosa* chloroform extract against *B.subtilis*; *S.hispanicus* methanol extract+benzyl alcohol and *S.glutinosa* petroleum ether extract+caprylyl glycol against *C.krusei* was found to be effective. Green tea extract was determined to have the highest antioxidant effect.

Conclusion: It has been found that preservatives in combination with essential oils and essential oils in combination with Green tea extract improve the antimicrobial effect compared with the preservatives effect alone. Plant extracts and essential oils were found to have antioxidant effect.

Key words: Preservative, plant extract, essential oil, antimicrobial effect, antioxidant effect

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde geniş kullanım alanına sahip olan kozmetik ürünlerde büyük bir çeşitlilik söz konusudur. Bu sayede tüketicilerin birçok kimyasal maddeye günlük teması artmaktadır. Bu kimyasallardan bir grubu da koruyuculardır. Koruyucular kozmetik ürünlerde meydana gelebilecek mikrobiyal kontaminasyonun önlenmesi için formülasyonla uyumlu olan maddelerdir. Genelde üretici olan firmalar koruyucuların formülasyonda yer alan kimyasallar ile uyumlu olmasını, geniş spektrumda aktivite göstermesini, alerjik, toksik ve iritan etkisinin olmamasını istemektedirler (Özden ve ark., 2019; Koçoğlu, 2016). Aynı zamanda kanserojen, endokrin bozucu (östrojenik aktivitedeki değişiklikler), nörotoksijenik, mutajenik, üreme toksini ve meme tümörleri gibi istenilmeyen özelliklere sahip olabilmeleri sebebi ile koruyucuların kullanım oranları ile ilgili araştırmalar devam edip yeni konsantrasyon limitleri önerilmektedir. Örneğin; propilparaben ve bütilparaben için düşük endokrin değiştirici potansiyele sahip olduklarından dolayı yeni konsantrasyon limitleri önerilmiştir (Halla ve ark., 2018; Chen ve ark., 2018; Lundov ve ark., 2009; Tüysüz, 2010).

Kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılan koruyucu sınıfında yer alan fenoksietanol hem gram negatif ve gram pozitif bakterilere hem de mayalara karşı geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahiptir. Yapılan çalışmalar ile fenoksietanolün cilde bağlanmadığı veya birikmediği saptanmıştır (Dreno ve ark., 2019). Benzil alkol ise koku bileşeni, koruyucu, çözücü ve viskoziteyi azaltıcı ajan olarak kozmetik formülasyonlarında kullanılmaktadır. Benzil alkol yasemin, sümbül ve ylang-ylang dahil olmak üzere birçok bitkinin uçucu yağında da bulunmaktadır (Nair, 2001). Koçoğlu tarafından yapılan bir çalışmada benzil alkolün *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır (Koçoğlu, 2016). Koruyucu sınıfında yer almayan kaprilil glikol ise nemlendirme özelliğine sahip ve özellikle kimyasal koruyucuların aktivitesini destekleyebilen antimikrobiyal özellikleri ile tanımlanmaktadır. Yağ / su formülasyonları ile yapılan bir çalışmada % 0,3'lük konsantrasyonda kaprilil glikolün geleneksel koruyucu olan fenoksietanol / benzoik asit / dehidrasetik asit ile kombinasyonu sonucunda

koruyucuların antimikrobiyal aktivitesini desteklediği bildirilmiştir (Varvaresou ve ark., 2009).

Günümüzde kozmetik endüstrisinde daha geniş antimikrobiyal aktivite göstermesi ve tek başlarına kullanıldıkları konsantrasyonlarına nazaran daha düşük konsantrasyonlarda kullanılması sebebi ile birçok koruyucunun birbirleri ile kombinasyon formları kullanılmaktadır (Koçoğlu, 2016). Fakat tüketici üzerinde koruyucu kaynaklı duyarlılığın artması daha çok doğal ürünlerin tercih edilmesini sağlamıştır (Özden ve ark., 2019). Antimikrobiyal etkisi olan alkoller, uçucu yağlar, bitki ekstraktları, kelat ajanlar ve koku vericiler koruyucu maddeler gibi ürünün korunması için tercih edilmektedir (Tan Birteksöz ve Tüysüz, 2013). Yapılan birçok çalışmaya baktığımızda koruyucu etkisi saptanan birçok bitki bulunmaktadır. Bunlardan *Thymus vulgaris* (Kekik) timol, fenolik bileşen ve karvakrol ile ilişkilendirilen antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ve yağ / su ve su / yağ fazlarında % 3' lük konsantrasyonda *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı koruyucu etkisi saptanmıştır. Aynı zamanda arındırıcı ve tonik özellikleri nedeniyle genellikle sabunlar, diş macunları, duş jelleri, şampuanlar, deodorantlar ve vücut losyonları gibi hijyen ve cilt bakım ürünlerinde tercih edilmektedir. *Artemisia afra* (*Asteraceae*) ve *Pteronia incana* (*Asteraceae*) bitkilerinin uçucu yağlarının bakteri sayısını 2 gün sonra % 99' dan (2 log), 7 gün sonra ise % 99,9' dan (3 log) daha fazla azalttığı; maya ve küf sayısını da % 99' dan fazla azalttığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise tek başlarına *Artemisia afra* (*Asteraceae*) ve *Pteronia incana* (*Asteraceae*) bitkilerinin uçucu yağları ile % 0,5, 1,0 ve 1,5 olan üç ayrı konsantrasyonda kozmetik krem hazırlanarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırıldığında, *Artemisia afra*'nın daha etkili olduğu ve bu iki bitkinin alternatif koruyucu olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. *Calamintha officinalis*'in (*Lamiaceae*) uçucu yağı kozmetik ürünlerde özellikle yağ / su fazlı krem ve şampuan gruplarında % 2' lik konsantrasyonda antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Varvaresou ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada % 2' lik konsantrasyonda yağ / su formülasyonlarında hazırlanan *Lonicera* ekstraktı ve % 1' lik gliseril kaprilat kombinasyonunun *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *C.albicans* ve *A.niger*'e karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Varvaresou ve ark., 2009).

Çalışmamızda kullandığımız *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağının literatürden elde edilen verilere göre ana bileşenlerinden birisi benzil alkoldür ve *Jasminum* türlerinden olan *Jasminum sambac* bitkisinden elde edilen uçucu yağın hem gram negatif hem de gram pozitif mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Inagakı ve ark., 1995; Abdoul-Latif ve ark., 2010). *Liquidambar orientalis* (Sığıla) bitkisi, hem kozmetik hem de ilaç endüstrilerinde kullanılan doğal yağı nedeniyle büyük ekonomik değere sahiptir (Arslan ve Şahin, 2016; Okmen ve ark., 2017). Köse ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *Liquidambar orientalis* ekstraktının *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı en yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Köse ve ark., 2016). Sabir tarafından 10 farklı *E. coli* suşu üzerinde yapılan bir çalışmada farklı konsantrasyonlarda kullanılan *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Sabir, 2015). Ayrıca *Camellia sinensis* ekstraktının içerdiği polifenoller sebebi ile antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Kumar ve ark., 2012). *Scolymus hispanicus* etanolik ekstraktının hem antioksidan hem de antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Marmouzi ve ark., 2017). *Saponaria* türlerinin saponin, flavonoid, yağ asitleri, alkaloid, tanen ve terpenoid bileşikleri içerdiği bilinmektedir. Ayrıca bu cinste bulunan saponin bileşiklerinin güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Talluri ve ark., 2018; Petrovic ve ark., 2017). Literatürde *Saponaria glutinosa* (Kargasabunu) türü ile ilgili antimikrobiyal etkiye ait veri bulunmamaktadır.

Serbest radikallerin vücutta fazla olması yaşlanmanın hızlanmasına sebep olmaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2013). Bu nedenle serbest radikal kaynaklı oksidasyonları engelleyebilen, serbest radikallerin yakalanmasını sağlayan ve bunları stabilize edebilecek antioksidan özelliğe sahip maddeler tercih edilmektedir (Koca ve Karadeniz, 2003). Örneğin: antioksidanlardan flavonoid genellikle cilt esnekliğini sağlama, ciltteki kırıksıklıkları önleme ve cilt yüzeyindeki yaralarının iyileşme süresinin kısaltılması gibi birçok özelliği olduğu bilinmektedir. Özellikle *Silybum marianum* (Deve diken) bitkisinden elde edilen ekstraktlar deri hücreesindeki yenilenmeyi sağlamaktadır. Üzüm çekirdeği yağında vitamin E (tokoferol) bulunması cilt kırıksıklıklarının onarılmasında ve *Camellia sinensis* ekstraktının ise yaşlanmayı

geciktirmesi sebebi ile kozmetik ürün formülasyonlarında tercih edildiği bildirilmiştir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2013). Avanço ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada *Curcuma longa* L. uçucu yağının, *Fusarium verticillioids*' e karşı antioksidan aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır (Avanço ve ark., 2017). *Pimpinella anisum* L. (Anason) ve *Cuminum cyminum* L. (Kimyon) tohumlarından elde edilen uçucu yağın antioksidan özelliklerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, kimyon uçucu yağının antioksidan aktivitesinin % 75,60, anason uçucu yağının antioksidan aktivitesinin ise % 23,24 olduğu gösterilmiştir (Haşimi ve ark., 2014). Bitkilerin sahip olduğu antioksidan kapasitesinin belirlenmesinde çeşitli testler kullanılmaktadır. Bu testlerden bazıları demir (III) indirgeme antioksidan gücü tayini (FRAP) yöntemi, bakır (II) İyonu indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC) ve DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemidir.

Çalışmamızda, kozmetik ürünlerde mikrobiyal kontaminasyonu önlemek amacıyla kullanılan kimyasal koruyucuların istenmeyen etkileri ve ayrıca kozmetik kullanıcılarının ve kozmetik ürün üreticisi olan firmaların bitki uçucu yağları ve bitki ekstraktları gibi doğal ürünlere giderek artan ilgisi nedeni ile kozmetikte kullanılan bazı kimyasal koruyucuların, bitki ekstraktları ve uçucu yağların tek başına ve kombinasyon halinde antimikrobiyal ve antioksidan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda koruyucu olarak fenoksietanol, kaprilil glikol ve benzil alkol, uçucu yağ olarak *Liquidambar orientalis* Mill. (Sığla) ve *Jasminum* spp. (Yasemin), bitki ekstraktı olarak *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı, *Scolymus hispanicus* L. (Şevketibostan) ile *Saponaria glutinosa* Bieb. (Kargasabunu) bitkilerinin petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktları kullanılmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kozmetik Ürünlerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Kozmetik terimi, Yunanca “süslemekte usta yani düzenleme yapma becerisine sahip, dekorasyonda yetenekli” anlamına gelen kos-metikos sözcüğünden türetilmiştir (Çomoğlu, 2012; Halla ve ark., 2018).

T.C Sağlık Bakanlığı'nın 24 Mart 2005 tarihli ve 5324 sayılı Türk Kozmetik Kanunu'na göre kozmetik ürün “İnsan vücudunun dış kısımlarına; epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımlar” olarak tanımlanmaktadır. Kozmetik Yönetmeliği'nin EK-1'ine göre kozmetik olarak değerlendirilen ürünlerin genel kategorilerini gösteren liste tablo 1'de verilmiştir (T.C. Resmi Gazete, 23 Mayıs 2005, sayı: 25823).

Tablo 1. Kozmetik ürün kategorileri

✓	Cilt için kremler, emülsiyonlar, losyonlar, jeller ve yağlar (el, yüz, ayak v.b. için)
✓	Fondötenler (sıvı, pat, toz),Yüz maskeleri (cilt yüzeyini aşındıranlar/ soyanlar hariç)
✓	Makyaj pudraları, banyo sonrası kullanılacak pudralar, hijyenik pudralar v.b.
✓	Kozmetik ürün tanımı kapsamındaki tuvalet sabunları, deodorant sabunlar v.b.
✓	Parfümler, tuvalet suları (eau de toilette), ve kolonyalar (eau de Cologne)
✓	Banyo ve duş ürünleri (tuzlar, köpükler, yağlar, jeller v.b.)
✓	Depilatuvarlar (kıl dökücü ve kıl söküçüler), Deodorantlar ve ter önleyiciler
✓	Saç bakım ürünleri: Saç boyaları ve açıcılar, Dalgalandırma ve düzleştirme ve sabitleştirme amacıyla kullanılanlar, Şekillendirme ürünleri, Temizleyiciler (losyonlar, pudralar, şampuanlar), Bakım ve şartlandırma ürünleri (losyonlar, kremler, yağlar), Taranıp şekillendirilmesi için ürünler (losyonlar, saç spreyleri, briyantınlar)
✓	Tıraş için kullanılan ürünler (kremler, köpükler, losyonlar v.b.)
✓	Yüz ve göz makyajında ve makyajın temizlenmesinde kullanılan ürünler
✓	Dudaklara uygulanmak üzere hazırlanmış ürünler
✓	Ağız ve diş bakım ürünleri,Tırnak bakımı ve süsü için kullanılan ürünler
✓	Dış genital organlara haricen uygulanmak amacıyla üretilmiş kişisel hijyen ürünleri
✓	Güneş banyosu için ürünler
✓	Güneş olmaksızın cilde yanık ten görünümü vermek üzere kullanılan ürünler
✓	Cilt rengini açmak için kullanılan ürünler, Cilt kırısklıklarına karşı kullanılan ürünler

(T.C. Resmi Gazete, 23 Mayıs 2005, sayı: 25823)

4.2. Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyal Kontaminasyonu

Bitmiş ürünün mikrobiyolojik kalitesi ürünün formülasyonuna, üretildiği çevre ve üretim sürecine bağlıdır (Baird, 2004). Kozmetik ürünler formülasyonlarında bulunan bileşenler nedeniyle mikrobiyal kontaminasyona karşı elverişli ürünlerdir (Scholtyssek, 2004). Uygun fizikokimyasal koşullar altında kozmetik ürünlerin formülasyonlarında yer alan su, sıcaklık, pH, organik (karbonhidratlar, şeker alkoller, yağ asitleri, proteinler, aminoasitler, glikozidler, yağ alkoller, peptidler, vitaminler) ve inorganik bileşikler mikroorganizmaların üremesini destekleyen maddelerdir (Halla ve ark., 2018; Tüysüz, 2010; Orth, 2007). Bununla birlikte kontamine olan kozmetik ürünlerdeki mikroorganizmalar hem enfeksiyonların başlamasını sağlarken hem de formülasyondaki aktif bileşenleri kimyasal olarak parçalayarak ürünün bozulmasına neden olabilmektedir. Bu durum ürünün fiziksel / kimyasal olarak kararsız veya toksik maddeler ile kontamine olabilmesine neden olabilmektedir (Denyer ve ark., 2004). Formülasyonda bulunan kimyasal maddelerin bozulma hızları; moleküler yapısına, belirli bir ortamın fizikokimyasal özelliklerine, üründe bulunan mikroorganizmaların türüne, sayısına ve üretilen metabolitlerine, hücresel bileşenlerin biyosentezi için kullanılabilir enerji kaynaklarına bağlıdır (Baird, 2004). *Bacillus*, *Staphylococcus* ve *Micrococcus* krem ve losyonların formülasyonunda bulunan gliserini, osmofilik mayalar şekerleri, *Staphylococcus* polietilen glikolü, koliform grubu bakteriler gliserolü, *Pseudomonas* setostearil alkol ve protein artıklarını enerji kaynağı olarak kullanmaktadır (Koçoğlu, 2016).

Kontamine olan kozmetik ürün, bütünlüğü bozulmuş olan çatlak, yarık, lekeli ve kesik gibi deri yüzeyine uygulandığında mikroorganizmalar derinin alt tabakalarına kolaylıkla invazif olup deride irritasyona ve alerjik reaksiyonlara sebep olabilmektedir (Sutton, 2006; Koçoğlu, 2016). Hem ambalajı açılan hem de ambalajı açılmamış kozmetik ürünlerinden mikroorganizmaların izole edilmesi primer (birincil) ve sekonder (ikincil) kontaminasyon faktörleri ile ürünlerin kontamine olabildiğini göstermektedir. Birincil kontaminasyon etkenleri hammaddenin kirlenmesi, üretim sırasında ve paketleme kaynaklı iken ikincil kontaminasyon etkenleri ise yetersiz koruyucu kullanımı ve tüketici kaynaklıdır. İkincil kontaminasyon faktörlerinin tüketici sağlığı üzerine etkileri mikroorganizmalara (mikroorganizma sayısı,

mikroorganizma türleri ve salgılanan toksinler) ve kullanıcıya bağlı (ciltteki yaralar, ağız boşluğu, gözler, yenidoğan ve immünsüpresif) etmenlerdir. Tüketici kaynaklı kontaminasyonlar nazofarinks, ağız florası, saçlar, ellerin derisi ve belirli koşullar altında bağırsak florası kaynaklı olabilmektedir. Bunlar arasında Fekal Streptokoklar, Stafilokoklar, Enterobakter ve *Pseudomonas* bulunmaktadır (Halla ve ark., 2018). Koruyucuların konsantrasyonları etkili kullanım seviyelerinin altında kullanıldıklarında gram negatif bakteriler tarafından metabolize edilebilmektedir (Baird, 2004). Birincil kontaminasyon etkenleri sonucunda üründe meydana gelen değişimler tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Mikroorganizmaların neden olduğu bozulma etmenleri

Mikroorganizmalar	Ürünlerin bozulma nedeni
Gaz oluşumu	
* <i>Clostridium</i>	Karbondioksit, hidrojen
*Laktik asit bakterileri, Maya	Karbondioksit,
* <i>Enterobakter</i>	Karbondioksit, nitrojen, hidrojen
Oksijen tüketimi	
*Tüm Aerobik Mikroorganizmalar	Ambalajın deformasyonu
pH değişimi	
1.Fermentatif asit oluşumu	
* <i>Clostridium</i>	Butirik asit
*Laktik asit bakterileri	Laktik asit, Asetik asit
* <i>Enterobakter</i>	Formik asit, Asetik asit
*Maya	Asetik asit, Laktik asit
2.Protein yıkımı ile pH artışı	
* <i>Clostridium</i>	Amonyak
* <i>Pseudomonas</i>	
Renk değişimi	
*Sülfat oluşumu	Sülfürler
*Pigment oluşumu	
Viskozite değişimi	
*Balçık oluşumu	Viskozite artışı
*Polimerlerin bozulması	Viskozite azalması
Emülsiyonların ayrılması	
* Farklı Mikroorganizmalar	Emülsifiye edici maddelerin parçalanması
*Fermentatif Mikroorganizmalar	Alkol oluşumu
Koku oluşumu	
*Sülfat düşürücüler	Hidrojen sülfid
*Protein parçalayıcılar	Aminler, Hidrojen sülfür
*Fermentatif organizma	Asitler, Alkoller
Gözle görülebilir Mikroorganizma gelişimi	
*Küf oluşumu	Koloniler

(Scholtyssek, 2004)

İlk kez 1946 yılında Yeni Zelanda’da *Clostridium tetani* ile kontamine olan talk pudrasının kullanılması sonucunda kozmetik ürünlerin mikroorganizmalarla kontamine olabilme ihtimalleri ortaya çıkan bebek ölümleri ile fark edilmiştir (Tan Birteksöz ve Tüysüz, 2013). 1969 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu’nun [Food and Drug Administration (FDA)] New York’da yaptığı araştırma sonucunda kozmetik ürünler % 25 oranında kontamine olurken daha çok ürünlerde gram negatif bakteriler saptanmıştır (Curry ve ark., 2006). Mikrobiyal kontaminasyonun belirlenmesi için farklı perakende mağazalarında müşterinin kullanımına açık 15 farklı marka göz farı araştırılmış *Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Moraxella* spp. ve *Bacillus* spp. mikroorganizmaları izole edilmiştir (Dawson ve Reinhardt, 1981). Kullanılmamış ve kullanılmış kozmetik kremler ile yapılan bir çalışmada; *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* mikroorganizmaları ile kontaminasyon insidansının kullanılmış kozmetik kremlerde (sırasıyla % 54, % 38 ve % 8), kullanılmayan kremlere (sırasıyla % 38, % 25 ve % 0) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Behravan ve ark., 2005). Yapılan bir çalışmada 73 adet kozmetik ürünün 10’unda mikrobiyal kontaminasyon varlığı, 5 örnekte toplam aerobik bakteri sayılarının izin verilen limitin üstünde olduğu, izole edilen mikroorganizmaların ise *Candida* spp., *S.aureus* ve *E.coli* olduğu bildirilmiştir (Onurdağ ve ark., 2010).

Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada hastanede yatan 14 bebekteki hastalığın sebebinin kontamine olmuş şampuanlar olduğu saptanmıştır (Madani ve ark., 2011). Rujlar üzerine yapılan bir çalışmada 8 örnekte *Bacillus* spp. (% 28,6); 8 örnekte *Staphylococcus saprophyticus* (% 28,6); 6 örnekte *Micrococcus sederuarius* (% 21,4); 1 örnekte *Streptococcus* spp. (% 3,6); 2 örnekte *Staphylococcus aureus* (% 7,1); 3 örnekte *Staphylococcus epidermidis* (% 10,7) izole edilmiştir (Saeed ve Asif, 2011). Ülkemiz pazarında üretilip satılan 14 farklı kozmetik ürünlerde *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei* ve *Aspergillus niger* kaynaklı bozulma ve renk değişikliği gözlenmiştir (Tan Birteksöz ve ark., 2013). 40 adet kozmetik üründe (ruj, allık, rimel, göz farı, göz kalemi, pudra, göz makyaj temizleme ürünü ve roll-on olarak gruplandırılmış örneklerden) baskın mantar olarak *Penicillium* (% 57,9), *Aspergillus* (% 23,5), *Cladosporium* (% 10,3) ve

Alternaria (% 8,3) cinsleri tespit edilmiştir. En fazla mantar gözlenen ürün grupları far (76 koloni), ruj (50 koloni) ve pudra (49 koloni) olarak gözlenmiştir (Gümüşkaya, 2014).

4.3. Mikrobiyal Kontaminasyon Kaynakları

4.3.1. Su

Mikroorganizmaların gelişimi için su gereklidir, kozmetik ve ilaç bileşenlerinin önemli bir maddesidir. Aynı zamanda önemli bir kontaminasyon kaynağıdır (Orth, 1999; Warwick, 1993). Suyun mikrobiyal ekolojisi, birçok ürünün ve çeşitli yıkama ve soğutma işlemlerinin bir bileşeni olarak çoklu kullanımları nedeniyle endüstride büyük önem taşımaktadır. Son ürüne ve kritik kontrol noktalarına yönelik mikrobiyal kontaminasyon incelenirken hem ham su kalitesi hem de aldığı işlem ve dağıtım sistemi büyük önem taşımaktadır (Underwood, 2004). Aynı zamanda ürünün kirlenmesi, doğrudan işlem suyundan, dolaylı olarak da temizleme işlemlerinden veya zemin, lavabo ve drenajların ıslak alanlarından işleme ekipmanına çapraz bulaşmadan kaynaklabilmektedir (Payne, 2007). Bazı maddeler ile su aktivitesi azaltılabilmektedir. Bunlar; tuzlar, polioller (sorbitol, gliserol, etoksiglikol vb.), protein hidrolizatları, amino asitler, hidrokolloidler (ksantan zankı, guar zankı vs.), gliseril poliakrilat jeli, sodyum poliakrilat ve sodyum klorürdür. Berthele ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda formülasyona koruyucu kullanılmadan ve 0,8'lik su aktivitesi değeri ile kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik stabilitesi sağlanabilmektedir (Halla ve ark., 2018). Kontamine olan sularda saptanan mikroorganizmalar göz önüne alındığında çeşitli faktörler ile bulaşabileceği belirlenmiştir. Bu faktörler; toprak erozyonu, yoğun yağış ve çürüyen bitki maddesi ile *Bacillus subtilis*, *B.megaterium*, *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter cloacae*; kanalizasyon yoluyla *Proteus* spp., *Escherichia coli* ve diğer *Enterobacter*' ler, *Streptococcus faecalis* ve *Clostridium* spp; lavabolar ve drenajlar gibi ıslak alanlarda, özellikle durgun suyun biriktiği yerlerde *Pseudomonas* ve *Acinetobacter*; depolanmış endüstriyel su kaynaklarında % 98' i gram negatif bakteriler; ayrıca izole edilen diğer organizmalar ise *Micrococcus* spp., *Cytophaga* spp., maya, maya benzeri mantarlar ve aktinomikliklerdir (Underwood, 2004).

Kullanılacak suyun kalitesini iyileştirebilmek için; ısı, ultraviyole ışınlama, ozonlama, filtrasyon, sık sık deiyonize yatak rejenarasyonu, resirkülasyon ve dezenfeksiyon işlemlerinin yapılması gerekmektedir (Çevikbaş ve ark., 2015).

4.3.2. Hammadde

Hammaddeler sentetik, hayvansal, bitkisel ve mineral kaynaklarından elde edilip kozmetik ve ilaç endüstrisi tarafından kullanılan sulu veya susuz sistemler içindeki organik ve inorganik bileşikleri sağlamaktadır (Scholtyssek, 2004; Orth, 1999). Kökenlerine ve işlemlerine bağlı olarak hammaddeler önceden kontamine olabilir veya daha sonraki mikrobiyal kontaminasyona duyarlı olabilmektedir (Scholtyssek, 2004). Hammaddenin mikrobiyal florası haline gelen mikroorganizma türleri, mikroorganizmaların varlığına, enerji ve büyüme için bileşenleri kullanabilme yeteneğine ve koşulların uygunluğuna bağlıdır (Orth, 1999). Doğal kaynaktan elde edilen işlenmemiş hammaddelerden çeşitli mikroflora tespit edilmiştir. Jelatin, kurutulmuş tiroid ve pankreas gibi hayvansal kaynaklı ürünlerin hayvansal kaynaklı patojenlerle kontamine olabileceği, bitki kökenli hammaddelerde ise *Erwinia* spp., *Pseudomonas* spp., *Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp., streptokoklar, *Cladosporium* spp., *Alternaria* spp. ve *Fusarium* spp. gibi mikroorganizmaların gözlenebileceği, arıtılmamış atıksuyun gübre olarak kullanılması sonucunda *Salmonella* spp. gibi hayvansal kaynaklı patojenlere rastlanabileceği bildirilmiştir (Underwood, 2004). Hayvansal ve bitkisel kaynaklı hammaddelerin koliformlar tarafından kontamine olduğu gözlenmektedir (Halla ve ark., 2018). Susuz toz veya granül olarak tedarik edilen doğal hammaddelerde mikroorganizmalar, virüsler, prionlar veya mikrobiyal toksinler gözlenebilmektedir. İşlenmiş veya sulu preparatlar olarak tedarik edilen doğal hammaddeler mikrobiyal kontaminasyona karşı hassastır. Bu hammaddeler çözeltiler, dispersiyonlar ve emülsiyonlar üretmek için kullanıldığında gereken koşullarda kontaminasyona karşı korunmazlar ise *Enterobacter* spp., *E.coli*, *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp. gibi gram negatif mikroorganizmaların büyümesini sağlayabilmektedir. Sentetik hammaddelerde mikrobiyal kontaminasyon gözlenmemektedir. Sentetik kökenli susuz hammaddelerde genellikle mikrobiyal kontaminasyon nadiren gözlenmektedir. Benzer şekilde, susuz sentetik yağlar, mumlar

ve yağların yanı sıra emülgatörler, konsantre yüzey aktif cisimleri ve yüzey aktif ajanların, mikroorganizmaların büyümesini desteklemesi muhtemel değildir. Kozmetik hammaddeler ve hammadde karışımların, taşınması, depolanması ve üretimde kullanımı sırasında mikrobiyal kontaminasyona karşı koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir (Scholtyssek, 2004).

4.3.3. Ambalaj

Ambalaj malzemelerinin mikroflorası hem bileşimine hem de depolama koşullarına bağlıdır. Cam kaplar genellikle tozlu koşullarda saklanması ve karton kutularda taşınması sonucunda *Penicillium* spp., *Aspergillus* spp. ve *Bacillus* gibi mikroorganizmalar içerebilmektedir. Şişirme veya enjeksiyonla kalıplanmış plastik şişelerde mikrobiyal aktivite riski düşüktür. Karton ve mukavva gibi ambalajlar herhangi bir işleme tabi tutulmadan kullanıldıklarında *Cladosporium* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Bacillus* spp. ve *Micrococcus* spp. gibi mikroorganizmaları içerebilecekleri bildirilmiştir. Selüloz asetat, polietilen, polipropilen, polivinilklorür, metal folyolar ve laminatlar gibi pürüzsüz, su geçirmez, yarıklardan veya boşluklardan arındırılmış yüzey içeren ambalaj malzemelerinin kontaminasyon riski düşüktür (Underwood, 2004). Polietilen gibi plastikler, akışkan ve yarı akışkan içeriklerinden kuaterner bileşikler, paraben esterini, sorbik asidi, benzoik asidi emerek koruyucuların etkinliklerinde azalmaya neden olabilmektedirler (Scholtyssek, 2004).

4.3.4. Personel

Mikroorganizmalar, üretim personellerinden üretilen ürüne bulaşabilmektedir. *Acinetobacter* spp. ve *Alcaligenes* spp. gibi gram negatif çomaklar nemli bölgelerde; derinin yağ ve mumlu kısımlarında lipofilik maya; kafa derisinde *Pityrosporum ovale*; tüysüz ciltte *P. orbiculare*; kulak salgılarında saprofit bakteriler; anal bölgede fekal mikroorganizmalar gözlenmektedir. Aynı zamanda mikrokok, enterokok, hemolitik ve hemolitik olmayan streptokok, *Clostridium* spp., *Bacillus* spp. ve gram-negatif bağırsak bakterileri, *Epidermophyton* spp., *Microsporon* spp., *Trichophyton* spp., *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, enterokok, koliform, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Sarcina* spp. ve difteroidler gibi

mikroorganizmalar üretim personellerinden izole edilebilmektedir. Doğal cilt florası mikroorganizması olan *Staphylococcus aureus* açık yaralardan sık izole edilmektedir ve istenmeyen patojen mikroorganizmadır (Underwood, 2004). Personel iş kıyafetlerini üretim alanının dışında asla giymemeli ve gerektiği kadar sık değiştirmelidir. Üretim tesisinde mikrobiyal kontaminasyonu kontrol edebilmek için çalışan personellere kişisel hijyen eğitimlerinin verilmesi gerekmektedir (Mulhall ve ark., 2006).

4.3.5. Üretim tesisi ve donanımı

Çevresel yüzeyler (duvarlar, tavanlar, zeminler ve pencereler), toz ve döküntülerin birikmesini sınırlayacak, sanitasyonu ve temizliği kolaylaştıracak şekilde tasarlanmalıdır (Mulhall ve ark., 2006). Mikrobiyal büyümeyi azaltmak için tüm duvarlar, tavanlar, zemin, düzgün, geçirimsiz ve yıkanabilir olmalıdır. Bu gereksinimin sağlanabilmesi için ise lamine plastik ile kaplanmalıdır. Toz birikmesini önlemek için, tüm çıkıntılar, kapılar ve pencereler duvarlarla aynı hizada olmalıdır ve pozitif hava basıncının bulunduğu bölgeler dışında mikroorganizmaların girişini azaltmak için kapılar tam oturmalıdır. Aynı zamanda üretim alanlarındaki tüm pencereler yalnızca ışığın girmesine izin vermeli ve havalandırma için kullanılmamalıdır. Nem oranının yüksek olduğu bölgelerde ise tuğla veya fayans kullanılmalıdır. Duvar ve tavan kaplamalarının genellikle *Cladosporium* spp., *Aspergillus* spp., özellikle *A.niger* ve *A.flavus*, *Penicillium* spp. ve *Aureobasidium* (*Pullaria*) spp. gibi türler ile kontamine olduğu tespit edilmiştir (Underwood, 2004).

4.3.6. Ekipmanlar

Ürünü üretmek ve paketlemek için kullanılan her ekipman parçası, mikrobiyal büyümenin desteklenebileceği kendine özgü bir alana sahip olabilir bu nedenle mikrobiyal kontaminasyon riski yüksek olan bölgelerin düzenli mikrobiyolojik testler ile kontrol edilmesi gerekmektedir (Underwood, 2004). Bu nedenle mikrobiyal büyümeyi kontrol etmeye yardımcı olabilmek için kolayca sökülebilmelidir. Ekipmanların, üretimden önce (cihazlar, üretim tankları ve boruların) biyositler ile

sanitasyonu sağlanmalı ve bir önceki üretimden ürünlere çapraz bulaşmanın önlenmesi için ise uygun temizlik sürecinin uygulanması gereklidir (Çevikbaş ve ark., 2015; Mulhall ve ark., 2006). Ekipmanlardan, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus* spp. en çok izole edilen bakterilerdir (Çevikbaş ve ark., 2015).

4.3.7. Hava

Hava, kullanılabilir formda gerekli miktarda nem ve besin içermediğinden, mikroorganizmaların büyümesi ve çoğalması için doğal bir ortam değildir. Yaygın olarak havadan izole edilen mikroorganizmalar spor oluşturan bakteri *Bacillus* spp. ve *Clostridium* spp., spor yapmayan bakteri *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. ve *Corynebacterium* spp., küfler *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., *Aspergillus* spp. ve *Mucor* spp., ayrıca maya *Rhodotorula* spp.'dir (Underwood, 2004).

Mikroorganizmalar öksürme ve hapşırma takiben toz, deri, giysi parçacıkları, nem ve balgam damlacıkları üzerinde havaya taşınmaktadır. Çalışan makine ve aktif personel içeren bir üretim alanının, hareketsiz havaya sahip olan üretim alanına göre daha fazla mikroorganizma içerdiği tespit edilmiştir. Havadaki mikroorganizma sayısı filtrasyonla, kimyasal dezenfeksiyon ve ultraviyole (UV) ışığı ile azaltılabilmektedir (Underwood, 2004).

