

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İN VİTRO OLARAK DOĞAL YAĞLARIN
MADECASSOSIDE AKTİF BİLEŞENİNİN
PENETRASYONUNA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Gamze UYSAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Danışman

Doç. Dr. Emel AKYOL

Mart, 2024

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İN VİTRO OLARAK DOĞAL YAĞLARIN
MADECASSOSIDE AKTİF BİLEŞENİNİN
PENETRASYONUNA ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Gamze UYSAL tarafından hazırlanan tez çalışması 07.03.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kimya Mühendisliği Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Emel AKYOL
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Emel AKYOL, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. İlknur KÜÇÜK, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Süheyla ÇEHRELİ, Üye
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa

Danışmanım Doç. Dr. Emel AKYOL sorumluluğunda tarafımca hazırlanan “İn vitro olarak doğal yağların Madecassoside aktif bileşeninin penetrasyonuna etkisinin incelenmesi” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Gamze UYSAL



Aileme
ve
Sevdiklerime

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında varlığını her zaman hissettiren, beni cesaretlendiren ve değerli bilgileri ile geliştiren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Emel AKYOL'a, çalışmakta olduğum Burhanoğulları Kimya A.Ş. ve çalışmalarına katkı sağlayan Rebul Kozmetik San. ve Tic. A.Ş. yönetimine sonsuz teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, aldığım kararlar ile beni destekleyen ve ışığında her zaman parlayabileceğim sayın meslektaşım aynı zamanda ablam Gonca UYSAL GÜNEL, sevgili ailem ve tez çalışmamın başından sonuna kadar desteğini esirgemeyen herkese teşekkürü borç bilirim.

Gamze UYSAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Orijinal Katkı	3
2 GENEL BİLGİ	4
2.1 Transdermal İlaç Salım Sistemleri	4
2.1.1 Deri ve Derinin Yapısı	5
2.2 Penetrasyon Yolları	9
2.2.1 Hücreler Arası Yol ile Geçiş	10
2.2.2 Hücre İçi Yol ile Geçiş	11
2.2.3 Transfoliküler Yol ile Geçiş	11
2.3 Kozmetik ve İlaç Taşıyıcı Sistemler	12
2.3.1 Emülsiyon Tipi Taşıyıcı Sistemler	12
2.3.2 Partikül Taşıyıcı Sistemler	13
2.3.3 Veziküler Taşıyıcı Sistemler	14
2.4 Cilt Krem Çeşitleri	15
2.5 Madecassoside Aktif Hammadde	16
2.6 Doğal Yağlar ve Cilt Etkileri	19
2.6.1 Hindistancevizi Yağı ve Cilt Etkileri	19
2.6.2 Tatlı Badem Yağı ve Cilt Etkileri	21
2.6.3 Baobab Yağı ve Cilt Etkileri	21
2.6.4 Shea Yağı ve Cilt Etkileri	22

2.6.5	Üzüm Çekirdeği Yağı ve Cilt Etkileri	23
2.6.6	Avokado Yağı ve Cilt Etkileri	24
2.6.7	Jojoba Yağı ve Cilt Etkileri	24
2.6.8	Macadamia Yağı ve Cilt Etkileri	26
2.6.9	Argan Yağı ve Cilt Etkileri	26
2.6.10	Marula Yağı ve Cilt Etkileri	27
2.6.11	Sarı Kantaron Yağı ve Cilt Etkileri.....	28
2.7	Doğal Yağların Cilt Penetrasyonuna Etkisi	29
3	DENEYSEL ÇALIŞMA	32
3.1	Kullanılan Kimyasallar	32
3.2	Metotlar.....	34
3.2.1	Krem Formülasyonunun Hazırlanması	34
3.2.2	İn Vitro Salım Deneyi.....	38
3.3	Analizlerde Kullanılan Cihazlar.....	41
3.3.1	UV Spektrofotometre.....	41
3.3.2	Kolorimetre Cihazı	41
3.3.3	pH Ölçümü.....	42
3.3.4	Viskozite Ölçümü	42
3.3.5	Yoğunluk Ölçümü.....	43
3.3.6	D65 Işık Kabini.....	43
3.3.7	TL84 Işık Kabini.....	43
3.3.8	Etüv	44
3.3.9	Buzdolabı	44
4	BULGULAR	45
4.1	In Vitro Salım Deney Sonuçları.....	45
4.2	Kinetik Modeller	46
4.3	Stabilite Test Sonuçları	50
4.4	Mikrobiyoloji Analiz Sonucu.....	54
5	SONUÇ VE ÖNERİLER	59

KAYNAKÇA	61
A BULGULAR	75
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	80



SİMGE LİSTESİ

°C	Celcius Derece
cP	Centipois
dk	Dakika
rpm	Devir/Dakika
g	Gram
ΔE_{ab}	İki Renk Arasındaki Fark
kg	Kilogram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ppm	Milyonda Bir
μm	Mikrometre
nm	Nanometre
ω	Omega
pH	Potansiyel Hidrojen
R^2	Regresyon Katsayısı
n	Salım Üssü
k	Salım Hızı Sabiti
cm ²	Santimetre Kare
%	Yüzde

KISALTMA LİSTESİ

AD	Atopik Dermatit
BP	Baird-Parker Agar
C	Kaprik Asit
CA	Cetrimide Agar
C. Asiatica	Centella Asiatica
Cp	Kaproik Asit
CPM	Karboksil Polimetilen
D65	Gün Işığı
GC	Gaz Kromatografisi
FA	Serbest Yağ Asitleri
FC	Franz Difüzyon Hücresi
ISO	Uluslararası Standartlar Örgütü
K	Kelvin
L	Linoleik Asit
La	Laurik Asit
NPSUN	Cilde Nüfuz Etmeyen Güneş Kremi
MAC	Mac Conkey Agar
MS	Kütle Spektrometresi
O	Oleik Asit
OPC	Oligomerik Proantosiyanidin
O/W	Yağ/Su Emülsiyonu
P	Palmitik Asit
PEG	Polietilen Glikol
S. Aureus	Staphylococcus Aureus
SC	Stratum Korneum
SCORAD	Atopik Dermatit İndeksi

SDA	Sabouraud Dextrose Agar
SDCA	Saboraud Dextrose Chloramphenicol Agar
SLN	Katı Lipid Nanoparçacıklar
SJW	St. John's Wort
TDDS	Transdermal İlaç Dağıtım Sistemleri
TEWL	Transepidermal Su Kaybı
TL84	Mağaza Işığı
UV	Ultraviyole
UV-A	Ultraviyole A
UV-B	Ultraviyole B
VCO	İşlenmemiş Hindistan Cevizi Yağı
W/O	Su/Yağ Emülsiyonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Derinin yapısı (Geerligs, 2010)	6
Şekil 2.2	Epidermisin katmanları (Peyre, 2021).....	8
Şekil 2.3	Deri penetrasyon yolları (Srinivas & Uddin, 2021)	10
Şekil 2.4	Hücreler arası yol ile geçiş (Sheth & Mistry, 2011).....	10
Şekil 2.5	Hücre içi yol ile geçiş (Sheth & Mistry, 2011)	11
Şekil 2.6	Hücre içi, hücreler arası ve foliküler yol ile geçiş (Sema & Preeti 2014).....	12
Şekil 2.7	Lipozom yapısı (Yurdakul & Atav, 2007)	14
Şekil 2.8	Gotu kola bitkisi (Tripathi vd., 2015).....	17
Şekil 2.9	Tedavi edilen yanık yaralarının histopatolojik değerlendirmesi (Darmstadt vd., 2002)	18
Şekil 2.10	28 günlük %0,2 Madecassoside kullanım sonucu yara iyileşmesi (Seppic, 2017)	19
Şekil 3.1	Deney düzeneği Franz difüzyon hücresi, selüloz membran ve krem örneği...	38
Şekil 3.2	Deney düzeneği sıcak su banyosu	39
Şekil 3.3	Kalibrasyon eğrisi.....	40
Şekil 3.4	UV/Vis spektrofotometre	41
Şekil 3.5	Kolorimetre cihazı	41
Şekil 3.6	pH ölçüm cihazı.....	42
Şekil 3.7	Viskozite ölçüm cihazı	42
Şekil 3.8	Yoğunluk ölçümü piknometre kabı	43
Şekil 3.9	D65 ışık kabini	43
Şekil 3.10	TL84 ışık kabini	43
Şekil 3.11	Etüv	44
Şekil 3.12	Buzdolabı.....	44
Şekil 4.1	UV/Vis spektrofotometre salım sonuçları	45
Şekil 4.2	Sıfır derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik parametreleri	48
Şekil 4.3	Eugon LT SUP içerisinde numune tartılması.....	54
Şekil 4.4	Eugon LT SUP kültür besiyeri	54
Şekil 4.5	Eugon LT SUP içerisinde çözünmüş krem numunesi.....	55
Şekil 4.6	TSA ve SDA besiyerine ekim işlemi	55
Şekil 4.7	TSA ve SDA besiyerine ekim işlemi sonrası	56
Şekil 4.8	MAC, CA, SDCA, BP seçici besiyerlerine ekim işlemi sonrası.....	56
Şekil 4.9	Analiz sonrası TSA, SDA, MAC, CA, SDCA, BP seçici besiyerleri	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Yanık yaralarının iyileşme dereceleri (Darmstadt vd., 2002).....	18
Tablo 3.1 Kullanılan kimyasallar	32
Tablo 3.1 Kullanılan kimyasallar (devamı)	33
Tablo 3.2 Krem formülasyonu	35
Tablo 3.3 Formülasyon isimlendirme	36
Tablo 3.4 Krem formülasyonlarının analiz değerleri	37
Tablo 3.5 Konsantrasyona göre absorbands değerleri	40
Tablo 4.1 Salım kinetik denklemleri (Lu& Ten Hagen., 2020)	46
Tablo 4.2 Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayıları	47
Tablo 4.2 Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayıları (devamı)	48
Tablo 4.3 Korsmeyer-Peppas modeli salım kinetiği değerleri	49
Tablo 4.4 Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım mekanizması (Ahmed vd., 2019).....	49
Tablo 4.5 Stabilite takvimi	50
Tablo 4.6 Uygulanan kontroller	51
Tablo 4.7 Formülasyon F5, F8 ve F9 için stabilite sonuçları.....	51
Tablo 4.7 Formülasyon F5, F8 ve F9 için stabilite sonuçları (devamı)	52
Tablo 4.8 Formülasyonlara ait L, a, b, ΔE_{ab} değerleri	53
Tablo 4.9 Mikrobiyolojik analiz sonucu	57

