

TEKNOFEST
HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ
BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

FİKİR KATEGORİSİ

TAKIM ADI:

ODORIFEROUS

PROJE ADI:

Koltuk altı kokusunu meydana getiren *Staphylococcus hominis*'teki C-S liyaz enziminin bitkisel moleküllerle inhibe edilerek doğal deodorant üretimi

BAŞVURU ID:

68432

DANIŞMAN:

Öğr. Gör. Dr. Özkan Fidan

İçindekiler

Proje Özeti (Proje Tanımı).....	1
1. Problem/Sorun	2
2. Çözüm	2
3. Yöntem	4
3.1. Ligand ve Reseptör Hazırlama	4
3.2. Molekül Seçimi	4
3.3. In Vivo Deneyler	7
4. Yenilikçi (İnovatif) Yönü.....	8
5. Uygulanabilirlik	9
6. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması.....	9
7. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar)	11
8. Riskler	12
9. Kaynaklar	12

Özet

Terleme her ne kadar sağlıklı bir vücut aktivitesi olarak bilinse de terlemenin oluşturduğu kötü koku insanların yaşam kalitesini düşürmektedir. Koltuk altı kokusunun önlenmesi amacıyla antiperspirantlar ve deodorantlar sıklıkla tercih edilmekte, her gün milyonlarca insan tarafından kullanılmaktadır. İçerisinde bulundurdukları maddelerden dolayı kullanımları hem insan sağlığına hem de ozon tabakasına zarar vererek çevremizi olumsuz yönde etkileyen bu kozmetik ürünler seçici olmayan şekilde koltuk altı bakterilerini öldürmek veya ter bezlerini bloke etmek suretiyle tesir etmektedirler. Odoriferous takımı olarak ter bezlerinde *Staphylococcus hominis* bakterisi tarafından üretilen kokusuz Cys-Gly-3M3SH (S-[1-(2-hidroksietil)-1-metilbutil]- (L)sisteinilglisin) molekülünü kokulu 3M3SH (3-metil-3-sulfanilhekzan-1-ol) bileşenine çeviren CS Liyaz enziminin doğal moleküllerle inhibe edilebileceğini öne sürüyoruz. Moleküler docking (yerleştirme) metodu ile saptadığımız tannik asit, gossypetin ve nimbandiol moleküllerini kullanarak projenin temel noktasını oluşturan bakteri deneylerinin yapılmasını planlamaktayız. Bu deneyde pozitif ve negatif kontrol gruplarını da içeren 13 farklı petri kabı kullanılacaktır. Pozitif kontrol grubu Cys-Gly-3M3SH molekülü ile *S. hominis* bakterisini içerirken, negatif kontrol grubunda yalnızca bakteri bulunacaktır. Diğer petri kaplarında ise Cys-Gly-3M3SH molekülü ve *S. hominis* bakterisinin yanında seçilen doğal moleküllerin tek ve birbiriyle kombinasyonları ilave edilerek inkübe edilecektir. Daha sonra olfaktometre cihazı aracılığıyla bu petri kaplarındaki koku miktarları tespit edilecektir. Sonuç olarak deney gruplarında pozitif kontrol grubuna göre daha az

koku oluşumu beklenmektedir. Deneylerden elde ettiğimiz sonuçlar ışığında ter kokusuna karşı bitkisel kaynaklı moleküller kullanılarak bir kozmetik ürünü elde etmeyi amaçlamaktayız.