4.3.8. Kullanım sırasında kontaminasyon

Bitmiş ürünler, tüketici kullanımı sırasında kontamine olabilmektedir. Şampuanlara su ilavesi yapıp kullanılması sonucunda şampuanlardan *Pseudomonas*, *Aerobacter* ve mayalar izole edilmiştir. Krem ve losyon gibi ürünlere tüketicinin parmakları ile müdahale etmesi sonucunda mikroorganizmalar ile kontamine olabileceği belirlenmiştir (Çevikbaş ve ark., 2015). Maskara, göz farı, şampuan, yüz pudrası ve yüz losyonlarını (fondötenler ve nemlendiriciler) gibi ürünler banyoda tutulduğunda, ısıya ve neme maruz kalması sonucunda mikrobiyal büyüme meydana gelebilir (Sutton, 2006). Kullanmadan önce, kullanım ve kullanım sonrası 91 kozmetik numunesinde mikrobiyal kontaminasyon varlığı incelenmiş ve numunelerin hiçbirinin kullanımdan önce kontamine olmadığı ancak kullanım sırasında 6 numunede

Staphylococcus spp. ile kontaminasyon tespit edildiği ve kullanımdan sonra ise numunelerin hepsinde kontaminasyon saptandığı bildirilmiştir (Elmorsy ve Hafez, 2016).

4.4. Kozmetik Ürünlerde Saptanan Mikrobiyal Flora

Kozmetik ürünler mikrobiyal kontaminasyon riski taşımaktadır. Kozmetik ürünlerin yapısına göre seçilen koruyucu modelleri doğru uygulanmadığında su fazı fazla olan kozmetik ürünlerde mantar ve bakterilerin üremesine uygunken toz kozmetik ürünler (göz farları, pudralar ve diğerleri) ise zamanla tüketici kaynaklı kontaminasyona maruz kalabilmektedir. Sıcak ve nemli ortamda bulunan rimel, şampuanlar, göz farları, yüz pudraları, yüz losyonları gibi kozmetik ürün gruplarında mikrobiyal kontaminasyon gözlenebilmektedir. Pudra formundaki ürünlerde küfler, şampuanlarda *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonadaceae* sınıfları, tıraş kremlerinde *Staphylococcus*, rujlarda kullanım sırasında solunum yoluyla nemlenmesi nedeni ile küf oluşumu, diş macunları ve ağız sularında *P.aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida* türlerine, göz ve dudak kalemlerinde küf ve gram negatif bakteriler daha çok gözlenmektedir. Krem ve losyonların formülasyonunda yer alan gliserin *Klebsiella* türleri tarafından metabolize edilebilmektedir. *Klebsiella*'nın bebek losyonlarında varlığı konjunktiviteye, el kremlerinde varlığı ise septisemiye neden olduğu tespit edilmiştir (Sivri, 2005).

Kontamine kozmetik ürünlerden izole edilen mikroorganizmalar tablo 3' de ve mikroorganizmaların ortaya çıkardığı enfeksiyonlar ise tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 3. Kontamine kozmetik ürünlerden izole edilen mikroorganizmalar

Gram negatif nonfermantatif bakteriler	Gram negatif fermentatif bakteriler	Gram pozitif bakteriler	Mayalar	Küfler
<i>Acinetobacter</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Bacillus</i>	<i>Candida</i>	<i>Absidia</i>
<i>Alcaligenes</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>S.aureus</i>	<i>Saccharomyces</i>	<i>Alternaria</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>E.agglomerans</i>	<i>S.epidermis</i>	<i>Torula</i>	<i>Aspergillus</i>
<i>P.putida</i>	<i>E.aerogenes</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Zygosaccharomyces</i>	<i>Citromyces</i>
<i>P.fluorescens</i>	<i>E.gergoviae</i>	<i>Micrococcus</i>		<i>Hormodendrum</i>
<i>P.paucimobilis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Sarcina</i>		<i>Mucor</i>
<i>P.aeruginosa</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>Streptococcus</i>		<i>Geotrichum</i>
<i>S.maltophilia</i>	<i>Proteus</i>	<i>Propionibacterium</i>		<i>Verticillium</i>
	<i>Serratia liquefaciens</i>			<i>Penicillium</i>
	<i>S.marescens</i>			<i>Phoma</i>
	<i>S.odorifera</i>			<i>Auerobasidium</i>
	<i>S.rubidae</i>			<i>Rhizopus</i>
				<i>Thamnidium</i>
				<i>Trichothecium</i>
				<i>Paecilomyces</i>

(Koçoğlu, 2016)

Tablo 4. Kozmetik ürünlerde saptanan mikroorganizmaların ortaya çıkardığı infeksiyonlar

Mikroorganizmalar	İnfeksiyonlar
Gram-pozitif bakteriler	
<i>Staphylococcus aureus</i>	İltihap, sepsis, toksik şok sendromu
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Sepsis
<i>Clostridium tetani</i>	Tetanoz
<i>Clostridium perfringens</i>	Gazlı gangren
Gram-negatif bakteriler	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sepsis, otit, konjunktivit
<i>Klebsiella</i> spp.	Konjunktivit
<i>Enterobacter</i>	Enterit
Mantarlar	
<i>Candida albicans</i>	Dermatit
<i>Candida parapsilosis</i>	Konjunktivit
<i>Aspergillus</i> spp.	Allerji
<i>Fusarium</i> spp.	Allerji, konjunktivit

(Sivri, 2005)

4.5. Kozmetik Ürünlerde Mikroorganizma Limitleri

Kozmetik ürünler steril olmak zorunda değildir fakat üründe patojen mikroorganizmalar olmamalıdır ayrıca üründe bulunmasına izin verilen total aerobik mezofilik bakteriler ve total küf-maya sayıları yönetmeliklerle sınırlandırılmıştır. Cilt bölgelerindeki farklılıklar nedeni ile hassasiyet farklı olabileceğinden kullanıldığı bölgeye bağlı olarak izin verilen limitler farklılık göstermektedir. Kozmetik ürünleri kategorilere ayırarak belirlenmiş olan mikrobiyal limitler dünyada Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (CTFA), Food and Drug Administration (FDA), Avrupa Birliği kuruluşları, The International Pharmaceutical Federation (FIP) gibi kuruluşlar ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanmıştır. Tablo 5'te verilmiştir (Çevikbaş ve ark., 2015; Tüysüz, 2010).

Tablo 5. Kozmetik ürünlerde izin verilen mikroorganizma limitleri

Kategori	İzin verilen Mikroorganizma Sayısı Gram (g) veya Mililitre (mL)
Kategori 1 3 yaş altı çocuklara yönelik ürünler, göz bölgesine uygulanan ürünler, mukoz membranlara uygulanan ürünler	Kategori 1 Toplam canlı Aerobik Mezofilik mikroorganizma sayısı 10^2 cfu/g/mL den fazla olmamalıdır.
Sağlık Bakanlığı “Kozmetik Yönetmeliği”	Kategori 2 Diğer ürünler
	Kategori 2 Toplam canlı Aerobik Mezofilik mikroorganizma sayısı 10^3 cfu/g/mL'den fazla olmamalıdır.
	Kategori 1 ve Kategori 2 de; <i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Escherichia coli</i> bulunmamalıdır.

Tablo 5. Kozmetik ürünlerde izin verilen mikroorganizma limitleri (devam)

FDA Standartları	Göz çevresine uygulanan ürünler	Total Aerobik Mezofilik bakteri ve küf-maya sayısı 5×10^2 kob/g/mL
	Diğer ürünler	Total Aerobik Mezofilik canlı mikroorganizma sayısı 1×10^3 kob/g/mL Her iki ürün grubunda da <i>P.aeruginosa</i> ve türleri, <i>S.aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ve <i>E.coli</i> bulunmamalıdır.
CTFA Standartları	Bebek ürünleri ve Göz çevresi ürünleri	Total Aerobik Mezofilik bakteri ve küf-maya sayısı 5×10^2 kob/g/mL
	Oral ürünler ve Diğer ürünler	Total Aerobik Mezofilik bakteri ve küf-maya sayısı 1×10^3 kob/g/mL Her iki ürün grubunda da patojen mikroorganizma bulunmamalıdır.

(T.C. Resmi Gazete, 23 Mayıs 2005, sayı: 25823; Çevikbaş ve ark.,2015)

4.6. Kozmetik Ürünlerde Mikrobiyal Kontaminasyonun Önlenmesi

Kozmetik ürünler steril olmak zorunda değildir fakat mikrobiyal kontaminasyon kaynaklı bozulmalara karşı korunmaları gerekmektedir (Sutton, 2006; Eldesoukey ve ark., 2016; Michalek ve ark., 2019). Kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik açıdan uygunluğu hem tüketici sağlığı yönünden hem de preparatın stabilitesi ve kalitesi yönünden önem arz etmektedir (Çevikbaş ve ark., 2015). Çünkü kozmetik ürünlerde meydana gelen kontaminasyonlar üretici olan firmalar için imaj ve önemli ölçüde maddi hasar kaybına neden olmaktadır. Aynı zamanda kontamine olan kozmetik ürünler tüketiciler için tehlikeli ürünlere dönüşebilmektedir (Scholtyssek, 2004). Sağlıklı dokuya uygulanan kontamine kozmetik ürünler bütünlüğü bozulmamış deri üzerinde ya çok az zarar meydana getirebilir ya da getirmeyebilir. Kontamine kozmetik ürünlere bağlı enfeksiyonun ortaya çıkışı ürünü kullanan tüketicilerin direncine bağlıdır (Çevikbaş ve ark., 2015). Bağışıklık yetersizliği olanlar, üç yaşın altındaki çocuklar, yaşlılar, diabet hastası, cerrahi müdahaleye uğramış kişiler ve inflamatuvar dermatozlu (atopik dermatit, mekanik travma ve yanıklar gibi) kişiler özellikle risk altındaki gruplardır. Bu gibi durumlarda kontamine kozmetik ürünlerin kullanımını nedeniyle enfeksiyon riskinde anlamlı bir artış olmaktadır. Örneğin; hastane

personelinin kullandığı sıvı sabun ve el kremlerinde *Klebsiella* ve *Pseudomonas* türleri saptanmış ve *Klebsiella* ile kontamine olan el kremi kullanan immun yetmezliği olan hastalarda ise *Klebsiella* septisemisi ve *Pseudomonas aeruginosa*' ya bağlı kornea ülseri gözleendiği bildirilmiştir (Çevikbaş ve ark., 2015; Michalek ve ark., 2019). Çeşitli kontamine kozmetik ürünler incelendiğinde, üretici firmalarının iyi imalat uygulamaları kurallarını doğru uygulamaması, üretim sonrasında kontaminasyon, uygun olmayan koruyucu seçimi veya piyasada ki satıcıların depolama sürelerini uzatması gibi etkenlerin etkin rol oynadığı gözlenmektedir (Koçoğlu, 2016). Kozmetik endüstrisinde mikrobiyal kontaminasyondan gelebilecek olan ekonomik zararların önüne geçebilmek için koruyucu seçimlerine ek olarak İyi İmalat Uygulamaları (GMP) kuralları uygulanmaktadır (Çarıkçı Yavaşal ve ark., 2008). Kozmetik ürünlerde meydana gelen mikrobiyolojik kontaminasyon sağlık açısından risk oluşturduğu için mikroorganizma sayılarının otoritelerce belirlenen sınırın altına indirilmesi gerekmektedir (Sivri, 2005). Bu nedenle, istenilen iyi üretim şartlarının sağlanabilmesi için Dünya Sağlık Örgütü [World Health Organization (WHO)] tarafından kozmetik, gıda ve ilaç üretici firmalarının uygulayabilmesi için İyi İmalat Uygulamaları [Good Manufacturing Practices (GMP)] kuralları bildirilmiştir. Ülkemizde ise bu kurallar Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (TİTCK) tarafından Kozmetik İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu ile yayınlanmıştır (Tüysüz, 2010).

4.7. Kozmetik Ürünlerde Koruyucu Kullanımı

Mikroorganizmaların büyümesini yok etmek veya engellemek amacıyla ilaç, gıda ve kozmetik ürünlere koruyucu maddeler kullanılmaktadır (Sasseville, 2004; Gorman ve Scott, 2004). Koruyucu maddelerin kullanımı üretim sürecinde, ürünlerin raf ömrü sırasında ve açıldıktan sonraki süre boyunca mikrobiyal bozulmanın önlenip, tüketicileri de bitmiş üründe oluşabilecek olası bir enfeksiyondan korumak amacı ile kullanılmaktadır (Wang ve ark., 2012; Miralles ve ark., 2018; Smith ve Alexander, 2005). Koruyucuların düşük konsantrasyonlarda kullanılması nedeniyle gözlenen antimikrobiyal etki seviyeleri dezenfektanlar veya antiseptiklerden daha düşüktür (Gorman ve Scott, 2004). Bu nedenle bitmiş ürünün yapısını dikkate alarak uygun koruyucu modelleri seçilip, koruyucunun etkili olduğu optimum şartlara dikkat

edilmesi gerekmektedir (Koçoğlu, 2016). Kozmetik ürünlerde kullanılması hedeflenen ideal koruyucunun sahip olması gereken özellikler belirlenmiştir. Bu özellikler;

- ✓ Geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip olmalı ve tüm mikroorganizmaların adaptasyonunu önlemek için hızlı bir şekilde etkisiz hale getirmelidir (Orth, 2007).
- ✓ Düşük konsantrasyonlarda etkili olması gerekmektedir (Tüysüz, 2010).
- ✓ Üretim maliyetini düşürmek ve tercih edilen formülün tahriş etkisini veya toksisitesini azaltabilmek amacıyla tek bir koruyucu tercih edilmelidir (Orth, 2007).
- ✓ Tercih edilen koruyucular, ürünle uyumlu pH aralığında (değişen pH ve sıcaklık) kararlılığını ve etkinliğini koruyabilmelidir. Ayrıca, ürünün raf ömrü boyunca koruyucunun etkinliğini kaybetmemesi için kimyasal olarak kararlı olması gerekmektedir (Orth, 2007).
- ✓ Koruyucu madde kaybı olmaması için formülasyon içerisinde yer alan bileşenlerle ve aynı zamanda ambalaj malzemeleriyle uyumlu olmalıdır (Orth, 2007).
- ✓ Ürünün fiziksel özelliklerini (renk, berraklık, koku, tat, viskozite ve yapısı) ve ürünün bileşenleri ile formülasyonu değiştirebilecek (görünüşünü, yapısını, aromasını ve performansını değiştirebilecek) herhangi bir etkileşime girmemelidir (Orth, 2007).
- ✓ Tüketici için toksik, iritan ve aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermemelidir (Orth, 2007).
- ✓ Biyolojik reaksiyonlar su fazı veya su/yağ fazının ara yüzünde gerçekleşmesi sebebiyle koruyucunun etkin konsantrasyonunu elde edebilmek için uygun su/yağ fazı dağılım katsayısına sahip olması ve ürünün korunabilmesini sağlamak için su fazında yeterli koruyucu madde bulundurulması gerekmektedir (Orth, 2007).
- ✓ Koruyucu sistemin, mikroorganizmaların ürüne adapte olmasını sağlayan genetik veya biyokimyasal modifikasyonları (enzim indüksiyonu, metabolik yolların modifikasyonu, hidroperoksidazlar ve oksijenazların aracılık ettiği detoksi reaksiyonu) önleyecek kadar hızlı bir şekilde etkili olmaması

durumunda mikroorganizmaların üründeki koruyucuya direnç geliştirebileceği belirlenmiştir (Orth, 2007).

- ✓ Koruyucular yasa ve yönetmeliklere uygun olmalı ve koruyucu kimyasal madde üreticileri tescil edilmelidir (Orth, 2007).
- ✓ Uygun olan ürün gruplarında yasa ve yönetmeliklerle izi verilen konsantrasyonlarda kullanılmalıdır (Orth, 2007).

Mikroorganizmalar donma, kurutma, hidrojen peroksit, asidik pH ve dezenfektanlar gibi çeşitli fiziksel veya kimyasal koşullara maruz bırakıldığında metabolik olarak zarar görebilmektedir veya stres altında kalabilmektedir. Stresli mikroorganizmalar, koruyucu sistemlerde bulunan fizikokimyasal koşullar tarafından yaratılan ikincil streslere genellikle zararsız mikroorganizmalardan daha hassastır. Formülasyonun koruyucu etkisi hem spesifik koruyucu kimyasallar ile hem de bitmiş ürünün fizikokimyasal yapısı (renk, koku, sıcaklık, dansite, viskozite, pH vb. unsurların yer aldığı) ile sağlanmaktadır (Orth, 2007). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre koruyucu maddeler mikroorganizmaların yapısal formlarına etki etmektedir. Koruyucular mikroorganizmaların hücre duvarına, sitoplazmik zarına [zar potansiyeline, zarın geçirgenliğini etkileyerek ve zardaki enzimlere (elektron transport sistemi, adenosin trifosfat ve tiyol gruplarını içeren enzimler)] ve sitoplazmasına (koagülasyona, ribozomlara, nükleik asitlere, tiyol ve amino grupları ile etkileşime girerek) etki etmektedir. (Denyer ve Russell, 2004). Bronopol, formaldehit, formaldehit salanlar ve glutraldehit gibi koruyucular tiyol grubu içeren enzimler ile etkileşime girerek etki göstermektedir. Aynı zamanda formaldehit, formaldehit salanlar ve glutraldehitler bakteri hücre duvarı ve amino grupları ile etkileşime giren koruyuculardır. Genel koagülasyona ise klorheksidin ve glutraldehit gibi koruyucular etki etmektedir. Sorbik asit, alkoller, kuaterner amonyum bileşikleri, klorheksidin, paraben gibi koruyucular sitoplazmik zarın geçirgenliğini etkileyerek etki göstermektedir ve nükleik asitlerle (DNA ve RNA) etkileşime giren koruyucu ise parabendir (Baird ve Denyer, 2007). Koruyucu kimyasallar üründen bağımsız hareket etmemektedir. Ürün formülasyonu içerisinde bulunan bazı kimyasallar koruyucunun koruma sistemine katkı sağlayabilmektedir. Bunlar tablo 6' da gösterilmiştir (Orth, 2007).

Tablo 6. Koruyucu mekanizmasına katkıda bulunabilecek formül bileşenleri

-
- ✓ Koruyucular, Antibiyotikler
 - ✓ Asitler, Alkaliler
 - ✓ Alkoller (örneğin: etil, izopropil, benzil)
 - ✓ Katyonik Yüzey Aktif Maddeler (örneğin: setil piridinyum klorür)
 - ✓ Anyonik Yüzey Aktif Maddeler (örneğin: sabun, sodyum lauril sülfat)
 - ✓ Esterler (örneğin: gliseril monolorat, sukroz heksadekanoat)
 - ✓ Nemlendiriciler (örneğin: gliserol, propilen glikol, butilen glikol, sorbitol)
 - ✓ Sulu Çözeltiler (örneğin: şekerler, dekstrinler, tuzlar)
 - ✓ Fenolik Antioksidanlar (örneğin: *t*-butil hidroksitoluen [BHT])
 - ✓ Bitkiler (örneğin: çay ağacı yağı)
 - ✓ Şelatlama Ajanları (örneğin: sitrik asit, tetrasodyum EDTA)
 - ✓ Glikoller (örneğin: propilen glikol, bütilen glikol)
 - ✓ Renkler, Kokular
-

(Orth, 2007)

Fiziksel ve kimyasal özellikleri ve antimikrobiyal etkileri dahil olmak üzere farklı koruyucu sınıfları tartışılmaktadır. Su aktivitesi, pH, koruyucu çözünürlüğü, antimikrobiyal aktivite spektrumu, koruyucuların içerik maddelerle etkileşimi, paketlenme ve koruyucu etkinlik testinin yanısıra koruyucu çapraz direnci, endokrin sistem ile etkileşimi ve kanser ile arasındaki bağlantı faktörleri, ürün formülasyonu için koruyucuların seçiminde ve test edilmesinde göz önüne alınmalıdır (Orth ve ark., 2006).

Tek bir koruyucu ile beklenen düzeyde koruma sağlanamadığında, iki veya daha fazla koruyucu kombinasyonu gerekebilmektedir. Kullanılan kombinasyonun antimikrobiyal aktivitesi, tek bir koruyucu aktivitesinin toplamından büyükse, kombinasyonun sinerjik olduğu söylenebilmektedir. Koruyucuların tek başlarına kullanımlarının yerine birbirleri ile kombinasyon halinde kullanılması ile geniş bir etki spektrumu sağlanarak koruyucuların tek başlarına kullanıldıkları konsantrasyonlarına göre daha düşük konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Böylece koruyucunun etkinliği artacak ve istenmeyen yan etkiler azalacaktır. (Doorne, 2007; Koçoğlu, 2016).

Mikroorganizmalar koruyuculara karşı direnç geliştirebilmektedir. Mikroorganizmaların koruyuculara karşı üç ana hücre bazlı direnç stratejisi vardır.

Bunlar; hedef bölgenin inhibitör ile etkileşime giremeyecek şekilde değiştirilmesi, aktif bölgede inhibitör konsantrasyonlarının azaltılması, inhibitörün enzimatik veya kovalent inaktivasyonudur. Biyofilm oluşumu direnç mekanizmasıdır. İzotiyazolonlara direnç geliştiren mikroorganizma içeren ürünlerden izole edilen gram negatif bakteriler de porinlerin eksik olduğu gözlenmiştir. Bu bakteriler formaldehit salan biyositlere karşı çapraz direnç göstermektedir. Bakteriler, formaldehit' i substrat olarak kullanan bir enzim olan formaldehit dehidrojenaz'ı geliştirmişlerdir. Bu enzimin aşırı ekspresyonu hem çeşitli bakterilerde direnç ile sonuçlanır hem de formaldehit salan koruyucular ile çapraz direnç göstermektedir (Chapman, 2006). Ayrıca, mikroorganizmaların koruyucu madde tarafından etkisiz hale getirilmesi, koruyucu sisteme herhangi bir adaptasyon veya direnci engellemek için yeterince hızlı olmalıdır. Bu nedenle, her bir formül için ideal koruyucu sistem, olası aktif olmayan bileşenler veya diğer bileşenlerin güçlendirme kapasitesi göz önüne alınarak seçilmelidir. Bunların arasında, etilendiaminetetra-asetik asidin (EDTA), birçok başka kimyasal koruyucu ile sinerji içinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu güçlendirme gram negatif bakterilerin hücre zarının geçirgenliği ile sağlanır. EDTA bir kenetleme maddesidir ve stabilitenin kalsiyum ve magnezyum iyonuna bağlı olduğu dış lipit tabakasını bozmaktadır. Bu şekilde diğer antimikrobiyal kimyasalların bakteri hücrelerine nüfuzunu arttırmaktadır. Genel olarak, sıvı ve emülsiyon bazlı kozmetik ürünler, mikroorganizmaların gelişimine en duyarlı olanlardır. Talk gibi toz halindeki ürünler de kirlenmeye karşı hassastır ve korunmaları gerekmektedir (Siquet ve Devleeschouwer, 2001).

Ürün özelliklerine ve formülasyonuna göre istenilen koruyucu modelleri belirlendikten sonra, ürünlerin üretim sırasında, raf ömrü boyunca ve kullanım süresince korunması için gereken koruyucu madde konsantrasyonu tarama-zorlama (Challenge test) testi ile belirlenip, bu testte seçilecek olan mikroorganizmaların ise üretim süresince ve tüketici kullanımı boyunca kozmetik ürünlere bulaşma olasılığı yüksek olan mikroorganizmalar olması gerekmektedir (Orth, 2007; Sutton, 2006).

Kozmetik ürünlerde kullanılan koruyucular, koruyucuların izin verilen maksimum konsantrasyonları, kullanımlarının sınırlandırıldığı ürünler ve kullanılmasına izin verilmeyen kimyasal maddeleri içeren usul ve esaslar, ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 24/3/2005 tarihli ve 5324 sayılı Kozmetik Kanununun 7 nci maddesine

dayanılarak; Avrupa Birliği Kozmetik Mevzuatının 76/768/EEC sayılı Konsey Direktifi ile 96/335/EC sayılı Komisyon Kararına paralel olarak Kozmetik Yönetmeliği hazırlanmıştır (T.C. Resmi Gazete, 23 Mayıs 2005, sayı: 25823).

4.8. Koruyucu Aktivitesini Etkileyen Faktörler

4.8.1. Koruyucunun konsantrasyonu

Koruyucu sistemin aktivitesi, konsantrasyondaki değişikliklerden büyük ölçüde etkilenmektedir (Denyer, 2007). Koruyucu aktivitesi konsantrasyonla doğru orantılı olarak artmaktadır (Çevikbaş ve ark., 2015). Konsantrasyondaki değişikliklerin etkisi koruyucunun tipine göre değişmektedir. Örneğin, fenol konsantrasyonunun yarıya indirilmesi, öldürme aktivitesinde 64 kat azalma sağlarken, klorheksidin için benzer bir seyreltme, aktiviteyi sadece dört kat azaltmaktadır (Baird, 2004).

4.8.2. pH

Mikroorganizmanın kozmetik ürünlerde büyümesi için optimum pH 5 ila 8 arasındadır. Bu aralığın dışındaki pH aralıklarında mikrobiyal büyüme oranı azalmaktadır. Katyonik saç kremlerinin asidik pH'ı (yaklaşık olarak pH 4) antimikrobiyal etki sağlamaktadır. Asidik pH'a sahip diğer formülasyonlar, ter önleyiciler içinde salisilik asit ve alüminyum bileşikleri içeren ürünler (pH 3,5 ila 4,5 arasında değişir) mikroorganizmaların büyümesini inhibe edebilmektedir (Halla ve ark., 2018). Kozmetik ürünlerde kullanılması amaçlanan koruyucuların çalışabileceği optimum pH aralığı vardır. Kozmetik formülasyonlarının belirlenmiş olan pH aralıklarında olması sağlanmalıdır. pH ile koruyucunun antimikrobiyal ve kimyasal stabilitesinde değişiklik gözlenebilmektedir (Çevikbaş ve ark., 2015). Örneğin: benzoik ve sorbik asitler pH 5' in üzerinde sınırlı koruyucu aktiviteye sahipken, 4 (p)-hidroksibenzoat esterleri nötr pH seviyelerinde koruyucu bir etkiye sahiptir (Baird, 2004).

4.8.3. Sıcaklık

Koruyucu ajanların aktivitesi genellikle sıcaklık artışı ile artmaktadır (Denyer, 2007). Örneğin: *Escherichia coli* için sıcaklığın 30°C' den 20°C' ye düşmesi öldürme oranını azaltmaktadır. Bu oran fenol varlığında 5 kat ve etanol durumunda ise 45 kat olduğu belirlenmiştir (Baird, 2004). Koruyucu maddelerin sıcaklık artışına karşı dayanıklı olması gerekmektedir.

4.8.4. Işık

Kozmetik ürünlerin formülasyonlarında kullanılan bazı organik ve inorganik koruyucular güneş ışığına karşı hassasiyet göstermektedir. Bu nedenle ürünlerde kullanılan ambalaj malzemesinin ultraviyole ışığını geçirmemesi gerekmektedir (Çevikbaş ve ark., 2015).

4.8.5. Çözünürlük özelliği

Koruyucuların etkili olabilmesi için ürün içinde çözünmesi ve formülasyonun fazlarında uygun konsantrasyonlarda bulunması gerekmektedir. Formülasyonun fazları arasında koruyucunun çözünürlüğünün azalmaması ve formülasyonun fazına koruyucu madde eklendiğinde çökelti oluşturmaması tercih edilmektedir (Greenwood ve Harman, 2007).

4.8.6. Yüzey aktif maddeler

Kozmetik ürün formülasyonunda yüzey aktif maddeler düşük konsantrasyonda kullanıldıklarında koruyucunun antimikrobiyal aktivitesinde artış meydana gelirken, yüksek konsantrasyon kullanılması ile antimikrobiyal aktivite de düşüş gözlenmektedir (Koçoğlu, 2016).

4.8.7. Mikroorganizmalar

Koruyucu maddeler mikroorganizmalara karşı mikrobisidal özellik göstermektedir. Birçok koruyucunun oda sıcaklığında sporisidal aktivitesi sınırlıdır ancak organizmanın vejetatif formuna karşı iyi aktivite göstermesi gereklidir. Aynı zamanda koruyucu sistemin kapasitesi oluşabilecek birden fazla kontaminasyon etkenlerine karşı yani beklenen mikrobiyal zorluk seviyelerine dayanabilmesi beklenmektedir (Denyer, 2007).

4.8.8. Ambalaj malzemeleri

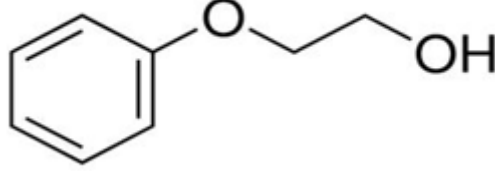
Koruyucunun ambalaj malzemesi ile etkileşimi meydana gelirse yani koruyucu absorblanırsa antimikrobiyal etkinlik önemli ölçüde azalacaktır (Çevikbaş ve ark., 2015; Baird, 2004). Örneğin: koruyuculardan benzoik asit, sorbik asit ve parabenlerin plastik kaplarda absorbe olduğu belirlenmiştir (Çevikbaş ve ark., 2015). Kuaterner amonyum bileşikleri plastik ve cam kapların yüzeylerine adsorpsiyonlanarak etkinliği önemli ölçüde azalmaktadır (Baird, 2004).

4.8.9. Formülasyon bileşenleri

Formülasyondaki maddeler koruyucunun aktivitesini arttırabileceği gibi azalmasını da sağlayabilmektedir Bu nedenle formülasyonda kullanılması için seçilen kimyasalların ve koruyucuların birbirleri ile geçimli olması gerekmektedir. Örneğin: organik maddeler koruyucuların aktivitesini azaltabilmektedir (Çevikbaş ve ark., 2015).

4.9. Çalışmada Kullanılan Koruyucular

4.9.1. Fenoksietanol



Şekil 1. Fenoksietanolün kimyasal yapısı

(Koçoğlu, 2016)

2-fenoksietanol, etilen glikol monofenil eter ve β -fenoksietil alkol olarak da bilinen fenoksietanolün kimyasal formülü $C_8H_{10}O_2$ ' dir. Anyonik ve katyonik yüzey aktif cisimleri ile uyumludur (Denyer, 2007). Renksiz, sıvı ve yağa benzeyen organik kimyasal bileşendir (Çevikbaş ve ark., 2015). Çözücü özelliğe sahip olması nedeni ile diğer koruyucuları içeren karışımlarda çözücü olarak kullanılabilir (SCCS/1575/16).

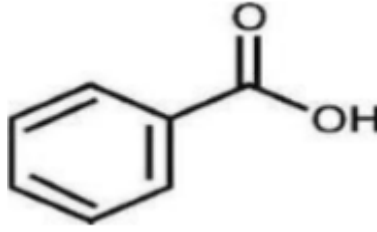
Kozmetik ürünlerde, aşılar ve topikal ilaçlarda kullanılmaktadır (Çevikbaş ve ark., 2015). Kozmetik formülasyonlarında maksimum % 1' lik konsantrasyonda kullanılması önerilmektedir (Lilienblum, 2016). Fenoksietanol gram negatif bakterilere, gram pozitif bakterilere ve mayalara karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptir (Dreno ve ark., 2019). Koruyucu maddelerle (fentiklor, benzalkonyum klorür, klorbütol, klorhekzidin, klorokrezol, dibromodikzoranobütan, paraben, iyodopropinilbutilkarbamat (IPBC), imidazolidinil üre ve formaldehit) kombinasyon halinde kullanılabilen membran yapısını bozarak etki gösteren organik alkoldür. *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkilidir (Tan Birteksöz ve Tüysüz, 2013; Çevikbaş ve ark., 2015; Scholtyssek, 2004).

Deri dermatiti ile fenoksietanol ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, deney hayvanlarında şiddetli göz tahrişine ve hemolitik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Park ve ark., 2014). Yapılan çalışmalar ile fenoksietanolün cilde bağlanmadığı veya

birikmediği saptanmıştır. Sadece fenoksietanol seyreltilmeden kullanıldığı zaman üç tavşanda göz tahrişine sebep olduğu belirlenmiştir (Dreno ve ark., 2019).

Yeni koruyucu sistem olan kaprilil glikolün güneş koruyucu olan kozmetik ürünlerinde fenoksietanol ile kombine kullanılması sonucunda fenoksietanolün antimikrobiyal aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir (Koçoğlu, 2016; Levy ve ark., 2009). Kaprilil glikol berrak, renksiz, sıvı ve geniş spektrumda antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (Levy ve ark., 2009). Mikroorganizmaların membran zarını destabilize ederek parçalanması için uygun zincir uzunluğuna sahiptir. Antimikrobiyal özellikleri onu geleneksel koruyucuların değiştirilmesi için en popüler çok işlevli bileşenlerden biri haline getirmiştir (Fang ve ark., 2016; Ziosi ve ark., 2013). Ayrıca kozmetikte cilt bakım kremlerinde yumuşatıcı ve nemlendirici ajan olarak kullanılmaktadır. Fenetil alkolün kaprilil glikol ile kombinasyonu sinerjistik bir antimikrobiyal etki göstermiştir. Her iki bileşende kozmetik ürünler için küresel olarak onaylanıp kozmetik ürünlerde kozmetik ürünü doğrudan doğruya koruyan (self-preserving cosmetic product) ürün olarak tarif edilmesini sağlamıştır (Ziosi ve ark., 2013). Kaprilil glikol kullanımı paraben ve formaldehit salan koruyucu kullanımında azalmayı sağlamıştır. Levy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kaprilil glikolün gecikmiş Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermediği bildirilmiştir (Levy ve ark., 2009). Son zamanlarda ise % 0,5-1' lik konsantrasyonda tek başına kaprilil glikolün çeşitli yağ / su ve sulu formülasyonların korunması için yeterli olduğu bildirilmiştir (Varvaresou ve ark., 2009).