İn Vitro Olarak Doğal Yağların Madecassoside Aktif Bileşeninin Penetrasyonuna Etkisinin İncelenmesi

Gamze UYSAL

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Emel AKYOL

Doğal yağlar, yüzyıllardır cilt bakımından saç bakımına kadar bir dizi uygulamada sağlık ve güzellik amacıyla kullanılan değerli bileşenlerdir. Doğal yağların genellikle kolayca erişilebilir ve uygun maliyetli olmaları, dünya çapında büyük ilgi görmelerine neden olmuştur. Derinin en üst tabası olan stratum korneum, ciltte koruyucu kalkan görevi görmektedir. Bu tabaka, ilaç aktif maddelerin penetrasyonunda sınırlayıcı bir faktör oluşturmaktadır. Bilimsel çalışmalar, doğal yağların cilt geçirgenliğini değiştirebileceğini ve topikal ilaç formülasyonlarında cilt geçirgenliğini arttırıcı yönde kullanılabileceğini göstermektedir. Bu tez çalışmasında, cilt sağlığına olan olumlu etkileri nedeniyle aktif madde olarak *C. asiatica* bitkisinin yapraklarından elde edilen Madecassoside seçilmiştir. Aktif madde Madecassoside ve seçilen doğal yağlar (hindistancevizi yağı, tatlı badem yağı, baobab yağı, shea yağı, üzüm çekirdeği yağı, avokado yağı, jojoba yağı, macadamia yağı, argan yağı, marula yağı ve sarı kantaron yağı) ile %100 doğal krem formülasyonları oluşturulmuş ve doğal yağların Madecassoside'nin penetrasyonuna etkisi in vitro olarak incelenmiştir. Araştırma için seçilen doğal yağların stabilizasyona etkisi de incelenmiştir.

Sıfırncı derece, birinci derece, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi kinetik modelleri kullanılarak salım profilleri belirlenmiştir. Çalışma sonunda, shea yağı, jojoba yağı ve argan yağı ile oluşturulmuş formülasyonlarda en yüksek penetrasyon değerleri elde edilmiştir. Bu çalışma, doğal yağların cilt sağlığına katkısını daha iyi anlamamıza yardımcı olacak önemli bulgular sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Madecassoside, cilt, doğal yağlar, penetrasyon



Investigation of the Effect of Natural Oils In Vitro On the Penetration of Madecassoside Active Ingredient

Gamze UYSAL

Department of Chemical Engineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Doç. Dr. Emel AKYOL

Natural oils are valuable components that have been used for centuries in a variety of applications for health and beauty purposes, ranging from skincare to haircare. The widespread availability and cost-effectiveness of natural oils have led to significant global interest. The outermost layer of the skin, known as the stratum corneum, acts as a protective barrier. This layer can restrict the penetration of active pharmaceutical ingredients. Scientific studies indicate that natural oils may alter skin permeability and can be used to enhance skin permeability in topical drug formulations. In this thesis, Madecassoside, derived from the leaves of the *C. asiatica* plant, was chosen as the active ingredient due to its positive effects on skin health. Formulations of 100% natural creams were prepared with the active ingredient Madecassoside and selected natural oils (coconut oil, sweet almond oil, baobab oil, shea butter, grape seed oil, avocado oil, jojoba oil, macadamia oil, argan oil, marula oil, and St. John's wort oil), and the impact of natural oils on the penetration of Madecassoside was investigated in vitro. The effect of the selected natural oils on stabilization was also examined. The release profiles were determined using zero-order, first-order, Korsmeyer-Peppas, and Higuchi kinetic models. At the end of the study, formulations created with shea butter, jojoba oil,

and argan oil demonstrated the highest penetration values. This study provides important findings that will contribute to a better understanding of the contribution of natural oils to skin health.

Keywords: Madecassoside, skin, natural oils, penetration



1.1 Literatür Özeti

En büyük organ olan cilt, bizi çevresel hasarlardan korumak, mikrobiyal istilayı önlemek, sıcaklığı düzenlemek ve hidrasyonu sürdürmek için işlev görür. Deri farklı tabakalara sahiptir. Bu tabakaların işlevleri birbirinden farklıdır. Epidermisin sahip olduğu en üst tabaka stratum korneumdur. Stratum korneum (SC) koruyucu işlevi görür ve hidro-lipid film oluşturur. (Darmstadt vd., 2002)

Stratum korneum topikal veya transdermal ilaç dağıtım sisteminin penetrasyonunu zorlaştırmaktadır. (Uchechi vd., 2014)

Doğal bitki yağların kullanımı Dünya çapında topikal tedavi olarak kullanımı oldukça yaygındır. Maliyetinin uygun olması ve kolay erişilebilirliği sebebi ile cilt bakımı için tercih edilebilirliği yüksektir. Doğal yağlar çeşitlerine göre antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar ve kaşıntı önleyici gibi spesifik özelliklere sahiptir. Bu özellikler cilt bariyerinin bozulmasıyla ilişkili tamamlayıcı tedaviler oluşturabilmektedir. Yağların sahip oldukları farklı özellikler, topikal cilt bakımında kullanımları dikkate alındığında önemli degree sahiptirler. Esansiyel yağ asitlerinin farklı oranları, doğal yağların bariyer onarımı hakkında bilgi vermektedir. Yağların içerisindeki, linoleik asit oranının yüksek olması iyi bariyer onarım sağlarken, oleik asit oranının yüksek olması cilt bariyerini tahriş edici yönde olabilir. (Vaughn vd., 2018)

Bilimsel araştırmalar, doğal yağların aynı zamanda cildin geçirgenliğini artırıcı yönde olumlu etki yaratacağını göstermektedir. (Viljoen vd., 2015)

Doğal yağlar, trigliseritler ve mono ve digliseritler, serbest yağ asitleri (FA'lar), fosfatitler, steroller, yağ alkoller, yağda çözünen vitaminler ve diğer maddeler gibi küçük bileşenlerden oluşan heterojen lipit karışımlarıdır. (Gunstone ve Frank D., 2002) Cilt geçirgenliği arttırmada, doymamış C16-C18 FA'ların, doymuş FA'lar ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu gösterilmiştir. (Lane, 2013; Williams & Barry, 2004)

Transdermal dağıtım sistemlerinin daha etkili olabilmesi için son 20 yılda yoğun olarak engelleyici faktör olan cilt bariyerine odaklanılmıştır. Permeantın cilde uygulandığı aracın, aktif bileşenlerin dermal ve transdermal iletimi üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğu kabul edilmiştir. Kozmetik ve farmasötik formülasyonlarda topikal uygulamaları çok yönlüdür. Uygulamalar, sulu çözelti, süspansiyonlar ve katı sistemleri içermektedir. Araştırmalarda, formülasyonların damlacık boyutu, yumuşatıcı ve emülgatörün yanı sıra emülsiyondaki yüzey aktif madde organizasyonunun tümü, formülasyonların transdermal emilimini etkilediği görülmüştür. (Kim vd., 2020)

Kremler cilde uygulanabilen topikal uygulamalar arasında yer almaktadır. Emülsiyon çeşitlerine göre kremler, kıvamı yağa ve suya göre değişen, “su içinde yağ veya yağ içinde su tipinde viskoz sıvı veya yarı katı emülsiyonlar” dozaj formları olarak ayrılmaktadır. (Fuhrman, 2006) Kremler cilt üzerinde olumlu etkiler oluşturmaktadır. Bu etkiler arasında, güzelleştirme, görünümü iyileştirme, koruyucu veya tedavi edici işlev gibi kozmetik amaçları bulunmaktadır. Bu ürünler, cilt bozukluklarında ilacın cilde daha iyi bölgeye spesifik olarak verilmesi için topikal olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır. (Rai vd., 2019)

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmada, farklı doğal yağlar ve Madecassoside aktif maddesi kullanarak elde edilen %100 doğal krem formülasyonlarının in vitro salım çalışmaları ile test edilmesi hedeflenmiştir. Araştırma için, hindistancevizi yağı, tatlı badem yağı, baobab yağı, shea yağı, üzüm çekirdeği yağı, avokado yağı, jojoba yağı, macadamia yağı, argan yağı, marula yağı ve sarı kantaron yağı olmak üzere 11 farklı doğal yağ kullanılmıştır. Yağların penetrasyonunu daha iyi anlayabilmek için kinetik modelleme yapılmıştır. Salım profilleri sıfırıncı derece, birinci derece, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi olmak üzere dört farklı kinetik modelleme kullanılarak incelenmiştir. Formülasyonların salım performansı için UV/Vis Spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen formülasyonların fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik özelliklerinin detaylı değerlendirilmesi için stabilizasyon çalışmaları yapılmıştır.

1.3 Orijinal Katkı

Madecassoside aktif maddesi ve farklı doğal yağlar kullanılarak %100 doğal krem formülasyonu oluşturulması hedeflenmiştir. Formülasyonlar literatürdeki çalışmalardan farklı olarak oluşturulmuştur. Koruyucu sistem olarak doğal bileşenler seçilmiştir. Elde edilen formülasyonların koruyucu etkinliğini ve fiziksel-kimyasal özelliklerini belirlemek için farklı ortamlarda 12 haftalık yaşlandırma yapılmıştır. Krem formülasyonları 12 haftalık stabilizasyonu tamamlanmıştır. Formülasyonların salım performansı için UV/Vis Spektrofotometresi kullanılarak 120 dk boyunca gözlem yapılmıştır. Salım çalışması sonunda yağ eklenen formülasyon çeşitlerinin baz formülasyona kıyasla geçirgenliği artırıcı yönde olduğu görülmüştür. Shea yağı takviye edilen krem formülasyonunda, 120. dk sonunda kütlece %51 oranında geçirgenlik sağlamıştır. En yüksek kütlece geçirgenlik shea yağlı formülasyonda gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda, deri penetrasyonunu artırmak amacıyla doğal yağların kullanılması, cilt bakım ürünlerinin geliştirilmesinde ve cilt sağlığının korunmasında katkı sağlaması beklenmektedir.