1. Sorun

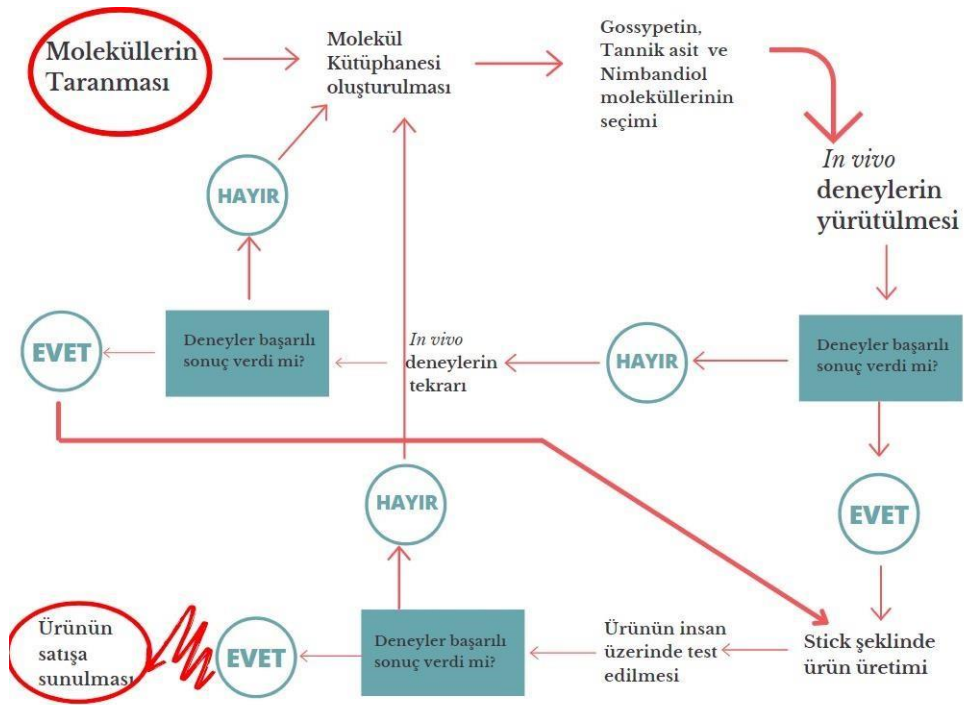
Vücudun doğal metabolik aktivitesi sonucu meydana gelen ter kokusu hem toplumsal hem de sağlık açısından sorunlara yol açmaktadır. Ter kokusunu önlemek için kullanılan yaygın metotlar arasındaki deodorantlar ve antiperspirantlar bu rahatsızlık verici kokuyu yalnızca belirli bir süreliğine baskılamaktadır. Bu ürünlerin genel çalışma mekanizmaları ter bezlerini tıkamak, cilt mikrobiyomunun doğal bir parçası olan bakterileri etkisiz hale getirmek veya sadece ağır parfümler ile istenmeyen ter kokusunu maskeleyerek şeklindedir. Ayrıca bu ürünlerin içeriğinde çoğunlukla ağır kimyasallar bulunmaktadır. Bu zararlı kimyasallar hassas ciltlerde alerjiye sebep olurken, içerdikleri alüminyum tuzları ile meme kanseri oluşumu arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (Mandriota *et al*, 2020). Dolayısıyla, ter kokusu problemine çevreci, doğal ve ekonomik bir çözüm üretimine ihtiyaç vardır.

2. Çözüm

Sıklıkla tercih edilen deodorant ve antiperspirantlar içerdikleri birçok zararlı kimyasallar nedeniyle ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Bu sorundan yola çıkarak, çalışmamızdaki asıl amacımız kokuyu bastırmak ya da ter bezlerini tıkamak yerine, koku üretimini kontrollü bir şekilde sınırlandırmaktır. Kokusuz S-Cys-Gly-3M3SH molekülünü kötü kokulu 3M3SH molekülüne C-S Liyaz grubu enzimiyle dönüştürmesinden dolayı ter kokusunun oluşumundaki en önemli etkenin *S. hominis* bakterisi olduğu kanıtlanmıştır (James, 2020). *S. hominis* 'teki enzimin aktif bölgesinde spesifik aminoasit rezidüleri bulunduran hidrofobik bağlanma bölgesi sayesinde diğer C-S Liyaz enzimlerinden büyük oranda farklılık göstermektedir. Son yapılan çalışmalar hidrofobik bağlanma bölgesinin, bu enzimin kötü koku üretiminde rol alan substratlara karşı seçiciliğinin önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (Minhas *et al*, 2018). Projemizdeki odak noktamız C-S Liyaz enziminin bitkisel kaynaklı moleküller tarafından inhibe edilerek ter kokusunun oluşumunda rol alan 3M3SH molekülünün sentezinin durdurulmasıdır. Bu moleküllerin C-S Liyaz enziminin inhibisyonunda ne derece etkili olduğu bilgisayar ortamında (*in silico*) test edilmiştir. Moleküller docking (yerleştirme) adı verilen bu yöntemle test ettiğimiz moleküllerin kültür ortamı (*in vivo*) çalışmalarıyla detaylandırılması ve biyolojik aktivitelerinin doğrulanması planlanmıştır.

Yukarıdaki bilgiler ele alındığında, doğal moleküllerden taradığımız 177 molekül arasından bu hidrofobik bölgeye en iyi bağlanma gösteren bu moleküller seçilmiştir: Gossypetin (PubChem ID: 5280647), tannik asit (PubChem ID: 16129778) ve nimbandioli (PubChem ID: 157277). Moleküller yerleştirme çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bu moleküller, ter kokusunun önlenmesi için yapılacak çalışmaların temelini oluşturmaktadır.