4.9.2. Benzil alkol



Şekil 2. Benzil alkolün kimyasal yapısı

(Koçoğlu, 2016)

Benzenmetanol, fenilkarbinol ve fenilmetanol olarak da bilinen benzil alkolün kimyasal formülü $C_6H_5CH_2OH$ ' dir. Havada benzaldehit ve benzoik aside yavaşça oksitlenmektedir. Noniyonik yüzey aktif maddeler tarafından aktivitesi azaltılmaktadır. Kullanım konsantrasyonu % 1-3 arasındadır (Denyer, 2007). Zayıf lokal anestezik özelliğe sahiptir (Gorman ve Scott, 2004).

Benzil alkol parfüm bileşeni, koruyucu, çözücü ve viskoziteyi azaltıcı ajan olarak kozmetik formülasyonlarda kullanılan aromatik bir alkoldür. Birçok bitkinin uçucu yağında bulunabilmektedir (Nair, 2001). Örneğin; *Origanum vulgare* L. ssp. *hirtum*, yasemin, sümbül ve ylang-ylang (Nair, 2001; Milos ve ark., 2000). Mikroorganizmanın membran yapısındaki lipit ve proteinleri etkileyerek membran yapısının denatüre olmasını sağlayan benzil alkol gram pozitif bakterilere karşı etkili iken, gram negatif bakterilere ve mantarlara karşı etkisi zayıf olan bir koruyucudur (Tan Birteksöz ve Tüysüz, 2013; Koçoğlu, 2016).

4.10. Kozmetik Ürünlerin Güvenlik Bilgi Değerlendirmesi

Kozmetik ürünlerde 12000'den fazla kimyasal madde kullanılmaktadır. Bu kimyasalların çoğu sentetik ve endüstriyel kimyasallardır aynı zamanda % 20' den daha azının güvenli olduğu kanıtlanmıştır (Chen ve ark., 2018). Genel popülasyonun yaklaşık % 6' sında koruyucular veya kokuların neden olduğu temas alerjisi kozmetik ürünlerle ilişkilidir. Temas alerjisi gelişiminin konsantrasyona bağlı olduğu yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir. Koruyucuların toksik olabilmesi sebebi ile düşük konsantrasyonda kullanılması öngörülmektedir (Lundov ve ark., 2009). Seçilecek koruyucuların rafta ve açıldıktan sonraki süre boyunca koruma sağlamak için formülasyonda yeterli konsantrasyonda mevcut olup dermal penetrasyon yoluyla vücuda absorbe edildikten sonra epitel dokularında tahriş edici, toksik ve alerjik reaksiyonlar, kanserojen, endokrin bozucu, nörotoksijenik, mutajenik etkileri ortaya çıkarmaması gerekir (Chen ve ark., 2018; Tüysüz, 2010; Yalçın, 2010).

Sağlık Bakanlığı'nın 23 Mayıs 2005 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Türk Kozmetik Yönetmeliğinin 6. maddesine göre "Piyasaya arz edilen bir kozmetik ürün, normal ve üretici tarafından öngörülebilir şartlar altında uygulandığında veya ürünün sunumu, etiketlenmesi, kullanımına dair açıklamalara veya üretici tarafından sağlanan bilgiler dikkate alınarak önerilen kullanım şartlarına göre uygulandığında, insan sağlığı açısından güvenli olmalıdır"; 12 nci maddesine göre "Üretici, bir kozmetik ürünün güvenli olduğunu göstermek amacıyla, ürünü piyasaya arz etmeden önce bu ürünün bilgileri temelinde bir güvenilirlik değerlendirmesinin yapılmasını sağlamalıdır" (T.C. Resmi Gazete, 23 Mayıs 2005, sayı: 25823).

Bir kozmetik ürün için; ürün bileşenlerinin toksikolojik karakteri, kimyasal yapısı ve maruz kalma seviyeleri, ürünün kullanımına sunulduğu hedef kitlenin veya ürünün uygulanacağı bölgenin belirgin maruziyet özellikleri göz önünde bulundurularak Kozmetik Yönetmeliği'nin 12 nci maddesi gereğince bitmiş üründe yapılan değerlendirme raporuna kozmetik ürün güvenlik bilgi değerlendirmesi denilmektedir. Maddelerin toksikolojik güvenlik sınırı (MoS değeri) 100' ün üzerinde olan ürünler güvenli kabul edilmektedir (T.C Resmi Gazete, 26 Haziran 2012, sayı:60433). Üretici olan firmalar yeni bir ürün piyasaya çıkmadan önce kozmetik ürün güvenlik raporuna kullanılan kimyasalların tahriş edici özelliği ve içerik maddeleri arasında etkileşimin

oluşup oluşmayacağı ile ilgili gerekli ürün güvenlik değerlendirmelerinin yapılmış ve raporda belirtilmiş olması gerekmektedir.

4.11. Kozmetik Ürünlere Koruyucular Dışında İlave Edilen Bitki Bileşenleri

Kozmetik endüstrisinde sentetik koruyucuların neden olduğu kozmetik intolerans sendromu (hassas-reaktif deri), iritan ve alerjik kontakt dermatitler, fotokontakt dermatit (fotosensitivite), kontakt ürtiker, akne/follikülit, deri ve eklerinde renk değişikliği, lokal ve sistemik yan etkiler gibi istenmeyen etkileri nedeni ile güvenilirlikleri ile ilgili endişeler bulunmaktadır (Kaymak ve Tırnaksız, 2007). Cilt hassasiyeti, küresel nüfus için büyük bir endişe kaynağı olması ve tüketicilerin doğal ürünlere artan arzusu ile birlikte kozmetik endüstrisinde yeni koruma yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (Varvaressou ve ark., 2009; Dornic ve ark., 2018). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 91 ülkeye ait olan tıbbi bitkiler üzerinde yapılan bazı çalışmalardan elde edilen bulgulara göre tedavi amacıyla kullanılan 20 000 kadar tıbbi bitki olduğunu ve bu bitkilerin çeşitli kısımlarından elde edilen maddelerin antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Çelik ve Çelik Yuvalı, 2007). Bu nedenle bitkilerden elde edilen antimikrobiyal aktiviteye sahip uçucu yağ ve bitki ekstraktları kozmetik ürünlerde koruyucuların yerine tercih edilmeye başlanmıştır (Koçoğlu, 2016). Bitki yağları ve ekstraktları binlerce yıldır çok çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Örneğin: gül ve sedir ağacı parfümeride, rezene veya ardıç yağı içeceklerin tatlandırılmasında ve limon yağı depolanan gıda ürünlerinin korunması için kullanılmaktadır. Bitki yağı ve ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi birçok uygulamanın temelini oluşturmaktadır (Hammer ve ark., 1999). İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde bazı bitkilerin sekonder bitkisel metabolizma süresinde üretilen aktif bileşenleri kullanılmaktadır (Silva ve Fernandes Junior, 2010). Son zamanlarda yapılan araştırmada tıbbi bitkilerin çoğunlukla antioksidan aktivite gösterdiğini ve flavonoidler, ligninler ve A, C ve E vitaminleri gibi fenolik bileşikler ve tanen gibi antioksidanlar içerdikleri belirlenmiştir (Hassan ve Ullah, 2019).

4.11.1. Uçucu yağların genel özellikleri ve kozmetik ürünlerde kullanımı

Bitkilerin buhar damıtılmasıyla elde edilen aynı zamanda "esansiyel yağ" veya "eterik yağ" olarak da adlandırılan uçucu yağlar genellikle tropikal ve subtropikal ülkelerde yetişen çeşitli aromatik bitkilerde bulunan oda ısısında sıvı, kristalleşebilen, renksiz veya açık sarı renkte, uçucu ve hoş kokulu yağmsı aromatik karışımdır (Shaaban ve ark., 2012; Bayaz, 2014; Koçoğlu, 2016; Ahn ve ark., 2020). Uçucu yağları ekstrakte etmek için su damıtma, buhar damıtma, çözücü ekstraksiyonu, basınç altında ekspresyon, süperkritik sıvı ekstraksiyonları ve subkritik su ekstraksiyonları gibi teknikler kullanılmaktadır (Properzi ve ark., 2013).

Esansiyel yağlar aromatik bitkilerin çeşitli kısımlarından (çiçekler, rizomlar, kökler, tomurcuklar, yapraklar, tohumlar, ağaç kabuğu ve meyve gibi) elde edilmektedir. (Shaaban ve ark., 2012; Hosseini ve ark., 2019). Aynı bitkinin farklı kısımlarındaki uçucu yağlar tamamen farklı kokulara ve özelliklere sahip olabilmektedir. Örneğin; sardunya, hem çiçeklerden hem de yapraklardan yağ verir ve bu yağların bileşenleri, kokuları ve diğer özellikleri farklılık göstermektedir. (Hamid ve ark., 2011).

Uçucu yağlar gıda, tarım, kozmetik, sağlık ve ilaç endüstrilerinde antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiparaziter, böcek öldürücü, antikanser, nöroprotektif, psikofizyolojik ve antioksidan özelliklerinden dolayı geniş kullanım alanına sahiptirler (Properzi ve ark., 2013; Ahn ve ark., 2020). Antimikrobiyal özelliklere sahip olmaları sebebi ile kozmetik ürünlerde koruyucu olarak ve hoş kokularından dolayı da parfümeri ürünlerinde ve bazı kozmetik ürün gruplarında koku vermek amacı ile kullanılmaktadır (Koçoğlu, 2016; Kara ve Baydar, 2014; Çomoğlu, 2012). Aynı zamanda uçucu yağların antioksidan, nemlendirici, yara iyileştirici, antimitojenik, yaşlanma karşıtı, UVB hasarına karşı koruyucu ve cilt rengini açma özellikleri nedeniyle kozmetik preparat formülasyonlarına esas olarak eklenmektedir (Halla ve ark., 2018). Kozmetik ürün formülasyonuna ilave edilen bazı bitkiler ve kullanım amaçları tablo 7' de gösterilmektedir.

Tablo 7. Cilt üzerine uygulanan kozmetik preparatların formülasyonlarında bulunan bazı bitkiler ve kullanım amacı

Bitkiler	Kullanım Amacı
<i>Aloe vera</i> (Sarısabır)	Nemlendirici ve Yumuşatıcı
<i>Aloe ferox</i> Mill. vb. türler	UVB'ye karşı koruyucu, nemlendirici, cilt gerginliğini azaltıcı
<i>Anthemis nobilis</i>	Rahatlatıcı, canlılık verici
<i>Matricaria chamomilla</i> L. Ekstre	Rahatlatıcı, temizleyici
<i>Cucumis sativus</i> L. Özsu	Yumuşatıcı, canlılık verici
<i>Fucus vesiculosus</i> L. Ekstre	Yumuşatıcı, rahatlatıcı
<i>Camellia sinensis</i> ekstre	Yumuşatıcı, nemlendirici, koruyucu
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Tonik, temizleyici
<i>Vitis vinifera</i> L.	Yumuşatıcı, koruyucu
<i>Calendula officinalis</i> L. Ekstre	Yumuşatıcı, koruyucu, yara iyi edici
<i>Centella asiatica</i> L.ekstre	Temizleyici
<i>Hamamelis virginiana</i> L. Ekstre	Astrenjan

(Çomoğlu, 2012)

Uçucu yağlar bakteri, maya ve küflerin büyümesini engelleyebilen veya yavaşlatabilen ikincil metabolitler içermektedir. Uçucu yağlar mikroorganizmaların hücre duvarına, sitoplazmik membranına ve membran proteinlerine etki etmektedir. Uçucu yağların hidrofobik doğası, mikrobiyal hücrelere nüfuz ederek yapısında ve işlevselliğinde değişikliklere neden olmalarını sağlamaktadır (Nazzaro ve ark., 2013).

Uçucu yağlar fenol türevi aromatik bileşenler, alifatik bileşenler, terpenler ve terpenoidler gibi uçucu bileşenler içermektedir (Properzi ve ark., 2013). Örneğin; uçucu yağ bileşenlerinden karvakrol ve timol ile sinnamaldehit, *Escherichia coli* O157 ve *Salmonella typhimurium* bakterilerinin membranını parçalamaktadırlar. Aynı zamanda lipofilik özellikleri sayesinde terpenoidler ve fenilpropanoidler bakteri hücre duvarına zarar vermektedirler (Bayaz, 2014). Narenciye kabuğu yağlarında d-limonen (% 80' in üzerinde), *Origanum compactum* yağında karvakrol (% 30) ve timol (% 27), *Artemisia herba-alba* yağında α - β -thujone (% 57) ve kafur (% 24), *Cinnamomum camphora* yağında 1,8 cineol (% 50), *Anethum graveolens* yaprak yağında α -phellandrene (% 36) ve limonen (% 31), *Mentha piperita* yağında ve *Anethum graveolens* tohumu yağında, mentol (% 59), menthone (% 19), karvon (% 58) ve

d-limonen (% 37) yüksek konsantrasyonda bulunan aromatik bileşenlerdir (Shaaban ve ark., 2012).

Bitki uçucu yağlarının antimikrobiyal etkileri üzerinde günümüze kadar birçok araştırma yapılmıştır. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *P.aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Proteus vulgaris* mikroorganizmalarına karşı *Boswellia serrata* uçucu yağının antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (Bhutada ve ark., 2017). *Eucalyptus globulus* Labill. bitkisinin yapraklarından elde edilen uçucu yağın *Streptococcus pyogenes*, *E.coli*, *Candida albicans*, *S.aureus*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* mikroorganizmalarına karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Damjanovic Vratnica ve ark., 2011). *Hymenaea cangaceira* bitkisinden elde edilen uçucu yağın yüksek oranda hidrokarbon seskiterpen (% 79,04) içeriği, yüksek antioksidan aktivitesi ile DNA' yı hasardan korurken, antifungal ve antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (de Veras ve ark., 2020).

4.11.2. Çalışmada kullanılan uçucu yağlar

4.11.2.1. *Liquidambar orientalis* Miller (Sığıla) uçucu yağı

Latince'de "liquidus" (sıvı) ve Arapça'da "amber" (güzel kokulu) kelimelerinin bir araya gelmesi ile oluşturulmuş ve anlamı güzel kokulu sıvı demektir (Arslan ve Şahin, 2016). *Hamamelidaceae* familyasının, *Bucklandioidae* alt familyasına ait bir türdür (Bilgili ve ark., 2016; Arslan ve Şahin, 2016). Türkiye'nin güney-batı kıyı bölgelerinde yayılış göstermektedir. *L.orientalis* için en verimli yerler, yaz aylarında yüzey suları bakımından zengin topraklardır (Bilgili ve ark., 2016).

L.orientalis bitkisinin mide ülseri (Topal ve ark., 2008; Bulut ve ark., 2017; Honda ve ark., 1996), cilt lezyonu, ülser, boğmaca, astım, bronşit, mantar enfeksiyonu, balgam söktürücü, bel soğukluğu, sedef hastalığı, hemoroit, akciğer hastalığı ve ağrı kesici (özellikle böcek ısırıkları) olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (Fakir ve ark., 2009).

Sıgla yağının yapısında asit, ester, alkol, fenolik ve uçucu bileşikler bulunmaktadır. (Arslan ve Şahin, 2016). Antibakteriyel, antiparazit ve yapraklarından elde edilen ekstraktlarının ise antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Okmen ve ark., 2017). Antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre *Liquidambar orientalis* bitkisinin *Staphylococcus aureus*, Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas fluorescens*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloaceae*, *Enterobacter aerogenes* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Oskay ve Sarı, 2007). *L.orientalis*'in aseton özütünün antibakteriyel aktivite ve etanol özütünün ise güçlü antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır (Okmen ve ark., 2017).

4.11.2.2. *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağı

Oleaceae familyasına ait olan *Jasminum* L. bitkisi Hindistan'ın en önemli geleneksel çiçeğidir. Hindistan, Tayland, Çin, Sri Lanka ve Filipinler'de ticari olarak yetiştirilmektedir. Hindistan, toplam dünya ihracatının % 40'dan fazlasını oluşturan dünyadaki en büyük *Jasminum* yağı ihracatçısıdır. *Jasminum* cinsi, Avrupa, Asya ve Afrika'nın tropikal ve sıcak ılıman bölgelerine özgü yaklaşık 200 türden oluşmaktadır (Ghosh ve ark., 2018).

Jasminum bitkisi çoğunlukla, evlerde ve bahçelerde süs amacıyla yetiştirilmektedir. Güzel kokulu çiçeklere sahip olması nedeni ile parfümeri sanayisinde tercih edilen türleri *J.grandiflorum* L., *J.auriculatum* Vahl, *J.officinale* L. ve *J.sambac* (L.) Aiton'dur (Ghehsareh ve ark., 2015).

Jasminum türleri antidepresan, antiseptik, afrodisyak, antispazmodik ve balgam söktürücüdür, toksik ve tahriş edici değildir, ancak bazı insanlarda alerjik reaksiyon gösterebilmektedir (Jirovetz ve ark., 2007).

Çeşitli *Jasminum* bitkilerinde 100'den fazla bileşen bulunmaktadır. Ana kimyasal bileşenler benzil asetat, linalol, benzil alkol, indol, benzil benzoat, cis-jazmone,

geraniol, metil anthranilate, a-terpineol, cis-3-heksenil benzoat, öjenol, nerol, farnesol, p-kresol, benzoik asit, benzaldehit, nerolidol, isofitol, fitol ve fitil asetat'dır (Jirovetz ve ark., 2007).

Yapılan bir çalışmada *Jasminum sambac* bitkisinden benzil alkol ve 2-feniletanol elde edildiği bildirilmiştir (Inagakı ve ark., 1995). *Jasminum grandiflorum* L. bitkisinde benzil asetat (% 23,7), benzil benzoat (% 20,7), fitol (% 10,9), linalol (% 8,2), isofitol (% 5,5), geranil linalol (% 3), metil linoleat (% 2,8) ve öjenol (% 2,5) bileşenleri bulunduğu belirlenmiştir (Jirovetz ve ark., 2007). Antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre *Jasminum* türlerinden *J. grandiflorum* and *J.sambac*'ın *Staphylococcus albus*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhii* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Joy ve Raja, 2008).

4.11.3. Bitki ekstraktı genel özellikleri

Bitkisel ekstraktlar uygun çözücü ve teknikler ile çeşitli bitki kısımlarının ekstraksiyonuyla izole edilen, aromatik olmayan bileşiklerin kompleks karışımlarıdır. (Varvaresou ve ark., 2009). Bitkilerden ekstrakt elde etmek için çeşitli yöntemler kullanılır. Bu yöntemler; Soxhlet ekstraksiyonu ve ultrason destekli ekstraksiyon, mikrodalga destekli ekstraksiyon, süperkritik sıvı ekstraksiyonu ve hızlandırılmış çözücü ekstraksiyonudur (Wang ve Weller, 2006).

Biyoaktif bileşikler (lipitler, fitokimyasallar, farmasötikler, tatlar, kokular ve pigmentler gibi) açısından zengin bitki ekstraktları düşük çevresel etki ve yüksek gıda güvenliği ile patojenik mikroorganizma kontrolü için bir alternatiftir (Wang ve Weller, 2006; Simonetti ve ark., 2020). Bu nedenle gıda, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Wang ve Weller, 2006; Abah ve Egwari, 2011). Cildin yaşlanma belirtilerini iyileştirmek için, bitki ekstraktları birçok preparatta, nemlendirme, antioksidan ve koruyucu etkileri nedeniyle antiaging ürünlerinde sıklıkla kullanılır (Gianeti ve ark., 2013).

Bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkileri için birçok araştırma yapılmıştır. Bunlardan;

Guaco (*Mikania glomerata*), guava (*Psidium guajava*), karanfil (*Syzygium aromaticum*), sarımsak (*Allium sativum*), limon (*Cymbopogon citratus*), zencefil (*Zingiber officinale*), carqueja (*Baccharis trimera*) ve nane (*Mentha piperita*)'nin *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı antibakteriyel etkili olduğu gösterilmiştir. Antimikrobiyal ilaçlarla en yüksek sinerjistik etkiyi ise karanfil, guava ve limon otu gösterirken, zencefil ve sarımsağın sınırlı sinerjistik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Betoni ve ark., 2006). *Satureja khuzistanica*'nın hava kısımlarının metanolik ekstraktı *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*' a karşı antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Amanlou ve ark., 2004). *Moringa oleifera* L. (yaprakları) ve *Matricaria recutita* L. (çiçekleri) bitkilerinin su ve metanol ekstraktlarının *P.aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *E.coli*, *Proteus mirabilis*, ve *Staphylococcus* spp.' ye karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Atef ve ark., 2019).

4.11.4. Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları

4.11.4.1. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Yeşil çay)

Asya'nın tropikal ve ılıman bölgelerinde yetişen yaprak dökmeyen bir bitkidir. *Theaceae* familyasına ait olan bu bitki Çin, Hindistan, Sri Lanka, Japonya, birkaç Afrika ülkesi ve Güney Amerika ülkelerinde yetiştirilmektedir (Senanayake, 2013). Yurdumuzun da kuzeydoğusunda, Kara Deniz'e kıyısı olan kesimlerinde bu bitkinin kültürü yapılmaktadır (Cullen, 1967). *Camellia sinensis* (L.) Kuntze bitkisinin yapraklarından polifenol bileşenleri oksidasyona uğratılmadan dehidretasyon yöntemi ile Green tea (Yeşil çay) ekstraktı elde edilmektedir (Çelik, 2006).

Camellia sinensis (Yeşil çay) ekstraktı antioksidan özelliklere sahip birkaç polifenolik bileşen içermektedir. Bunlar kateşin olarak bilinen flavanol monomerlerinden epigallokateşin-3-gallat ve epikateşin-3-gallat'tır. Ayrıca *Camellia sinensis* ekstraktında ilave aktif bileşenleri arasında epikateşin ve epigallokateşin gibi diğer kateşinler bulunmaktadır ve yapraklarının kuru ağırlığının % 25-35'ini kateşinler oluşturmaktadır (Senanayake, 2013; Gianeti ve ark., 2013).

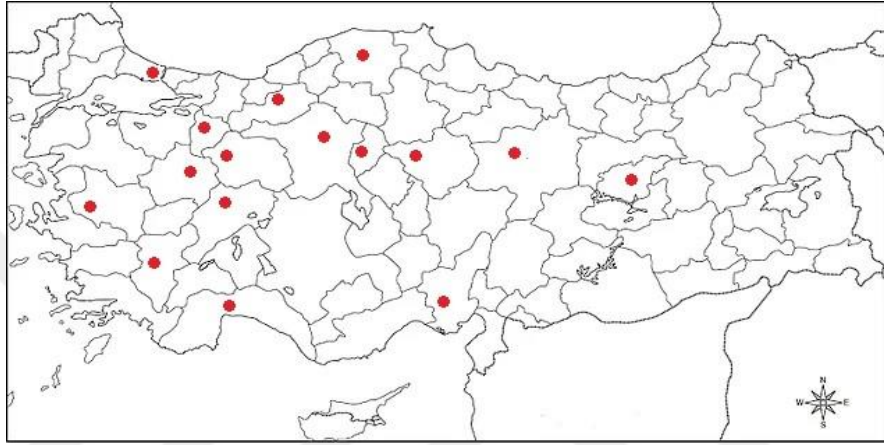
Camellia sinensis yapraklarının ana bileşeni olan kateşin ve epigallokateşin gallat, tümör ve karsinogenez oluşumunu önemli ölçüde engellemektedir. Kateşinlerin antioksidan özelliği E vitamininden 20 kat daha güçlüdür ve yapraklarından elde edilen saponinler ise anti-enflamatuar, lökotrien antagonize edici aktiviteye sahiptir ve ayrıca peptik ülserle karşı da etkilidir. Aynı zamanda karaciğerdeki oksidatif DNA hasarını etkili bir şekilde bloke edebilmektedir (Rasheed ve Haider, 1998; Gediya ve ark., 2011).

Kozmetik formülasyonunda kullanılan *Camellia sinensis* polifenolleri deriye iyi penetrasyon ve tutulma gösterip cildi UV hasarından ve yaşlanmadan korumaktadır (dal Belo ve ark., 2009; Gianeti ve ark., 2013). *Camellia sinensis* proteinler, amino asitler, karbonhidratlar, lipitler (linoleik ve linolenik asitler), vitaminler (B, C ve E), kafein, pigmentler (klorofil ve karotenoidler), uçucu bileşikler ve mineraller gibi önemli bileşenler içermektedir. Bu bileşenler ayrıca nemlendirici ve koruyucu etkiler gibi cilde ekstra faydalar sağlayabilmektedir. Dermatologlar tarafından yapılan klinik bir çalışmada, *Camellia sinensis* ekstraktının en önemli kateşini epigallokateşin-3-gallat içeren bir jelin 4 haftalık deriye uygulanmasından sonra gönüllülerin % 45' inde cilt dokusunda ve görünümde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (Gianeti ve ark., 2013).

Camellia sinensis ekstraktının antimikrobiyal özelliği polifenollerin varlığından kaynaklanmaktadır. Kateşinler adı verilen spesifik antioksidan polifenoller, *Camellia sinensis* antibakteriyel aktivisinde önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü bu bileşenler bakteri hücre duvarında yıkımları sağlamaktadır (Kumar ve ark., 2012). Örneğin; *Camellia sinensis* ekstraktının çeşitli patojen mikroorganizmalar ve dirençli suşlar olan *S.aureus* ve *P.aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bu etkiden sorumlu bileşenlerin polifenoller veya kateşinler olduğu saptanmıştır (Chaturvedi ve ark., 2019). Rasheed ve Haider'in yaptığı bir çalışmada ise *Camellia sinensis* ekstraktının *Escherichia coli*, *Streptococcus salivarius* ve *Streptococcus mutans*' ı güçlü bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır (Rasheed ve Haider, 1998). Sabir tarafından 10 farklı *E.coli* suşu üzerinde yapılan bir çalışmada farklı konsantrasyonlarda kullanılan *Camellia sinensis* ekstraktının antibakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır (Sabir, 2015).

4.11.4.2. *Saponaria glutinosa* Bieb.

Caryophyllaceae (Karanfilgiller) familyasından *Saponaria* L. cinsine ait *S. glutinosa* Bieb. bitkisinin Türkiye’de kayıtlı olduğu iller Adana, Afyon, Ankara, Antalya, Bilecik, Bolu, Denizli, Eskişehir, İstanbul, Kastamonu, Kırıkkale, Kütahya, Manisa, Sivas, Tunceli, Yozgat’dır (Şekil 3) (Hedge, 1967; Mutlu, 2006). *Saponaria* cinsi sabunotu olarak bilinmektedir (Hedge, 1967). *Saponaria* cinsine ait olan *S. glutinosa* türü ise Kargasabunu yöresel adıyla bilinmektedir (Güner ve ark., 2012).



Şekil 3. Türkiye’de *Saponaria glutinosa*’nın bulunduğu iller (Hedge, 1967; Mutlu, 2006).

Bitkinin morfolojik özellikleri: Gövde ve çiçek kurulumunu örten uzun salgı tüylü, bazen tabanda çıplak olan, 25-70 cm uzunluğunda, basit veya az dallanmış, dik olarak yükselici gövdeli, iki yıllık otsu bitkidir. Taban yaprakları spatül şeklinde; gövde yaprakları ovat-eliptik, akut, kısa saplı, 7x3,5 cm’ ye kadar boyutlarda, çıplak veya kenarları siliattır. Çiçek kurulu sık, korimboz-panikulattır. Çiçek sapları yaklaşık 1 mm uzunluğundadır. Kaliks dar, oblong-silindirik, 18-25 mm uzunluğunda olup, 2-3 mm uzunluğunda lanseolat-akuminat dişlidir. Petaller linear, ikiye yarı, 20-27 mm uzunluğunda, koyu pembe veya mor renkli olup, laminanın tabanında iki adet subulat pulludur. Kapsüla hemen hemen sapsız, oblong-silindirik kaliksten daha kısadır. Çiçek açma dönemleri mayıs-temmuz aylarıdır. Yetiştirme ortamı ise kayalık yamaçlar, yol kenarları, kireç taşlı alanlar, çayır, bozkır, orman ve orman açıklıklarıdır. Bulduğu yükseklik ise deniz seviyesi 1700 m’dir (Resim 1) (Hedge, 1967; Mutlu, 2006).



Resim 1. *Saponaria glutinosa* Bieb.

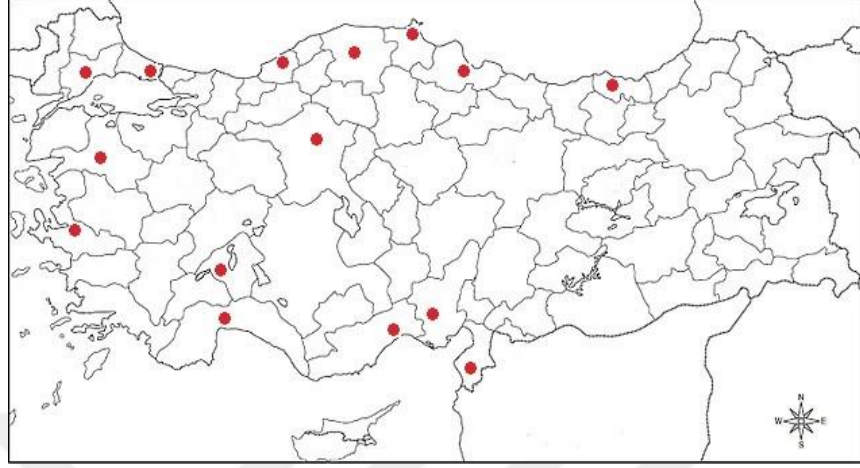
(Foto: İsmail ŞENKARDEŞ)

Caryophyllaceae familyasından *Saponaria* L. cinsine ait *S. glutinosa* Bieb. türünün geleneksel kullanımına ait literatür kaydına rastlanmazken, en yaygın olarak bilinen türü olan *S. officinalis* L. geleneksel halk ilacı olarak (romatizma, solunum yolları rahatsızlıkları, idrar arttırıcı, bronşit, balgam söktürücü, terletici, müshil) kullanıldığı bildirilmiştir (Karaman ve Kocabas, 2001; Mumcu ve Korkmaz, 2018; Ugulu ve ark., 2009; Tuzlacı, 2016). *Saponaria* türlerinin saponin, flavonoid, yağ asitleri, alkaloid, tanen ve terpenoid bileşikleri içerdiği bilinmektedir. Ayrıca bu cinste bulunan saponin bileşiklerinin güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Talluri ve ark., 2018; Petrovic ve ark., 2017).

4.11.4.3. *Scolymus hispanicus* L.

Asteraceae familyasına ait olan *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin yerli adı Akçakız, Altın diken, Çetmi diken, Dikenkökü, Kenger, Könger, Sarı diken, Şevketibostan, Uslu kenger, Zerdali diken olarak bilinmektedir. Türkiye’de kayıtlı olduğu iller Adana, Ankara, Antalya, Balıkesir, Hatay, Isparta, İstanbul, İzmir, Kastamonu, Mersin, Samsun, Sinop, Tekirdağ, Trabzon, Zonguldak’dır. Bir Akdeniz elementi

olup, esasen Akdeniz Havzası olmak üzere Güney Rusya ve Kırım bölgelerinde de yayılışı bulunmaktadır (Şekil 4) (Tuzlacı, 2011; Matthews, 1975).



Şekil 4. Türkiye’de *Scolymus hispanicus*' un bulunduğu iller (Tuzlacı, 2011; Matthews, 1975).

Bitkinin morfolojik özellikleri : Seyrekçe araknoid tüylü, yoğun olarak dallanmış, piramit şeklinde-çalımsı yapıda, 70 cm’ ye kadar uzunlukta olan iki veya çok yıllık otsu bitkiler. Gövdeler kenarları dikenli-dişli yapıda olan aralıklı kanatlı. Yapraklar ovattan oblong-lanseolata, pinnatifitten derince dişliye kadar değişen şekillerde, dikenli. İvolukrum 1-1,5(-2) cm genişliğinde; brakteler seyrek olarak pubesent, lanseolat, akut. Korolla dış yüzde beyaz tüylü. Palealar uca doğru daralmış. Akenler 3-5 mm. Papus 2-4 setadan oluşur. Bitkin bulunduğu yükseklik deniz seviyesi 1600 m’dir. Çiçek açma dönemi Haziran-Ağustos(-Eylül) aylarıdır. Yetiştirme ortamı ise ekilmemiş boş yerler, yol kenarları ve nadasa bırakılmış tarlalardır (Resim 2) (Tuzlacı, 2011; Matthews, 1975).



Resim 2. *Scolymus hispanicus* L.

(Foto: İsmail ŞENKARDEŞ)

Geleneksel halk ilacı olarak mide ağrısının giderilmesinde, ülser tedavisinde, sindirimi kolaylaştırıcı olarak, iştah açıcı olarak, ishale karşı, safra söktürücü olarak, safra kesesi taşının yok edilmesinde, hemoroidlere karşı, şeker hastalığı tedavisinde, kan dindirici olarak, böbrek taşı ve kumu düşürmek amacıyla, böbrek iltihaplanmasına karşı, idrar artırıcı olarak, guatr tedavisinde ve akrep sokmasına karşı kullanılır (Tuzlacı, 2016). Besin kaynağı olarak ise halk arasında bitkinin kökünün veya körpe toprak üstü kısımlarının pişirilerek-haşlanarak yemeği veya salatasının yapıldığı, yine körpe gövdesinin kabuğu soyulduktan sonra doğrudan yenildiği bilgisine ulaşılmaktadır (Tuzlacı, 2011).

Scolymus hispanicus bitkisinin kök kabuklarından n-nonakosan, alfaamirin, alfa-amirin asetat, tri-terpenik ester olan alfa-amirin tetratrikontanat, oleanolik asit, serbest şekerler (fruktoz, galaktoz) mannitol izole edilebildiği bildirilmiştir. Toprak üstü kısımlarından flavon glikozitler'i (6,8-di-glikozilapigenin, biorobin, trifolin,

saksifragin) taşıdığı bildirilmiştir (Sarı ve ark., 2011). Sanz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise *Scolymus hispanicus* bitkisinden kuersetin-3-O-(2-O-kafeoil)-p-D-glukuronopiranosid, kaempferol, kaempferol-3-O-β-D-glukuronopiranosit, 6-metil esteri, kuersetin, 3-O- ve 5-O-β-D-glukopiranosidler, p-kumarik, protokatekinik, klorojenik ve izoklorojenik asit izole edilip tanımlanmıştır (Sanz ve ark., 1993).