2.1 Transdermal İlaç Salım Sistemleri

Transdermal İlaç Dağıtımı (TDD) sistem uygulamaları birçok avantaja sahip olduğu için son on yılda farmasötik ürün formülasyonlarında önem kazanmıştır. (Marwah vd., 2016)

Transdermal ilaç verme (TDD), ilacı deri yolu ile sistemik dolaşıma vermek için uygulanan bir yöntemdir. (Singh & Morris, 2011) Bu yöntem ile, derideki bozuklukları doğrudan tedavi etmeye ve ilaçları diğer dokulara iletmesini sağlamaktadır. Cilt fizyolojisinin ve perkütan ilaç emilimini ve metabolizmasını etkileyen faktörlerin anlaşılması topikal farmakolojik tedavilerin etkili ve güvenli kullanımını kolaylaştıracaktır. (Brunton vd., 2018) Transdermal ürünler, cildin birincil bariyeri olan stratum korneumdan penetrasyonu arttırmayı sağlar ve yeterli miktarda ilacın sistemik dolaşıma veya daha derindeki dokulara ulaşmasına izin verir. (Wilbur, 2017)

Transdermal sistemler, oral ilaç dağıtımının sebep olduğu ilk geçiş hepatik metabolizma, enzimatik sindirim atağı, ilaç hidrolizi ve asidik ortamda bozunma, ilaç dalgalanmaları ve gastrointestinal tahriş gibi oral ilaç dağıtımı ile ilişkili birçok sorunu engelleyebilmektedir. Transdermal flasterlerin uygulamaları arasında sigarayı bırakma, ağrı kesici, osteoporoz, kontrasepsiyon, araç tutması, anjina pectoris ve kardiyak bozukluklar gibi tıbbi uygulamaları mevcuttur. Bunun yanında transdermal flasterleri daha zorlu ilaç formülasyon geliştirmedeki ilerlemeler devam etmektedir. (Al Hanbali vd., 2019) Transdermal yolun dezavantajlarından biri de deriye uygulanan ilaçların kişiler arası ve kişiler arası emilimindeki farklılıklardır. (Farahmand & Maibach, 2009)

Transdermal formülasyonlar olan kremler ve merhemler geleneksel topikal ürünlerdir. Bazı dermatolojik hastalıkların tedavisinde nispeten yeterli olmasının yanı sıra (Kurmi vd., 2017) penetrasyon ve hedefe yönelik ilaç dağıtımına ilişkin sınırlamalar ve dezavantajlar mevcuttur. Transdermal sistemler ilaç geçirgenliğini artıracak teknolojilerin geliştirilmesini ve ilerlemesini sağlamaktadır. (Kurmi vd., 2017)

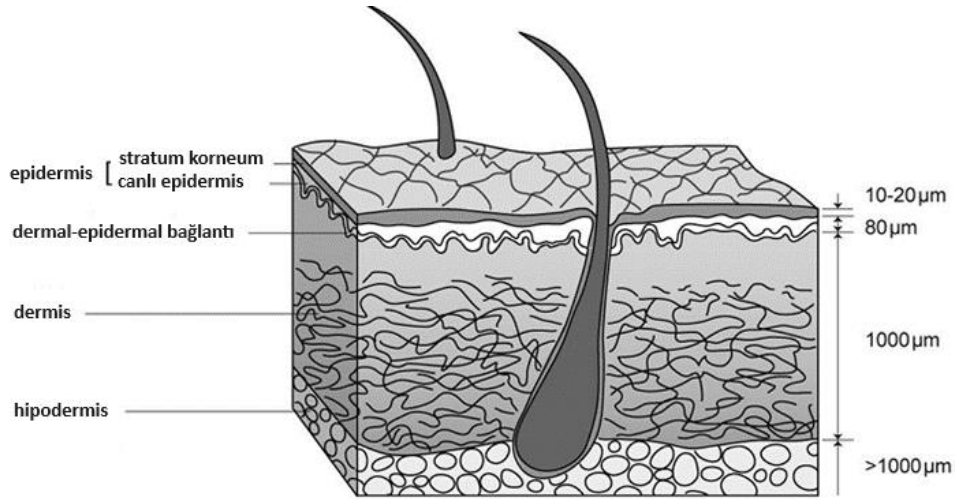
Çeşitli faydalarından dolayı topikal ve transdermal dağıtım sistemlerinde kullanılan birkaç nanotaşıyıcının geliştirilmesi ve ortaya çıkışı farmasötik bilimcilerin ve dermatologların büyük ilgisini çekmiştir. Farklı fizikokimyasal özellikleri ve ilaç salımının hedefe yönelik olması üstün terapötik etkinliklerini göstermiştir. (Ghasemiyeh & Mohammadi-Samani, 2020; Kapoor vd., 2018) Nanotaşıyıcılar genel olarak 4 farklı çeşitte incelenmektedir. Bunlar, polimerik, lipid bazlı (lipozomlar, nanoyapılı lipid taşıyıcılar ve katı-lipid nanopartiküller), veziküler (nizozomlar, lipozomlar, transferozomlar, etozomlar ve transetozomlar) ve metalik nanotaşıyıcılar olarak sınıflandırılır. Yüzey aktif maddeler ve yardımcı yüzey aktif maddeler gibi geçirgenlik arttırıcı yönde işlev görür. Bu maddeler geçici gözenekler oluşturarak ve cilt katmanları arasındaki sıkı bağlantıları açarak zarların moleküler ve dinamik yapısını değiştirerek etkileşim sağlar. (Kapoor vd., 2018) Cilt bariyerlerinde geri dönüşümlü modifikasyonuna yol açar. Nano taşıyıcılar yoluyla terapötik maddeler cilt bariyerini aşarak derinin daha derin katmanlarına geçme kabiliyetini arttırır. (Tapfumaneyi vd., 2022) Topikal olarak cilt yüzeyine uygulanan bileşikler, güzelliği arttırmak ve bölgesel koşulları tedavi etmek amacıyla binlerce yıldır cilde uygulanmıştır. Bu bileşenlerin cilt tarafından emilmesini etkileyen faktörler mevcuttur. Bu faktörler ilaç molekülünün boyutu, polaritesi ile derinin bariyeri olabilmektedir. Cilt yüzeyine (topikal) ve cilt katmanlarına (transdermal) olarak uygulanması amaçlanan ürün grupları farklıdır. Güneşten koruyucular, böcek kovucular ve antiseptikler gibi birçok bileşiğin cilt yüzeyinde (topikal) kalması amaçlanmaktadır. (Wilbur, 2017)

Transdermal sistemler, gastrointestinal sistemden geçişi içermez. İlaçlar pH, enzimler ve bağırsak bakterilerinin müdahalesi olmadan verilmesi nedeniyle metabolik olarak herhangi bir kayıp olmaz. Ayrıca TDDS, ilaç salımını kontrol etmek için kullanılabilir. TDDS uygulama yöntemi olarak hastaya minimum ağrı hissettirmesi sebebi ile ilaçlar çocuklara veya yaşlılara güvenli ve rahat bir şekilde uygulanabilir. (Akhtar vd., 2020; Ruby vd., 2014)

2.1.1 Deri ve Derinin Yapısı

Deri, insan vücudunu oluşturan en büyük organdır. Ortalama olarak %10'unu oluşturur. Deri vücut ile dış çevre arasında koruyucu kalkan görevi görür. Bu bariyer UV ışınına, mikroorganizmalara, alerjenlere ve kimyasallara karşı koruma

sağlar. Deri vücudun ısı düzenlemesine yardımcı olur. Aynı zamanda metabolizma ve kan basıncı kontrolü gibi birçok görev de yer alır. (Washington vd., 2000)



Şekil 2.1 Derinin yapısı (Geerligs, 2010)

Şekil 2.1’de derinin yapısı ve katmanları gösterilmiştir. Derinin yüzey alanı yaklaşık 2 m^2 ’dir. Cilt kalınlığı bölgelere göre değişkenlik gösterir. Göz kapakları, kalınlığı en ince kısım olup $0,1 \text{ mm}$ ’den küçüktür. Avuç içi ve ayak tabanları ise derinin en kalın kısmı oluşturur ve yaklaşık $1,5 \text{ mm}$ ’dir. (Kolarsick vd., t.y.)

Deri üç katmandan oluşmaktadır:

Epidermis

Dermis

Hipodermis (Deri altı tabaka)

Derinin pH değeri ile ilgili yapılan araştırmaların başlangıcından itibaren deri yüzeyinin asidik bir yapıya sahip olduğu kabul edilmiştir. Genel olarak taranılan daha eski yayınlar, cilt pH’nın önkol ve yetişkin erkek için 5,4 ile 5,9 arasında değiştiğini öne sürmüştür. (Braun-Falco & Korting, 1986) Derinin belirli bölgeler harici (koltuk altı, kasık, parmak araları ve anüs) pH değerleri 6,1 ile 7,4 arasındadır. (Kleesz vd., 2012) Bahsedilen sonuçların tümü, düz cam elektrotların kullanıldığı potansiyometrik yöntemlerle elde edilmiştir. Bazı araştırmacı yazarlar ise gerçek cilt pH’nın 6,0’a yakın olabileceğini belirtmişlerdir. (Schmitt & Neubert, 2018)

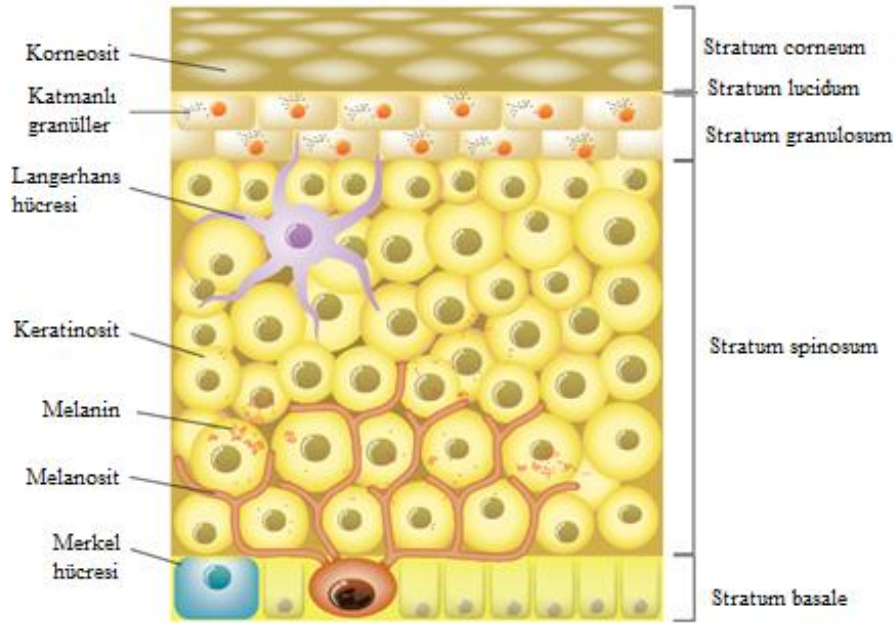
2.1.1.1 Derinin Katmanları

Epidermis, keratinosit olarak adlandırılan boynuzsu hücrelerden meydana gelmiştir ve cildin en dış tabakasını oluşturmaktadır. Epidermis, fiziksel ve biyolojik bir bariyer görevi görmektedir. Epidermis içerisinde kan damarı bulunmamaktadır. Epidermin alt kısmında bulunan dermis, besin dağıtımını sağlamaktadır. (Kolarsick vd., t.y.)