Seçilen moleküllerin hangi oranlarda kullanılmasına karar verebilmek için ilk adım olarak *in vivo* deneylerin yürütülmesi planlanmaktadır. Bunun için 13 farklı Petri kabı hazırlanacaktır. Bunlardan pozitif kontrol olan petri kabı yalnızca bakteri (*S. hominis* B10 strain) ve Cys-Gly-3M3SH molekülünü içerirken, negatif kontrol olan petri kabı yalnızca bakteriyi bulunduracaktır. Diğer petri kapları bunlara ek olarak nimbandiol, tannik asit ve gossypetin moleküllerinin tekli, ikili ve üçlü kombinasyonlarını farklı oranlarda içerecektir. Bu bağlamda, tannik asit, nimbandiol ve gossypetin içeren ve cilt tarafından kolay emilim göstererek rahatsızlık hissi vermeyecek stick deodorant şeklinde bir kozmetik ürünü ortaya çıkarılması planlanmaktadır. Elde edilen ürünün cilt üzerindeki etkisini araştırmak için klinik çalışmalar yapılacaktır. Buna göre projenin akış şeması **Görsel 1.0** 'da gösterilmektedir.



Görsel 1.0 Projenin akış şeması

3. Yöntem:

3.1 Ligand ve reseptör hazırlama

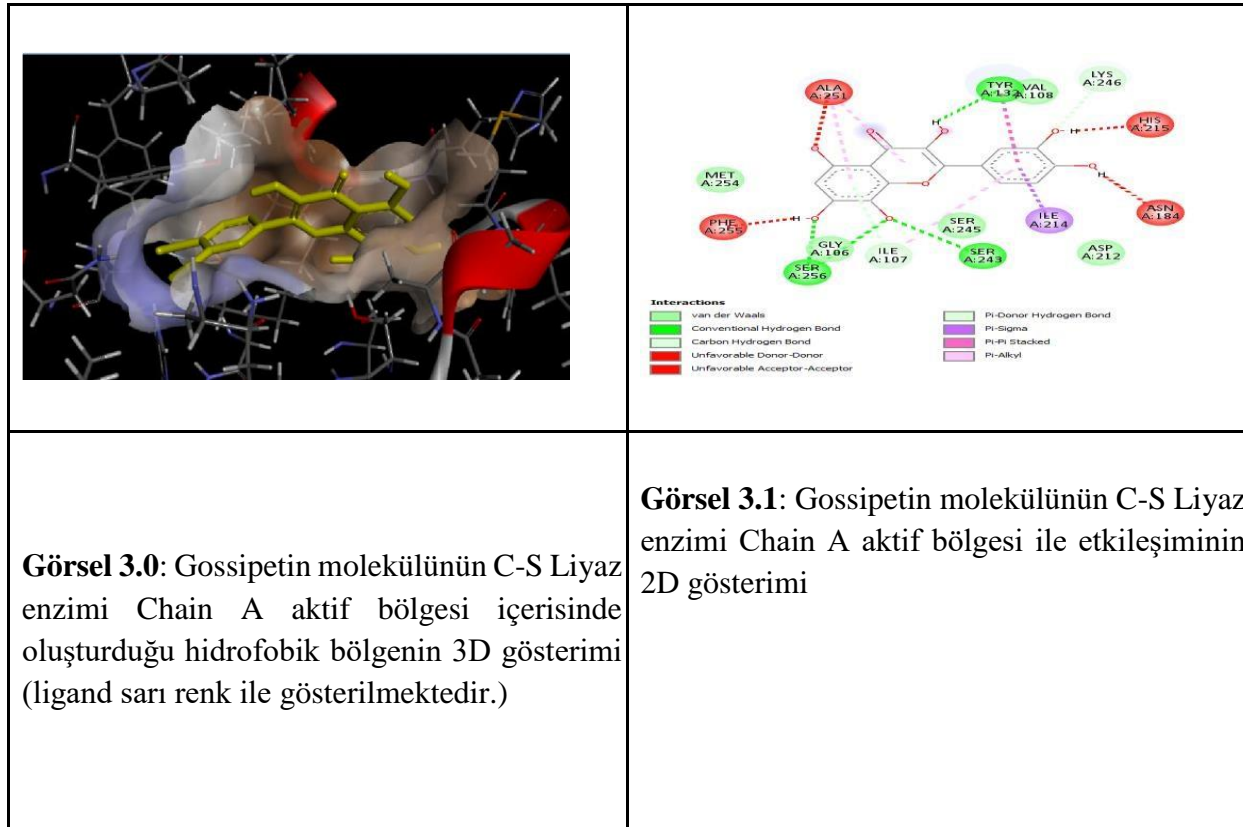
Moleküler docking yönteminde kullanılan reseptör genellikle bir proteindir. Ligand ise proteine bağlanması planlanan küçük moleküllerdir. Ligandlar hidrofobik bağlanma bölgeleri ile reseptörlere bağlanmaktadır (Ercan, 2016). Moleküler docking yöntemini uygulayabilmek için ilk olarak ter kokusuna karşı yaygın olarak bilinen alternatif ürünler araştırıldı. Genellikle limon ve yeşil çay gibi antimikrobiyal özellikteki bitkisel ürünler ve cildin pH seviyesini dengeleyen elma sirkesi gibi maddelerin kullanıldığı saptandı (Gopal et al., 2016; Li et al., 2014; Baker, 2016). Çeşitli kaynaklardan çok sayıda alternatif çözümler bulunduktan sonra, ligand tespiti için bu ürünlerdeki ana maddelerin kimyasal bileşenleri belirlendi. Bu hususta, özellikle sekonder metabolit olan doğal ürünler seçildi. Moleküllerin kimyasal yapıları iki boyutlu ya da üç boyutlu olarak “PubChem” veri tabanından indirilerek ligand kütüphanesi oluşturuldu. Belirlenen ligandlar sdf formatında kaydedildi. İki boyutlu olarak indirilen dosyalar “RD kit” programı kullanılarak üç boyutlu yapıya çevrildi. C-S liyaz enzimin (PDB: 6QP1) kristal yapısı “protein data bank”tan pdb dosyası olarak indirildi. Homodimerik yapıya sahip olan bu proteinin sadece A zinciri (chain A) moleküler docking için kullanıldı. Moleküler docking öncesinde reseptör proteinin A zinciri hazırlama işlemine tabi tutuldu. Bu işlemde, su molekülleri uzaklaştırıldı, polar hidrojenler eklendi ve Kollman yükleri ilave edildi. Bu işlemler, “UCSF Chimera v 1.15rc” programının docking hazırlama fonksiyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Moleküler docking deneyleri “Autodock Vina” programının geliştirilmiş versiyonu olan “Smina” kullanılarak biyoinformatik uzmanımız Hüseyin Güner tarafından yapılmıştır.