Marmouzi ve arkadaşlarının *Scolymus hispanicus*'un etanolik ekstraktı ile ilgili yaptıkları çalışmada *Scolymus hispanicus*'un kimyasal analizi sonucunda çiçek kısmında yüksek α-tokoferol içeriği ($2,79 \pm 0,07$ mg/100g), klorojenik ($936,18 \pm 92,66$ mg/kg) ve kafeik ($4400,14 \pm 191,43$ mg/kg) asit, yapraklarında ($187,01 \pm 10,19$ mg/kg) yüksek oranda gallik asit içeren 3 flavonoid, 13 fenolik asit, köklerinde ise sinapik asit ($0,25 \pm 0,03$ mg/kg) tespit edilmiştir. *Scolymus hispanicus*'un etanolik ekstraktının hem antioksidan hem de antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir. (Marmouzi ve ark., 2017). *Scolymus hispanicus* L.'nin toprak üstü kısımlarından hidro damıtma yoluyla elde edilen uçucu yağ içerisindeki bileşenlerden heneikosan (% 19,4), heksahidrofarnez aseton (% 17), fitol (% 17), yağda doymuş n-alkan türevleri (% 35,2), oksijenli seskiterpenler (% 25,6) ve diterpen (% 17)'nin *E.coli* ve *S.aureus*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermediği bildirilmiştir (Servi, 2019).

4.12. Antioksidanların Genel Özellikleri

İnsan vücudunda oksijen ve nitrojen reaktif türleri gibi peroksitler ve serbest radikaller, hidroksil radikali, süperoksit anyon radikali, nitrik oksit radikali ve singlet oksijen, peroksinitritlerin bulunması oksidatif strese neden olmaktadır Serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türleri proteinlerin, amino asitlerin, doymamış lipitlerin ve DNA'nın oksidasyonunu sağlamaktadır. Oksidatif stres nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson ve Alzhemir hastalıkları), kanser, yaşlanma, ateroskleroz, romatoid artrit, kardiyovasküler ve otoimmün gibi hastalıklara neden olmaktadır (Silva ve ark., 2018).

Antioksidanlar ise, moleküllerin oksidasyonunun neden olduğu hücresel hasarı önleyen, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerinin oluşumunu engelleyen ve toksik etkisine karşı hücreleri koruyarak hastalıkları önleyen vücutta görev alan savunma sistemidir (Silva ve ark., 2018; Karabulut ve Gülay, 2016). Doğal olarak

oluşan veya sentetik olanlardan oluşan diyet antioksidanlarının alımı, serbest radikallere karşı korumayı artırarak ve sağlık hizmetlerinin maliyetinde önemli tasarruflara katkıda bulunurken çeşitli hastalıklardan korunarak yaşam kalitesini artırmaktadır (Silva ve ark., 2018). Canlı organizmalar için gereken antioksidanlar endojen ve eksojen olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Bunlar tablo 8’ de verilmiştir (Karabulut ve Gülay, 2016).

Tablo 8. Antioksidanlar

ENDOJEN ANTIÖKSİDANLAR	
ENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR
Süperoksit dismutaz, Katalaz, Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz	Glutasyon, Koenzim Q 10, Melatonin, Ürik asit, Bilirubin, Albümin, Selenyum, α -lipoik asit, Transferrin, Seruloplazmin
EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR	
VİTAMİN EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

(Karabulut ve Gülay, 2016)

İnsan vücudunun neredeyse tüm hücrelerinde bulunan serbest radikallere karşı savunma mekanizmaları vardır (Properzi ve ark., 2013). İnsan vücudunda serbest radikallerin, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerinin detoksifikasyonu için süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi mekanizmalar bulunmaktadır (Silva ve ark., 2018).

Son zamanlarda, birçok araştırmacı güvenli doğal antioksidanları aramak için farklı uçucu yağların antioksidan aktivitesini araştırmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda uçucu yağların ideal doğal antioksidan kaynakları olduğu belirlenmiştir. Örneğin; 25 uçucu yağ arasında yapılan bir çalışmada en fazla antioksidan aktiviteyi kekik uçucu yağı gösterirken kişniş, okaliptüs, ardıç, kimyon, fesleğen, tarçın, karanfil uçucu yağlarının da kayda değer antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. *Salvia cryptantha* ve *Salvia multicaulis*'in uçucu yağları, askorbik asit veya bütillenmiş hidroksitolüen (BHT)'den daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Shaaban ve ark., 2012).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereç

5.1.1. Koruyucular

- ✓ Fenoksietanol (İlmor)
- ✓ Kaprilil Glikol (Safic Alcan)
- ✓ Benzil Alkol (Matilek)

5.1.2. Bitki ekstraktları

- ✓ *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı (Matilek)
- ✓ *Saponoria glutinosa* Bieb. (Bitkinin yaprak, sap ve çiçek kısımları) petrol eteri/kloroform/metanol ekstraktları (Türkiye/Kastamonu/ MARE-19869)
- ✓ *Scolymus hispanicus* L. (Bitkinin çiçek, sap ve yaprak kısımları) petrol eteri/kloroform/ metanol ekstraktları (Türkiye/Kastamonu/ MARE-19853)

5.1.3. Uçucu yağlar

- ✓ *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağı (MG International Fragrance)
- ✓ *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağı (MG International Fragrance)

5.1.4. Mikroorganizmalar

Çalışmada kullandığımız standart mikroorganizmalar Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edilmiştir.

- ✓ *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,
- ✓ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923,
- ✓ *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228,
- ✓ *Escherichia coli* ATCC 25922,
- ✓ *Proteus vulgaris* ATCC 13315,
- ✓ *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352,
- ✓ *Bacillus subtilis* ATCC 6633,

- ✓ *Candida albicans* ATCC 90028,
- ✓ *Candida glabrata* ATCC 90030,
- ✓ *Candida krusei* ATCC 6258,
- ✓ *Candida tropicalis* KUEN 1021,
- ✓ *Candida guilliermondii* KUEN 998,
- ✓ *Candida parapsilosis* ATCC 90018

5.1.5. Çözeltiler

- ✓ % 0,85 NaCl
- ✓ % 1 BaCl₂.2H₂O
- ✓ % 1 H₂SO₄
- ✓ DPPH
- ✓ TPTZ
- ✓ FeCl₃.6H₂O
- ✓ NH₄Ac
- ✓ Neokuprain
- ✓ Cu(II)_x2H₂O
- ✓ NH₄Ac
- ✓ HCl

5.1.6. Çözeltilerin hazırlanışı

5.1.6.1. % 0,85 NaCl hazırlanışı

8,5 g NaCl 1 L distile suda çözündürdükten sonra 121 °C' de 15 dakika otoklavda steril edilmiştir.

5.1.6.2. McFarland standart bulanıklık tüpleri

Standart bulanıklık tüpleri 0,05 mL % 1,175 BaCl₂ ve 9,95 mL % 1 H₂SO₄'ün suda hazırlanmış çözeltileri karıştırılarak hazırlanmıştır (Rayaman, 2010).

5.1.6.3. Demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yönteminde kullanılan çözeltiler (FRAP)

40 mM HCl çözeltisinin hazırlanması: 820 µL der. HCl (% 37'lik) 250 mL' lik balon jodede distile su ile hacmine tamamlanıp hazırlanmıştır.

10 mM TPTZ çözeltisinin hazırlanması: 0,3120 g TPTZ, 100 mL 40 mM HCl'de 50 °C 'deki su banyosunda çözündürülüp hazırlanmıştır.

20 mM FeCl₃.6H₂O çözeltisinin hazırlanması: 1,35 g FeCl₃.6H₂O bir miktar suda çözüldükten sonra 250 mL'lik balon jodede hacmine tamamlanıp hazırlanmıştır.

300 mM asetat tamponu (pH 3,6) çözeltisinin hazırlanması: 3,1 g NaCH₃COO.3H₂O 600 mL distile suda çözüldükten sonra üzerine glasiyel asetik asit eklenip pH 3,6 olarak ayarlanmış ve 1 L'lik balon jodede yine distile suyla hacmine tamamlanıp hazırlanmıştır.

5.1.6.4. Bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yönteminde kullanılan çözeltiler (CUPRAC)

7.5x10⁻³ M Neokuprain çözeltisinin hazırlanması: 0,156 g neokuprain bir miktar etanolde çözüldükten sonra 100 mL'lik balon jodede hacmine tamamlanıp hazırlanmıştır.

10⁻² M Cu(II)x2H₂O çözeltisinin hazırlanması: 0,171 g Cu(II)x2H₂O bir miktar dH₂O çözüldükten sonra 100 mL'lik balon jodede hacmine tamamlanıp hazırlanmıştır.

1 M NH₄Ac çözeltisinin hazırlanması: 7,71 g NH₄Ac bir miktar dH₂O çözüldükten sonra 100 mL'lik balon jodede hacmine tamamlanıp hazırlanmıştır.

5.1.6.5. DPPH serbest radikali giderme kapasitesinde kullanılan çözeltiler

0.1 mM DPPH çözeltisinin hazırlanması: 0,0099 g DPPH bir miktar metanol ile çözüldükten sonra 250 mL'lik balon jodeye aktarılmış daha sonra metanol ile hacmine tamamlanarak hazırlanmıştır.

5.1.7. Antibiyotik

- ✓ Meropenem Diski (10 mcg) (MEM-10)
- ✓ Meropenem (ACROS 462810010)

5.1.8. Antifungal

- ✓ Flukanozol (World Medicine/TK)
- ✓ Flukanozol Diski (25 mcg) (FLU)

5.1.9. Kimyasal maddeler, çözücüler, besiyerleri ve sarf malzemeler

Kimyasal maddeler:

- ✓ 2,4,6-Tris(2-pyridyl)-s-triazin (SIGMA T1253)
- ✓ Iron(III) chloride hexahydrate (SIGMA 236489)
- ✓ Neocuproine (SIGMA N1501)
- ✓ Ammonium acetate (FISHER SCIENTIFIC BP326-500)
- ✓ Tween 80 (Merck 822187.0500)
- ✓ DPPH (SIGMA 300267-50MG)
- ✓ HCl (Merck 100314.2500)
- ✓ Cu(II)_x2H₂O (SIGMA)

Besiyerleri:

- ✓ MOPS (FISHER SCIENTIFIC BP308-500)
- ✓ L-glutamin içeren RPMI 1640 besiyeri (SIGMA SB.R6504-10X1L)
- ✓ Mueller Hinton Agar (OXOID OX.CM 337 B.0500)
- ✓ Mueller Hinton Broth (MERCK 1.10293.0500)
- ✓ Sabouraud Dextrose Agar (OXOID OX.CM 041 B.0500)
- ✓ Sabouraud Dextrose % 2 Broth (MERCK 1.08339.0500)
- ✓ Katyon ayarlı Mueller-Hinton Broth (SIGMA 90922)

Çözücüler:

- ✓ Dimetil sülfoksit (DMSO) (MERCK 1.16743.1000)

- ✓ Kloroform (MERCK 1.02445.2500)
- ✓ Metanol (J.T.BAKER 80452500)
- ✓ Petrol eteri (SIGMA)
- ✓ Etil alkol % 96 (SIGMA 100983.2500)

Sarf malzemeler:

- ✓ Steril antibiyogram diski (BİOANALYSE BLANK DİSK)
- ✓ Steril petri kutuları 90 mm (FIRATMED FR.026)
- ✓ Steril pamuklu eküvyon çubuğu (LP ITALIANA L112298)
- ✓ Steril mavi, sarı ve beyaz pipet uçları (RAINİN)
- ✓ Steril 96 kuyucuklu düz tabanlı mikrolaka (TPP 92096)
- ✓ Steril 96 kuyucuklu U tabanlı mikrolaka (TPP 92097)
- ✓ Millipore filtreler (0.45 µm) (MERCK)

5.1.10. Yöntemde kullanılan araç ve cihazlar

- ✓ Hassas Terazi / Precisa
- ✓ Kaba Terazi / Mettler
- ✓ Su Banyosu / Memmert
- ✓ Su Banyosu / ST 402 Nüve
- ✓ Buzdolabı / Arçelik AR 5034
- ✓ Derin Dondurucu / Uğur
- ✓ Pastör Fırını / Binder
- ✓ Laminar Flow / Esco Class II Typ A2
- ✓ Vorteks / IK Minishaker
- ✓ Manyetik Karıştırıcı / RHD
- ✓ Ultrasonic Cleaner / UWR
- ✓ Otoklav / Hirayama HV-50L
- ✓ Etüv (İnkübatör) / Binder BD 115
- ✓ Rotary Evaporatör / Heidolph
- ✓ Mikropipet / Rainin
- ✓ Bitki öğütücü / Renas (RBT1250)

5.2. Yöntem

Çalışmamızda kullanılan bitki ekstraktları, uçucu yağlar ve koruyucuların tek başlarına ve kombinasyonlarının antimikrobiyal etkileri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemleri kullanılarak saptanmıştır. Antioksidan etkiler ise demir (III) indirgeme antioksidan gücü tayini (FRAP), bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC) ve DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemleri ile araştırılmıştır.

5.2.1. Ekstraktların hazırlanışı

Toz halinde temin edilmiş olan *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı 1g/1mL distile suda vortex yardımı ile çözündürüldükten sonra deney sürecinde kullanılmıştır. *Saponaria glutinosa* Bieb. ve *Scolymus hispanicus* L. bitkileri Kastamonu ilinden Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğretim Üyesi İsmail Şenkardeş tarafından toplanmış ve teşhis edilmiştir. Teşhisi yapılan bitki örnekleri sırasıyla MARE-19869 ve MARE-19853 kod numaraları ile Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Herbaryumu'nda saklanmıştır. Bitkilerin toprak üstü kısımları Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğretim Üyesi Turgut Taşkın tarafından Farmakognozi laboratuvarında oda şartlarında kurutulup bir öğütücü yardımı ile toz haline getirilmiştir. Toz haline getirilen numunelerden Soxhlet yöntemi kullanılarak ilk olarak öğütülen bitkiler yüksek tutucu içerisine yerleştirilmiş ve çözücü şişesine ilk olarak petrol eteri çözücüsü konulup sistem çalıştırılmıştır. Daha sonra sırasıyla kloroform ve metanol kullanılarak ekstraktlar elde edilmiştir. Sistem sirkülasyonu sağlandıktan tam ekstraksiyon elde edilene kadar tekrarlanmıştır. Sonrasında rotary evaporatör cihazı sayesinde çözücünden maddenin ayrılması ve istenilen hammaddenin elde edilmesi sağlanmıştır (Resim 3 ve 4).



Resim 3. Bitki ekstraktı elde etmede kullanılan Soxhlet Cihazı
(Foto: Yıldız ASLAN)



Resim 4. Çözücü uçurulmasında kullanılan Rotary Evaporatör Cihazı
(Foto: Yıldız ASLAN)

Soxhlet yöntemi ile elde edilen *Saponoria glutinosa* Bieb. bitkisinin petrol eteri ekstraktı DMSO' da 1g/4mL; *Saponoria glutinosa* Bieb. bitkisinin kloroform ekstraktı DMSO' da 1g/5mL; *Saponoria glutinosa* Bieb. bitkisinin metanol ekstraktı DMSO' da 1g/3mL; *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin petrol eteri ekstraktı DMSO' da 1g/4mL; *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin kloroform ekstraktı DMSO' da 1g/6mL; *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin metanol ekstraktı DMSO' da 1g/3,5mL olacak şekilde Ultrasonic Cleaner yardımı ile çözündürülerek deney sürecinde kullanılmıştır.

5.2.2. Antimikrobiyal etki deneyleri

5.2.2.1. Disk difüzyon yöntemi

Doğrudan koloni süspansiyon yöntemi kullanılarak inokulum hazırlanmıştır. İnokulum süspansiyonu, mikroorganizmaların 18-24 saatlik agar plağındaki tek düşmüş olan kolonilerinden steril tuzlu su (% 0,85 NaCl) içinde hazırlanmıştır. Süspansiyonun McFarland 0.5 standardına ($1-2 \times 10^8$ kob/mL / $1-5 \times 10^6$ kob/mL) eşdeğer bulanıklığı sağlanmıştır. Daha sonra süspansiyondan steril bir eküvyon yardımıyla alınan örnekler bakteriler için Mueller Hinton Agar (MHA), mayalar için Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) yüzeyine inoküle edilmiştir. Ekim yapıldıktan sonra tek başlarına antimikrobiyal etkiyi belirlerken 10 µL koruyucu, 10 µL *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağı, 10 µL *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağı, 20 µL *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı, 10 µL *Scolymus hispanicus* L. (petrol eteri, kloroform ve metanol) ekstraktı, 10 µL *Saponoria glutinosa* Bieb. (kloroform ve metanol) ekstraktı ve 20 µL *Saponoria glutinosa* Bieb. petrol eteri ekstraktı emdirilmiş diskler (disk çapı 6 mm) steril bir pens yardımı ile agar yüzeyine yerleştirilmiştir. Kombinasyonların antimikrobiyal etkisini belirlerken ise 15 µL koruyucu+koruyucu, 20 µL koruyucu+*Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı, 15 µL koruyucu+*Scolymus hispanicus* L. (petrol eteri ve metanol) ekstraktı, 15 µL koruyucu+*Saponoria glutinosa* Bieb. petrol eteri ekstraktı, 15 µL uçucu yağ+*Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı, 15 µL koruyucu+*Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağı ve 15 µL de koruyucu+*Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağı emdirilmiş diskler (disk çapı 6 mm) steril bir pens yardımıyla agar yüzeyine yerleştirildikten sonra bakteriler 35 ± 2 °C' de 16-18 saat, mayalar 35 ± 2 °C' de 48 saat inkübe edilmiştir. Oluşan inhibüsyon

zonlarının çapları kumpas yardımı ile ölçülmüştür. Yöntemin pozitif kontrolü için antibakteriyel etkinlik testinde meropenem (10µg/disk), antifungal etkinlik testinde ise flukanazol (25µg/disk) diskleri kullanılmıştır. Tüm deneyler 3 tekrarlı olarak yapılmıştır (CLSI, 2012; NCCLS, 2004; Koçoğlu, 2016).

5.2.2.2. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi

Çalışmamızda kullanılan bitki ekstraktları, uçucu yağlar, sentetik koruyucular ve oluşturulan kombinasyonların minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir.

5.2.2.2.1. Antibakteriyel etkinlik testi

Doğrudan koloni süspansiyon yöntemi kullanılarak inokulum hazırlanmıştır. İnokulum süspansiyonu, Mueller Hinton Agar yüzeyinde üreyen bakterilerin 18-24 saatlik agar plağındaki tek düşmüş olan kolonilerinden steril tuzlu su (% 0,85 NaCl) içinde hazırlanmıştır. Hazırlanan bakteri süspansiyonunun McFarland 0.5 standardına (1×10^8 kob/mL) eşdeğer bulanıklığı sağlanmıştır. Örneklerin hem tek başlarına hem de kombinasyon halinde antibakteriyel etkilerini belirlerken mikroplağın kuyucuklarına *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağı ve *Saponaria glutinosa* Bieb petrol eteri ekstraktı için % 0,5 oranında Tween 80 ilaveli 100 µL Katyon Ayarlı Mueller Hinton Broth (KAMHB); *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin petrol eteri ekstraktı ve *Saponaria glutinosa* Bieb. bitkisinin kloroform ekstraktı için % 1 oranında Tween 80 ilaveli 100 µL KAMHB; *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağı, koruyucular, *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin kloroform ve metanol ekstraktı, *Saponaria glutinosa* Bieb. bitkisinin metanol ekstraktı ve *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı için 100 µL KAMHB konulmuştur. Ardından tek başına antimikrobiyal etkinin belirlenmesinde test edilecek olan örnekten ilk kuyucuğa 100 µL konulup *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı 500mg/mL-0,00006mg/mL; *Saponaria glutinosa* Bieb. bitkisinin petrol eteri ekstraktı ve *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin petrol eteri ekstraktı 125mg/mL-0,000015mg/mL; *Saponaria glutinosa* Bieb. bitkisinin kloroform ekstraktı 100mg/mL-0,000012mg/mL; *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin kloroform ekstraktı 83,3mg/mL-0,0000099mg/mL; *Saponaria glutinosa*

Bieb. bitkisinin metanol ekstraktı 166,5mg/mL-0,0000198mg/mL; *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin metanol ekstraktı 142,85mg/mL-0,000017mg/mL; uçucu yağların ve koruyucuların % 50-% 0,0000059 konsantrasyon aralığında ikişer kat azalan seri seyreltileri yapılmıştır. Kombinasyonların antimikrobiyal etkisini belirlerken ise kombinasyona giren her örneğin tek başlarına bakteriler için bulunan minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerinin iki katına kadarki dilüsyonları kullanılmıştır. Hazırlanmış olan bakteri süspansiyonu 1:10 oranında seyreltilerek, 10^7 kob/mL inokulum yoğunluğu elde edilip test edilecek örneklerin bulunduğu mikropalakalara (negatif kontrol hariç) 5 µL ekilerek final konsantrasyonu 5×10^5 kob/mL olan inokulum yoğunluğu elde edilmiştir. Deneyde pozitif kontrol olarak meropenem (64-0,031 µg/mL) ile MİK deneyi örneklerle paralel yürütülmüştür. Ayrıca her deneyde sadece bakteri süspansiyonu içeren bir kuyucuk üreme kontrolü olarak, yalnız besiyeri içeren bir kuyucuk da besiyeri sterilite kontrolü olarak kullanılmıştır. Mikrodilüsyon plakaları 35 ± 2 °C'de 16-20 saat inkübe edilmiştir. Mikrobiyal üremeyi tamamen inhibe eden ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük konsantrasyon minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri olarak değerlendirilmiştir (CLSI, 2012; Tepe ve ark., 2006; Koçoğlu, 2016).

5.2.2.2.2. Antifungal etkinlik testi

Bu amaçla Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A2 tarafından önerilen mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Örneklerin hem tek başlarına hem de kombinasyon halinde antifungal etkilerini belirlerken 96 kuyucuklu, U tabanlı, polipropilen mikropalağın kuyucuklarına *Jasminum* spp. uçucu yağı ve *Saponaria glutinosa* Bieb. petrol eteri ekstraktı için 100 µL % 0,001 oranında Tween 80 ilaveli Morfolino Propan Sülfonik Asit (MOPS) ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri; *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin petrol eteri ekstraktı ve *Saponaria glutinosa* Bieb. bitkisinin kloroform ekstraktı için 100 µL % 1 oranında Tween 80 ilaveli Morfolino Propan Sülfonik Asit (MOPS) ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri; *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağı, koruyucular, *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin kloroform ve metanol ekstraktı, *Saponaria glutinosa* Bieb. bitkisinin metanol ekstraktı ve *Camellia sinensis* ekstraktı için 100 µL Morfolino Propan Sülfonik Asit (MOPS)

ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri konulmuştur. Ardından örneklerin tek başına antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesinde test edilecek olan örnekten ilk kuyucuğa 100 µL konulmuş ve *Camellia sinensis* ekstraktı 250mg/mL-0,00003mg/mL; *Saponaria glutinosa* Bieb. bitkisinin petrol eteri ekstraktı ve *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin petrol eteri ekstraktı 62,5mg/mL-0,0000075mg/mL; *Saponaria glutinosa* Bieb. bitkisinin kloroform ekstraktı 50mg/mL-0,000006mg/mL; *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin kloroform ekstraktı 41,65mg/mL-0,0000049mg/mL; *Saponaria glutinosa* Bieb. bitkisinin metanol ekstraktı 83,25mg/mL-0,0000099mg/mL; *Scolymus hispanicus* L. bitkisinin metanol ekstraktı 71,43mg/mL-0,0000085mg/mL; uçucu yağların ve koruyucuların % 25-% 0,0000029 konsantrasyon aralığında ikişer kat azalan seri seyreltileri yapılmıştır. Kombinasyonların antimikrobiyal etkisini belirlerken ise kombinasyona giren her örneğin tek başlarına mayalar için bulunan minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerinin iki katına kadarki dilüsyonları kullanılmıştır. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) yüzeyinde 24 saatte üreyen maya kolonilerinden % 0,85'lik NaCl içerisinde McFarland 0.5 bulanıklığı ($1-5 \times 10^6$ kob/ml) standardına eşdeğer maya süspansiyon hazırlandıktan sonra 1:100 oranında daha sonra da 1:20 oranında pH 7 olacak şekilde 0,165 molar Morfolino Propan Sülfonik Asit (MOPS) ile tamponlanmış L-glutamin eklenmiş sodyum bikarbonatsız RPMI 1640 besiyeri ile final konsantrasyonu $0,5-2,5 \times 10^3$ kob/mL olan inokulum yoğunluğu hazırlanmış ve test edilecek örneklerin bulunduğu mikrolakalara (negatif kontrol hariç) 100 µL ilave edilmiştir. Deneyde pozitif kontrol olarak flukanazol (64-0,031µg/mL), sterilite kontrolü olarak Morfolino Propan Sülfonik Asit (MOPS) ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri ve üreme kontrolü olarak maya süspansiyonu kullanılmıştır. Mikrodilüsyon plakaları 35 ± 2 °C'de 24-48 saat inkube edilmiştir. Üremede belirgin azalmanın görüldüğü, flukanazol için ise kontrol kuyucuğuna göre en az % 50 daha berrak olan ilk kuyucuğun değeri minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri olarak değerlendirilmiştir (CLSI, 2002; Koçoğlu, 2016; Ergin ve Arıkan, 2002).

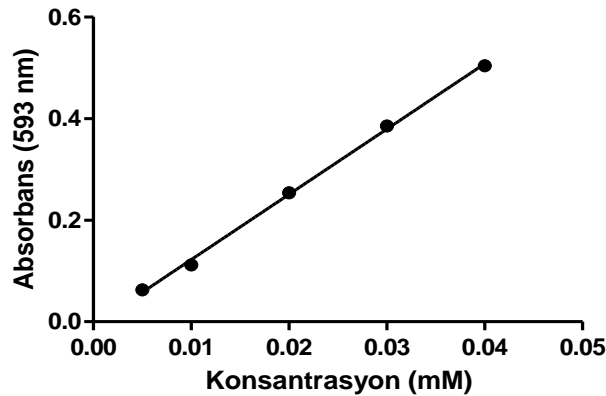
5.2.3. Antioksidan etkinlik testi

Antioksidan etki demir (III) indirgeme antioksidan gücü tayini (FRAP), bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC) ve DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemleri ile saptanmıştır.

5.2.3.1. Demir (III) indirgeme antioksidan gücü tayini (FRAP)

Ferrik iyonu redükleyici antioksidan potansiyeli deneyi (FRAP), Benzie ve Strain (1996) metoduna göre yapılmıştır (Benzie ve Strain, 1996). FRAP ayıracı 10 µL ekstrakt 190 µL FRAP ve kör için ise 10 µL distile su üzerine 190 µL FRAP konularak hazırlanıp köre karşı absorbans artışı 4.dakikada 593 nm’de ölçülmüştür. Ekstraktların 593 nm’deki absorbans değerleri, FeSO₄.7H₂O (62,5-1000 mM) ile hazırlanan kalibrasyon grafiğine ait değerlerle karşılaştırılmak suretiyle, FRAP değeri (mM/L Fe⁺²), 1 mM Fe (III)’ün Fe (II)’e indirgenmesi olarak ifade edilmiştir.

Kalibrasyon grafiğinin hazırlanması: Kalibrasyon grafiğinin elde edilmesi için önce FeSO₄.7H₂O’ın 1000 mM’lık çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin distile su ile seyreltilmesiyle konsantrasyonları 500 mM, 250 mM, 125 mM ve 62,5 mM olan çözeltiler elde edilmiştir. Çözeltilere FRAP deneyi uygulandıktan sonra oluşan renklerin absorbansları 4.dakikada 593 nm’de köre karşı ölçülmüştür. Deney beş kez tekrarlanmış ve bulunan değerlerden, en küçük kareler yönteminin uygulanmasıyla FeSO₄.7H₂O kalibrasyon grafiği çizilmiş ve regresyon denklemi [$y=12,86x-0,006610$ ($R^2=0,9986$)] elde edilmiştir (Şekil 5).



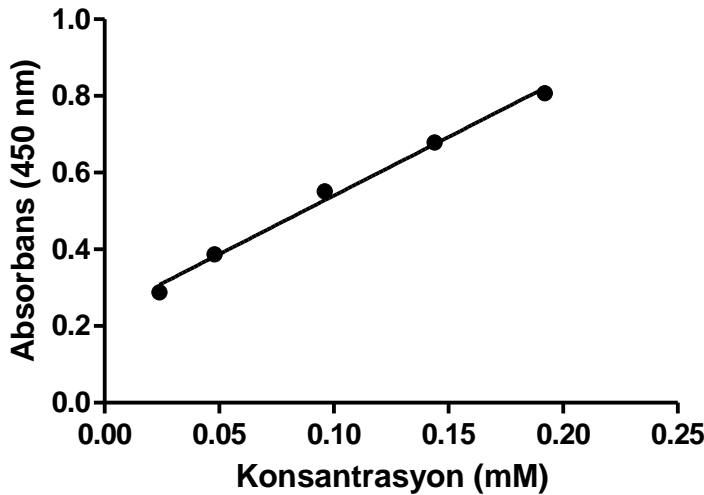
Şekil 5. FeSO₄'ın kalibrasyon eğrisi

5.2.3.2. Bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC)

Bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi Apak ve arkadaşları tarafından geliştirilen yönteme göre yapılmıştır (Apak ve ark., 2004). Bir deney tüpü içerisine 60 µL bakır (II) çözeltisi, 60 µL neokuproin (Nc) çözeltisi ve 60 µL amonyum asetat (NH₄Ac) tampon eklenmiştir. Üzerine farklı konsantrasyonlardaki 60 µL bitki ekstraktı ve 10 µL de EtOH eklenmiştir. Toplam hacim 250 µL olacak şekilde hazırlandıktan sonra tüpler ağzı kapalı olarak oda sıcaklığında 60 dakika reaksiyonun oluşması için bekletilmiştir. Süresi biten her bir örneğin, içerisinde bitki ekstraktı yerine EtOH içeren referans çözeltiliye karşı, oluşan Cu(I)-Nc kelatının renginin karakteristik dalgaboyu olan 450 nm’de absorbansları ölçülmüştür. Troloks kalibrasyon eğrisine göre değerler hesaplanmıştır.

Troloksun kalibrasyon eğrisinin hazırlanması:

Troloksun kalibrasyon eğrisinden doğru denkleminin [$y=3,055x+0,2344$ ($R^2=0,9933$)] elde edilebilmesi için öncelikle troloksun 1,0 mM 10 mL’lik stok çözeltisi etanol ile hazırlanmıştır. Bu çözeltinin etanol ile seyreltilmesiyle konsantrasyonları 0,025-0,25 mM aralığındaki çözeltiler elde edilmiştir. Çözeltilere CUPRAC metodu uygulandıktan sonra oluşan renklerin absorbansları 450 nm’de referans çözeltiliye karşı kaydedilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Troloksun kalibrasyon eğrisi

5.2.3.3. DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemi

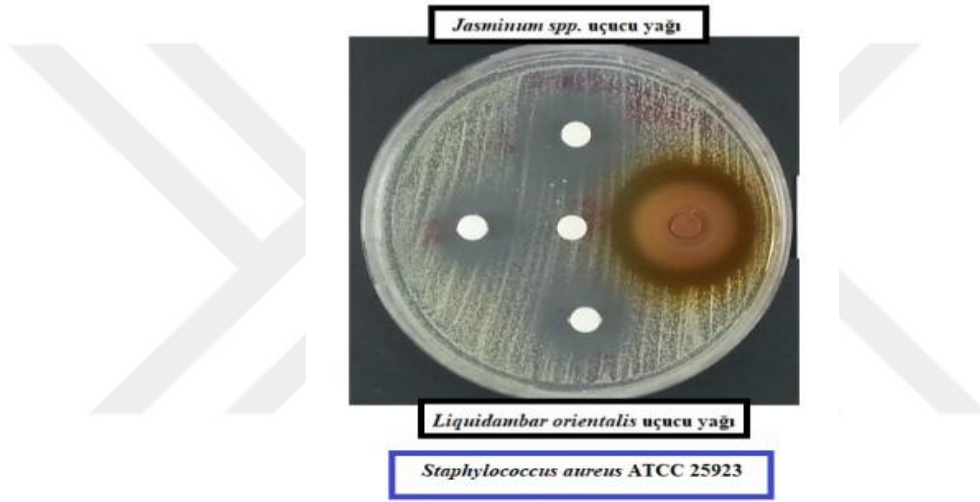
Örneklerin serbest radikal süpürücü aktiviteleri DPPH yöntemi ile değerlendirilmiştir. 240 µL DPPH (0,1 mM) solusyonu, 10 µL ekstraktlar ile karıştırılmış ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra metanole karşı mikropilaka okuyucuda 517 nm’ de okutulmuştur. Çalışma sonucunda elde edilen veriler IC₅₀: mg/mL olarak ifade edilmiştir (Wei ve ark., 2010).