İnsan derisi üç farklı tabakadan oluşur. Bu tabakalar, epidermis, dermis ve hipodermis (deri altı tabaka) olarak ayrılmıştır. Epidermis beş katmandan oluşmaktadır: (Elias, 2005)

- 1) Stratum korneum (Boynuzsu tabaka)
- 2) Stratum lucidum
- 3) Stratum granulosum (Tanecikli tabaka)
- 4) Stratum spinosum (Dikensi tabaka)
- 5) Stratum bazale (Bazal tabaka)

Stratum korneum, epiderminin en dış tabakası olup 10 µm kalınlığındadır. Farklılaşmış ölü keratinositlerden oluşmaktadır. Epiderminin bazal tabakasında keratinositler bulunur. Bu keratinositler proliferatiftir. Hücreler epidermiste olgunlaştıkça proliferatif potansiyellerini yavaş yavaş kaybederler. Ardından hücreler yıkıma uğrarlar. Farklılaşmış, çekirdeksiz keratinositler, korneositler olarak adlandırılmaktadır. Korneositler, keratin filamentlerini filaggrin matrisine gömülü olarak tutmaktadır. Keratinositlerin plazma zarlarının yerini korneositle lipid zarflar alır. Hücreler düzleşmesi ile korneodesmozomlarla birbirine bağlanır. Stratum korneum'u meydana getirilmesi için katmanlar halinde istiflenir. Stratum korneum hücreleri boynuzumsu kıvrık yapılardır. Bu yapı epitelin en yüzeysel tabakası olarak kurumayı önler. Çevresel etkilere karşı koruyucu kalkan görevi görür. Stratum korneum'un iki bileşeni vardır. Bunlar hücre dışı lipid matrisi ve korneositler olarak farklı işlevlere sahiptir. Korneositler biokimyasal olarak aktif hücrelerdir ve deriye mekanik destek sağlama görevine sahiptir. Mitotik olarak aktif hücreleri ultraviyole (UV) hasarından korur ve hidrasyonu sürdürür. Kuru, rüzgarlı ve soğuk hava koşullarında hemen kalınlaşabilmektedir. (Wilhelm vd., 2006)



Şekil 2.2 Epidermin katmanları (Peyre, 2021)

Şekil 2.2’de epidermin katmanları gösterilmiştir. Stratum lucidum sadece epidermin kalınlaşmış bölgeleri olan ayak tabanı ile avuç içi gibi yerlerde bulunmaktadır. Kalın yapısı özellikle eğimli alanlarda sürtünmenin etkilerini azaltır. Epidermisteki ölü hücrelerinin tabakasını oluşturmaktadır. Vücudun sürtünme ile baş etmesine yardımcı olan bu katman şeffaftır. (Prochazkova vd., 2015; Rousselle vd., 2016)

Stratum granulosum, üst üste yığılmış üç ile beş kat keratinositten meydana gelmektedir. Besin kaynağından (dermise gömülü kan damarları) uzaklaştıkça organelleri dejenere olmaya başlar. Bu tabakada keratinositler keratohyalin ve lamelli granüller bakımından zengindir. Keratohyalin molekülleri keratini birleştirir. Katmanlı granüller, stratum granulosum, lucidum ve korneum hücreleri arasındaki boşlukları dolduran lipid açısından zengin bir salgı salgılar. Salgı su iticidir, deriden su girişine ve kaybını düzenlemeye yardımcı olur. (Koruga vd., 2012)

Stratum spinosum, 8 ile 10 kat keratinositten meydana gelmektedir. Stratum spinosum’da keratinositler, ara filamentler şeklinde keratin demetlerinin üretilmesi gerçekleşir.

Keratinositler arasında dağınık olarak Langerhans hücreleri bulunur. Bu hücreler bağışıklık sistemine aittir ve bu nedenle kırmızı kemik iliğinden epidermise göç

ederler. Langerhans hücreleri, cildi istila eden mikroplara karşı bir bağışıklık kazanılmasını sağlar. (Koruga vd., 2012)

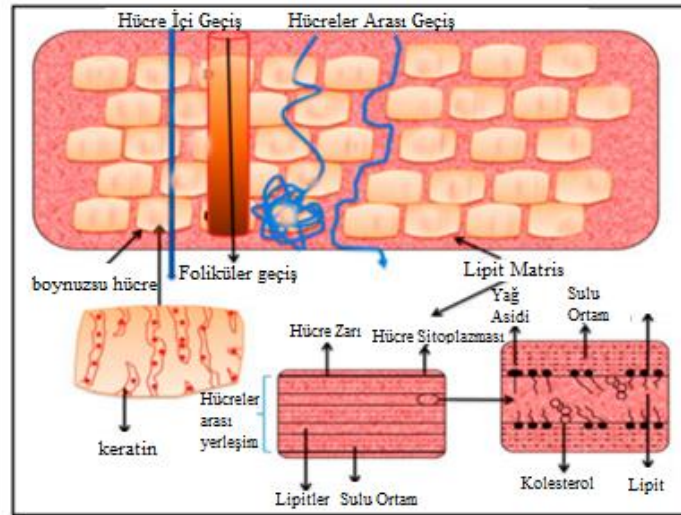
Epiderminin en alt tabakası stratum bazaledir. Keratinositler burada bulunan kök hücrelerden üretimi gerçekleşmektedir. Stratum bazale en genç hücre içeren tabaka olup aynı zamanda nem miktarı en fazla, en üretken tabakadır. Cilt kendini bazal tabakada sürekli oluşan mitozis sayesinde devamlı yenilemektedir. Stratum bazale'deki oluşumların, stratum korneum'a geçiş süresi 14 gün sürmektedir. Tam yenileme döngüsü 28 gün boyunca devam eder. Melanositler cildin bu tabakasında bulunmaktadır. (Bouwstra & Honeywell-Nguyen, 2002; Lai-Cheong & McGrath, 2009)

Dermis, derinin iç tabakasını oluşturmaktadır. Epidermisten daha kalın yapıya sahiptir. Ana bileşeni olan birbirine geçen bağ dokusu elastin ile kollajenden oluşur. Dermisin ana işlevi, epidermis desteklemek ve mekanik yaralanmalara karşı korumaktır. Dermisin içinde dağılmış birkaç özelleşmiş hücre (mast hücreleri ve fibroblastlar) ve yapılar (kan damarları, lenfatikler, ter bezleri ve sinirler) bulunur. Hipodermis, derminin altında kalan deri altı tabakasıdır ve yüksek oranda yağdan oluşur. Cilde ana yapısal destek sağlayarak vücudu soğuğa karşı korumaktadır. Kan damarları ve sinirlerle iç içedir. (Kolarsick vd., t.y.)

2.2 Penetrasyon Yolları

İlacın fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak deri yoluyla çeşitli yollardan emilimi gerçekleşmektedir. Hem lipofilik hem de hidrofilik ilaçlar farklı yollardan emilir. Derinin üst stratum korneum'u ilacın absorpsiyonuna karşıdır ancak çeşitli absorpsiyon yollarının varlığı ilacın sisteme girişini ve ilacın sistemik dolaşıma taşınmasını kolaylaştırır. (Jhawar vd., 2013)

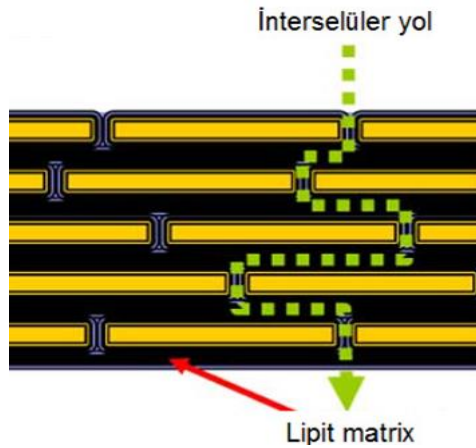
Topikal farmakolojik tedavilerin etkili ve güvenli kullanımı için cilt fizyolojisini, perkütan ilaç emilimini ve metabolizmasını etkileyen faktörlerin anlaşılmasını gerektirir. Şekil 2.3'de derinin penetrasyon yolları verilmiştir.



Şekil 2.3 Deri penetrasyon yolları (Srinivas & Uddin, 2021)

2.2.1 Hücreler Arası Yol ile Geçiş

Stratum korneum'daki interlamel bölgeler, daha az düzenli lipitler ve daha esnek hidrofobik zincirler içerir. Bu kristal lipit lamelleri ile komşu hücrelerin dış zarı arasındaki düzlemsel olmayan boşluklara neden olmaktadır. Bu boşluklar transepidermal difüzyonu için çok önemlidir. (Geinoz vd., 2004) Şekil 2.4'de hücreler arası yol ile geçiş gösterilmiştir.