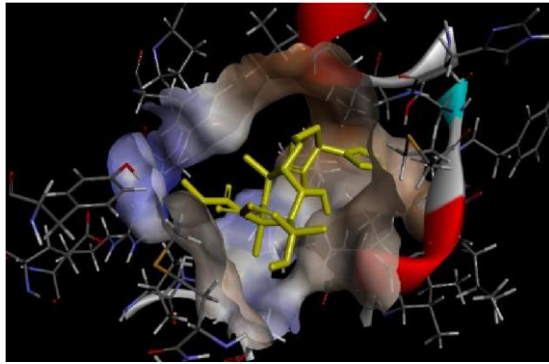
3.2 Molekül seçimi

Görsel 2’de gösterildiği üzere -8’den küçük bağlanma skoru veren 11 molekülün en iyi teorik moleküller olduğu saptandı. Bu moleküllerin fiyat analizi yapıldı. Maliyeti en yüksek moleküllerin ramnezin (5 mg- 3538,82 TL), ramnetin (5mg- 2338,70 TL) ve kateçin (10 mg- 2378,93 TL), en ucuz molekülün ise nimbandiol (1 kg- 51,78 TL) olduğu saptandı (Fiyatlar <https://www.sigmaaldrich.com/> sitesinden belirlenmiştir.). En iyi bağlanma skoru veren **Görsel 3.4’te** gösterilen tannik asit molekülünün ise ortalama bir fiyata sahip olduğu belirlenerek ürün içeriğine eklenmek üzere seçildi. Diğer bir yandan gossipetin molekülü (**Görsel 3.0 ve 3.1**) en iyi bağlanma değerlerinden birine sahip olmasına rağmen yüksek fiyatından (50 mg- 1042,03 TL) dolayı deneylerde kayda değer bir sonuç elde edilmemesi durumunda ürüne eklenmemesi planlanmaktadır. Projenin maliyetini düşürmek için 1 kilogramı yaklaşık 50 Türk lirası olan ve - 8.5 bağlanma skoru veren 3D yapısı ve enzimle etkileşimi **Görsel 3.2** ve **Görsel 3.3’te** gösterilen nimbandiol molekülü de seçildi. Seçilen moleküllerin “PyMOL” ve “Discovery Studio” programı kullanılarak protein-ligand etkileşimi üç boyutlu olarak gösterildi.