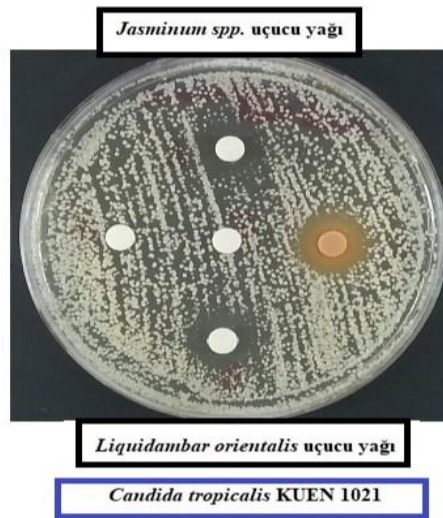
6. BULGULAR

6.1. Uçucu Yağların Tek Başlarına Antimikrobiyal Etkisi

Jasminum spp. (Yasemin) uçucu yağının *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*'e; *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağının *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida guilliermondii* ve *Candida tropicalis*'e karşı daha etkili olduğu saptanmıştır (Resim 5 ve 6, Tablo 9 ve 10). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 5. Uçucu yağların *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkisi



Resim 6. Uçucu yağların *Candida tropicalis*'e karşı antifungal etkisi

Tablo 9. Uçucu yağların antibakteriyel etkisi

	<i>Liquidambar orientalis</i> (Sığıla)		<i>Jasminum spp.</i> (Yasemin)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	14,54	6,25	15,81	3,13
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	9,54	6,25	10,38	1,56
<i>E.coli</i> ATCC 25922	8,03	6,25	9,03	1,56
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	7,91	6,25	9,13	1,56
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	8,02	12,5	8,50	1,56
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	8,06	12,5	9,39	1,56
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	10,44	3,13	13,39	0,78

Tablo 10. Uçucu yağların antifungal etkisi

	<i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla)		<i>Jasminum spp.</i> (Yasemin)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>C.albicans</i> ATCC 90028	15,96	0,012	12,69	0,195
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	12,39	0,049	10,21	1,56
<i>C.guilliermondii</i> KUNEN 998	20,38	0,049	18,48	0,049
<i>C.tropicalis</i> KUNEN 1021	13,04	0,0015	11,44	1,56
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	18,89	0,024	20,47	0,049
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	9,65	0,012	8,56	0,78

6.2. Bitki Ekstraktlarının Tek Başlarına Antimikrobiyal Etkisi

Camellia sinensis (Yeşil çay) ekstraktının *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Candida krusei* ve *Candida guilliermondii*'ye karşı daha etkili olduğu saptanmıştır (Resim 7 ve 8, Tablo 11 ve 12). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 7. *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkisi



Resim 8. *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının *Candida guilliermondii*'ye karşı antifungal etkisi

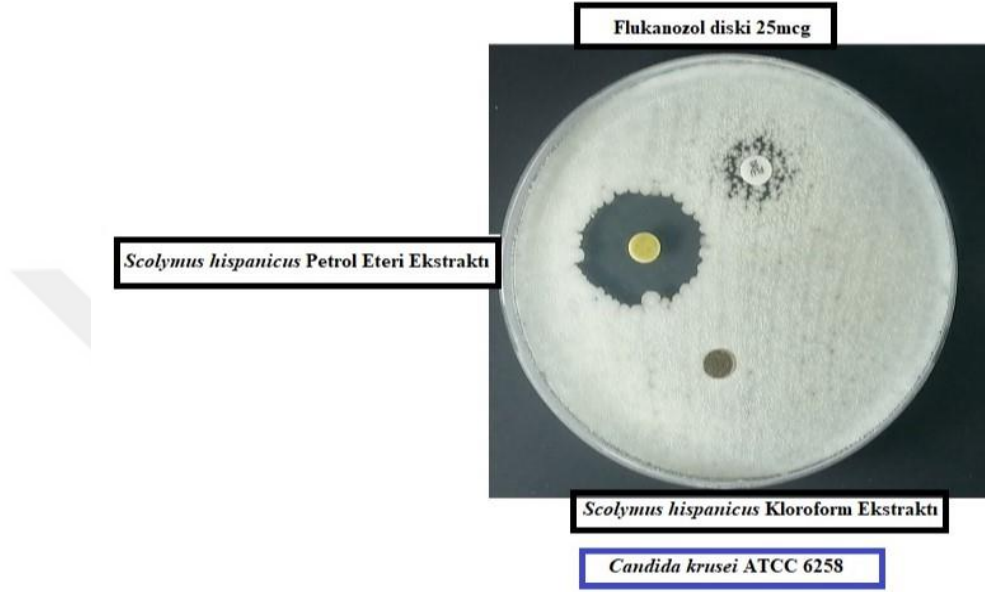
Tablo 11. *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının antibakteriyel etkisi

	<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	30,26	0,976
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	22,59	31,25
<i>E.coli</i> ATCC 25922	23,95	31,25
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	21,69	0,49
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	25,40	31,25
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	23,45	1,95
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	23,12	0,976

Tablo 12. *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının antifungal etkisi

<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay)		
	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)
<i>C. albicans</i> ATCC 90028	10,33	0,49
<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	13,39	0,06
<i>C. guilliermondii</i> KUEN 998	14,25	0,0038
<i>C. tropicalis</i> KUEN 1021	12,83	3,91
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 90018	11,54	0,031
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	15,72	0,0038

Scolymus hispanicus Petrol Eteri Ekstraktının *Bacillus subtilis* ve *C.krusei*' ye karşı; *Scolymus hispanicus* Metanol ekstraktının *B.subtilis* ve *C.krusei*'ye karşı daha etkili olduğu saptanmıştır (Resim 9, Tablo 13 ve 14). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 9. *Scolymus hispanicus* petrol eteri ekstraktının *Candida krusei*' ye karşı antifungal etkisi

Tablo 13. *Scolymus hispanicus* bitkisine ait ekstraktların antibakteriyel etkisi

	Petrol Eteri Ekstraktı		Kloroform Ekstraktı		Metanol Ekstraktı	
	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	-	-	-	-	-	-
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	-	-	-	-	-	-
<i>E.coli</i> ATCC 25922	-	-	-	-	-	-
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	-	-	-	-	-	-
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	-	-	-	-	-	-
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	-	-	-	-	-	-
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	7,51	-	-	-	10,08	17,9

(-:Etkisiz)

Tablo 14. *Scolymus hispanicus* bitkisine ait ekstraktların antifungal etkisi

	Petrol Eteri Ekstraktı		Kloroform Ekstraktı		Metanol Ekstraktı	
	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)
<i>C.albicans</i> ATCC 90028	-	-	-	-	-	-
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	-	0,98	-	-	-	-
<i>C.guilliermondii</i> KUNEN 998	21,86	0,06	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i> KUNEN 1021	19,28	0,24	-	-	-	-
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	15,17	0,48	-	-	-	-
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	23,11	0,015	-	-	-	1,12

(-:Etkisiz)

Saponaria glutinosa Petrol Eteri ekstraktının *Bacillus subtilis* ve *C.krusei*'ye karşı; *Saponaria glutinosa* Kloroform Ekstraktının *Bacillus subtilis*'e karşı etkili olduğu saptanmıştır (Resim 10, Tablo 15 ve 16). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 10. *Saponaria glutinosa* kloroform ekstraktının *Bacillus subtilis*'e karşı antibakteriyel etkisi

Tablo 15. *Saponaria glutinosa* bitkisine ait ekstraktların antibakteriyel etkisi

	Petrol Eteri Ekstraktı		Kloroform Ekstraktı		Metanol Ekstraktı	
	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (mg/mL)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	-	-	-	-	-	-
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	-	-	-	-	-	-
<i>E.coli</i> ATCC 25922	-	-	-	-	-	-
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	-	-	-	-	-	-
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	-	-	-	-	-	-
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	-	-	-	-	-	-
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	8,50	0,98	16,56	6,25	-	-

(-: Etkisiz)

Tablo 16. *Saponaria glutinosa* bitkisine ait ekstraktların antifungal etkisi

	Petrol Eteri Ekstraktı		Kloroform Ekstraktı		Metanol Ekstraktı	
	DİSK	MİK	DİSK	MİK	DİSK	MİK
	(mm/zon)	(mg/mL)	(mm/zon)	(mg/mL)	(mm/zon)	(mg/mL)
<i>C.albicans</i> ATCC 90028	-	-	-	-	-	-
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	-	-	-	-	-	-
<i>C.guilliermondii</i> KUNEN 998	-	-	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i> KUNEN 1021	-	-	-	-	-	-
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	-	-	-	-	-	-
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	10,74	1,95	-	-	-	-

(-:Etkisiz)

S.glutinosa ve *S.hispanicus* bitkilerine ait petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktlarını çözmek amacıyla kullanılan DMSO ve kontrol olarak çalışığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18’ de verilmiştir.

Tablo 17. DMSO ve Meropenemin antibakteriyel etkisi

	DMSO*		Meropenem		Meropenem CLSI duyarlılık sınır değeri	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (10µg) (mm/zon)	MİK (µg /mL)	DİSK (10µg) (mm/zon)	MİK (µg /mL)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	-	12,5	33,29	0,06	29-37	Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	-	12,5	33,65	0,063		Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir
<i>E.coli</i> ATCC 25922	-	12,5	32,25	0,008	28-34	0,008-0,06
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	-	12,5	30,23	0,25	27-33	0,25-1
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	-	12,5	36,77	0,015		Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	-	12,5	34,22	0,015		Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	-	12,5	33,70	0,063		Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir

(-:Etkisiz; *:Çözücü değerleri ekstrakt değerlerinden çıkarılmıştır)

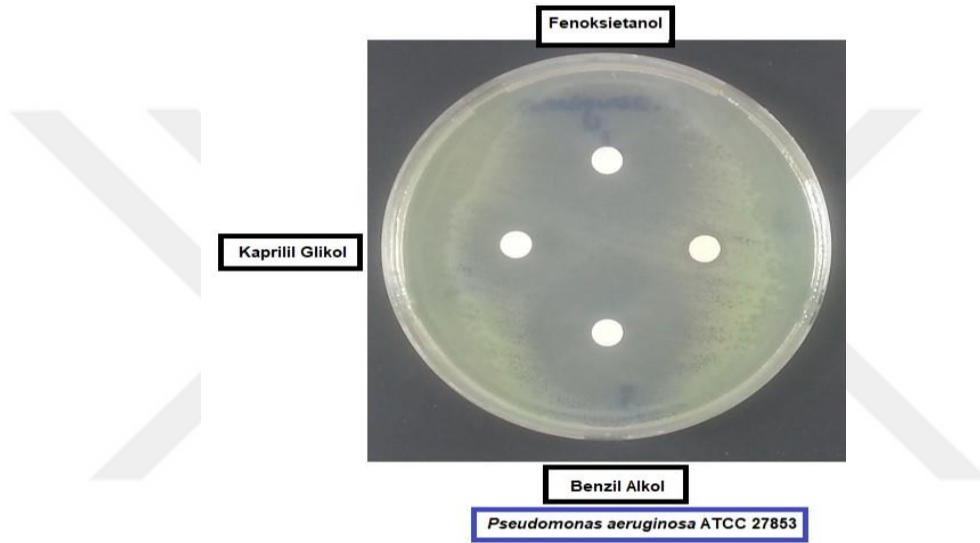
Tablo 18. DMSO ve Flukanazolün antifungal etkisi

	DMSO*		Flukanazol		Flukanazol CLSI duyarlılık sınır değeri	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (25 µg) (mm/zon)	MİK (µg /mL)	DİSK (25 µg) (mm/zon)	MİK (µg /mL)
<i>C.albicans</i> ATCC 90028	-	6,25	35,18	0,25	28-39	0,25-1
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	-	6,25	20,09	64	Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir	
<i>C.guilliermondii</i> KUEEN 998	-	6,25	23,09	16	Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir	
<i>C.tropicalis</i> KUEEN 1021	-	6,25	36,59	4	Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir	
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	-	6,25	28,75	0,25	Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir	0,25-1
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	-	6,25	-	16	Kalite kontrol aralığı belirlenmemiştir	16-64

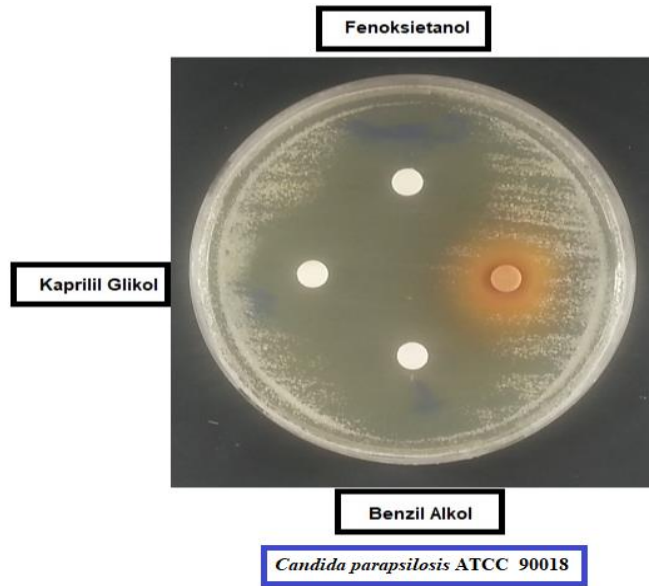
(-:Etkisiz; *:Çözücü değerleri ekstrakt değerlerinden çıkarılmıştır)

6.3. Koruyucuların Tek Başlarına Antimikrobiyal Etkisi

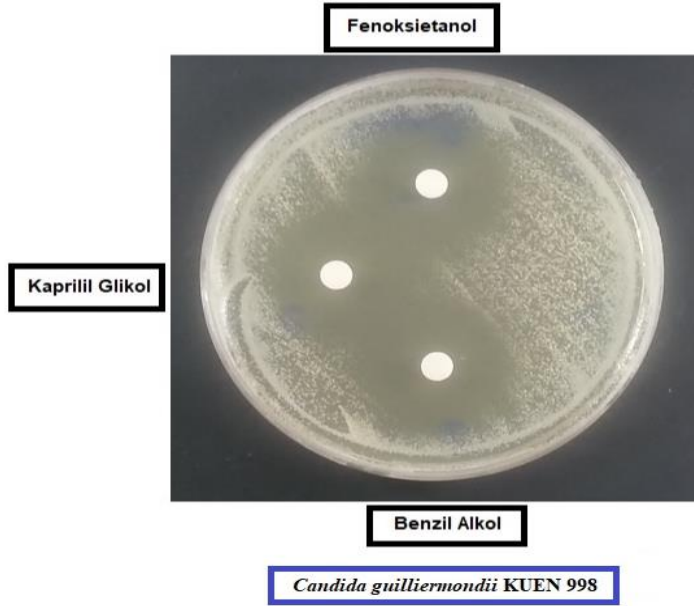
Fenoksietanol *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida parapsilosis*'e; kapriliil glikol *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida guilliermondii* ve *Candida tropicalis*'e; benzil alkol ise *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei* ve *Candida tropicalis*'e karşı daha fazla antimikrobiyal etkili bulunmuştur (Resim 11, 12, 13 ve 14, Tablo 19 ve 20). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



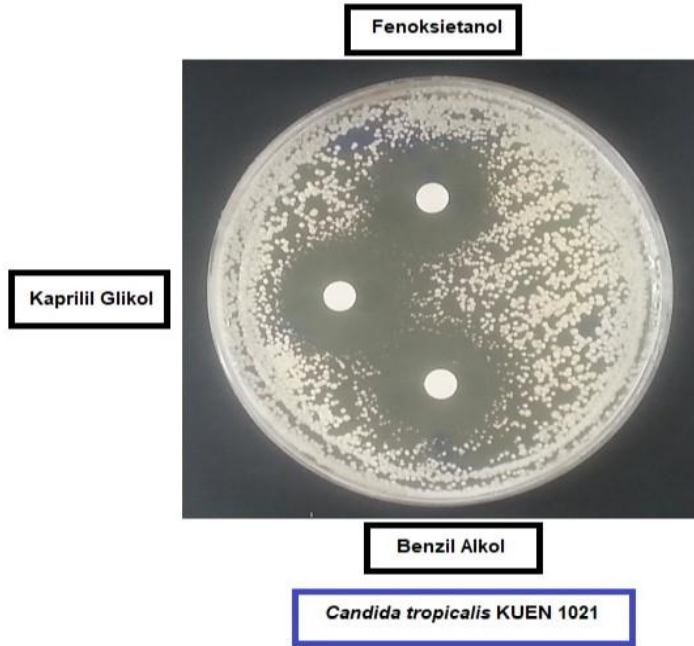
Resim 11. Koruyucuların *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel etkisi



Resim 12. Koruyucuların *Candida parapsilosis*'e karşı antifungal etkisi



Resim 13. Koruyucuların *Candida guilliermondii*'ye karşı antifungal etkisi



Resim 14. Koruyucuların *Candida tropicalis*'e karşı antifungal etkisi

Tablo 19. Koruyucuların antibakteriyel etkisi

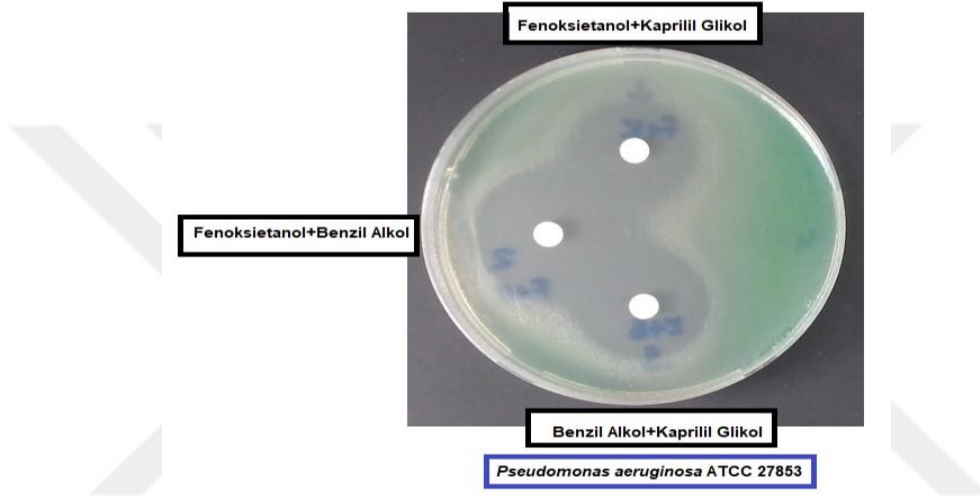
	Fenoksietanol		Kaprilil Glikol		Benzil Alkol	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	11,48	0,049	14,43	0,097	14,81	0,195
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	21,71	0,391	18,32	0,000095	18,33	0,195
<i>E.coli</i> ATCC 25922	21,20	0,049	20,96	0,195	18,00	0,391
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	31,30	0,049	17,11	0,195	30,74	0,195
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	23,45	0,195	19,84	0,012	20,01	0,391
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	20,55	0,78	18,38	0,195	18,52	0,391
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	12,43	0,049	12,68	0,195	12,71	0,391

Tablo 20. Koruyucuların antifungal etkisi

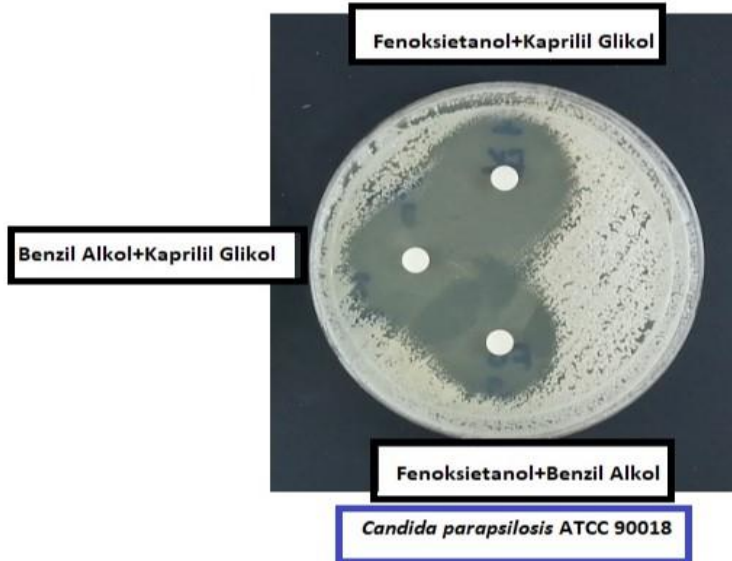
	Fenoksietanol		Kaprilil Glikol		Benzil Alkol	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>C.albicans</i> ATCC 90028	25,22	0,049	21,51	0,024	21,91	0,098
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	21,61	0,049	20,64	0,024	18,22	0,195
<i>C.guilliermondii</i> KUEN 998	27,51	0,049	26,19	0,024	29,56	0,098
<i>C.tropicalis</i> KUEN 1021	22,59	0,098	23,46	0,00076	21,77	0,098
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	30,94	0,024	25,05	0,049	29,82	0,098
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	21,31	0,049	21,67	0,049	20,18	0,098

6.4. Koruyucu Kombinasyonlarının Antimikrobiyal Etkisi

Fenoksietanol+kaprilil glikol'ün *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *C.parapsilosis*'e karşı; fenoksietanol+benzil alkol'ün *P.aeruginosa*, *C.parapsilosis* ve *C.guilliermondii*'ye karşı; benzil alkol+kaprilil glikol'ün *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *C.parapsilosis*'e karşı en yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği saptanmıştır (Resim 15 ve 16, Tablo 21 ve 22). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 15. Koruyucu kombinasyonlarının *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel etkisi



Resim 16. Koruyucu kombinasyonlarının *Candida parapsilosis*'e karşı antifungal etkisi

Tablo 21. Koruyucu kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi

	Fenoksietanol +		Fenoksietanol +		Benzil Alkol +	
	Kaprilil Glikol		Benzil Alkol		Kaprilil Glikol	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	14,65	0,024 + 0,049	16,6	-	15,57	+ 0,049
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	18,4	0,391 + 0,000095	22,94	0,195 + 0,098	19,41	-
<i>E.coli</i> ATCC 25922	20,79	0,024 + 0,098	23,46	0,024 + 0,195	22,29	0,195 + 0,098
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	25,18	0,049 + 0,195	34,93	0,024 + 0,098	28,17	0,195 + 0,195
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	19,73	0,195 + 0,012	20,57	0,098 + 0,195	19,94	0,391 + 0,012
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	16,71	0,391 + 0,098	18,97	0,391 + 0,195	20,04	0,195 + 0,098
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	14,77	-	13,61	0,049 + 0,391	13,69	0,391 + 0,195

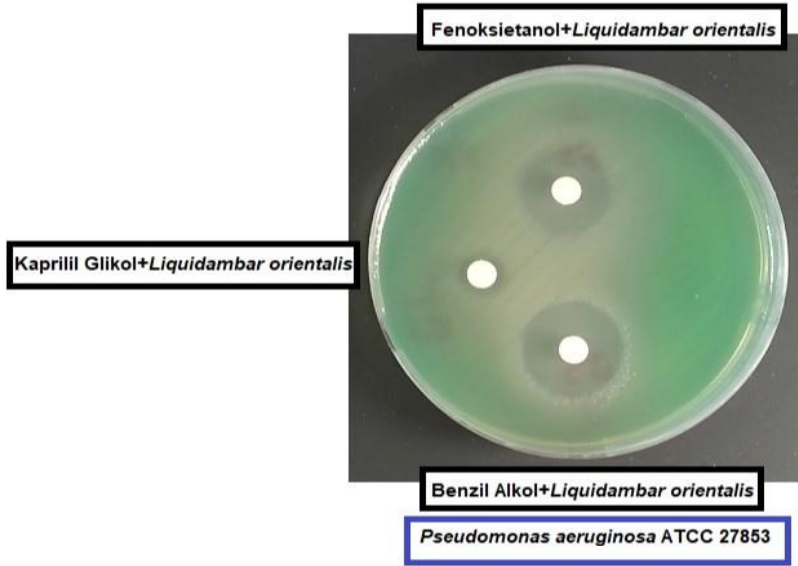
(-:Etkisiz)

Tablo 22. Koruyucu kombinasyonlarının antifungal etkisi

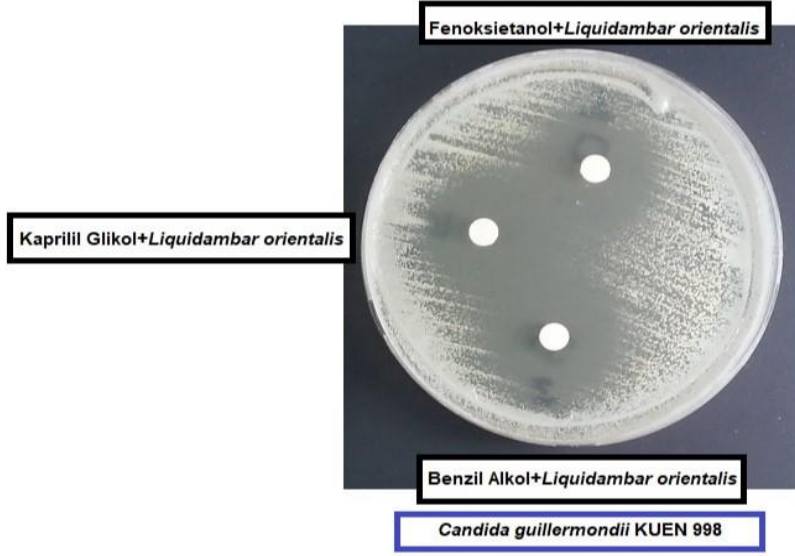
	Fenoksietanol +		Fenoksietanol +		Benzil Alkol +	
	Kaprilil Glikol		Benzil Alkol		Kaprilil Glikol	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>C. albicans</i> ATCC 90028	25,32	0,049 + 0,024	28,86	0,049 + 0,098	27,93	0,195 + 0,049
<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	22,87	0,098 + 0,049	24,33	0,098 + 0,391	22,99	0,391 + 0,049
<i>C. guilliermondii</i> KUEEN 998	29,33	0,049 + 0,024	38,43	0,049 + 0,098	30,55	0,098 + 0,024
<i>C. tropicalis</i> KUEEN 1021	27,98	0,195 + 0,0015	24,87	0,098 + 0,098	25,53	0,098 + 0,00076
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 90018	30,94	0,024 + 0,049	32,12	0,024 + 0,098	31,72	0,049 + 0,024
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	23,44	0,049 + 0,049	24,28	0,049 + 0,098	24,83	0,098 + 0,049

6.5. Koruyucular İle Uçucu Yağ Kombinasyonlarının Antimikrobiyal Etkisi

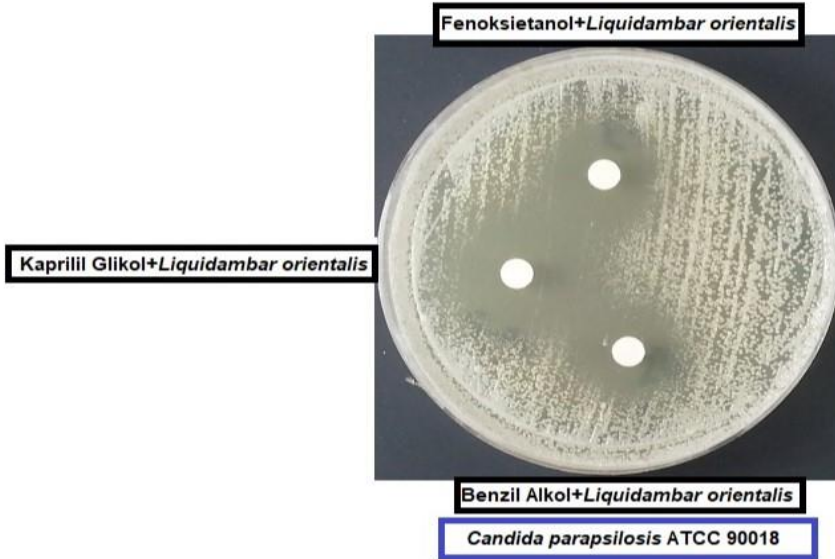
Fenoksietanol+*Liquidambar orientalis* (Sığla) kombinasyonunun *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *C.guilliermondii*'ye karşı; kaprilil glikol+*Liquidambar orientalis* (Sığla) kombinasyonunun *S.epidermidis*, *P.vulgaris*, *C.guilliermondii* ve *C.parapsilosis*'e karşı; benzil alkol+*Liquidambar orientalis* (Sığla) kombinasyonunun ise *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *C.albicans* ve *C.guilliermondii*'ye karşı en yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği saptanmıştır (Resim 17, 18 ve 19, Tablo 23 ve 24). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 17. Koruyucular ile *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağ kombinasyonunun *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel etkisi



Resim 18. Koruyucular ile *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağ kombinasyonunun *Candida guilliermondii*'ye karşı antifungal etkisi



Resim 19. Koruyucular ile *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağ kombinasyonunun *Candida parapsilosis*'e karşı antifungal etkisi

Tablo 23. Koruyucular ile *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağı kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi

	Fenoksietanol +		Kaprilil Glikol +		Benzil Alkol +	
	<i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla)		<i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla)		<i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	12,85	0,0015 + 0,195	14,19	0,012 + 0,195	14,68	0,012 + 0,391
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	14,11	0,049 + 0,78	15,26	0,000024 + 1,56	13,68	0,049 + 1,56
<i>E.coli</i> ATCC 25922	18,04	0,0031 + 0,391	15,28	0,024 + 0,78	12,66	0,098 + 1,56
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	21,05	0,024 + 3,13	11,23	0,098 + 3,13	23,76	0,049 + 1,56
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	16,24	0,049 + 3,13	15,59	0,006 + 3,13	11,38	0,098 + 3,13
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	16,25	0,195 + 3,13	12,22	0,049 + 3,13	14,76	0,098 + 3,13
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	11,46	-	14,62	-	15,9	-

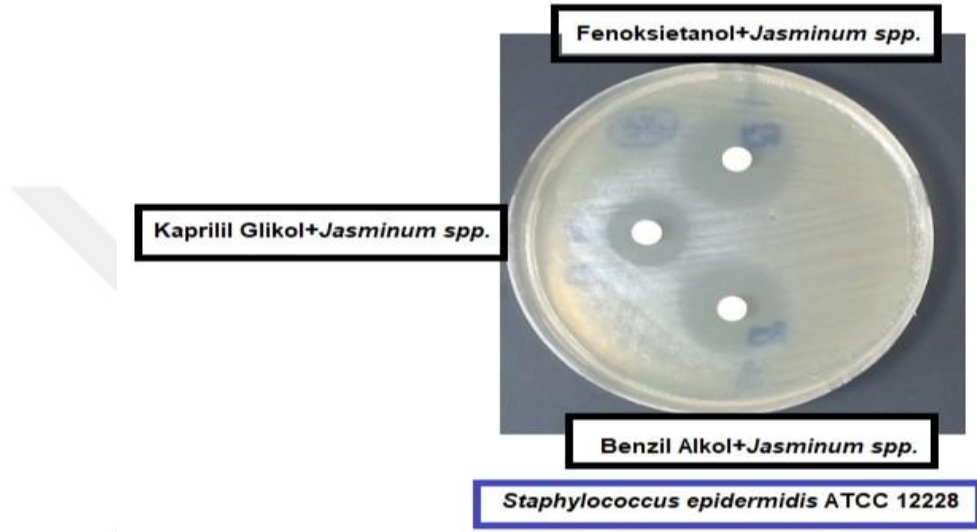
(-:Etkisiz)

Tablo 24. Koruyucular ile *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağı kombinasyonlarının antifungal etkisi

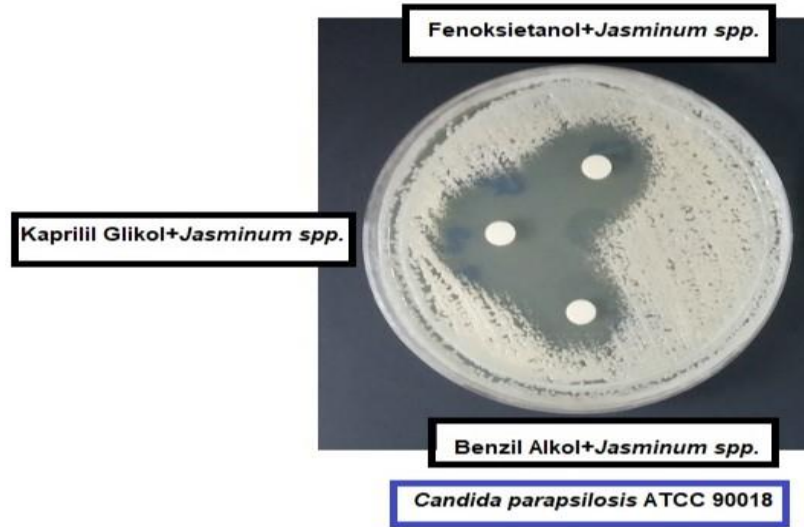
	Fenoksietanol		Kaprilil Glikol		Benzil Alkol	
	+		+		+	
	<i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla)		<i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla)		<i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>C.albicans</i> ATCC 90028	24,87	0,098 + 0,024	26,76	-	23,89	0,049 + 0,006
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	20,44	0,098 + 0,098	21,82	0,049 + 0,098	17,69	0,098 + 0,024
<i>C.guilliermondii</i> KUEN 998	25,15	0,049 + 0,049	24,58	0,024 + 0,049	27,39	0,098 + 0,049
<i>C.tropicalis</i> KUEN 1021	22,16	0,195 + 0,003	26,62	-	22,32	0,195 + 0,003
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	24,00	-	26,93	0,049 + 0,024	22,43	0,098 + 0,024
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	15,52	0,098 + 0,024	21,85	0,098 + 0,024	15,11	0,195 + 0,024

(-:Etkisiz)

Fenoksietanol+*Jasminum* spp. (Yasemin) kombinasyonunun *P.aeruginosa*, *B.subtilis*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata*'ye karşı; kapriliil glikol+*Jasminum* spp. (Yasemin) kombinasyonunun *S.epidermidis*, *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis*'e karşı; benzil alkol+*Jasminum* spp. (Yasemin) kombinasyonunun ise *P.aeruginosa*, *C.parapsilosis* ve *C.tropicalis* 'e karşı en yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği saptanmıştır (Resim 20 ve 21, Tablo 25 ve 26). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 20. Koruyucular ile *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağ kombinasyonunun *Staphylococcus epidermidis*'e karşı antibakteriyel etkisi



Resim 21. Koruyucular ile *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağ kombinasyonunun *Candida parapsilosis*'e karşı antifungal etkisi

Tablo 25. Koruyucular ile *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağı kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi