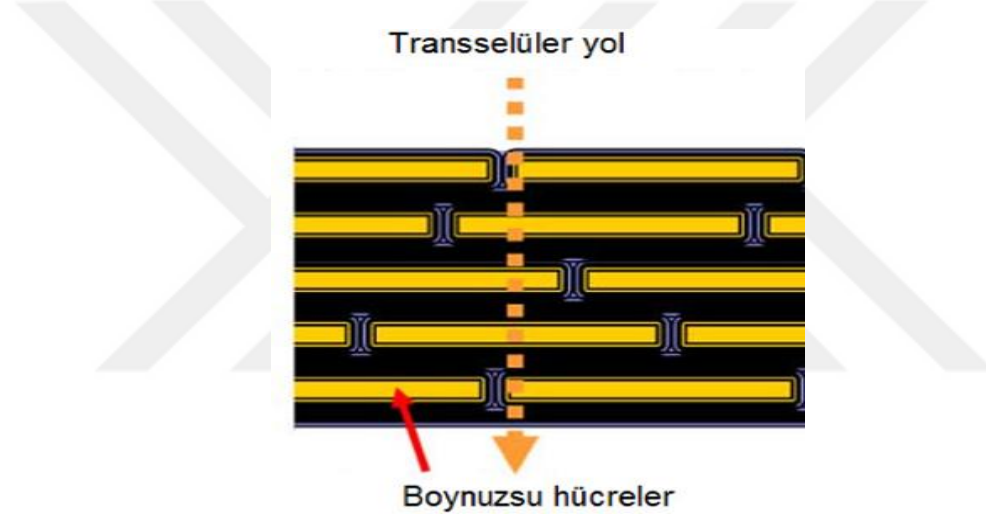


Şekil 2.4 Hücreler arası yol ile geçiş (Sheth & Mistry, 2011)

Korneositler, düzlemsel olmayan boşlukları oluşturmaktadır. Maddenin membrandaki proteinler ve lipitler ile etkililişime girmesi sayesinde Stratum korneum (SC)'u hücreler arası yol geçişini yapabilmektedir. Stratum korneum geçişi molekülün sahip olduğu emilme katsayısı ve molekül ağırlığından tahmin edilebilir. (Pugh vd., 2000; Sheth & Mistry, 2011)

2.2.2 Hücre İçi Yol ile Geçiş

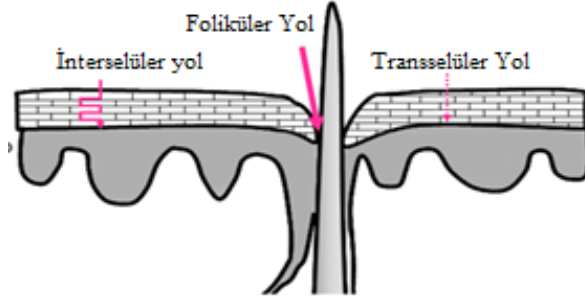
Stratum korneum içindeki hücre içi makromoleküler matriks, derinin bariyerine doğrudan katkıda bulunmayan ancak mekanik stabiliteyi ve dolayısıyla stratum korneum'un sağlamlığını destekleyen keratinde bol miktarda bulunur. (Cevc & Vierl, 2010) Bu yolla iletilen ilaç, hidrofilik yol oluşturan yüksek oranda hidratlı keratine sahip korneositlerden geçer. Korneositlerin yapısı bu hücreleri birbirine bağlayan lipidlerle çevrilidir. Bu nedenle ilaç difüzyon gerçekleştirir. Hücre içi yol, çeşitli ilaç türleri tarafından en yaygın kullanılan penetrasyon yoludur. Transselüler yoldan ilaç, hücrelerin matriksinden (sitoplazma) geçer. Bu yol hidrofilik ilaçlar için uygundur. İlaç, stratum korneum'un korneositlerinden geçerek iletim sağlanır. (Morrow vd., t.y.) Şekil 2.5'de hücre içi yol ile geçiş gösterilmiştir.



Şekil 2.5 Hücre içi yol ile geçiş (Sheth & Mistry, 2011)

2.2.3 Transfoliküler Yol ile Geçiş

Transfoliküler yol, ilacın difüzyonu için geniş bir alan sağlayan sistemik dolaşıma ulaşmak için ilacın izlemesi gereken en kısa yoldur. Deride çeşitli ter bezleri, yağ bezleri, kıl kökleri ve bunların kanallarıyla derinin dış yüzeyine açılan gözenekler mevcuttur. İlaç taşınması için stratum korneum boyunca kanallardan sağlanır. Bu taşınımı, bezlerden salgılanan salgı içeriği ve miktarı gibi çeşitli faktörler etkileyebilmektedir. (Upadhyay vd., 2014) Şekil 2.6'da genel olarak hücre içi, hücreler arası ve foliküler yol ile geçiş gösterilmiştir.



Şekil 2.6 Hücre içi, hücreler arası ve foliküler yol ile geçiş (Seema & Preeti, 2014)

2.3 Kozmetik ve İlaç Taşıyıcı Sistemler

2.3.1 Emülsiyon Tipi Taşıyıcı Sistemler

Kozmetik ürünleri, kullanım amacı ve içeriğine göre sınıflandırılabilir. Emülsiyonlar (kremler, losyonlar, saç kremleri), süspansiyonlar (diş macunları, yüz maskeleri, makyaj ürünleri) ve köpükler gibi çok fazlı sistemler veya tek fazlı sistemler yani çözeltiler (tonikler) şeklinde bulunurlar. Kozmetik üretiminde kullanılan en popüler sistemler emülsiyonlardır. Bu nedenle emülsiyonlar, epidermis içerisinde su-lipid dengesini koruyarak cildin etkili bir şekilde nemlenmesini sağlar. Ek olarak bu sistemler, aktif bileşenleri (hem polar hem de polar olmayan) derinin daha derin katmanlarına taşıma kabiliyeti gösterir. Bu etki uygulanan kozmetik ürün etkinliğini artırır. Emülsiyon sistemlerinin sınıflandırılması, yağ içerisinde su (W/O) veya su içerisinde yağ emülsiyonları (O/W) olarak yapılabilmektedir. (Kosmetyków, 2019)

2.3.1.1 Nanoemülsiyonlar/Miniemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar, miniemülsiyon olarak da isimlendirilebilir. Bu emülsiyonların, ortalama damlacık boyutu 100 ile 500 nm arasında değişmektedir. Su içinde yağ emülsiyonlarıdır ve çok iyi stabiliteye sahiptirler. Depolama süresince faz ayrımına uğramazlar ve yapılarını korurlar. Sıvı lipofilik bir çekirdeğe sahiptirler. Birçok çalışma transepidermal su kaybının azalttığını göstermektedir. Bu da derinin bariyer işlevine destek anlamına gelmektedir. Nanoemülsiyonlar viskozitesi çok düşük yapılardır. Genel olarak sprey şeklinde üretimleri mevcuttur. (Müller vd., 2002)

2.3.1.2 Çoklu Emülsiyonlar

Bu emülsiyon çeşidi, su/yağ/su emülsiyonları, su/yağ emülsiyonunun çeşitli koşullar altında sulu bir fazda dağılımından oluşmaktadır. Bu sistemler yüksek yağlı faz içeriğine sahip olabilmektedirler. Bu sebepten ötürü de yüksek hidrasyon sağlamaktadır. (Tadros, 2013)

2.3.1.3 Mikroemülsiyonlar

Mikroemülsiyon sistemler, su, yağ ve yüzey aktif maddelerin şeffaf karışımları olarak isimlendirilmektedir. Termodinamik olarak kararlı yapıları mevcuttur. Optik olarak izotropiktirler. Yüksek çözündürme özelliğe sahiptir. İyi dermal ve transdermal özellikleri yüksek çözündürme özelliği ile ilişkilidir. (Kreilgaard, 2002)

2.3.1.4 Klasik Emülsiyonlar

İlaç penetrasyonunu, deri içine veya deri içerisinden kolaylaştırmak için emülsiyonlar sağlanır. Bu emülsiyonların yapısı hem O/W hem de W/O olabilmektedir. Bu klasik emülsiyonları, aktif maddelerin ve kozmetik maddelerin özelliklerine bağlı olarak cilde iletilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fiziksel stabilitede yer alan sterik mekanizmalar nedeniyle %50'den fazla yağ fazına sahip bir W/O emülsiyonu formüle etmek daha zordur. (G. W. Lu & Gao, 2010)

2.3.2 Partikül Taşıyıcı Sistemler

2.3.2.1 Mikro veya Nanokapsüller

Mikro veya nanokapsüller, polimerik bir membrana ve bir aktif bileşenin bulunduğu çekirdeğe sahiptir. Nanokapsüller, ilacı polimer membranla çevrileyerek bir iç bölgede kapsüllemektedir. Deriye nüfuz etme ve iyi hidrasyona yol açmaktadır. (Mathur vd., 2010)

2.3.2.2 Katı Lipid Nanoparçacıklar

Katı lipid nanoparçacıkları (SLN'ler) son zamanlarda cilde daha iyi taşınım sağlanabilmesi için araştırılmıştır. Güneş koruyucuların, A ve E vitaminlerinin, triptolidlerin ve glukokortikoidlerin cilde daha iyi taşınabilmesi için yardımcı parçacıklardır. Sylvia ve ark. yapmış olduğu çalışmada, SLN ile zenginleştirilmiş

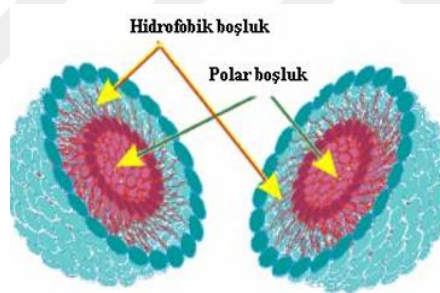
kremin 4 haftalık uygulanma sonrasında cilt hidrasyonunda %31'lik bir artış sağladığı bildirilmiştir. (Wissing & Müller, 2003)

2.3.3 Veziküler Taşıyıcı Sistemler

2.3.3.1 Lipozomlar

Lipozomlar, ilaçları kapsülleme yeteneğine sahip, eşmerkezli biyomoleküler tabakalar halinde oluşan koloidal parçacıklardır. Lipozomal çalışma ilk 1980 yılında Mezei ve Gulasekharam tarafından rapor edilmiştir. Cilde ilaç uygulaması, triamsinolon asetonidin lipozomal taşınması ile sağlanmıştır. Normal bir losyona kıyasla penetrasyonun dört ile bes kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. (Mezei & Gulasekharam, 1980)

Lipozomlar nanoemülsiyonları, temel olarak biyoyumlulukları, kararlılıkları, sentezlenme kolaylıkları ve yüksek ilaç yükleme etkinlikleri, yüksek biyoyararlanımları ve bu formülasyonlarda kullanılan güvenli eksipiyanları nedeniyle nanotıpta yaygın olarak kullanılan nanopartiküllerdir. (McClements & Rao, 2011; Noble vd., 2014) Lipozomun yapısı Şekil 2.7'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7 Lipozom yapısı (Yurdakul & Atav, 2007)

Lipozomlar hem hidrofilik polar hem de hidrofob apolar boşluklara sahiptirler. Bu sayede suda çözünebilen maddeleri polar boşluklarında kapsüllerken yağda çözünebilen maddeleri ise hidrofobik boşluklarında kapsüllemektedir. Bu şekilde taşıyıcı vazifesi görebilmektedirler. Fosfolipitler lipozomların ve hücre zarının yapıtaşlarıdır. (Fathi & Oyelere, 2016) Kolesterol membran geçirgenliğini modüle eder, akışkanlığı değiştirdiği için lipozomlara dahil edilmiştir. Fosfolipidlerin yapılarına ve içerdiği kolesterol miktarına göre lipozomların içindeki ilaçların kontrollü olarak kana salınması sağlanabilmektedir. (Bulbake vd., 2017; Laouini vd., 2012)