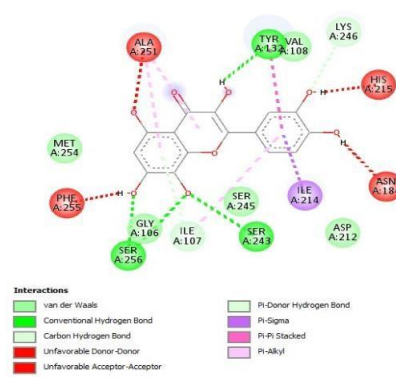


Görsel 2 Ligandların katalitik öz bölgesine Autodock Smina programı ile -8'den küçük yerleştirilme skorları

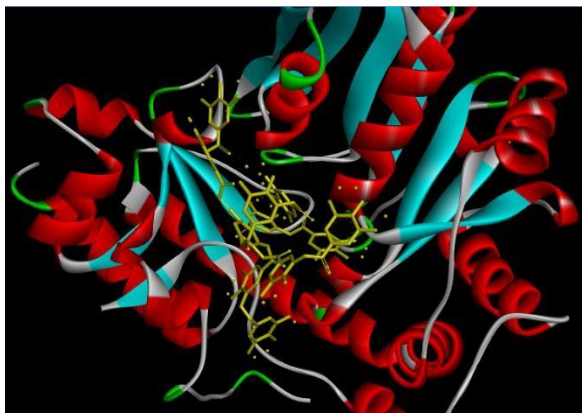




Görsel 3.2: Nimbandiol molekülünün CS Liyaz enzimi Chain A aktif bölgesinde oluşturduğu hidrofobik bölgenin 3D gösterimi (ligand sarı renk ile gösterilmektedir.)



Görsel 3.3: Nimbandiol molekülünün C-S Liyaz enzimi Chain A aktif bölgesi ile etkileşiminin 2D gösterimi



Görsel 3.4: Tannik asit molekülünün C-S Liyaz enzimi Chain A aktif bölgesi ile oluşturduğu etkileşimin 3D gösterimi (ligand sarı renk ile gösterilmektedir.)

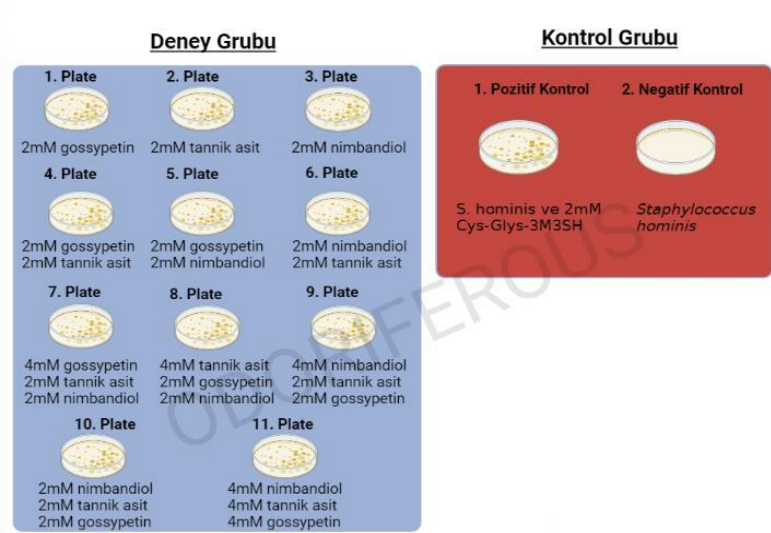
3.3 *In vivo* deneyler

Bu aşama, belirlenen moleküllerin kötü koku oluşumundan sorumlu bakterideki hedef enzim ile etkileşiminin doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için yapılan *in vivo* testleri kapsamaktadır. Yapılmasını planladığımız deneyde 13 farklı petri kabı hazırlanacaktır (**Görsel 4**'te detaylı gösterimi bulunmaktadır.). Besi yeri olarak nutrient agar (%0,5 NaCl, %0,3 sığır/maya özütü, 7.4 pH) kullanılacaktır. Moleküllerin distile edilmiş su içerisinde çözünmesi sağlanacaktır çünkü bu üç molekülün de suda iyi bir şekilde çözündüğü bilinmektedir (Alzohairy, 2016; Singh & Bharati, 2014; American Chemical Society (n.d.)). Deney grubundaki petri kaplarına, bakteri ve substrat molekülüne (2mM Cys-Gly-3M3SH) ek olarak test edilecek moleküllerin farklı oranlarda karışımları eklenecektir. Deney gruplarında kullanılacak olan moleküllerin miktarı substrat miktarına eşit olacak şekilde 2mM olarak belirlenmiştir ancak bazı petri kaplarında farklı oranların testi için 4mM olarak düşünülmüştür. *S. hominis* bakterisi, proje tasarımı sürecinde iletişim halinde bulunan İngiltere York Üniversitesi Thomas Laboratory'den temin edilecektir. 24 saat boyunca 37°C'de büyümeye bırakılan bakteri kültüründen alınan 5-20 ml'lik süspansiyon 3500 rpm'de 10-15 dakika santrifüj edilecek ve süpernatant 2 ml 1X M9 buffer içinde çözülecektir. Her bir besiyeri kültürü için kullanılacak bakteri miktarı OD590'da 5 olarak belirlenmiştir (Bawdon *et al*, 2015).