	Fenoksietanol		Kaprilil Glikol		Benzil Alkol	
	+		+		+	
	<i>Jasminum</i> spp.(Yasemin)		<i>Jasminum</i> spp.(Yasemin)		<i>Jasminum</i> spp.(Yasemin)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	15,09	0,003 + 0,195	15,84	0,003 + 0,098	17,37	0,012 + 0,195
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	20,93	0,024 + 0,098	19,51	0,0000015 + 0,024	17,99	0,024 + 0,195
<i>E.coli</i> ATCC 25922	18,43	0,003 + 0,098	15,93	0,012 + 0,098	16,56	0,024 + 0,098
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	27,35	0,003 + 0,098	14,13	0,012 + 0,098	31,44	0,012 + 0,098
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	16,82	0,012 + 0,098	16,34	0,00038 + 0,049	17,08	0,024 + 0,098
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	18,5	0,098 + 0,195	15,84	0,012 + 0,098	19,5	0,049 + 0,195
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	13,42	0,003 + 0,049	13,88	-	15,84	-

(-: Etkisiz)

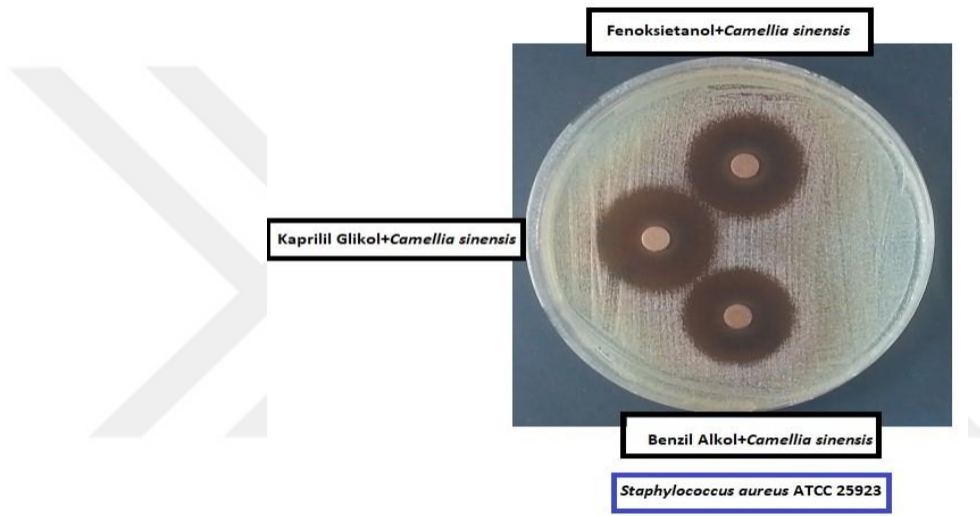
Tablo 26. Koruyucular ile *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağı kombinasyonlarının antifungal etkisi

	Fenoksietanol +		Kaprilil Glikol +		Benzil Alkol +	
	<i>Jasminum</i> spp. (Yasemin)		<i>Jasminum</i> spp. (Yasemin)		<i>Jasminum</i> spp. (Yasemin)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v)
<i>C.albicans</i> ATCC 90028	28,16	0,098 + 0,391	27,56	-	25,99	0,195 + 0,391
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	26,22	0,024 + 0,78	25,04	0,012 + 0,78	24,63	0,098 + 0,78
<i>C.guilliermondii</i> KUEN 998	23,90	0,049 + 0,049	27,38	-	24,15	0,098 + 0,024
<i>C.tropicalis</i> KUEN 1021	24,88	0,049 + 0,78	28,68	0,00038 + 0,78	26,64	0,049 + 0,78
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	32,3	-	35,66	0,049 + 0,049	35,28	0,195 + 0,098
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	20,74	0,049 + 0,78	22,44	0,049 + 0,78	19,90	0,098 + 0,78

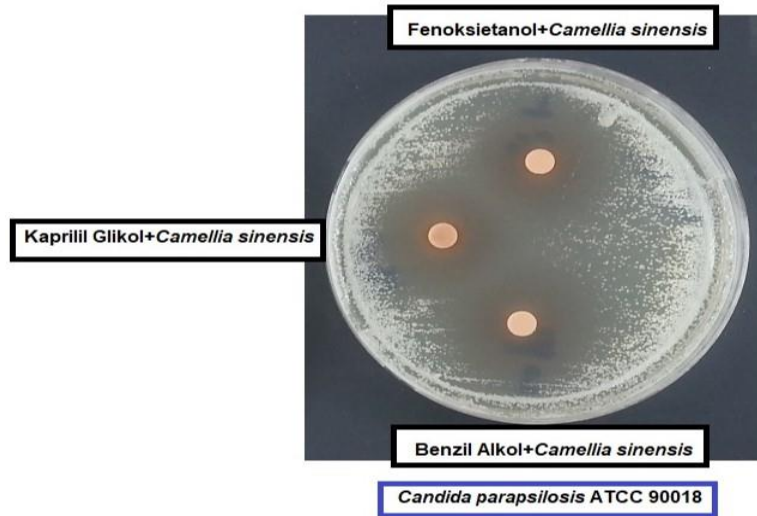
(-:Etkisiz)

6.6. Koruyucular İle Bitki Ekstraktı Kombinasyonlarının Antimikrobiyal Etkisi

Fenoksietanol+*Camellia sinensis* (Yeşil Çay) ekstraktının *S.aureus*, *E.coli*, *C.parapsilosis* ve *C.guilliermondii*'ye karşı; kaprilil glikol+*Camellia sinensis* (Yeşil Çay) ekstraktının *S.aureus*, *S.epidermidis*, *C.parapsilosis* ve *C.krusei*'ye karşı; benzil alkol+*Camellia sinensis* (Yeşil Çay) ekstraktının ise *S.epidermidis*, *P.aeruginosa*, *C.guilliermondii* ve *C.parapsilosis*'e karşı en yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği saptanmıştır (Resim 22 ve 23, Tablo 27 ve 28). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 22. Koruyucular ile *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkisi



Resim 23. Koruyucular ile *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun *Candida parapsilosis*'e karşı antifungal etkisi

Tablo 27. Koruyucular ile *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi

	Fenoksietanol +		Kaprilil glikol +		Benzil Alkol +	
	<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay)		<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay)		<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	27,59	0,024 + 0,49	25,30	0,024 + 0,24	26,92	0,049 + 0,24
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	18,02	0,098 + 7,81	17,56	0,000012 + 3,91	19,82	0,024 + 3,91
<i>E.coli</i> ATCC 25922	18,52	0,006 + 3,91	17,22	0,024 + 3,91	18,87	0,049 + 3,91
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	27,48	0,049 + 0,49	19,49	0,195 + 0,49	31,16	0,195 + 0,49
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	15,71	0,024 + 3,91	16,87	0,003 + 7,81	16,92	0,098 + 7,81
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	19,11	0,391 + 0,98	15,87	0,098 + 0,98	19,60	0,195 + 0,98
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	16,75	-	17,20	-	17,83	-

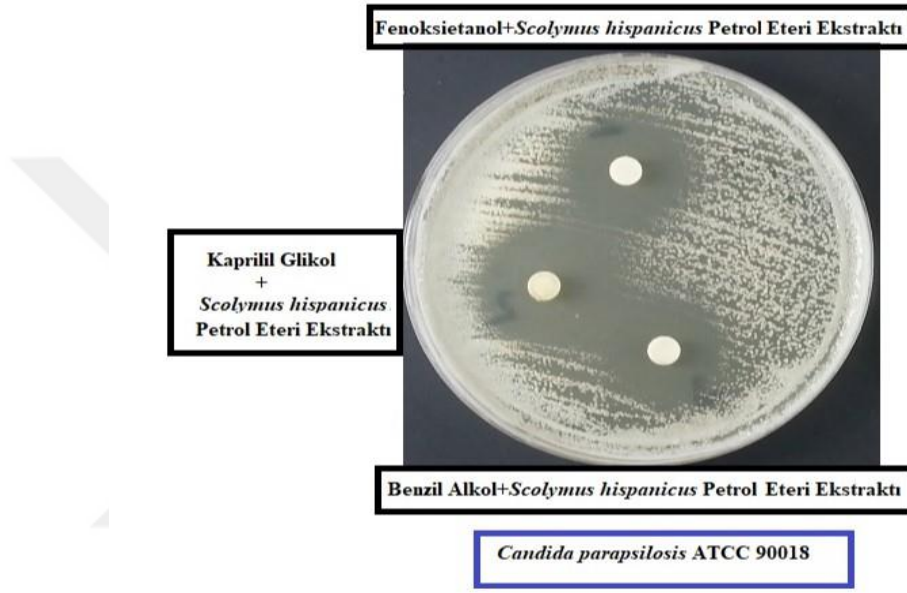
(-:Etkisiz)

Tablo 28. Koruyucular ile *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonlarının antifungal etkisi

	Fenoksietanol +		Kaprilil Glikol +		Benzil Alkol +	
	<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay)		<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil Çay)		<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)
<i>C.albicans</i> ATCC 90028	21,48	0,098 + 0,98	20,77	-	21,96	0,098 + 0,49
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	20,52	-	20,20	-	19,21	-
<i>C.guilliermondii</i> KUEN 998	27,35	0,049 + 0,0038	24,94	-	28,08	0,049 + 0,0019
<i>C.tropicalis</i> KUEN 1021	24,16	0,195 + 7,81	26,65	-	23,01	0,098 + 3,91
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	31,94	-	28,14	0,049 + 0,03	32,64	0,049 + 0,015
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	18,92	0,098 + 0,0076	20,54	0,049 + 0,0038	14,98	0,098 + 0,0038

(-:Etkisiz)

Scolymus hispanicus petrol eteri ekstraktının fenoksietanol ile kombinasyonunun *C.glabrata* ve *C.parapsilosis*'e karşı; kaprilil glikol ile kombinasyonunun *C.guilliermondii* ve *C.parapsilosis*'e karşı; benzil alkol ile kombinasyonunun ise *C.parapsilosis* ve *C.guilliermondii*'ye karşı daha fazla antifungal etkili olduğu saptanmıştır (Resim 24, Tablo 29). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 24. Korumucular ile *Scolymus hispanicus* petrol eteri ekstraktı kombinasyonunun *Candida parapsilosis*'e karşı antifungal etkisi

Tablo 29. Koruyucular ile *Scolymus hispanicus* petrol eteri ekstraktı kombinasyonlarının antifungal etkisi

	Fenoksietanol +		Kaprilil Glikol +		Benzil Alkol +	
	<i>Scolymus hispanicus</i> Petrol Eteri Ekstraktı		<i>Scolymus hispanicus</i> Petrol Eteri Ekstraktı		<i>Scolymus hispanicus</i> Petrol Eteri Ekstraktı	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	16,37	0,049 + 0,98	20,26	-	12,3	0,195 + 0,98
<i>C.guilliermondii</i> KUEN 998	21,92	0,098 + 0,12	26,09	-	21,06	0,195 + 0,12
<i>C.tropicalis</i> KUEN 1021	17,79	0,195 + 0,49	24,16	-	18,59	-
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	23,73	-	24,16	0,049 + 0,49	24,15	0,195 + 0,98
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	14,33	-	22,5	-	14,61	-

(-: Etkisiz)

Scolymus hispanicus metanol ekstraktının fenoksietanol ile yapılan kombinasyonun *B.subtilis*'a karşı; benzil alkol ile yapılan kombinasyonun *C.krusei*'ye karşı ve kaprilil glikol ile yapılan kombinasyonun ise *C.krusei*'ye karşı daha etkili olduğu saptanmıştır (Tablo 30). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.

Tablo 30. Koruyucular ile *Scolymus hispanicus* metanol ekstraktı kombinasyonlarının antimikrobiyal etkisi

	Fenoksietanol		Kaprilil Glikol		Benzil Alkol	
	+		+		+	
	<i>Scolymus hispanicus</i> Metanol Ekstraktı		<i>Scolymus hispanicus</i> Metanol Ekstraktı		<i>Scolymus hispanicus</i> Metanol Ekstraktı	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633		0,049		0,195		0,195
	11,16	+ 17,9	11,80	+ 17,9	9,05	+ 8,93
<i>C.krusei</i> ATCC 6258		0,098		0,049		0,049
	16,07	+ 2,23	21,08	+ 1,12	12,52	+ 0,56

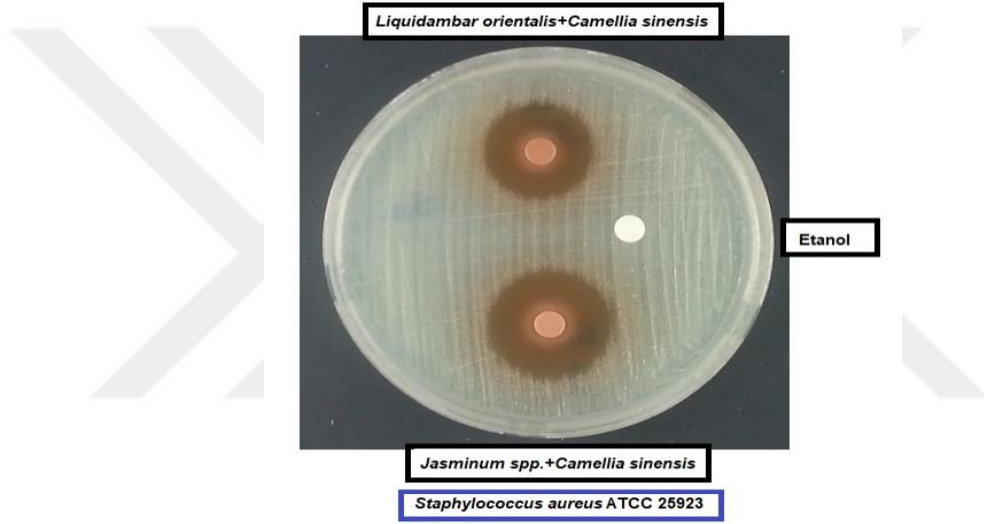
Saponaria glutinosa petrol eteri ekstraktının fenoksietanol ile yapılan kombinasyonun *B.subtilis*'e karşı; kaprilil glikol ile yapılan kombinasyonun ise *B.subtilis* ve *C.krusei*'ye karşı daha etkili olduğu saptanmıştır (Tablo 31). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.

Tablo 31. Koruyucular ile *Saponaria glutinosa* petrol eteri ekstraktı kombinasyonlarının antimikrobiyal etkisi

	Fenoksietanol		Kaprilil Glikol		Benzil Alkol	
	+		+		+	
	<i>Saponaria glutinosa</i> Petrol Eteri Ekstraktı		<i>Saponaria glutinosa</i> Petrol Eteri Ekstraktı		<i>Saponaria glutinosa</i> Petrol Eteri Ekstraktı	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	12,19	0,049 + 0,98	17,82	0,195 + 0,98	11,78	0,39 + 0,98
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	14,4	0,049 + 1,95	19,55	0,012 + 0,49	11,58	0,049 + 0,98

6.7. Uçucu Yağlar ile *Camellia sinensis* (Yeşil çay) Ekstraktı Kombinasyonlarının Antimikrobiyal Etkisi

L.orientalis (Sığla) uçucu yağ+C.*sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun *S.aureus*, *C.albicans* ve *C.tropicalis*'e karşı; *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağ+C.*sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun *S.aureus*, *C.albicans* ve *C.tropicalis*'e karşı daha etkili olduğu saptanmıştır (Resim 25, Tablo 32 ve 33). Kontrol olarak çalıştığımız antibiyotik ve antifungal ilaçların antimikrobiyal etkisi tablo 17 ve 18'de gösterilmiştir.



Resim 25. Uçucu yağlar ile *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkisi

Tablo 32. *Liquidambar orientalis* (Sıgla) ve *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağlarının *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı ile kombinasyonlarının antibakteriyel etkisi

	<i>Liquidambar orientalis</i> (Sıgla)		<i>Jasminum</i> spp. (Yasemin)	
	+		+	
	<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil Çay)		<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	23,90	0,391 + 0,06	26,42	0,195 + 0,06
<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228	11,73	0,195 + 0,98	12,32	0,195 + 3,91
<i>E.coli</i> ATCC 25922	10,13	0,098 + 0,49	10,24	0,195 + 3,91
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	13,42	1,56 + 0,12	16,00	0,391 + 0,12
<i>P.vulgaris</i> ATCC 13315	12,59	1,56 + 3,91	13,98	0,391 + 7,81
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 4352	7,76	6,25 + 0,98	9,40	0,195 + 0,24
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	17,8	0,391 + 0,12	17,90	0,195 + 0,24

Tablo 33. *Liquidambar orientalis* (Sığla) ve *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağlarının *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı ile kombinasyonlarının antifungal etkisi

	<i>Liquidambar orientalis</i> (Sığla) +		<i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) +	
	<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil Çay)		<i>Camellia sinensis</i> (Yeşil Çay)	
	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)	DİSK (mm/zon)	MİK (v/v+mg/mL)
<i>C.albicans</i> ATCC 90028	11,08	0,003 + 0,12	8,59	0,024 + 0,06
<i>C.glabrata</i> ATCC 90030	13,53	-	10,68	1,56 + 0,06
<i>C.guilliermondii</i> KUEN 998	11,19	0,049 + 0,0038	13,55	-
<i>C.tropicalis</i> KUEN 1021	15,37	0,003 + 7,81	16,35	0,78 + 1,95
<i>C.parapsilosis</i> ATCC 90018	11,77	-	7,86	-
<i>C.krusei</i> ATCC 6258	9,27	0,024 + 0,0076	8,98	0,78 + 0,0038

(-):Etkisiz)

6.8. Antioksidan Sonuçları

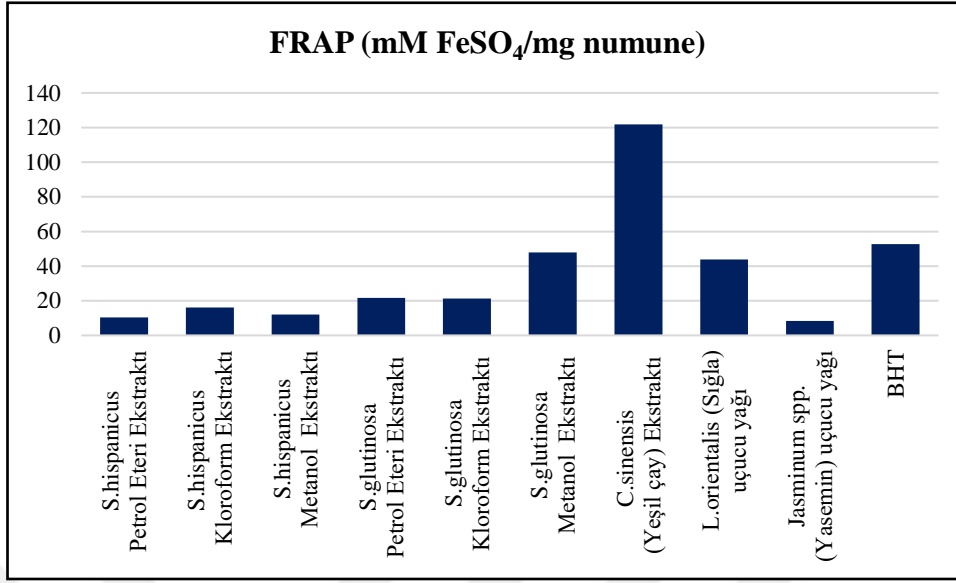
6.8.1. Demir (III) indirgeme antioksidan gücü tayini yöntemi (FRAP)

S.hispanicus bitkisinden elde edilen petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktlarını kendi arasında kıyasladığımızda, kloroform ekstraktının diğer ekstraktlardan daha güçlü demir (III) indirgeme etkisine sahip olduğu saptanmıştır. *S.glutinosa* bitkisinin petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktlarını kendi içinde kıyasladığımızda metanol ekstraktının diğer ekstraktlardan daha yüksek demir (III) indirgeme etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. *L.orientalis* (Sığla) uçucu yağının *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağına göre daha güçlü demir indirgeme etkisine sahip olduğu gözlenmiştir. *S.hispanicus* ve *S.glutinosa*'nın petrol eteri, kloroform, metanol ekstraktları ve *L.orientalis* (Sığla) ve *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağlarının FRAP değerlerini *C.sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı ile kıyasladığımızda *C.sinensis* ekstraktının diğer bütün ekstraktlardan daha yüksek FRAP değerine sahip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kullanılan ekstraktların ve uçucu yağların etki sonuçları standart olarak kullanılan bütillenmiş hidroksitolüen (BHT) ile karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlara göre, sadece *C.sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının BHT bileşiğinden daha güçlü demir (III) indirgeme etkisi gösterdiği bulunmuştur (Tablo 34, Şekil 7).

Tablo 34. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların demir (III) indirgeme antioksidan gücü

FRAP (mM FeSO ₄ /mg numune)	
<i>S.hispanicus</i> Petrol Eteri Ekstraktı	10,30±0,76
<i>S.hispanicus</i> Kloroform Ekstraktı	16,18±0,37
<i>S.hispanicus</i> Metanol Ekstraktı	11,97±0,82
<i>S.glutinosa</i> Petrol Eteri Ekstraktı	21,62±0,73
<i>S.glutinosa</i> Kloroform Ekstraktı	21,33±0,98
<i>S.glutinosa</i> Metanol Ekstraktı	47,89±0,28
<i>C.sinensis</i> (Yeşil çay) Ekstraktı	121,89±3,39
<i>L.orientalis</i> (Sığla) uçucu yağı	43,75±0,69
<i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) uçucu yağı	8,41±0,96
BHT*	52,76±0,04

(*: standart olarak BHT kullanılmıştır)



Şekil 7. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların FRAP değerleri

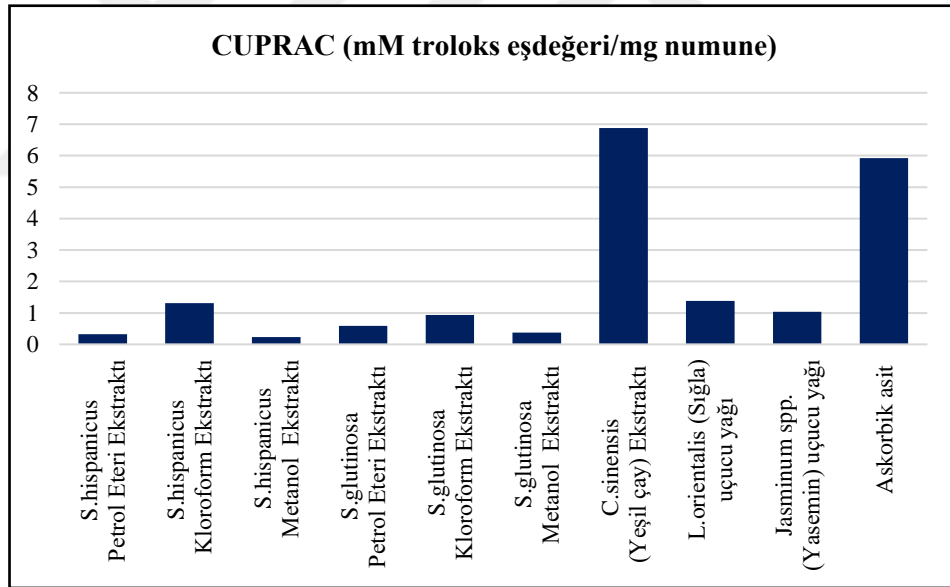
6.8.2. Bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC)

S.hispanicus bitkisinden elde edilen petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktlarını kendi arasında kıyasladığımızda, kloroform ekstraktının diğer ekstraktlardan daha güçlü bakır (II) indirgeme etkisine sahip olduğu saptanmıştır. *S.glutinosa* bitkisinin petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktlarını kendi içinde kıyasladığımızda kloroform ekstraktı diğer ekstraktlardan daha yüksek bakır (II) indirgeme etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. *L.orientalis* (Sığla) uçucu yağının *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağına göre daha güçlü bakır (II) indirgeme etkisine sahip olduğu gözlenmiştir. *S.hispanicus* ve *S.glutinosa*'nın petrol eteri, kloroform, metanol ekstraktları ve *L.orientalis* (Sığla) ve *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağlarının CUPRAC değerlerini *C.sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı ile kıyasladığımızda *C.sinensis* ekstraktının diğer bütün ekstraktlardan daha yüksek CUPRAC değerine sahip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kullanılan ekstraktların ve uçucu yağların etki sonuçları standart olarak kullanılan askorbik asit ile karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlara göre, sadece *C.sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının askorbik asit bileşiğinden daha güçlü bakır (II) indirgeme etkisi gösterdiği bulunmuştur (Tablo 35, Şekil 8).

Tablo 35. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan gücü

CUPRAC (mM troloks eşdeğeri/mg numune)	
<i>S.hispanicus</i> Petrol Eteri Ekstraktı	0,32±0,07
<i>S.hispanicus</i> Kloroform Ekstraktı	1,31±0,05
<i>S.hispanicus</i> Metanol Ekstraktı	0,23±0,02
<i>S.glutinosa</i> Petrol Eteri Ekstraktı	0,59±0,06
<i>S.glutinosa</i> Kloroform Ekstraktı	0,93±0,04
<i>S.glutinosa</i> Metanol Ekstraktı	0,37±0,08
<i>C.sinensis</i> (Yeşil çay) Ekstraktı	6,88±0,61
<i>L.orientalis</i> (Sığla) uçucu yağı	1,38±0,14
<i>Jasminum</i> spp.(Yasemin) uçucu yağı	1,04±0,19
Askorbik Asit*	5,92±0,05

(*: standart olarak Askorbik Asit kullanılmıştır)



Şekil 8. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların CUPRAC değerleri

6.8.3. DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemi

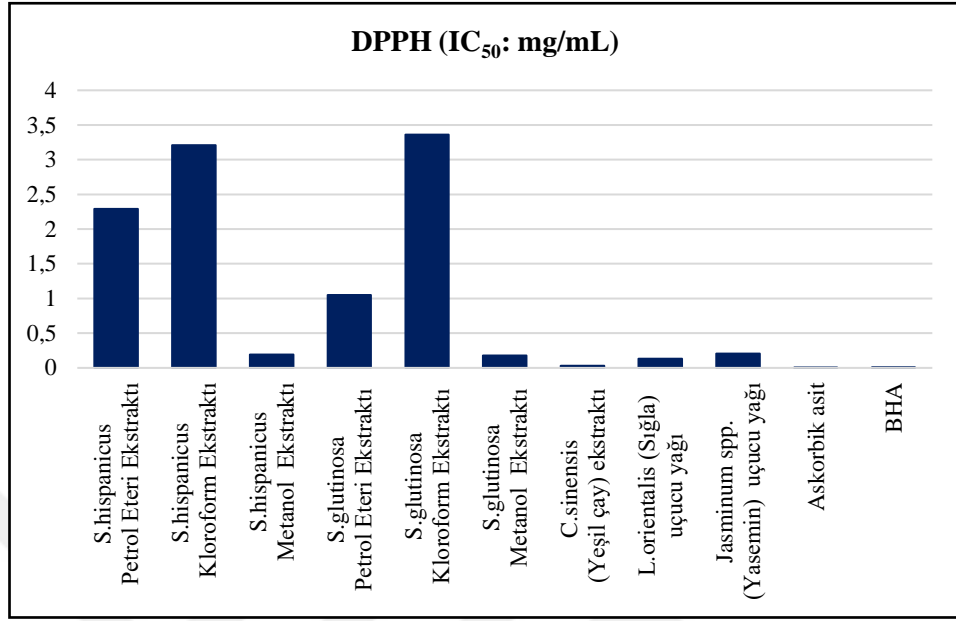
S.hispanicus bitkisinden elde edilen petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktlarını kendi arasında kıyasladığımızda, metanol ekstraktının diğer ekstraktlardan daha güçlü DPPH radikal süpürücü aktivitesine sahip olduğu saptanmıştır. *S.glutinosa* bitkisinin

petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktlarını kendi içinde kıyasladığımızda metanol ekstraktının diğer ekstraktlardan daha güçlü DPPH radikal süpürücü aktivitesi tespit edilmiştir. *L.orientalis* (Sığla) uçucu yağının *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağına göre daha güçlü DPPH radikal süpürücü aktivitesine sahip olduğu gözlenmiştir. *S.hispanicus* ve *S.glutinosa*'nın petrol eteri, kloroform, metanol ekstraktları ve *L.orientalis* (Sığla) ve *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağlarının DPPH radikal süpürücü aktivite değerlerini *C.sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı ile kıyasladığımızda *C.sinensis* ekstraktı diğer bütün ekstraktlardan daha yüksek DPPH radikali süpürücü aktivitesine sahip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kullanılan ekstraktların ve uçucu yağların aktivite sonuçları standart olarak kullanılan askorbik asit ve bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ile karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlara göre standartların DPPH radikalini süpürücü aktivitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 36, Şekil 9).

Tablo 36. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların DPPH radikal süpürücü aktivitesi

DPPH (IC ₅₀ : mg/mL)	
<i>S.hispanicus</i> Petrol Eteri Ekstraktı	2,29±1,5
<i>S.hispanicus</i> Kloroform Ekstraktı	3,21±0,86
<i>S.hispanicus</i> Metanol Ekstraktı	0,19±0,004
<i>S.glutinosa</i> Petrol Eteri Ekstraktı	1,05±0,001
<i>S.glutinosa</i> Kloroform Ekstraktı	3,36±0,36
<i>S.glutinosa</i> Metanol Ekstraktı	0,18±0,012
<i>C.sinensis</i> (Yeşil çay) Ekstraktı	0,03±0,004
<i>L.orientalis</i> (Sığla) uçucu yağı	0,133±0,018
<i>Jasminum</i> spp. (Yasemin) uçucu yağı	0,204±0,11
Askorbik Asit*	0,004±0,07
BHA*	0,006±0,08

(*: Askorbik asit ve BHA standart olarak kullanılmıştır)



Şekil 9. Bitki ekstraktları ve uçucu yağların IC₅₀ değerleri

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kozmetik ürünler formülasyonlarında yer alan maddeler nedeni ile mikrobiyal kontaminasyona karşı duyarlı ürünlerdir ve kullanımı kolay, etkili ve özellikle güvenli olmalıdır. Kontamine kozmetik ürünlerin kullanılması sonucunda meydana gelebilecek sağlık ve ekonomik zararların önüne geçebilmek için üretim aşaması oldukça önemlidir. Bu nedenle üretici firmalar uygun koruyucu modellerini seçerken üretim alanlarında İyi İmalat Uygulamaları (Good Manufacturing Practice-GMP) kuralları uygulamaktadır. Çünkü kozmetik ürünün mikrobiyolojik kalitesi bu süreçle bağlıdır (Sedghi Sharif-Abad ve ark., 2015; Çarıkçı Yavaşal ve ark., 2008; Cengiz, 2018).

Kozmetik ürünlerde kullanılan koruyucuların genellikle %1'den daha az konsantrasyonda kullanılması gerektiği önerilmektedir ve istenmeyen patojen mikroorganizmaların üremesini engellemelidir (Koçoğlu, 2016). Seçilecek koruyucuların rafta ve açıldıktan sonraki süre boyunca koruma sağlaması için formülasyonda yeterli konsantrasyonda mevcut olup dermal penetrasyon yoluyla vücuda absorbe edildikten sonra epitel dokularında tahriş edici, toksik ve alerjik reaksiyonlar, kanserojen, endokrin bozucu, nörotoksin, mutajenik ve üreme toksinleri gibi etkileri ortaya çıkarmaması gerekir (Chen ve ark., 2018; Lundov ve ark., 2009; Tüysüz, 2010).

Formaldehit ve formaldehit salıcıları, izotiyazolinonlar, iyodopropinil bütilkarbamat, parabenler, timerosal, triklosan gibi koruyucuların alerjiye, tahriş edici kontakt dermatite ve bazılarının ise toksik etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (Herman, 2019). Aynı zamanda bazı çalışmalara bakıldığında koruyucuların kanser ile ilişkili olabileceği görülmüştür. Parabenler ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda kordon kanı ve anne sütünde metilparaben tespit edildiği bildirilmiştir (Ye ve ark., 2006). 2012 yılında yapılan bir çalışmada sağlıklı meme dokusunun dış kadranında yüksek seviyede propilparaben saptanırken, memenin diğer bölgelerinde benzer konsantrasyonda paraben türlerinin varlığı gözlemlenmiştir. Çalışmalarda meme dokusunda paraben saptanan bireylerin öyküleri (koltuk altı kozmetiklerini

kullananlar, geçmişte kullanmış olanlar, halen kullananlar) göz önüne alındığında; parabenlerin koltuk altı kozmetik ürünlerin dışında gıda ve ilaç ürünleri ile de alınmış olabileceğini akla getirmektedir (Öztürkcan ve Keleş, 2016). 2016 yılında parabenlerin endometriyum kanserindeki rolü üzerine yapılan bir çalışma sonucunda en sık tespit edilen moleküllerin propilparaben ve izobutil+butilparaben olduğu 7/10 örnekte tespit edilmiştir (Doğan, 2016). Formaldehitlerin kanserojenik olduğu (nazofarenks kanseri ve lösemi) sinir sistemi, solunum sistemi ve sindirim sistemi üzerine zararlı etkilerinin bulunduğu yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir (Zararsız ve ark., 2006; Ünsaldı ve Çiftçi, 2010; Şüküroğlu ve Burgaz, 2018). Saç düzleştirme çözeltileri içerisinde bulunan formaldehit'in kuaför salonlarında izin verilen limitlerin çok üstünde saptanmış olması kuaförler için mesleki maruziyet etkeni olduğu bildirilmiştir. Bununla ilgili ABD' de yapılan bir çalışma sonucunda kuaför salonlarında yüksek oranda ortama formaldehit salındığı bildirilmiştir. Bu nedenle formaldehit, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer – IARC) tarafında insan karsinojeni (Grup 1) olarak sınıflandırılmıştır (Şüküroğlu ve Burgaz, 2018).