2.3.3.2 Niozomlar

Niozomlar, iyonik olmayan yüzey aktif maddelerden oluşan veziküllerdir. İlaç ve kozmetik uygulaması için taşıyıcı olarak değerlendirilmektedirler. Bu alan, mevcut formülasyonların daha fazla değerlendirilmesi, araştırılması ile gelişmeye devam etmektedir. (Shahiwala & Misra, 2002)

2.3.3.3 Transferzomlar

Transferzomlar, %10 ile %25 yüzey aktif madde (sodyum kolat gibi) ve %3 ile %10 etanol ile ana bileşenleri olarak fosfolipidlerden oluşan elastik ve ultra esnek veziküllerdir. Stratum korneum'dan intersellüler yolla hızla penetre olabilirler. (Blume vd., 1993; Cevc & Blume, 2003)

2.3.3.4 Etozomlar

Bunlar, derin dokulara ve sistemik dolaşıma penetrasyonu artırabilen yüksek alkol içeriğine sahip lipozomlardır. (Godin & Touitou, 2003; Touitou vd., 2000)

2.4 Cilt Krem Çeşitleri

Kozmetik emülsiyon teknolojisi, formül geliştirme, ürün yapısının belirlenmesi, hammadde ve emülgatörlerin seçimi, proses parametrelerinin seçimi ve ham maddelerin ve bitmiş ürünün kalite değerlendirmesi dahil olmak üzere birkaç aşamadan oluşur. (Kosmetyków, 2019)

Cilt kremleri emülsiyon çeşidine göre, su içinde yağ (O/W) kremleri ve yağ içinde su (W/O) kremleri olmak üzere 2 grupta incelenebilir. Su içinde yağ emülsiyonları (O/W), Yağın sulu faz içerisinde damlacıklar halinde dağıldığı emülsiyonlardır. Dispersiyon fazı su ve dispersiyon ortamı yağ olduğunda, emülsiyon yağ içinde su (W/O) tipindedir. Su içerisinde yağ emülsiyon tipi içeren kremler, daha az yağlı oldukları ve suyla daha kolay yıkandıkları için kozmetik açıdan daha çok tercih edilmektedir. Yağ fazı içerisinde su içeren kremlerinin işlenmesi daha zordur. W/O emülsiyonları kozmetik ürün pazarının sadece %20'sini oluşturmaktadır. Bu çeşit kremler, cildin en dış tabakası olan stratum korneumdan su kaybını azalttığı için hidrasyon sağlayarak daha fazla nemlendirme sağlamaktadır. (Ak, 2019)

Cilt kremleri proses çeşidi olarak, sıcak ve soğuk proses olarak uygulanabilir. Sıcak ve soğuk krem proses çeşitlerinin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Soğuk

proses ile üretim süreçleri çeşitli avantajlara sahiptir. Karışımda kullanılan su fazı ve yağ fazı soğuk prosese uygun olarak ısıtma işlemi uygulamadan karıştırma sağlanarak emülsiyon oluşturulur. Enerji maliyetinin azatılması, üretim sürelerinin ve ekipman maliyetlerinin azaltılmasını sağlamaktadır. Fakat soğuk prosese uygun kullanılan emülgatör çeşitleri kısıtlı olmaktadır. Sıcak proses, su fazı ve yağ fazının aynı sıcaklığa ısıtılarak birleştirilmesi ile oluşmaktadır.

Sıcak proses, soğuk prosese göre zaman olarak daha uzun sürmektedir. Proses genellikle homojenizasyondan önce 70°C ile 80°C’de tutulur. Yükseltilmiş işlem sıcaklığı, sistemin viskozitesini düşürmeye yardımcı olur ve fazların karıştırılmasını ve dağılmasını kolaylaştırır. Isıya duyarlı bileşenler eklenmeden önce sistem 40°C ile 50°C’ye kadar soğutulur; ilavelerinin ardından emülsiyon yeniden karıştırılır. Proses oda koşullarına ulaşınca karıştırma işlemi devam edilir ve en son sisteme koruyucu eklenerek tamamlanır.

2.5 Madecassoside Aktif Hammadde

Centella asiatica, Urban, Malezya ve diğer Asya ülkelerinin sulak alanlarında yetişen zayıf aromatik, ince, sürünen çok yıllık bir bitkidir. Antik çağlardan beri tıbbi bir tür olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, *C. asiatica*’nın triterpenoidler, uçucu yağlar, amino asitler ve vellarin gibi diğer bileşikler içerdiğini göstermiştir. Terpenoidler, asiatikosit, centelloside, madecassoside, brahmoside, brahminoside, thanuniside, centellose ve asiatik, brahmic, centellic ve madecasic asitleri içerir. (Aziz vd., 2007) Madecossoside, güçlü ve yüksek düzeyde saflaştırılmış bir aktiftir ve *Centella Asiatica*’da bulunan en belirgin moleküllerden biridir. Hassas, atopik ve sedef hastalığına yatkın cildi rahatlatmak için kaşıntı önleyici, kızarıklık önleyici ve pul pul dökülme önleyici etkiye sahiptir. (Jia & Lu, 2008) Kozmetik içerik maddesi olarak da kullanılmaktadır. (Bylka vd., 2014) Güneydoğu Asya ve Çin’de, böbrek şeklinde yaprakları olan çok yıllık, otsu bir sarmaşık olan *Centella asiatica* (Umbelliferae) bitkisi, travmatik yaralanmalar, keloid ve yara tedavisi gibi klinik uygulamalarda uzun süredir kullanılmaktadır (Widgerow vd., 2000) In vitro deneyler, *C. Asiatica* ekstraktının, her ikisinin de rol oynayan kollajen tip I ve III ile spesifik olarak kollajen sentezini desteklediğini göstermiştir. İn vivo deneyler *C. asiatica* ekstraktının cilt yaralanmasını takiben

hücrel proliferasyonu ve kollajen sentezini arttırdığını göstermiştir. Şekil 2.8’de *C. Asiatica* (Gotu kola) bitkisi gösterilmektedir.



Şekil 2.8 Gotu kola bitkisi (Tripathi vd., 2015)

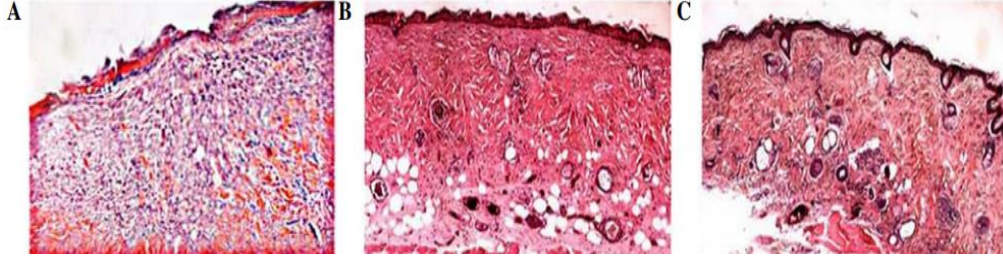
Wieslawa Bylka ve diğerlerinin, yapmış olduğu çalışmada sıçanlarda açık yaralara 24 gün boyunca günde 3 defa kullanım şekli olmak üzere %1 *C. asiatica* sulu ekstresi içeren jel krem topikal olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucunda yara yerinde hücrel proliferasyonu ve kollajen sentezini arttırdığını kanıtlamışlardır. (Bylka vd., 2014)

Brinkhaus ve diğerlerinin yapmış olduğu çalışmada, asiyatik asit ve madekasik asit içeren karışımı sıçanların bağ dokusu üzerinde test edilmiştir. Sıçanlara triterpenik asitler oral veya subkutan olarak uygulandı. 3 hafta sonra, uygulama yolundan bağımsız olarak, skar dokusunun granülomunun ağırlığı azaldığı gözlemlenmiştir. (Bylka vd., 2014)

Shetty ve diğerlerinin çalışmasında, *C. asiatica*’nın etanolik özü Wistar albino sıçanlar yara üzerinde yapmışlardır. kstrakt, insizyon yara modelinde yara kırılma gücünü, yara kasılma hızını arttırmış ve kontrol yaralarına kıyasla epitelizasyonu hızlandırmıştır. (Bylka vd., 2014)

Liu ve ark., Madecassoside’nin antioksidan aktiviteyi artırarak ve kollajen sentezini arttırdığını gözlemlemişlerdir. Anjiyogenezi etkileyerek yanık yarası iyileşmesinde aktif olduğunu bulunmuştur. Bu bileşiğin farelere 6, 12 ve 24 mg/kg dozlarında oral olarak uygulanmasından sonra yaranın kapanması zamana bağlı olarak hızlanmış ve 24 mg/kg Madecassoside alan grupta 20. günde tam yara kapanması gerçekleşmiştir. Yanık deri üzerinde yapılan çalışmada, Madecassoside, indirgenmiş glutatyon ve hidroksiprolin seviyesini artırarak deride kollajen sentezinin artırdığı ispatlanmıştır. Bu sonuçlar, yanık yarasının onarımında

fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi üzerinde olumlu bir etki olduğunu doğrulamaktadır. Qiang Hou ve ark. çalışmasında, 14 gün boyunca cilt yanıklarının iyileştirilmesi üzerine çalışma yapmışlardır. Yaralanma itibaren 14. günde (A) vazelin, (B) asiaticoside veya (C) Madecassoside ile tedavi edilen yanık yaralarının histopatolojik değerlendirmesi Şekil 2.9’da gösterilmiştir.