Hazırlanan moleküllerin de eklendiği petri kapları 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edilecektir. İnkübasyon sonunda her bir petri kabı içerisinde oluşan koku miktarı ODTÜ laboratuvarlarından temin edilecek olan olfaktometre aracılığıyla ölçülecektir. Olfaktometre, bilgisayar ile kontrol edilebilen, 4 panel üyesi ve bir deney lideri ile çalışan yarı-otomatik bir cihazdır. Cihaz, kokunun konsantrasyonunu ölçer ve bu ölçümleri gerekli hesaplamaları yapması için bilgisayara gönderir. Panel üyelerine nötr ve kokulu hava birbiri ardınca verilir. Üyeler bu iki havayı birbiriyle karşılaştırarak güvenilir bir sonuç elde edilmesine olanak sağlarlar (Bliss, 1996; Damuchali & Guo, 2019).

Olfaktometre ölçümlerinde, pozitif kontrolde en fazla koku oluşumu gözlenecek olup en düşük koku oluşumunun üç molekülü de içeren 10 ve 11 numaralı deney gruplarında oluşması beklenmektedir. Koku miktarının yeterince düşük olduğunu saptadığımız petri kap(lar)taki molekül veya molekül karışımı projenin bir sonraki aşaması olan ürün üretiminde kullanılacaktır. Bu noktada, özellikle fiyatı, diğer seçilen ürünlere kıyasla yüksek olan gossipetin içeren petri kaplarındaki kokuda yüksek oranda bir düşüş tespit edilmezse, gossipetin son ürünümüzde kullanılmayacaktır. Ayrıca, bu *in vivo* testler vasıtasıyla hangi doğal ürün ya da ürünlerin ve bunların hangi konsantrasyonlarda etkili olduğu verisi elde edilecektir ki bu son ürün formülasyonumuzun oluşmasında önemli bir rol oynayacaktır. Ürün hazırlama aşaması bakteri deneyleri sonuçlandıktan sonra başlayacaktır. Ürün içeriği genel olarak şu şekilde planlanmıştır: Ürünün daha hızlı kurumasına ve daha iyi yayılmasına yardımcı olması için siklopentasiloksan, molekülleri çözmek ve kıvam vermek için su, kokuyu engellemek için deney sonucuna göre elde ettiğimiz moleküller, balmumu kıvamını vermek için stearil alkol ve C12-15 alkil benzoat, son

olarak anti-inflamatuar etkisi ve koku vermesi için de limon yağı kullanılacaktır. Ürün stick deodorant şeklinde üretilip satışa sunulacaktır.



Görsel 4.0: In vivo deneylerin detaylı gösterimi

4. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Deodorantlar ve antiperspirantlar sıklıkla ter kokusunu engellemek için kullanılsa da “doğal deodorant” kavramı hayatımıza yeni girmiştir. Doğal olduklarını belirttikleri halde uygun fiyatlı olan birçok markanın da cilde zararı olabilecek moleküller kullandığı bilinen bir gerçektir. Diğer bir yandan tamamen doğal olan deodorantlar ise pahalıdır. Odoriferous takımı olarak bizim üretmeyi planladığımız ürün ise tamamen ter kokusunu katalize eden enzimi inhibe edecek moleküllere odaklanmıştır ve cilde zararı olmayacak bileşenler içerecektir. Uyguladığımız moleküller docking yöntemi ilaç üretimi gibi alanlarda sıklıkla kullanılsa da yaptığımız literatür taraması sonucu ter kokusuna çözüm üretmek amacıyla kullanımına dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ter kokusuna karşı kullanılan ürünlerde C-S Liyaz enzimini hedef alan herhangi bir çalışma bulunamamıştır.

Belirlenen moleküllerden olan gossipetin hibisküs bitkisinde bulunduğu ve bu bitkinin çay olarak tüketimi sonucunda antioksidan özelliği sayesinde enflamatuar rahatsızlıklara karşı ilaç yapımında kullanıldığı saptanmıştır (Patel and Patel, 2020). Nimbandiol ise Hindistan’da yaygın olarak bulunan, kanser ve çeşitli cilt rahatsızlıkları dâhil birçok hastalığın tedavisinde kullanılan neem ağacı yapraklarından elde edilmektedir (Alzohairy, 2016). Fakat literatürde bu moleküllerin doğrudan ter kokusu üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu moleküllerin direkt olarak ürün üretiminde kullanılacak olması projemizin yenilikçi diğer yönüdür.