Formadehit salıcısı olan Dimetilol Dimetil (DMDM) Hidantoin, Kuarterniyum-15, İmidazolidinil Üre, Diazolidinil Üre ve 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol (Bronopol) koruyucuların güvenilirlikleri ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Kozmetikler çok sayıda potansiyel alerjenler içermektedir. Birçok cilt bakım ürünündeki temas alerjisinin en yaygın nedeni koku ve koruyuculardır. Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu (North American Contact Dermatitis Group –NACDG)' nun yaptığı bir çalışmada formaldehit salıcı olan gruplardan DMDM hidantoin uygulandığı hastaların % 2,8' inde alerjik reaksiyona; Bronopol'ün uygulandığı hastalarda % 3,3' ünde kontakt dermatite neden olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda metilkloroizotiyozinon ve metilizotiyozinon koruyucuları için NACDG'nin uyguladığı hastalar üzerinde % 2,3 oranında alerjik reaksiyona sebep olduğu bildirilmiştir (Knudson ve ark., 2006). 32 yaşındaki bir kadında sorbolen losyonunda koruyucu olarak kullanılan sodyum benzoat ve kloroasetamidinin ellerde alerjik kontakt dermatite neden olduğu tespit edilmiştir (Sutton ve Nixon, 2006). Yapılan çalışmalarda bazı vaka raporlarında deri dermatiti ile fenoksietanol ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, deney hayvanlarında şiddetli

göz tahrişine ve hemolitik bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Park ve ark., 2014). Shmunes tarafından 1984 yılında yapılan bir çalışmada 46 yaşındaki yaşlı bir bayanda benzil alkolün alerjik kontakt dermatite neden olduğu gösterilmiştir (Shmunes, 1984).

Koruyucuların neden olduğu istenmeyen etkilerin azaltılması ve koruyucu etkinliğinin artırılması için genellikle tek başlarına kullanımlarının yerine birbirleri ile kombinasyon halinde kullanılması sonucunda hem geniş antimikrobiyal aktivite sağlanacak hem de daha düşük konsantrasyonlarda kullanılması sağlanmış olacaktır (Doorne, 2007; Koçoğlu, 2016). Gram pozitif ve gram negatif bakterilere, mantarlara karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite sağlamak için imidazolidinil üre genellikle başka koruyucular ile birlikte kombine kullanılmaktadır (Knudson ve ark., 2006). *C.albicans* üzerine propilen glikol (13 g/l) ve potasyum sorbat (6,5 g/l)' in tek başlarına olan etkisi, bu iki koruyucunun daha düşük konsantrasyonda kombinasyon halinde kullanıldığında (10 g/l) daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada benzoik asitin bakterilere ve *C.albicans* üzerine etkisi zayıf bulunmuşken benzoik asitin, sorbik asit ve benzil alkol ile kombine kullanımları sonucunda *C.albicans*, *P.aeruginosa* ve *E.coli* üzerine sinerjik aktivite göstererek mikroorganizmaları inhibe ettiği bildirilmiştir (Yalçın, 2010).

Koçoğlu tarafından yapılan çalışmada benzil alkolün *P.aeruginosa*'ya karşı ve fenoksietanol+kaprilil glikol kombinasyonunun ise *Candida parapsilosis*'e karşı daha etkili olduğu bildirilmiştir (Koçoğlu, 2016).

Çalışmamızda benzil alkolün *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei* ve *Candida tropicalis*'e karşı ve fenoksietanol+kaprilil glikol kombinasyonunun ise *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *C.parapsilosis*'e karşı daha etkili olduğu saptanmıştır. Bulgularımızın Koçoğlu tarafından yapılan çalışma ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Koruyucular düşük konsantrasyonlarda kullanılmasına rağmen alerjik reaksiyonlara sebep olduğu ve kozmetik ürünlerden izole edilen bazı koruyuculara karşı dirençli bakteri suşlarının antibiyotiklerle çapraz direnç gösterdiği belirlenmiştir. Bu etkileri asgari düzeye indirebilmek için kozmetik ürünü doğrudan doğruya koruyan (self-preserving cosmetic product) veya korumaya destek olan (preservative booster) kozmetik formülasyonları kullanılmaktadır. Ayrıca, korumaya destek olan

(preservative booster) kozmetik formülasyonları sadece antimikrobiyal aktivite göstermekle kalmayıp birçoğu kozmetik ürünlerde nemlendirici, antioksidan vb. gibi özellikleri nedeni ile tercih edilmektedir. Korumaya destek olan kozmetik ürün formülasyonları %1 etilheksilgliserin; oral ürünlerde % 0,5, % 2,75 ve % 5'lik propilen glikol; yağ/su fazlı emülsiyonlarda % 0,4' lük kafeik asit; gargaralarda 0,4 ppm gümüş nanoparçacıkları; emülsiyonlar içinde titanyum dioksit nanopartikülleri içermektedir. Doğrudan doğruya koruyan kozmetik ürün formülasyonlarında ise emülsiyonlar içinde % 0,5-4'lük gliseril monoesterler (monolaurin, monokapri, monokaprin); vücut duş jeli ve şampuanların yağ/su fazında % 0,5-1'lik gliseril kaprilat ve gliseril kaprat; Leave-on (deri üzerinde kalan ürünler) ürünlerde % 0,5 etilheksilgliserin + % 3' lük 1,2-pentandiol; emülsiyonlarda % 1,5 etilheksilgliserin + % 0,5 kaprilil glikol kullanılmaktadır (Herman, 2019) . *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı etkili serbest radikal temizleyiciler olarak bilinen polifenoller ve cilde fayda sağlayabilecek diğer bileşenleri içermektedir. Böylece kozmetik formülasyonlarında belirgin nemlendirici etkilere sahip olduğu aynı zamanda cildin mikroçeşitliliğini geliştirdiği belirtilmiştir (Gianeti ve ark., 2013).

Cilt bakım ürünlerinde genellikle derideki temel yapıların oksidasyona karşı daha iyi korunup antioksidan savunma ağının güçlendirilebilmesi için antioksidan özelliğe sahip maddeler tercih edilmektedir (Tırnaksız, 2005). Antioksidan özelliklerin belirlenmesi için çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara bakıldığında kozmetik formülasyonlarında cilt maskesi olarak alfatokoferol ve askorbik asit; cilt düzenleyicisi olarak Koenzim Q10 ve resveratrol; tamponlayıcı olarak glikolik asit ve askorbik asit; UVB'nin neden olduğu oksidatif stresin azaltılmasında *Sophora japonica* bitkisinde bulunan kersetin; kollajen sentezinin artmasını ve kollejenaz aktivitesinin azaltılması için retinol ve türevleri kullanılmaktadır. *Camellia sinensis* bitkisinin içeriğindeki epikateşinlerin de antienflamatuar etki gösterdiği gösterilmiştir. Bunlara ek olarak omega (3, 6 ve 9) bakımından zengin olan *Vaccinium macrocarpon* (Yaban mersini) çekirdeği yağı cilt düzenleyici olarak, anti-aging için *Vitis vinifera* (Vitaceae-Üzüm çekirdeği) ve ciltteki lekeler için *Sophora japonica* (Sarkık sofrora) ile *Morus alba* (Beyaz dut) kullanılmaktadır. Dünyada kozmetik ürün pazarının yaklaşık beşte biri yaşlanma karşıtı ürün gruplarından oluşmaktadır. Bu nedenle tüketicilerin bu pazardan isteklerinin karşılanabilmesi için uygun olan ürün grubu

seçilirken yaş, sağlık durumu, cilt yapısı, yaşam şekli ve cilde daha önce uygulanmış olan işlemler gibi faktörler göz önüne alınmalıdır (Yapar ve Tanrıverdi, 2016).

Bitki koruyucuları (uçucu yağlar, bitki özleri ve aktif bileşenler) sentetik koruyuculara alternatif olarak en kapsamlı şekilde incelenen antimikrobiyal ajan gruplarıdır. Antimikrobiyal etkinlikleri ise hedef hücrenin membran proteinlerinin denatüre edilmesi yani membranın bozulması, bakteri yapısal bileşenlerinin sentezinde rol oynayan enzimlerin inaktivasyonu, proton motive gücün ve elektron akışının bozulması, hücre içeriğinin aktif transportu ve pıhtılaşması, geçirgenlik bariyerinin bozulması, bakteri hücrelerinde DNA, RNA, proteinler ve polisakkaritlerin sentezinin inhibisyonu, metabolizma ve hücre bölünmesi üzerinedir (Herman, 2019). Sentetik koruyucuların tüketiciler üzerinde istenilmeyen etki göstermeleri ve koruyucu içermeyen doğal ürün gruplarına artan talep ile bitki koruyucularında antimikrobiyal aktivite göstermiş olmaları sayesinde kozmetik üreticisi olan firmalar aynı performansı verebilecek ya bitki koruyucuları ya da bitki koruyucuları+sentetik koruyucu modelleri tercih etmeye başlamışlardır (Koçoğlu, 2016; Herman, 2019).

Bu nedenle kozmetik formülasyonlarda uçucu yağların sentetik koruyuculara alternatif olarak kullanılması önemlidir fakat uçucu yağların düşük konsantrasyonlarda kullanımı antibakteriyel aktivitelerini azaltırken daha az tahrişe sebep olmasını da sağlamaktadır. Kozmetik formülasyonlarında tercih edilen bitki ekstraktları ise üründe renk, koku ve emülsiyon stabilitesinde çeşitli problemlerin oluşumuna sebep olabilmektedir. Aynı zamanda bitki ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesinin uçucu yağlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir (Herman, 2019).

Bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkileri ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; su bazlı krem formülasyonunda *L.officinalis* ve *R.officinalis* yağlarının antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Tarçın yağının bakteri, maya ve küf gelişimini tamamen inhibe ettiği, *Anacardium occidentale* (kaju) yaprakları ekstraktlarının 2,5 g konsantrasyonda krem formülasyonunda % 0,1 metilparaben kadar etkili antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Herman, 2019). Yapılan çalışmalar sonucunda Cezayir *Artemisia judaica* L. (ssp. *Sahariensis*) çiçeklerinden elde edilen uçucu yağının şampuan formülasyonlarında antibakteriyel ve antioksidan koruyucu olarak uygulanabileceği kanısına varılmıştır (Zeragui ve ark., 2019). *Veronica biloba*

ekstraktının mantar ve bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilebileceği yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir (Hassan ve Ullah, 2019).

Bitki ekstraktları ve sentetik koruyucu kombinasyonları ile yapılan çalışmalarda % 0,025 ve % 0,0125 konsantrasyonda *Laurus nobilis*, *Eucalyptus globulus* ve *Salvia officinalis* yağlarını metilparaben ile kombine ettiklerinde tek başına olan etkilerinden 200 kat daha etkili bulmuşlardır. Benzer bir çalışmada metilparaben ile kombine edilmiş *Okalıptüs globosus* ve *Mentha piperita* yağlarının *P.aeruginosa*' ya karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, propilparaben ve imidazolidinil üre ile kombine edilen *M.piperita*, *Origanum vulgare* ve *Salvia officinalis* yağlarının *S.aureus*'a karşı antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmiştir (Herman, 2019). Fenoksietanol + benzoik asit, fenoksietanol + kaprilil glikol, fenoksietanol + etilheksilgliserin kombinasyonları ıtır, çay ağacı ve palmarosa uçucu yağları ile formüle edildiğinde uçucu yağların daha çok koruyucuların antimikrobiyal aktivitelerini arttırdığı bildirilmiştir (Koçoğlu, 2016).

Bitki ekstraktı kombinasyonları ile yapılan çalışmalara bakıldığında; % 0,2'lik *L.caprifolium* ve *L.japonica* ekstraktlarının % 1' lik gliseril kaprilat ile kombinasyonlarının krem, peeling krem, vücut sütü, temizleme sütü ve şampuan gibi yağ/su fazında emülsiyonlarda etkili koruyucu sistem oluşturduğunu tespit etmişlerdir. % 2' lik *Lonicera* ekstraktının gliseril kaprilat ile kombinasyonunun ise tonik, losyon, şampuan, duş jeli gibi su yoğunluğu fazla olan bakım kremi, antisellülit kremi, temizleme sütü, soyma kremi gibi yağ/su formülasyonlarındaki kozmetik ürünleri doğrudan doğruya koruduğu gösterilmiştir (Herman, 2019).

Yapılan bir çalışmada *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının çeşitli patojen mikroorganizmalara ve dirençli suşlar olan *S.aureus* ve *P.aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve etkili bileşenlerin % 30-40 suda çözünen polifenol ve kateşin olduğu bildirilmiştir (Chaturvedi ve ark., 2019).

Çalışmamızda *C.sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının *S.aureus*, *P.aeruginosa*'ya karşı daha fazla etkili olduğu saptanmıştır. Bulgularımızın literatürden elde edilen çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Khan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada *C.sinensis* (Yeşil çay)'ın sulu ekstraktının *S.epidermidis*, *B.subtilis*, *K.pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *E.coli*'ye karşı etkili olduğu, Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *P.aeruginosa* ve *C.albicans*'a karşı ise çok etkili olduğu gösterilmiştir (Khan ve ark., 2019). Zihadi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise *C.sinensis* ekstraktının MRSA'ya karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur (Zihadi ve ark., 2019). Mbata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise *C.sinensis* yapraklarından elde edilen hem metanol hem de su ekstraktının *Listeria monocytogenes*'e karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği; ancak metanol ekstraktının antibakteriyel kapasitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Mbata ve ark., 2008). *C.sinensis*'deki polifenolik kateşinlerin, özellikle epikateşin gallat ve epigallokateşin gallatın gram pozitif ve gram negatif bakteri türlerinin büyümesini inhibe ettiği (Majid ve ark., 2013); *E.coli*, *Salmonella* spp., *S.aureus*, *Enterococcus* spp., *C.albicans* ve aynı zamanda HIV, *Herpes simpleks*, grip etkeni çeşitli virüslere karşı antimikrobiyal etkileri olduğu gösterilmiştir (Reygaert, 2014).

Çalışmamızda *C.sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının başta *P.aeruginosa* ve *S.aureus* olmak üzere *S.epidermidis*, *E.coli*, *P.vulgaris*, *K.pneumoniae*, *B.subtilis*, *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.tropicalis*, *C.guilliermondii*, *C.parapsilosis*'e karşı antimikrobiyal etki gösterdiği saptanmış ve bulgularımız literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

C.sinensis (Yeşil çay) ekstraktının antioksidan aktivitesinin belirlenmesi için yapılan bir çalışmada DPPH radikal süpürücü aktiviteyi % 94,5 olarak saptamışlardır (Tsai ve ark., 2008). Başka bir çalışmada ise *C.sinensis* ekstraktının antioksidan aktivitesinin demir (III) iyonu indirgeme gücü (FRAP) ile 272-1144 $\mu\text{mol/g}$ aralığında olduğu bildirilmiştir (Tosun ve Karadeniz, 2005).

Çalışmamızda *C.sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının antioksidan etkisi demir (III) iyonu indirgeme gücü 121,89 \pm 3,39 mM FeSO₄/mg numune; bakır (II) indirgeme gücü 6,88 \pm 0,61 mM troluks eşdeğeri/mg numune; DPPH radikali süpürücü etkisi IC₅₀ 0,03 \pm 0,004 mg/mL değerlerinde saptanmıştır. Bulgularımızın literatürlerdeki verilerle uyumlu olduğu görülmektedir.

L.orientalis (Sığla) bitkisinin yapraklarından elde edilen ekstraktın *S.aureus*, MRSA, *E.coli*, *Micrococcus luteus*, *B.subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas fluorescens*, *P.vulgaris*, *Serratia marcescens*, *S.epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloaceae*, *Enterobacter aerogenes* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Oskay ve Sarı, 2007). Başka bir çalışmada ise *L.orientalis* bitkisinin aseton, etanol ve metanol ekstraktlarının *B.subtilis*, *S.aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhimurium*'a karşı; etanol ve metanol ekstraktlarının *Listeria monocytogenes* ve *E.coli*'ye karşı; sadece metanol ekstraktlarının ise *C.albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Okmen ve ark., 2014). Ayrıca *L.orientalis* (Sığla) yapraklarının etanolik ekstraktının genotoksik olarak güvenli kabul edilebildiğini ve 2,5, 0,25 ve 0,025 mg/plaka konsantrasyonlarında herhangi bir mutajenik etkiye sahip olmadığını bildiren çalışmalar yapılmıştır (Saraç ve Şen, 2014).

Araştırmacılar *L.orientalis* (Sığla) uçucu yağının *B.subtilis*, *S.aureus*, *E.coli* ve *C.albicans*'a karşı antimikrobiyal etki gösterdiğini ve *P.aeruginosa*'ya karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterirken, *C.parapsilosis*'e karşı daha az etkili olduğunu bildirmişlerdir. (Sıcak ve Eliuz, 2018).

Çalışmamızda *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağının *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*'e karşı daha yüksek antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır. Bulgularımız literatürden elde edilen veriler ile uyumlu bulunmuştur.

Antioksidan etkisinin belirlenmesi için yapılan diğer bir çalışmada *L.orientalis* bitkisinin yapraklarından elde edilen etanolik ekstraktın DPPH radikali süpürücü aktivitesini IC₅₀ 3,11±0,024 mg/mL değerinde bulmuşlardır (Saraç ve Şen, 2014).

Çalışmamızda *L.orientalis* (Sığla) uçucu yağının antioksidan etkisi demir (III) iyonu indirgeme gücü 43,75±0,69 mM FeSO₄/mg numune; bakır (II) indirgeme gücü 1,38±0,14 mM troloks eşdeğeri/mg numune; DPPH radikali süpürücü etkisi IC₅₀ 0,133±0,018 mg/mL değerlerinde saptanmıştır. Bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Jasminum (Yasemin) türlerinden *J.grandiflorum* ve *J.sambac*' ın *Staphylococcus albus*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal

aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Joy ve Raja, 2008). Diğer bir çalışmada *Jasminum* türlerinin benzil alkol, benzil asetat, sardunil linalol, linalol ve öjenole sahip olmaları sebebi ile *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* ve *Salmonella sp.*'ye karşı antibakteriyel, *C.albicans* suşuna karşı ise antifungal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Jirovetz ve ark., 2007). Benzer bir çalışmada ise *Jasminum sambac* L. (Yasemin) uçucu yağının *E.coli* (MTCC-443) suşuna karşı bakterisit aktivite gösterdiği saptanmıştır (Rath ve ark., 2008).

Bizim çalışmamızda da *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağının *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*'e karşı antibakteriyel, *Candida guilliermondii* ve *Candida parapsilosis*'e karşı antifungal etkili olduğu saptanmış ve literatür bilgileriyle uyumlu bulunmuştur.

Yasemin yağının antioksidan kapasitesinin belirlenmesi için yapılan çalışmada DPPH kapasitesinin % 90 olduğu bildirilmiştir (Wei ve Shibamoto, 2007). Antioksidan kapasitesinin belirlenmesi için yapılan başka bir çalışmada, Yasemin yağı (*J.sambac*)'nın DPPH radikali süpürücü aktivitesi IC₅₀ 7,43 µg/mL olarak; *J.sambac*'ın metanolik ekstraktının ise IC₅₀ 2,30 µg/mL olarak bulunmuştur (Abdoul-Latif ve ark., 2010). Yasemin türlerinden *J.sambac* ve *J.multiflorum*'un metanol ekstraktının sırasıyla 208 µg/mL ve 81 µg/mL IC₅₀ değerinde DPPH serbest radikallerini temizleme aktiviteleri gösterdiği bildirilmiştir (Khidzir ve ark., 2015).

Jasminum spp. (Yasemin) uçucu yağının antioksidan etkisi demir (III) iyonu indirgeme gücü 8,41±0,96 mM FeSO₄/mg numune; bakır (II) indirgeme gücü 1,04±0,19 mM troloks eşdeğeri/mg numune; DPPH radikali süpürücü etkisi IC₅₀ 0,204±0,11 mg/mL değerlerinde saptanmıştır. Bulgularımızın literatürlerdeki verilerle uyumlu olduğu görülmektedir.

Petropoulos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *Scolymus hispanicus* (Şevketibostan) bitkisinden elde edilen ekstraktın *Bacillus cereus*, *S.aureus*, *Listeria monocytogenes*, *E.coli*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhimurium*, *Aspergillus fumigatus*, *A.ochraceus*, *A.niger*, *Penicillium funiculosum*, *P.ochrochloron*, *P.cyclopium*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır (Petropoulos ve ark., 2019). Servi'nin yaptığı çalışmada ise *S.hispanicus*'dan elde edilen uçucu yağın

hem *E.coli* hem de *S.aureus*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermediği belirtilmiştir (Servi, 2019). Marmouzi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise *S.hispanicus* bitkisinin çiçek kısmından elde edilen etanolik ekstraktının güçlü antioksidan aktivite gösterdiği; *S.hispanicus* köklerinin *E.coli* CIP 53126' ya karşı; çiçeklerinin *S.aureus* CIP 483' e ve *B.subtilis* CIP 5262' ye karşı; yapraklarının ise *S.enterica* CIP 8039 ve *P.aeruginosa* CIP 82118' e karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Marmouzi ve ark., 2017).

Çalışmamızda *Scolymus hispanicus* (Şevketibostan) petrol eteri ekstraktı *B.subtilis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.guilliermondii*, *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis*'e karşı antimikrobiyal etki gösterirken, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.vulgaris*, *P.aeruginosa*, ve *C.albicans*'a karşı etkisiz bulunmuştur. *S.hispanicus* kloroform ekstraktının çalışmada kullandığımız tüm bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal etki göstermediği görülmüştür. *S.hispanicus* metanol ekstraktının ise *B.subtilis* ve *C.krusei*'ye karşı antimikrobiyal etkisi saptanmış; ancak *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.vulgaris*, *P.aeruginosa*, *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.guilliermondii*, *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis*'e karşı antimikrobiyal etkisinin olmadığı bulunmuştur. Fakat bu konuda bulgularımızı karşılaştırabileceğimiz literatür bilgisine rastlanılmamıştır. Sadece Marmouzi ve arkadaşlarının yapmış olduğu *S.hispanicus* etanolik ekstraktına ait bulgular çalışmamızda kullandığımız petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktları ile karşılaştırıldığında, bitkinin etanolik ekstraktının daha iyi antibakteriyel etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Kandil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise geleneksel halk ilacı olarak kullanılan *S.hispanicus* bitkisinin kloroform fraksiyonu sonucunda elde edilen bileşenlerden iso-japanicalakton'unun 100 mM'de % 90' dan fazla 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikalini temizleyen en yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Kandil ve ark., 2020). Çetin tarafından yapılan çalışmada *S.hispanicus*'un metanol ekstraktının demir indirgeme gücünün 1,6/0,8/0,4/0,2 mg/mL konsantrasyonunda sırasıyla 0,94±0,11/0,47±0,03/0,24±0,02/0,15±0,04 olduğu; bakır indirgeme gücünün 1,6/0,8/0,4/0,2 mg/mL konsantrasyonunda sırasıyla 1,21 ± 0,01/0,56 ± 0,01/0,28 ± 0,02 /0,11 ± 0,02 olduğu; DPPH serbest radikali süpürme etkinliğinin IC₅₀ değerinin ise 1,09 mg/mL olduğu bildirilmiştir (Çetin, 2012).

Çalışmamızda *S.hispanicus*'un antioksidan etkisi demir (III) indirgeme gücü petrol eteri ekstraktı için $10,30 \pm 0,76$ mM FeSO₄/mg numune, kloroform ekstraktı için $16,18 \pm 0,37$ mM FeSO₄/mg numune ve metanol ekstraktı için $11,97 \pm 0,82$ mM FeSO₄/mg numune; bakır (II) indirgeme gücü petrol eteri ekstraktı için $0,32 \pm 0,07$ mM troloks eşdeğeri/mg numune, kloroform ekstraktı için $1,31 \pm 0,05$ mM troloks eşdeğeri/mg numune ve metanol ekstraktı için $0,23 \pm 0,02$ mM troloks eşdeğeri/mg numune; DPPH radikali süpürücü etkisi ise petrol eteri ekstraktı için IC₅₀ $2,29 \pm 1,5$ mg/mL, kloroform ekstraktı için IC₅₀ $3,21 \pm 0,86$ mg/mL ve metanol ekstraktı için IC₅₀ $0,19 \pm 0,004$ mg/mL değerlerinde bulunmuştur. Literatürden elde edilen veriler ile bulgularımızı değerlendirdiğimizde kloroform ekstraktının daha yüksek demir (III) indirgeme gücüne sahip olduğu ve çalışmamızda kullandığımız metanol ekstraktının daha güçlü DPPH radikali süpürücü etki IC₅₀ değerine sahip olduğu saptanmıştır.

Literatür taramalarından *Saponaria* cinsine ait olan *Saponaria officinalis* (Sabunotu) bitkisinin geleneksel halk ilacı olarak kullanıldığı bilgisi göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda yurdumuzda doğal yayılışı olan ancak herhangi bir literatür kaydı ile karşılaşılmayan *Saponaria glutinosa* (Kargasabunu) bitkisinin antimikrobiyal ve antioksidan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda *Saponaria glutinosa* (Kargasabunu) petrol eteri ekstraktının *B.subtilis* ve *C.krusei*'ye karşı antimikrobiyal etkisinin olduğu gösterilirken, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *K.pneumoniae*, *P.vulgaris*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.guilliermondii*, *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis*'e karşı antimikrobiyal etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. *S.glutinosa* kloroform ekstraktının *B.subtilis*'e karşı antibakteriyel etkisi bulunurken, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *K.pneumoniae*, *P.vulgaris*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.guilliermondii*, *C.tropicalis*, *C.krusei* ve *C.parapsilosis*'e karşı antimikrobiyal etkisinin olmadığı görülmüştür. *S.glutinosa* metanol ekstraktının ise çalışmada kullandığımız bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal etkiye sahip olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda *S.glutinosa*'nın antioksidan etkisi demir (III) indirgeme gücü petrol eteri ekstraktı için $21,62 \pm 0,73$ mM FeSO₄/mg numune, kloroform ekstraktı için $21,33 \pm 0,98$ mM FeSO₄/mg numune ve metanol ekstraktı için $47,89 \pm 0,28$ mM FeSO₄/mg numune; bakır (II) iyonu indirgeme gücü petrol eteri ekstraktı için

0,59±0,06 mM troloks eşdeğeri/mg numune, kloroform ekstraktı için 0,93±0,04 mM troloks eşdeğeri/mg numune ve metanol ekstraktı için 0,37±0,08 mM troloks eşdeğeri/mg numune; DPPH radikali süpürücü etkisi petrol eteri ekstraktı için IC₅₀ 1,05±0,001 mg/mL, kloroform ekstraktı için IC₅₀ 3,36±0,36 mg/mL ve metanol ekstraktı için IC₅₀ 0,18±0,012 mg/mL değerlerinde bulunmuştur.

S. glutinosa yurdumuzda doğal yayılışı olan bir bitkidir ancak herhangi bir literatür verisi olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Özellikle sağlık ve kozmetik alanında bu türden bitkilerle bilimsel çalışmalara çok ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda;

1. Fenoksietanol, kaprilil glikol ve benzil alkolün antimikrobiyal etki gösterdiği saptanmıştır.
2. Tek başına *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağı ve *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağının antimikrobiyal etkili olduğu bulunmuştur. Uçucu yağların koruyucular ile kombinasyonları sonucunda ise uçucu yağların koruyucuların mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkisini arttırdığı saptanmıştır.
3. *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının antimikrobiyal etkisi olduğu görülmüştür. *Camellia sinensis* ekstraktı fenoksietanol, kaprilil glikol ve benzil alkol ile ayrı ayrı kombine edildiğinde ise *Bacillus subtilis* dışındaki 6 bakteriye karşı koruyucunun antibakteriyel etkisini arttırdığı saptanmıştır. *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının benzil alkol ile yapılan kombinasyonunun *Candida guilliermondii* ve *Candida parapsilosis*'e karşı koruyucunun antifungal etkisini arttırdığı saptanmıştır.
4. *Scolymus hispanicus* (Şevketibostan) kloroform ekstraktının çalışmada kullanılan 13 mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal etki göstermediği saptanmıştır.
5. *Scolymus hispanicus* (Şevketibostan) petrol eteri ekstraktının çalışmada kullanılan 7 bakteri içerisinde sadece *Bacillus subtilis*'e karşı antibakteriyel etkili olduğu ve *Candida albicans*'a etkisiz iken, çalışmada kullandığımız diğer mayalara karşı antifungal etki gösterdiği saptanmıştır.

6. Benzil alkol+*Scolymus hispanicus* (Şevketibostan) metanol ekstraktı kombinasyonu *Candida krusei*'ye karşı antifungal etkili bulunmuştur.
7. *Saponaria glutinosa* (Kargasabunu) petrol eteri ekstraktının 7 bakteri içerisinde sadece *Bacillus subtilis*'e karşı antibakteriyel etkili olduğu ve 6 maya suşundan sadece *Candida krusei*'ye karşı antifungal etki gösterdiği saptanmıştır. *Saponaria glutinosa* metanol ekstraktının çalışmada kullanılan 13 mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal etki göstermediği tespit edilmiştir. Kaprilil glikol+*Saponaria glutinosa* petrol eteri ekstraktı kombinasyonunun ise *C.krusei*'ye karşı antifungal etki gösterdiği saptanmıştır.
8. *Liquidambar orientalis* (Sığla) uçucu yağı+*Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun çalışmada kullanılan 7 bakteri suşuna karşı tek başlarına etkilerine göre, daha fazla antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır. Aynı kombinasyonun 6 maya suşundan sadece *Candida albicans*'a karşı tek başlarına etkilerine göre, antifungal etkiyi arttırdığı saptanmıştır.
9. *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağı+*Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktı kombinasyonunun çalışmada kullanılan 7 bakteri suşuna karşı tek başlarına etkilerine göre, antibakteriyel etkiyi daha fazla artırdığı saptanmıştır. Aynı kombinasyonun 6 maya suşundan *Candida albicans* ve *Candida tropicalis*'e karşı tek başlarına etkilerine göre, daha fazla antifungal etki gösterdiği saptanmıştır.
10. Bitki ekstraktları ve uçucu yağlar birbirleri ile ve standartlar ile karşılaştırıldığında *Camellia sinensis* (Yeşil çay) ekstraktının Demir (III) indirgeme gücü (FRAP) ile Bakır (II) iyonu indirgeme gücünün (CUPRAC) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Standart olarak kullanılan askorbik asit ve BHA'nın DPPH radikalini süpürücü etkisinin ise *C.sinensis* ekstraktından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
11. *Liquidambar orientalis* (Sığla) ve *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağları ile *Saponaria glutinosa* (Kargasabunu) ve *Scolymus hispanicus* (Şevketibostan) bitki ekstraktlarını kıyasladığımızda *S.glutinosa* metanol ekstraktının demir (III) indirgeme gücü değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.
12. *Liquidambar orientalis* (Sığla) ve *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağları ile *Saponaria glutinosa* (Kargasabunu) ve *Scolymus hispanicus* (Şevketibostan)

bitki ekstraktlarının bakır (II) iyonu indirgeme gücü değerleri, standart olarak kullanılan askorbik asit ile karşılaştırıldığında askorbik asitin bakır (II) indirgeme gücünün daha yüksek olduğu saptanmıştır.

13. *Liquidambar orientalis* (Sığıla) ve *Jasminum* spp. (Yasemin) uçucu yağları ile *Saponaria glutinosa* (Kargasabunu) ve *Scolymus hispanicus* (Şevketibostan) bitki ekstraktları karşılaştırıldığında; *L.orientalis* (Sığıla) uçucu yağının DPPH radikalini süpürücü aktivitesi değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak standart olarak kullanılan askorbik asit ve BHA'nın DPPH radikali süpürücü aktivitesinin *L.orientalis* (Sığıla) uçucu yağından daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak;

Kozmetik ürünler hayatımızda önemli bir yere sahiptir. Kozmetik ürün kaynaklı istenilmeyen yan etkilerden dolayı tüketiciler daha çok doğal ürünlere yönelmektedirler. Bitkisel kaynaklı koruyucuların antimikrobiyal ve antioksidan etkilerini araştırmak amacıyla yapmış olduğumuz bu çalışmamızda, kimyasal koruyucuların doğal bitki ekstraktları ve uçucu yağlar ile kombinasyonlarının antimikrobiyal ve antioksidan etkili olduğunu saptadığımız için kozmetik ürünlerde doğal koruyucuların da kullanılabilceğini ve bulgularımızın kozmetik alanına katkı sağlayacağını ayrıca yurdumuzda doğal olarak yetişen bu tür bitkilerle daha ileri bilimsel araştırmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

Abah Se, Egwari LO. Methods of extraction and antimicrobial susceptibility testing of plant extracts. African Journal of Basic & Applied Sciences. 2011;3(5):205-209.

Abdoul-Latif F, Edou P, Eba F, Mohamed N, Ali A, Djama S, Obame LC, Bassolé I, Dicko M. Antimicrobial and antioxidant activities of essential oil and methanol extract of *Jasminum sambac* from Djibouti. African Journal of Plant Science. 2010;4(3):038-043.

Ahn C, Lee JH, Park MJ, Kim, JW, Yang J, Yoo YM, Jeung EB. Cytostatic effects of plant essential oils on human skin and lung cells. Experimental and Therapeutic Medicine. 2020;19:2008-2018.

Amanlou M, Fazeli MR, Arvin A, Amin HG, Farsam H. Antimicrobial activity of crude methanolic extract of *Satureja khuzistanica*. Fitoterapia. 2004;75:768–770.

Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Karademir SE. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. J Agr Food Chem. 2004;52:7970-7981.

Arslan MB, Şahin HT. Unutulmuş bir orman ürünü kaynağı: Anadolu Sığıla Ağacı (*Liquidambar orientalis* Miller). Journal of Bartın Faculty of Forestry. 2016;18(1):103-117.

Atef NM, Shanab SM, Negm SI, Abbas YA. Evaluation of antimicrobial activity of some plant extracts against antibiotic susceptible and resistant bacterial strains causing wound infection. Bulletin of the National Research Centre. 2019;43(1):144.

Avanço GB, Ferreira FD, Bomfim NS, Santos PASR, Peralta RM, Brugnari T, Mallmann CA, Filho BAA, Mikcha JMG, Jr Machinski M. *Curcuma longa* L. essential oil composition, antioxidant effect, and effect on *Fusarium verticillioides* and fumonisin production. Food Control. 2017;73:806-813.