Şekil 2.9 Tedavi edilen yanık yaralarının histopatolojik değerlendirmesi
(Darmstadt vd., 2002)

Asiaticoside ve Madecassoside ile tedavi edilen kısmi kalınlıktaki yanık yaralarının yara iyileşme derecesi Tablo 2.1’de gösterilmiştir. (Darmstadt vd., 2002)

Tablo 2.1 Yanık yaralarının iyileşme dereceleri (Darmstadt vd., 2002)

Grup	Yaranın İyileşme Derecesi (%)			
	2. Gün	8. Gün	10. Gün	14. Gün
Tedavi uygulanmayan cilt	9,23±1,33	15,23±2,19	24,48±0,12	28±2,3
Vazelin	12,85±2,73	19,34±0,23	27,76±2,72	39±1,38
Asiatikosit	15,24±2,73	28,62±1,21	38,34±1,4	51,7±2,44
Madecassoside	11,71±1,47	22,81±1,37	28,25±1,011	73,1±1,51

Seppic, endüstriyel, eczacılık, sağlık ve kozmetik alanında çalışmalar ve üreticilik yapan firma tarafından yara üzerinde % 0,2 Madecassoside kullanımı sonucu incelemelerde bulunmuşlardır. 28 günlük kullanım sonucunda yara iyileşmesi Şekil 2.10’daki gibi gözlemlenmiştir. (Seppic, 2017)



Şekil 2.10 28 günlük %0,2 Madecassoside kullanım sonucu yara iyileşmesi
(Seppic, 2017)

2.6 Doğal Yağlar ve Cilt Etkileri

Doğal yağlar topikal farmasötik formülasyonlarda yaygın olarak kullanılan bileşenlerdir. (Cizinauskas vd., 2017) Yağ asitleri, bitkisel yağların kozmetik içeriğinin özelliklerini belirleyen en önemli etkindir. Bitkisel yağlarda en çok bulunan yağ asitleri, doymuş palmitik (C16:0) ve stearik (C18:0) asitler, tekli doymamış oleik asit (C18:1) ve çoklu doymamış linoleik (C18:2) asitleridir. Vücutta sentezlenmeyen ve dışarıdan alınması gereken esansiyel yağ asitlerini içeren yağlara özel ilgi duyulmaktadır. Bunlar linoleik (C18:2; ω -6), alfa-linolenik (C18:3; ω -3) ve gama-linolenik (18:3; ω -6) asitlerdir. Bu yağ asitleri cildin enflamatuvar tepkilerini düzenleyebilen prostaglandinlerin metabolik reaksiyonlarının oluşumunun başlangıç maddesidir. (Mank & Polonska, 2016)

2.6.1 Hindistancevizi Yağı ve Cilt Etkileri

Hindistancevizi yağı, yağın değerli fitokimyasallarını ve fizyokimyasal özelliklerini değiştirmeden, taze ve olgun hindistan cevizi çekirdeğinden (*Cocos nucifera* L.) ıslak veya kuru yöntemlerle ekstrakte edilerek elde edilir. (Chew, 2019) Nevin ve Rajamohan ve ark. çalışmasında, hindistancevizi yağı, orta zincirli yağ asitleri, fenolik ve polifenoller açısından zengin olduğunu ve içeriğinin antioksidan kaynağı olduğunu göstermişlerdir. (Nevin & Rajamohan, 2006) Bu fenolik asitler ve polifenoller, antioksidan içeriği sayesinde anti enflamatuvar, antibakteriyel gibi terapötik etkiler sağlarken aynı zamanda yara iyileşmesini desteklemektedir. (Illam vd., 2017)

Chew ve Yik-Ling ve ark. çalışmasında, işlenmemiş coconut oil (virgin coconut oil) VCO, analiz sonucunda %99'dan fazla trigliseritlerden oluştuğunu ve orta

zincirli yağ asitleri açısından zengin olduğunu gösterilmiştir. Laurik asit (La; C12:0), VCO'da ortalama %46-%48 oranında en fazla bulunan yağ asididir. Miristik asit (M; C14:0), yaklaşık %17 ile ikinci en yüksek yağ asididir. Palmitik asit (P; C16:0) %8-%10, kaprilik asit (C8:0) %7-%9 oranında bulunmaktadır. Kaprik asit (C; C10:0) dahil olmak üzere daha az miktarda bulunan diğer yağ asitleri %5 – %7, oleik asit (O; C18:1) %5 – %7, stearik asit (C18:0) %2-%4, linoleik asit (C18:2) %1-%2 ve kaproik asit (Cp; C6:0) %0,5-%0,7 oranında yer almaktadır. (Chew, 2019)

Evangelista ve ark. yapmış olduğu çalışmada, VCO'nun anti-inflamatuar etki gösterdiği kanıtlanmıştır. VCO'daki orta zincirli yağ asitlerinin, cilt florasının lipazları tarafından serbest yağ asitlerine parçalanabileceğini ve bunun da hücrel enflamasyonun azaltılmasına yardımcı olabileceğini gözlemlemişlerdir. (Evangelista vd., 2014)

Verallo Rowell ve ark., deride *S. aureus* tarafından üretilen lipazların, VCO'daki trigliseritleri monogliseritlere hidrolize ettiğini keşfetmişlerdir. *Staphylococcus aureus* sıklıkla enfekte egzama derisini kolonize eder. Atopik ciltte *S. aureus*, kronik enflamasyon, cilt bariyeri disfonksiyon ve pul pul dökülmesine neden olabilir. VCO'da bulunan bu monogliseritler ve orta zincirli yağ asitleri antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktiviteler sergilediğini öne sürmüşlerdir. (Shilling vd., 2013) Nemlendirici, transepidermal su kaybının (TEWL) en aza indirilmesini sağlamak için atopik ciltlerde iyileştirici olarak yaygın kullanılmaktadır.

Evangelista ve ark. hafif ve orta dereceli atopik ciltler üzerin topikal VCO kullanılarak çalışma yapmışlardır. Atopik Dermatit (SCORAD) indeksi, TEWL ve cilt kapasitansı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Sonuçlar, VCO'nun AD hastalarında SCORAD, TEWL ve cilt kapasitans değerini önemli ölçüde iyileştirebileceğini gösterdi. VCO kullanılarak tedavi edilen grup için ortalama SCORAD indekslerinin %68,23'e kadar önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir. (Evangelista vd., 2014) SCORAD indeksindeki azalma, Verallo Rowell ve diğerleri tarafından bildirilen önceki çalışma tarafından da desteklenmiştir. (Verallo-Rowell vd., 2008) Yara iyileşme süreci beş önemli aşamayı içermektedir. Bu aşamalar enflamasyon, neovaskülarizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, yeniden epitelizasyon ve yeni hücre dışı matris oluşumu ve doku yeniden şekillenmesidir.

VCO, daha hızlı iyileşen bir yara için etkili bir adjuvandır. Srivastava ve Durgaprasad, VCO'nun yara iyileştirme etkisini kontrol grubundan 2 kat daha hızlı artırabildiğini bildirmişlerdir. (Nevin & Rajamohan, 2010)

VCO uygulanan hayvan grubunun yara kontraksiyonunun %84,7 olduğu, tedavi edilen grubun ise tedavinin 16. gününde %34,9'a ulaştığı gözlemlenmiştir. Nevin ve Rajamohan tarafından VCO'nun yara iyileştirme özellikleri de desteklenmiştir. VCO ile tedavi edilen yaraların daha hızlı iyileştiği ve tam epitelizeasyon süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. (Nevin & Rajamohan, 2010)

2.6.2 Tatlı Badem Yağı ve Cilt Etkileri

Badem Yağı, tatlı badem ağacının tohumlarından preslenmiş doğal bir yağdır. Badem yağının içeriğinde oleik, palmitik, palmitoleik, stearik, linoleik, α -linoleik, araşidik, eikosenoik, behenik, erusik asitler ile E vitamini, tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), pantotenik asit (B5), B6 vitamini, Folat (B9), C vitamini, kalsiyum, demir, magnezyum, fosfor, potasyum, çinko bulunur. Bu maddelerin yüzdesi yetiştikleri bölgeye ve badem yağı elde etme yöntemlerine göre az ya da çok değişebilmektedir. (Javaid vd., 2019) Badem yağı, cildi nemlendirme, pürüzsüzlük ve bakım sağlar. Aynı zamanda çok iyi nüfuz ederek besler ve canlandırıcı etki oluşturur. (Ahmad, 2010) Yüzyıllarca badem yağı, cilt alerjileri için yatıştırıcı etki olarak ve yaraları tedavi etmek için kullanılmıştır. Masaj yağlarında badem yağı kullanımı da yaygın kullanım alanları arasındadır. Yağlı bir etkisi olmaması ve cilt tarafından kolay emilmesi Dünya çapında masaj terapistlerinin tercihi olmuştur. Bedenin rahatlamasını sağlar ve stresi azalttığı gözlemlenmiştir. Tatlı badem yağı, ağrıları azaltmaktadır. gelir. Bu bileşiklerin çeşitli işlevleri arasında, omega-3'lerin anti-enflamatuar ve anti-trombotik etkileri vardır. (Kamkaen vd., 2015)

2.6.3 Baobab Yağı ve Cilt Etkileri

Baobab (*Adansonia digitata* L.), Afrika ve Asya topraklarına özgü bir ağaçtır. Ağaçlar yüksek sıcaklıklara ve uzun süreli kuraklığa dayanıklıdır. Baobab yağı, Baobab ağacından elde edilmektedir. İçeriğinde A, D, K, C ve E vitamini buldurmaktadır. Omega 3,6 ve 9 yağ asitleriyle desteklenmiş bir yağdır. (Abeer vd., 2020)

Zielinska ve Nowak ark. yapmış olduğu çalışmada, yağ asidi yüzdelerine bağı olarak, günlük kozmetik kullanım sırasında cilde faydalı olabilecek çeşitli özellikler sergileyebileceğini bildirmişleridir. Aynı zamanda Baobab yağının içerdiği palmitik (doymamış), oleik (tekli doymamış) ve linoleik (çoklu doymamış) asitlerin transepidermal su kaybını önlemek için kozmetik bir temel olarak büyük önem taşıdığını belirtmişlerdir.

Stages çalışmalarında stratum korneumdaki gerçirgenlik işlevinin seramidlerde bulunan linoleik asit ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Kanlayavattanakul ve Lourith, baobab tohumu yağının içerdiği yüksek linoleik asit yüzdesisinin akne tedavisi için bir terapötik topikal uygulama olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir.