5. Uygulanabilirlik

Organik ürünlerin artış gösterimi ile insanlar ciltlerine zararı olmayan ve içinde farklı kimyasallar buldurmamayan ürünler kullanmak istemektedir. Fakat ülkemize bu ürünlerin çoğunluğu ithal olarak getirilmektedir. Hali hazırda normal deodorantlardan daha yüksek fiyatlı olan ürünler gümrük ve kargo masrafları ile daha pahalı hale gelmektedir. Örnek olarak Corpus Naturals N° Green Natural Deodorant yurt dışında 36.00 Amerikan dolarına satıldığında (<https://www.mecca.com.au/corpus-naturals/ngreen-natural-deodorant/I-040883.html> sitesi baz alınmıştır) onların bütçesine uyarken Türkiye’de kargo ücreti eklenmeden 313 TL’ye denk gelmektedir. Türkiye'nin ihtiyaçları doğrultusunda üretilecek olan ürünümüzün yüksek maliyete sahip olmaması beklenmektedir. İlk başta yaptığımız moleküler docking işlemi, işlemci hızı yüksek olan her bilgisayarda uygulanabilmektedir. Ayrıca laboratuvar gereçleri Abdullah Gül Üniversitesi laboratuvarları dâhil çoğu laboratuvarlardan karşılanabilir. Ter kokusuna sebep olan molekülü bulan laboratuvardan bakterinin izole edilmiş halde gelmesi de maliyetimizi düşürmektedir. C-S Liyaz enzimini hedefleyerek yaptığımız moleküler docking çalışmasının sonuçları ile araştırma makalesi yazılması da planlanmaktadır. Projemizin sonucunda bu moleküller üzerinde çalışmaların artması öngörülmektedir.

6. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Projede kullanılan malzemeler yurt dışından getirildiğinden ve kur fiyatlarının değişkenliğinden dolayı tahmini bütçe 9623,32 TL olarak hesaplanmıştır. Bakterinin İngiltere York Üniversitesi Thomas Laboratory’den temin edilmesi projenin bütçesini düşürecektir.

Bu bakımdan proje en az maliyetle uygulanabilecek şekilde tasarlanmıştır. Piyasadaki benzer ürünlerin fiyat karşılaştırması **Tablo 1**’de gösterilmiştir.

Tablo 1.0: Piyasada bulunan diğer ürünlerin fiyat listesi (Kinonen, 2020) (*Tabloda verilen fiyatlar kargo ve gümrük masrafı katılmadan 05.06.2021 tarihindeki Amerikan doları döviz kuru baz alınarak hesaplanmıştır.)

Ürün Adı	Tür	Fiyat
Kosas Chemistry AHA Serum Deodorant	Doğal	130,02TL*
Megababe Rosypits Daily Deodorant	Doğal	156,03TL*
Nécessaire The Deodorant	Doğal	173,36 TL*
Kinko Microbiomix Balancing Deodorant	Doğal	156,03 TL*

Farmacy Freshen Up All-Natural Deodorant	Doğal	130,02 TL*
Vapour Organic Beauty AER Next-Level Deodorant	Doğal	208,03 TL*
Corpus Third Rose Deodorant	Doğal	190,70 TL*

Tablo 1.1: Projede kullanılacak malzeme listesi ve fiyat listesi. Fiyatlar Sigma Aldrich® (<https://www.sigmaaldrich.com/TR/en>) firması baz alınarak belirlenmiştir.

Malzeme adı	Birim Fiyatı	Adet	Toplam Bedeli	Kullanım Zaman aralığı
Tannik asit 1 kg	1583,12 TL	1	1583,12 TL	Bakteri deneyleri ve ürünün satışa sunulması
Gossipetin 50 mg	1042,03 TL	1	1042,03 TL	Bakteri deneyleri ve ürünün satışa sunulması
Nimbandiol 1 kg	51,78	1	51,78 TL	Bakteri deneyleri ve ürünün satışa sunulması
Nutrient Agar 500 g	1212,80 TL	1	1212,80 TL	Bakteri kültürü hazırlanması
Tris-HCl Buffer pH 8.0	285,32 TL	1	285,32 TL	Bakteri kültürü hazırlanması
Pudrasız Eldiven (orta boy), 100 çift	75,00 TL	5	375,00 TL	Deneyin her aşamasında kullanılacaktır.
ISOLAB Pipet Ucu - Şeffaf - 10 µL - Paket	114,59 TL	3	343,77 TL	<i>In vivo</i> deneyler
ISOLAB Pipet Ucu - Şeffaf - 200 µL - Paket	114,59 TL	3	343,77 TL	<i>In vivo</i> deneyler
Etanol 2.5 L	439,51 TL	1	439,51 TL	Deneyin her aşamasında kullanılacaktır.
Cys-Gly-3M3SH-100 mg	3645,84 TL	1	3645,84 TL	<i>In vivo</i> deneylerde kullanılacaktır.