Baird R. Microbial spoilage, infection risk and contamination control. In: Denyer SP, Hodges NA, Gorman SP, eds. Hugo's and Russell's Pharmaceutical Microbiology. 7th ed. UK: Blackwell Publishing Company; 2004, p:263-284.

Baird RM, Denyer SP. Introduction to microbiology. In: Denyer SP, Baird RM, ed. Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices. 2nd ed. Broken Sound Parkway NW: Taylor & Francis Group; 2007, p:2-21.

Bayaz M. Esansiyel yağlar: Antimikrobiyal, antioksidan ve antimutajenik aktiviteleri. Akademik Gıda. 2014;12(3):45-53.

Behravan, J, Bazzaz F, Malaekheh P. Survey of bacteriological contamination of cosmetic creams in Iran (2000). International Journal of Dermatology. 2005;44(6): 482–485.

Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. Anal Biochem. 1996;239:70-76.

Betoni JEC, Mantovani RP, Barbosa LN, Di Stasi LC, Fernandes Junior A. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2006;101(4): 387-390.

Bhutada SA, Farhan MM, Dahikar SB. Preliminary phytochemical screening and antibacterial activity of resins of *Boswellia serrata* Roxb. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2017;6(4):182-185.

Bilgili B, Karademir F, Bozacı E, Özdoğan E, Ayhan H, Ayhan F. *Liquidambar orientalis* Mill. leaf aqueous extract for the synthesis of silver nanoparticles and immobilization on textile fabrics for biomedical applications. Tekstil ve Konfeksiyon. 2016;26(4):421-429.

Bulut G, Haznedaroğlu MZ, Doğan A, Koyu H, Tuzlacı E. An ethnobotanical study of medicinal plants in Acıpayam (Denizli- Turkey). Journal of herbal medicine. 2017;10:64-81.

Cengiz G. Çeşitli Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyal Kontaminasyon Düzeylerinin Belirlenmesi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2018, Ankara (Danışman: Prof.Dr. Neslihan Gündoğan Bakırcı).

Chapman JS. Antimicrobial mechanisms of selected preservatives and the bacterial response. In: Geis PA, eds. *Cosmetic Microbiology, A practical approach*. 2nd ed. New York: Taylor&Francis Group; 2006, p:181-189.

Chaturvedi V, Kaore SN, Kaore NM, Kaur S, Gautam SK. Evaluation of the Antimicrobial Property of Green Tea Extract and Its Synergistic Effect on Antimicrobials Showing Resistance in Clinical Isolates of a Tertiary Care Hospital. *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences*. 2019;24(1):33-38.

Chen X, Sullivan DA, Sullivan AG, Kam WR, Liu Y. Toxicity of cosmetic preservatives on human ocular surface and adnexal cells. *Experimental Eye Research*. 2018;170:188-197.

Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Ninth Edition*, CLSI document M07-A9, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.2012.

Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eleventh Edition*, CLSI document M02-A11, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA.2012.

Clinical and Laboratory Standards Institute. *Reference Method For Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Of Yeasts; Approved standard-Second edition*, CLSI Document M27-A2, Wayne, PA.2002.

Cullen J. *Camellia* L. In: Davis PH, eds. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. 2nd ed. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1967, p:354-355.

Curry JC, Brannan DK, Geis PA. History of cosmetic microbiology. In: Geis PA, eds. *Cosmetic Microbiology A practical approach*. 2nd ed. New York:Taylor&Francis Group; 2006, p:3-17.

Çarıkcı Yavaşal Aİ, Uçar F, Yalçın HT. Kozmetik ürünlerde bakteriyel ve fungal kompozisyonun klasik yöntemler ve PCR yöntemi kullanılarak saptanması. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR*. 2008;6(1):1-16.

Çelik E, Çelik Yuvalı G. Bitki uçucu yağlarının antimikrobiyal özellikleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*. 2007;5(2):1-6.

Çelik F. Çay (*Camellia sinensis*); içeriği, sağlık üzerindeki koruyucu etkisi ve önerilen tüketimi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006;26:642-648.

Çetin A. *Scolymus hispanicus* L. (Asteraceae)'un in vitro antioksidan özelliklerinin farklı metotlar ile araştırılması. S.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2012, Konya (Prof. Dr. Abduraahman AKTÜMSEK).

Çevikbaş A, Gürer Soyogul Ü, Uğurlu T. Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyal Kontaminasyonu. İçinde: Abbasoğlu U, Çevikbaş A, eds. *Farmasötik Mikrobiyoloji*. 2.Basım. Ankara: Efil Yayın evi; 2015, p:411-418.

Çevikbaş A, Uğurlu T, Derici K, Rayaman E. Koruyucular (Prezervatifler). İçinde: Abbasoğlu U, Çevikbaş A, eds. *Farmasötik Mikrobiyoloji*. 2 Basım. Ankara: Efil Yayın evi; 2015, p:145-156.

Çomoğlu T. Kozmetikler. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2012;16:1-8.

dal Belo SE, Gaspar LR, Campos Maia PMBG, Marty JP. Skin penetration of epigallocatechin-3-gallate and quercetin from green tea and *Ginkgo biloba* extracts vehiculated in cosmetic formulations. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2009;22:299-304.

Damjanovic-Vratnica B, Dakov T, Sukovic D, Damjanovic J. Antimicrobial effect of essential oil isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. from Montenegro. *Czech Journal of Food Sciences*. 2011; 29(3):277-284.

Dawson NL, Reinhardt DJ. Microbial flora of in use, display eye shadow testers and bacterial challenges of unused eye shadows. *Applied and Environmental Microbiology*. 1981;42:297-302.

de Veras BO, de Oliveira MBM, da Silva Oliveira FG, dos Santos YQ, de Oliveira JRS, de Menezes Lima VL, da Silva Almeida JRG, do Amaral Ferraz Navarro DM, de Oliveira Farias de Aguiare JCR, dos Santos Aguiar J, Gorchach-Lirag K, de Assis GRD, da Silva MV, de Souza Lopes AC. Chemical composition and evaluation of the antinociceptive, antioxidant and antimicrobial effects of essential oil from *Hymenaea cangaceira* (Pinto, Mansano & Azevedo) native to Brazil: A natural medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020;24:112265.

Denyer S, Hodges N, Gorman S. Introduction to pharmaceutical microbiology. In: Denyer SP, Hodges NA, Gorman SP, eds. Hugo's and Russell's Pharmaceutical Microbiology. 7th ed. UK: Blackwell Publishing company; 2004, p:3-8.

Denyer S, Russell AD. Non-antibiotic antibacterial agents: mode of action and resistance. In: Denyer SP, Hodges NA, Gorman SP, eds. Hugo's and Russell's Pharmaceutical Microbiology. 7th ed. UK: Blackwell Publishing company; 2004, p:306-322.

Denyer SP. Antimicrobial Preservatives and Their Properties. In: Denyer SP, Baird RM. Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices. 2nd ed. New York: Taylor&Francis Group; 2007, p:324-344.

Doğan S. Xenoöstrojenlerin (Parabenlerin) Endometriyum Kanserindeki Rolü. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yandal Uzmanlık Tezi, 2016, Antalya (Danışman: Prof Dr Tayup Şimşek).

Doorne VH. Preservative stability and efficacy: formulation influences. In: Denyer SP, Baird RM, ed. The Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices. 2nd ed. Broken Sound Parkway NW: Taylor & Francis Group; 2007, p:349-366.

Dornic N, Roudot AC, Batardiere A, Nedelec AS, Bourgeois P, Hornez N, Le Caer F, Ficheux AS. Aggregate exposure to common fragrance compounds: Comparison of the contribution of essential oils and cosmetics using probabilistic methods and the example of limonene. Food and Chemical Toxicology. 2018;116:77–85.

Dreno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. JEADV 2019;33(Suppl 7):15-24.

Eldesoukey RMM, Alqhtani BS, Alqhtani AS, Alqhtani AH, Alqhtani AM. Comparative microbiological study between traditional and modern cosmetics in Saudi Arabia. Enz Eng. 2016;5(2):1-5.

Elmorsy TH, Hafez EA. Microbial contamination of some cosmetic preparations in Egypt. International Journal of Agricultural Technology. 2016;12(3):567-577.

- Ergin A, Arıkan S. Comparison of microdilution and disc diffusion methods in assessing the in vitro activity of fluconazole and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against vaginal *Candida* isolates. J Chemother. 2002;14(5):465-472.
- Fakir H, Korkmaz M, Güller B. Medicinal plant diversity of Western Mediterranean region in Turkey. Journal of Applied Biological Sciences. 2009;3(2):33-43.
- Fang B, Yu M, Zhang W, Wang F. A new alternative to cosmetics preservation and the effect of the particle size of the emulsion droplets on preservation efficacy. International Journal of Cosmetic Science. 2016;38:496-503.
- Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS. Tıbbi ve aromatik bitkilerin antimikrobiyal, antioksidan aktiviteleri ve kullanım olanakları. EÜFBED - Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2013;6(2):233-265.
- Gediya SK, Mistry RB, Patel UK, Blessy M, Jain HN. Herbal Plants: Used as a cosmetics. J. Nat. Prod. Plant Resour. 2011;1(1): 24-32.
- Ghehsareh MG, Salehi H, Khosh-Khui M, Niazi A. Application of ISSR markers to analyze molecular relationships in Iranian *Jasmine* (*Jasminum* spp.) accessions. Mol Biotechnol. 2015;57:65–74.
- Ghosh S, Ganga M, Soorianathasundaram K. Determination of radio sensitivity of *jasmine* (*Jasminum* spp.) to gamma rays. Electronic Journal of Plant Breeding. 2018;9(3):956-965.
- Gianeti MD, Mercurio DG, Maia Campos PMBG. The use of green tea extract in cosmetic formulations: not only an antioxidant active ingredient. Dermatologic Therapy. 2013;26:267–271.
- Gorman S, Scott E. Chemical disinfectants, antiseptics and preservatives. In: Denyer SP, Hodges NA, Gorman SP, eds. Hugo's and Russell's Pharmaceutical Microbiology. 7th ed. UK: Blackwell Publishing company; 2004, p:285-305.
- Greenwood RK, Harman RJ. Preservatives, Antimicrobial Agents, and Antioxidants: Registration and Regulatory Affairs. In: Denyer SP, Baird RM, ed. Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices. 2nd ed. Broken Sound Parkway NW: Taylor & Francis Group; 2007, p:413-436.

Gümüškaya D. Bazı Kullanılmış Kozmetik Ürünlerinde Bulunan Mikrofungusların Tespiti. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 2014, Edirne (Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet ASAN).

Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç MT. Türkiye bitkileri listesi: (damarlı bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını; 2012, p:262.

Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Costa P, Otmani ZB, Boucherit K, Rodrigues AE, Ferreira ICFR, Barreiro MF. Cosmetics preservation: A review on present strategies. *Molecules*. 2018;23(1571):1-41.

Hamid AA, Aiyelaagbe OO, Usman LA. Essential oils: its medicinal and pharmacological uses. *International Journal of Current Research*. 2011;33(2):086-098.

Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology*. 1999;86:985-990.

Hassan A, Ullah H. Antibacterial and antifungal activities of the medicinal plant *Veronica biloba*. *Journal of Chemistry*. 2019;2019:1-7.

Haşimi N, Tolun V, Kızıll S, Kılınç E. Anason (*Pimpinella anisum* L.) ve kimyon (*Cuminum cyminum* L.) tohumlarının uçucu yağ kompozisyonu ile antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi. *Journal of Agricultural Sciences*. 2014;20:19-26.

Hedge I. *Saponaria* L. In: Davis PH, eds. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. 2nd ed. Edinburgh: Edinburgh University Press;1967, p:138-147.

Herman A. Antimicrobial ingredients as preservative booster and components of self-preserving cosmetic products. *Current Microbiology*. 2019;76:744–754.

Honda G, Yeşilada E, Tabata M, Sezik E, Fujita T, Takeda Y, Takaishi Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey VI. Folk Medicine in West Anatolia: Afyon, Kütahya, Denizli, Muğla, Aydın provinces. *Journal of Ethnopharmacology*. 1996;53:75-87.

Hosseini M, Jamshidi A, Raeisi M, Azizzadeh M. The Antibacterial and antioxidant effects of clove (*Syzygium aromaticum*) and Lemon verbena (*Aloysia citriodora*) Essential oils. *Journal of Human, Environment, and Health Promotion*. 2019;5(2):86-93.

- Inagakı J, Watanabe N, Moon JH, Yagı A, Sakata K, Ina K, Luo S. Glycosidic aroma precursors of 2-phenylethyl and benzyl alcohols from *Jasminum sambac* flowers. *Biosci. Biotech. Biochem.* 1995;59(4):738-739.
- Jirovetz L, Buchbauer G, Schweiger T, Denkova Z, Slavchev A, Stoyanova A, Schmidt E, Geissler M. Chemical composition, olfactory evaluation and antimicrobial activities of *Jasminum grandiflorum* L. absolute from India. *Natural Product Communications.* 2007;2(4):407-412.
- Joy P, Raja DP. Anti-bacterial activity studies of *Jasminum grandiflorum* and *Jasminum sambac*. *Ethnobotanical Leaflets.* 2008;12:481-483.
- Kandil ZA, Esmat A, El-Din RS, Ezzat SM. Anti-inflammatory activity of the lipophilic metabolites from *Scolymus hispanicus* L. *South African Journal of Botany.* 2020;131:43-50.
- Kara N, Baydar H. Süsen (*Iris florentina* L.)'in uçucu yağ, resinoid ve absolütünde koku bileşenleri. *Anadolu Tarım Bilim. Derg.* 2014;29(1):70-74.
- Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg.* 2016;1(1):65-76.
- Karaman S, Kocabas YZ. Traditional medicinal plants of K.Maras (Turkey). *The Sciences.* 2001;1(3):125-128.
- Kaymak Y, Tırnaksız F. Kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkiler. *Dermatose.* 2007;6(1):39-48.
- Khan I, Abbas T, Anjum K, Abbas AQ, Shagufta BI, Shah SAA, Akhter N, Hassan SSU. Antimicrobial potential of aqueous extract of *Camellia sinensis* against representative microbes. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019;32(2):631-636.
- Khidzir KM, Cheng SF, Chuah CH. Interspecies variation of chemical constituents and antioxidant capacity of extracts from *Jasminum sambac* and *Jasminum multiflorum* grown in Malaysia. *Industrial Crops and Products.* 2015;74:635-641.
- Knudson VLT, Johnson JS, Ortiz KJ, Yiannias JA. Allergic contact dermatitis to preservatives. *Dermatology Nursing.* 2006;18(2):130-136.

Koca N, Karadeniz F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. Gıda Mühendisliği Dergisi. 2003;16:32-37.

Koçoğlu T. Kozmetik Ürünlerinde Kullanılan Bazı Koruyucuların Uçucu Yağlar ile Kombinasyonlarının Antimikrobiyel ve Mutajenik Etkilerinin Araştırılması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2016, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Ü Soyoğul Gürer).

Köse MD, Bayraktar O, Balta AB. Antioxidant and antimicrobial activities of extracts from some selected Mediterranean plant species. International Journal of New Technology and Research. 2016;2(5):113-118.

Kumar A, Kumar A, Thakur P, Patil S, Payal C, Kumar A, Sharm P. Antibacterial activity of green tea (*Camellia sinensis*) extracts against various bacteria isolated from environmental sources. Recent Research in Science and Technology. 2012;4(1):19-23.

Levy SB, Dulichan AM, Helman M. Safety of a preservative system containing 1,2-hexanediol and caprylyl glycol. Cutaneous and Ocular Toxicology. 2009;28(1):23-24.

Lilienblum W. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)– Final version of the opinion on Phenoxyethanol in cosmetic products. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2016;82:156.

Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. Contact Dermatitis. 2009;60:70–78.

Madani TA, Alsaedi S, James L, Eldeek BS, Fatani-Jiman AA, Alawi MM, Marwan D, Cudal M, Macapagal M, Bahlas R, Farouq M. *Serratia marcescens* contaminated baby shampoo causing an outbreak among newborns at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. Journal of Hospital Infection. 2011;78:16-19.

Majid A, Rahman MMU, Shah JA, Khan K, Ali MA, Zamin I, Ullah Z, Ibrar M, Zaman Q. In vitro antibacterial activity of *Camellia sinensis* leaf extracts to some selective pathogenic bacterial strains. International Journal of Biosciences. 2013;3(9):69-75.

- Marmouzi I, El Karbane M, El Hamdani M, Kharbach M, Naceiri Mrabti H, Alami R, Dahraoui S, El Jemli M, Ouzzif Z, Cherrah Y, Derraji S, Faouz EA. Phytochemical and pharmacological variability in Golden Thistle functional parts: comparative study of roots, stems, leaves and flowers. *Natural Product Research*. 2017;31(22):2669-2674.
- Matthews VA. *Scolymus L.* In: Davis PH, eds. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. 5th ed. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1975, p:624-625.
- Mbata TI, Debiao, LU, Saikia A. Antibacterial activity of the crude extract of Chinese green tea (*Camellia sinensis*) on *Listeria monocytogenes*. *African Journal of Biotechnology*. 2008;7(10):1571-1573.
- Michalek IM, John SM, Caetano dos Santos FL. Microbiological contamination of cosmetic products – observations from Europe, 2005–2018. *JEADV*. 2019;33(11) : 2151 –2157.
- Milos M, Mastelic J, Jerkovic I. Chemical composition and antioxidant effect of glycosidically bound volatile compounds from oregano (*Origanum vulgare L. ssp. hirtum*). *Food Chemistry*. 2000;71:79-83.
- Miralles P, Chisvert A, Alonso MJ, Hernandorena S, Salvador A. Determination of free formaldehyde in cosmetics containing formaldehyde-releasing preservatives by reversed-phase dispersive liquid-liquid microextraction and liquid chromatography with post-column derivatization. *Journal of Chromatography A*. 2018;1543:34-39.
- Mulhall R, Schmidt E, Branna DK. Microbial environment of the manufacturing plant. In: Geis PA, eds. *Cosmetic Microbiology, A practical approach*. 2nd ed. New York: Taylor&Francis Group; 2006, p:73-96.
- Mumcu Ü, Korkmaz H. Ethnobotanical uses of alien and native plant species of Yeşilirmak Delta, Samsun, Turkey. *Acta Biologica Turcica*. 2018;31(3):102-113.
- Mutlu B. *Saponaria bargyliana* Gombault (Caryophyllaceae): A new record for Turkey and analysis of its morphological characters with related species. *Turk J Bot*. 2006;30:63-70.
- Nair B. Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate. *International Journal of Toxicology* 2001;20(Suppl 3):23-50.

Nazzaro F, Fratianni F, De Martino L, Coppola R, De Feo V. Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals*. 2013; 6:1451-1474.

NCCLS. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; Approved Guideline. NCCLS document M44-A . The National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA. 2004.

Okmen G, Cantekin Z, Alam MI, Turkcan O, Ergun Y. Antibacterial and antioxidant activities of *Liquidambar orientalis* Mill. various extracts against bacterial pathogens causing mastitis. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*. 2017;5(8):883-887.

Okmen G, Turkcan O, Ceylan O, Gork G. The antimicrobial activity of *Liquidambar orientalis* Mill. against food pathogens and antioxidant capacity of leaf extracts. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2014;11(5):28-32.

Onurdağ FK., Özgen S, Abbasoğlu D. Microbiological investigation of used cosmetic samples. *Hacettepe University Journal of The Faculty of Pharmacy*. 2010;30(1):1-16.

Orth DS, Kabara JJ, Denyer SP, Tan SK. Introduction. In: Orth DS, Kabara JJ, Denyer SP, Tan SK, eds. *Cosmetic and Drug Microbiology*. 1st ed. New York: Taylor & Francis Group; 2006, p:1-9.

Orth DS. Microbial Contamination of Cosmetic Products. In: Orth DS, ed. *IFSCC MONOGRAPH Number 5 An Introduction to Cosmetic Microbiology*. 1st ed. England: Micelle Press;1999, p:3-14.

Orth DS. Principles of Preservation. In: Denyer SP, Baird RM, ed. *Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices*. 2nd ed. Broken Sound Parkway NW: Taylor & Francis Group; 2007, p:309-321.

Oskay M, Sarı D. Antimicrobial screening of some Turkish medicinal plants. *Pharmaceutical Biology*. 2007;45(3):176–181.

Özden S, Saygılı M, Sütütemiz N. Kozmetik ürünlerin tüketiminde sağlık bilincinin rolü. *Cataloging-In-Publication Data*. 2019:791.

Öztürkcan S, Keleş F. Deodorantlar/koltuk altı kozmetikleri kansere neden olur mu?. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology*. 2016;50:99-102.

Park HJ, Kim MJ, Shin MK, Lee JD, Kim JY, Gwak HM, Hyeon JH, Um YM, Son JY, Kim KS, Sachan R, De U, Kang YJ, Lee BM. Human health risk assessment of phenoxyethanol in cosmetics. *Toxicology Letters*. 2014;229S:S40-S252.

Payne DN. Microbial ecology of the production process. In: Denyer SP, Baird RM, ed. *Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices*. 2nd ed. Broken Sound Parkway NW: Taylor & Francis Group; 2007, p:51-67.

Petropoulos SA, Ângela Fernandes, Tzortzakis N, Sokovic M, Ciric A, Barros L, Ferreir ICFR. Bioactive compounds content and antimicrobial activities of wild edible *Asteraceae* species of the Mediterranean flora under commercial cultivation conditions. *Food Research International*. 2019;119:859–868.

Petrovic GM, Ilic MD, Stankov-Jovanovic VP, Stojanovic GS, Jovanic SC. Phytochemical analysis of *Saponaria officinalis* L. shoots and flowers essential oils. *Natural Product Research*. 2017;32(3):331-334.

Properzi A, Angelini P, Bertuzzi G, Venanzoni R. Some biological activities of essential oils. *Medicinal & Aromatic Plants*. 2013;2(5):1-4.

Rasheed A, Haider M. Antibacterial activity of *Camellia sinensis* extracts against dental caries. *Arch. Pharm. Res*. 1998;21(3):348-352.

Rath CC, Devi S, Dash SK, Mishra RK. Antibacterial potential assessment of *Jasmine* essential oil against *E.coli*. *Indian Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 2008;70(2):238.

Rayaman P. Sağlıklı ve Hasta Polimorf Nüveli Lökositlerinde Miyeloperoksidaz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesinin İlişkisi ve Bazı İlaçların Miyeloperoksidaz Aktivitesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2010, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. A Çevikbaş).

Reygaert WC. The antimicrobial possibilities of green tea. *Frontiers in Microbiology*. 2014;5:434.

- Sabir S. Antibacterial Activity of *Camellia sinensis* extract on uropathogenic, extended spectrum beta lactamase producing *E.coli*. RADS Journal of Biological Research & Applied Sciences. 2015;6(1):17-21.
- Saeed S, Asif K. Bacteriological Analysis Of Lipsticks. RADS. 2011;2(1): 21-26.
- Sanz MJ, Terencio MC, Manez S, Rios JL, Soriano C. A new quercetin-acylglucuronide from *Scolymus hispanicus*. Journal of Natural Products. 1993;56(11):1995-1998.
- Saraç N, Şen B. Antioxidant, mutagenic, antimutagenic activities, and phenolic compounds of *Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis*. Industrial Crops and Products. 2014;53:60-64.
- Sarı AO, Tutar M, Bilgiç A, Başer KHC, Özek G, Koşar M. Şevketi Bostan (*Scolymus hispanicus* L.) bitkisini kültüre alma ve seleksiyon ıslahı. Anadolu, J.of AARI. 2011;21(2):1-10.
- Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. Dermatol Ther. 2004;17(3): 251-263.
- Scholtyssek R. Protection of cosmetics and toiletries. In: Paulus W, eds. Directory of Microbicides for the Protection of Materials. 1st ed. U.S.A: Kluwer Academic Publishers; 2004, p:263-286.
- Scientific Committee on Consumer Safety. SCCS. OPINION ON Phenoxyethanol, SCCS/1575/16- European Commission Health and Food Safety-adopted 2nd plenary meeting on 6 October 2016.
- Sedghi Sharif-Abad N, Saeedi M, Enayatifard R, Morteza-Semnani K, Akbari J. Evaluation of microbial content of some sunscreen creams in Iran's market. Pharm Biomed Res. 2015;1(2):30-34.
- Senanayake SPJN. Green tea extract: Chemistry, antioxidant properties and food applications – A review. Journal of Functional Foods. 2013;5:1529-154.
- Servi H. Essential oil composition from aerial parts of *Scolymus hispanicus* L. Journal of health sciences. 2019;1(2):87-94.

Shaaban HAE, El-Ghorab AH, Shibamoto T. Bioactivity of essential oils and their volatile aroma components. *The Journal of Essential Oil Research*. 2012;24(2):203-212.

Shmunes E. Allergic dermatitis to benzyl alcohol in an injectable solution. *Arch Dermatol*. 1984;120(9):1200-1201.

Sıcak Y, Eliuz EAE. Chemical composition and antimicrobial activity of Anatolian Sweetgum (*Liquidambar orientalis* Mill.) leaf oil. *Turk J Life Sci*. 2018;3(2):277-281.

Silva NCC, Fernandes Junior A. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *Journal of venomous Animals and Toxins including tropical diseases*. 2010;16(3):402-413.

Silva VIM, Elguero J, Silva AMS. Current progress on antioxidants incorporating the pyrazole core. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;156:394-429.

Simonetti G, Pucci N, Brasili E, Valletta A, Sammarco I, Carnevale E, Pasqua G, Loreti S. In vitro antimicrobial activity of plant extracts against *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* causal agent of bacterial canker in kiwifruit. *Plant Biosystems - An International Journal Dealing With All Aspects Of Plant Biology*. 2020;154(1):100-106.

Siquet F, Devleeschouwer JM. Antibacterial agents and preservatives. In: Barel AO, Paye M, Maibach HI, eds. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 1st ed. USA: Eastern Hemisphere Distribution; 2001, p:245-251.

Sivri NN. Türkiye piyasasında mevcut bazı kozmetiklerin gama radyasyonla dekontaminasyonu. *Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi*. 2005;4:230-249.

Smith CN, Alexander BR. The relative cytotoxicity of personal care preservative systems in Balb/C 3T3 clone A31 embryonic mouse cells and the effect of selected preservative systems upon the toxicity of a standard rinse-off formulation. *Toxicology in Vitro*. 2005;19:963-96.

Sutton SVW. Antimicrobial preservative efficacy and microbial content testing. In: Geis PA, eds. *Cosmetic Microbiology, A practical approach*. 2nd ed. New York: Taylor&Francis Group; 2006, p:111-146.

Sutton T, Nixon R. Allergic contact dermatitis to sodium benzoate chloroacetamide in a sorbolene lotion. *Australasian Journal of Dermatology*. 2006;47:209-210.

Şüküroğlu AA, Burgaz S. Kuaför Salonlarındaki kimyasallara mesleki maruziyet ve sağlık riski. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2018;75(2):195-212.

T.C. Resmi Gazete. Türk Kozmetik Yönetmeliği. 23 Mayıs 2005. Sayı:25823, Başbakanlık Basımevi, Ankara.

T.C. Resmi Gazete. Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz kurumu kozmetik ürünlerde güvenlik değerlendirmesine ilişkin kılavuz. 26/06/2012. Sayı: 60433, Başbakanlık Basımevi, Ankara.

Talluri MR, Gummadi VP, Battu GR. Chemical composition and hepatoprotective activity of *Saponaria officinalis* on paracetamol-induced liver toxicity in rats. *Pharmacogn J*. 2018;10(6):1196-1201.

Tan Birteksöz AS, Tüysüz M, Ötük G. Investigation of preservative efficacy and microbiological content of some cosmetics found on the market. *Pak. J. Pharm. Sci*. 2013; 26(1):153-157.

Tan Birteksöz AS, Tüysüz M. Kozmetik ürünlerde koruyucu madde kullanımı ve koruyucu etkinlik testi. *Ankem Derg*. 2013;27(2):83-91.

Tepe B, Akpulat HA, Sokmen M, Daferera D, Yumrutas O, Aydın E, Polissiou M, Sokmen A. Screening of the antioxidative and antimicrobial properties of the essential oils of *Pimpinella anisetum* and *Pimpinella flabellifolia* from Turkey. *Food Chem*. 2006;97(4):719-724.

Tırnaksız F. Antioksidanların cilt bakım ürünlerinde kullanımı. *MİSED*. 2005;13(14):26-37.

Topal U, Sasaki M, Goto M, Otles S. Chemical compositions and antioxidant properties of essential oils from nine species of Turkish plants obtained by supercritical carbon dioxide extraction and steam distillation. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2008;59(7-8): 619-634.

Tosun İ, Karadeniz B. Çay ve çay fenoliklerinin antioksidan aktivitesi. OMÜ Zir. Fak. Dergisi. 2005;20(1):78-83.

Tsai TH, Tsai TH, Chien YC, Chi-Wei Lee CW, Tsai PJ. In vitro antimicrobial activities against cariogenic *Streptococci* and their antioxidant capacities: A comparative study of green tea versus different herbs. Food Chemistry. 2008;110: 859-864.

Tuzlacı E. Türkiye Bitkileri Sözlüğü. Genişletilmiş 2. Baskı. İstanbul: Alfa Yayınları. 2011, p:1185-1186.

Tuzlacı E. Türkiye bitkileri geleneksel ilaç rehberi. 1.Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri yayın evi; 2016, p:224, 420, 595, 765, 886, 887, 888, 1296, 1332.

Tuzlacı E. Türkiye'nin Yabani Besin Bitkileri ve Ot Yemekleri. İstanbul:Alfa Yayınları. 2011, p:418.

Tüysüz M. Piyasada Bulunan Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyolojik İçeriğinin ve Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, İstanbul (Danışman:Yrd.Doç.Dr.A.Seher Birteksöz Tan).

Ugulu I, Baslar S, Yorek N, Dogan Y. The investigation and quantitative ethnobotanical evaluation of medicinal plants used around Izmir province, Turkey. Journal of Medicinal Plants Research. 2009;3(5):345-367.

Underwood E. Ecology of microorganisms as it affects the pharmaceutical industry. In: Denyer SP, Hodges NA, Gorman SP, eds. Hugo's and Russell's Pharmaceutical Microbiology. 7th ed. UK: Blackwell Publishing company; 2004, p:251-262.

Ünsaldı E, Çiftçi MK. Formaldehit, kullanım alanları, risk grubu, zararlı etkileri ve koruyucu önlemler. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi. 2010;21(1):71-75.

Varvaresou A, Papageorgiou S, Tsirivas E, Protopapa E, Kintziou H, Kefala V, Demetzos C. Self-preserving cosmetics. International Journal of Cosmetic Science. 2009;31:163-175.

Wang L, Weller CL. Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. Trends in Food Science & Technology. 2006;17:300–312.

Wang P, Ding X, LI Y, Yang Y. Simultaneous determination of eleven preservatives in cosmetics by micellar electrokinetic chromatography. Wang et al.:Journal of AOAC International. 2012;95(4):1069-1073.

Warwick EF. The role of preservatives in controlling microbial contamination introduced in the manufacture of cosmetics. J. Appl. Cosmetol. 1993;11:49-53.

Wei A, Shibamoto T. Antioxidant activities and volatile constituents of various essential oils. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2007;55:1737-1742.

Wei F, Jinglou C, Yaling C, Yongfang L, Liming C, Lei P. Antioxidant, free radical scavenging, anti-inflammatory and hepatoprotective potential of the extract from *Parathelypteris nipponica* (Franch. et Sav.) Ching. J Ethnopharmacol. 2010;130(3):521-28.

Yalçın P. Kozmetik Preparatlarda Kullanılan Bazı Koruyucuların Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması. M.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. Ümran Soyogul Güner).

Yapar EA, Tanrıverdi ST. Yaşlanma karşıtı kozmetik yaklaşımlar ve ürün bileşenleri. Balıkesir Sağlık Bil Derg. 2016;5(2):99-109.

Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafa AM. Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. Environmental Health Perspectives. 2006;114(12):1843-1846.

Zararsız I, Kus I, Akpolat N, Songur A, Ogeturk M, Sarsılmaz M. Protective effects of O-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced neuronal damage in prefrontal cortex of rats, Cell Biochem Funct. 2006;24:237-244.

Zeragui B, Hachem K, Halla N, Kahloula K. Essential oil from *Artemisia judaica* L. (ssp. *sahariensis*) flowers as a natural cosmetic preservative: chemical composition, and antioxidant and antibacterial activities. TROP. 2019;22(3):685-694.

Zihadi AH, Rahman M, Talukder S, Hasan M, Nahar S, Sikder MH. Antibacterial efficacy of ethanolic extract of *Camellia sinensis* and *Azadirachta indica* leaves on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and shiga-toxigenic *Escherichia coli*. J. Adv. Vet. Anim. Res. 2019;6(2):247-252.

Ziosi P, Manfredini S, Vandini A, Vertuani S, Fraternali M. Caprylyl glycol/phenethyl alcohol blend for alternative preservation of cosmetics. *Cosmetics & Toiletries*. 2013;128(8):538-549.



9. EK

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikalari/Ödülleri/Diğer

Uluslararası Bildiriler

Yıldız ASLAN, Damla DAMAR ÇELİK, Ümran SOYOĞUL GÜRER. Kozmetikte Kullanılan Bazı Koruyucular, Bitki Ekstraktı Ve Uçucu Yağların Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması. (Poster sunumu, pp:195-196), Gevher Nesibe 4. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi, 23-24 Kasım 2019/Ankara.



10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	YILDIZ	Soyadı	ASLAN
Doğum Yeri	ŞİŞLİ /İSTANBUL	Doğum Tarihi	27.04.1989
Uyruğu	T.C	Tel	05465644755
E-mail	ydzaslan27@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Mikrobiyoloji	2020
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2012

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Stajer	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2009
Bitirme Projesi-Stajer	Balıkesir Üniversitesi (Moleküler Biyoloji ABD)	2010-2012
Mikrobiyoloji Bölüm Sorumlusu	Aksan Kozmetik SAN.ve TİC A.Ş	2014-2017

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	63,43		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.