Petri kaplar (https://www.labor.com.tr/)	585,76 TL	1	585,76 TL	<i>In vivo</i> deneylerde kullanılacaktır.
Toplam Fiyat: 9623,32 TL				

Moleküler docking gerçekleştirildikten sonra proje takvimi (**Tablo 2.0**) moleküller tedarik edildikten sonra devam etmiştir.

Tablo 2.0: Proje takvimi

Hedef	Zaman Aralığı	Proje başarısına katkısı
Moleküllerin belirlenip moleküler docking'in gerçekleştirilmesi	1 hafta	%10
<i>In vivo</i> deneyler	2 ay	%20
Sonuçların değerlendirilmesi, risk analizi yapılması	1 ay	%10
Ürün içeriğinin oluşturulması	2 ay	%10
Örnek bir ürün üretimi	3 hafta	%10
Ürünün klinik çalışmasının yapılması	6 ay	%30
Ürünün satışa sunulması	3 ay	%10
Toplam gereken zaman 15 aydır.		

7. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar):

Projenin hedef kitlesi ter kokusundan mustarip olan herkeştir.

8. Riskler

Tablo 3.0: Projedeki riskler ve alternatif planlar

Önemli Riskler	Alternatif planlar (B Planı)
Beklenen sonuçların alınmaması riski	Moleküllerin konsantrasyonu değiştirilecektir. Daha geniş bir ligand kütüphanesi taranacaktır.
Alerji	Farklı bir kombinasyon denenecektir.
Moleküllerin suda yeterince çözünmemesi	Farklı çözücüler kullanılacaktır.

9. Kaynaklar

Alzohairy, M. A. (2016). Therapeutics role of *Azadirachta indica* (Neem) and their active constituents in diseases prevention and treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.

Baker, K. (2016, January 15). *Apple Cider Vinegar and Allergies: The Evidence*. CoralTree Organics NZ. <https://coraltreeorganics.com/nz/blog/2016/01/15/apple-cider-vinegarand-allergies-the-evidence/>

Bawdon, D., Cox, D. S., Ashford, D., James, A. G., & Thomas, G. H. (2015). Identification of axillary *Staphylococcus* ssp. involved in the production of the malodorous thioalcohol 3-methyl-3-sufanylhexan-1-ol. *FEMS Microbiology Letters*, 362(16). <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv111>

Bliss, P. J., Schulz, T. J., Senger, T., & Kaye, R. B. (1996). Odour measurement—factors affecting olfactometry panel performance. *Water Science and Technology*, 34(3-4), 549-556.

Damuchali, A. M., & Guo, H. (2019). Evaluation of a field olfactometer in odour concentration measurement. *Biosystems Engineering*, 187, 239-246.

Ercan, S. (2016). Yeni tasarlanan ve daha önceden çalışılmış bazı anti-HIV integras ligandlarının autodock vına ile HIV-1 integras enzimi katalitik öz bölgesine yerleştirilmesi ve analizleri. *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi*, 6(1), 247-269.

Gopal, J., Muthu, M., Paul, D., Kim, D. H., & Chun, S. (2016). Bactericidal activity of green tea extracts: the importance of catechin containing nano particles. *Scientific reports*, 6(1), 1-14.

Har Bhajan Singh, & Bharati, K. A. (2014). Enumeration of dyes. *Handbook of Natural Dyes and Pigments*, 33–260. <https://doi.org/10.1016/b978-93-80308-54-8.50006-x>

James, A. G. (2020). The Axillary Microbiome and its Relationship with Underarm Odor. *Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development*, 79-129.

Kinonen, S. (2020, July 31). *19 Natural Deodorants That Actually Work*. Allure. <https://www.allure.com/gallery/best-natural-deodorants>

Li, A. N., Li, S., Zhang, Y. J., Xu, X. R., Chen, Y. M., & Li, H. B. (2014). Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*, 6(12), 6020-6047.

Mandriota, S. J., Tenan, M., Nicolle, A., Jankowska, J. D., Ferrari, P., Tille, J.-C., ... Sappino, A.-P. (2020). *Genomic Instability Is an Early Event in Aluminium-Induced Tumorigenesis. International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9332. doi:10.3390/ijms21239332

Minhas, G. S., Bawdon, D., Herman, R., Rudden, M., Stone, A. P., James, A. G., Thomas, G. H. & Newstead, S. (2018). Structural basis of malodour precursor transport in the human axilla. *eLife*, 7. doi:10.7554/elife.34995

Patel, K., & Patel, D. K. (2021). Therapeutic Benefit and Pharmacological Activities of Gossypetin: Biological Importance in the Medicine through Scientific Research Data Analysis. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 116.

Tannic acid. American Chemical Society. (n.d.). <https://www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week/archive/t/tannic-acid.html>