Zielinska ve Nowak, baobab yağının içermiş olduğu %36 omega-6 (linoleik asit) sayesinde özellikle akne vakalarında topikal olarak uygulandığında sağlıklı bir cildin korunmasına katkıda bulunduğu göstermişleridir. Yağı ve problemli ciltler için linoleik asit uygulaması, yağ bezi fonksiyonunun iyileşmesine ve komedo-akne oluşumunun önlenmesine yardımcı olduğunu bildirmişlerdir. (B. M. Komane vd., 2017)

2.6.4 Shea Yağı ve Cilt Etkileri

Shea yağı, Afrika Shea ağacının (Vitellaria paradoxa eski adıyla Butrysperrum paradoxum, B. parkii ve B. paradoxa) yemişinden çıkarılan kirli beyaz veya fildişi renkli bir yağıdır. (Thomas, 2000)

Shea yağı, nemlendirme özelliklerinden dolayı son zamanlarda kozmetik ve kişisel bakım uygulamalarında çok popüler bir hal almıştır. Shea yağının yenilebilir olması ve cilt tedavilerinde kullanılması nedeniyle uzun yıllardır tercih edilmektedir. Shea yağı, stearik, linoleik, oleik asit ve sabunlaşmayan kısımdan oluşmaktadır. (Esuoso vd., 2000) Shea yağının sabunlaştırılmaz fraksiyonunun ana bileşeni olan triterpen alkolün sinamat esterlerinin, 250-300 nm dalga boyu aralığında UV radyasyonunu güçlü bir şekilde absorbe ettiğı bilinmektedir. Nahm ve ark., çalışmasında yarı katı özellikleriyle işlem görmemiş haliyle bile shea yağının cilt, saç derisi ve saç için harika bir yumuşatıcı ve nemlendirici olduğunu bildirmişlerdir. (Nahm, 2011) Jersey Poelman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 10 gönüllünün önkollarına plasebo kreme karşı %5 shea yağı içeren bir krem uygulanmıştır. Kısa

sürekli nemlenme sonucunda, 1 saat sonra pik meydana gelmiştir ve 8 saat devam etmiştir. Tüm denekler için günlük uygulama sonunda, cildin üst katmanlarının çok iyi bir şekilde nemlendirilme sağlamıştır. Shea yağının transepidermal su kaybını (TEWL) önlemede mineral yağdan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bird K bir çalışmada, Vazelin ve shea yağının egzama üzerinde etkinliğini karşılaştırmıştır. Sıfırdan beşe kadar ölçeklendirme kullanmışlardır. Sıfır net ve beş çok şiddetli hastalığı ifade etmektedir. Shea yağı üçü numarayı ölçüyü bire indirirken, Vazelin üçü ikiye indirmiştir. (Belibi vd., 2009)

Tran T çalışmada, UV ışınlarının sebep olduğu eritemi shea yağı kullanarak iyileştirici etki sağlamıştır. Shea yağı, doku yenilenmesi ve cildin yumuşamasına yardımcı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Renard, shea yağı ile yaşlanma karşıtı üzerinde farklı çalışmalar gerçekleştirmiştir. 30 gönüllüyü içeren bir klinik çalışmada, shea yağının çeşitli yaşlanma belirtilerini azalttığını bildirmiştir. Ayrıca, sıçanlarla yapılan bir çalışmada, shea yağının kollajen üretimini destekleyici yönde artırdığı gösterilmiştir. Loden ve Andersson, shea yağının cilt tahriş edici maddelere karşı reaksiyonu azaltacağını göstermişlerdir. Protium heptaphyllum'un α -amyrin ve β -amirin'in anti-inflamatuar etkisi üzerine yapılan başka bir çalışmada, sonuç periodontitisin sıçan modelinde akut inflamasyonu geciktirerek antiinflamatuvar özellikler göstermiştir. (Holanda Pinto vd., 2008; Loden & Andersson, 1996)

2.6.5 Üzüm Çekirdeği Yağı ve Cilt Etkileri

Üzüm çekirdeği yağı, vitis vinifera'nın tohumlarından elde edilmektedir. Fenolik bileşikler, yağ asitleri ve vitaminler açısından zengindir. Üzüm çekirdeği yağı, anti-inflamatuar, kardiyoprotektif, antimikrobiyal ve antikanser özellikleri gibi temel olarak in vitro çalışmalarla tespit edilen sağlığa yararlı özelliklere sahiptir. (Dalo vd., 2022) İçerisinde antioksidanlar, E vitamini ve oligomerik proantosiyaniidinlerdir (OPC) bulunmaktadır. OPC, cilde zarar veren serbest radikalleri önleme işlevine sahiptir. Serbest radikallerin zarar verdiği kollajenleri de onararak kırışıkları önler. Üzüm çekirdeği yağındaki E vitamini de cilt için faydaları bulunmaktadır. İçerdiği E vitamini, cildi nemlendirmeye, cilt elastikiyetini artırmaya ve kırışıklıkları azaltmaya yardımcı olur. Üzüm çekirdeği yağı, %60-%70 oranında linoleik asit (omega 6), %12-%27 oranında oleik asit, %3-%6 oranında stearik asit, %6-%8 oranında palmitik asit içeren sarımsı renkli ve

kokusu giderilmiş bir yağıdır. (Sumaiyah & M. Leisyah, 2019) Üzüm çekirdeği yağının güçlü antioksidan olması sebebi ile pipit peroksidasyonunu inhibe eder. Yara iyileşmesini hızlandırarak kolajen ve elastini bozulmadan korur. Yaşlanma karşıtı ve cilt beyazlatıcı kozmetik ürünlerinde tirozinaz inhibe edici aktivite gösterir. Cilt için koruyucu etkilerde bulunur. Cilt kırıışıklarını giderir ve cilt sarkmalarını önler. Saç, vücut, el ve dudak kremlerinde ve güneş yanığı kremlerinde kullanılır. Saç dökülmesini önleyici etkisi vardır. (Aburjai & Natsheh, 2003)

2.6.6 Avokado Yağı ve Cilt Etkileri

Avokado yağı (*Persea americana*) esas olarak yağ asitlerinden oluşmaktadır. Ana bileşeni oleik asittir. (Genç vd., 2021) Bileşiminde karotenoidler, tokoferoller, steroller ve klorofiller de bulunmaktadır. Avokado yağının cilt üzerinde antioksidan, yaşlanma karşıtı, iltihap önleyici ve iyileştirici özelliklere sahiptir. (Berasategi vd., 2012; Carvajal-Zarrabal vd., 2014)

Allan Woolf ve ark., Avokado yağı, cilt tarafından hızla emildiği ve güneşten koruyucu özelliği olduğu için cilt bakım ürünlerinde tercih edilmektedir. Avokado yağının, kozmetik ve sabunlar için mevcut olan penetrasyonu artırdığı yağlardan biri olduğu için masaj kremleri, kas yağları ve penetrasyonun gerekli olduğu diğer ürünlerde kullanılmaktadır. Ayrıca yüzey gerilimini azalttığı için daha ince emülsiyonlar oluşturmaktadır. Sabunlar için iyi köpürmeyi artırmaktadır ve daha pürüzsüz kremler oluşturmaktadır. (Woolf vd., 2009)

Stucker M. ve Memmel U. ark., yapmış oldukları çalışmada B12 vitamini cilt kremi preparasyonuna avokado yağı eklendiğinde, iyi tolere edildiğini ve sedef hastalığının uzun süreli topikal tedavisi için potansiyele sahip olduğunu belirtmişlerdir. (Stücker vd., 2001)

2.6.7 Jojoba Yağı ve Cilt Etkileri

Jojoba yağı üzerinde yapılan kapsamlı araştırmalar, antioksidan, anti-akne ve antipsoriasis, anti-inflamatuvar, antifungal, antipiretik, analjezik, antimikrobiyal ve anti-hiperglisemi aktiviteleri dahil olmak üzere çok çeşitli farmakolojik uygulamalar göstermiştir. Ayrıca jojoba yağı, özellikle kozmetikte topical ve transdermal preparasyonlar için yaygın olarak kullanılmaktadır. (Gad vd., 2021) İçerdiği yüksek moleküler ağırlığı ve düşük viskozitesi ile yapısal benzerliği

nedeniyle kuru ciltler üzerinde pürüzsüzleştirici bir etkiye ve epidermal hücrelerin aşırı pul pul dökülmesinin engellenmesine yol açar. (Wisniak, 1987)

Jojoba yağının Meksikalı Kızılderililer tarafından yaraları tedavi etmek için kullanılmıştır. Son zamanlarda akne ve sedef hastalığını tedavi etme potansiyelini ile birlikte jojoba yağının keratoplastik bir etki göstermesi sebebi ile cildin doğal parlaklığını geri kazanmasına yardımcı olmaktadır. İçerdiği keratoplastikler sayesinde sedef hastalığına karşı etkinliği, cildin aşırı pul pul dökülmesini tedavi etmek için kullanılmıştır. Christensen ve ark., 1988'de jojoba yağını, hem hidrojene hem de ozonize türevleri yumuşatıcı aktiviteleri açısından incelemiştir. 5 dakika sonra cilt yüzeyi esnekliğinde belirgin bir artışın ortaya çıktığını ve bunun saatlerce devam ettiğini ve bunun da kuru cilt ürünlerinde potansiyel bir kullanıma işaret ettiğini bulmuşlardır. (Gad vd., 2021) Habashy ve ark. yapmış olduğu çalışmada jojoba yağının anti-enflamatuar etkisi olduğunu göstermişlerdir. 2005 yılında sıçanlarda ödem ve prostaglandin E₂ içeriğindeki bu azalmayı gösteren ve jojoba'nın bu potansiyelini daha da destekleyen bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışma jojoba yağının anti-enflamatuar etkisi, hem siklooksijenaz II hem de lipoksijenaz enzimlerinin blokajını içermiştir. (Abdel-Mageed vd., 2014; Habashy vd., 2005) %20 oranında jojoba yağı kullanılarak formüle edilen diklofenak içeren emülsiyonu, jojoba'nın nüfuz edici özelliklerine atfedilen, pazarlanan Voltaren Emulgel kreminde kıyasla gelişmiş bir anti-inflamatuar etki göstermiştir. (Gad vd., 2021) Thakur ve ark. çalışmasında, akne tedavisi için jojoba yağı bazlı benzoil peroksit emülsiyonunun hazırlamışlardır. Zabicky ve ark., çalışmasında benzoil peroksidin neden olduğu cilt tahrişi ve kuruluğun önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir. (Wisniak, 1987)

Touitou ve Godin ark. çalışmasında, UV zararlı radyasyondan yeni foto koruyucular olarak cilde nüfuz etmeyen güneş kremlerini (NPSUN) jojoba yağı ile formüle etmişlerdir. Fikir, yeni filtreler oluşturmak için jojoba yağının metoksisinamat olarak UV güneş kremi molekülleri ile konjugasyonuna bağlanmıştır. Formüle edilmiş NPSUN'lar, cilt boyunca 24 saat boyunca in vitro metoksisinamat NPSUN geçirgenliği olmadan sık uygulama ihtiyacını azaltarak, yüksek cilt kalıcılığı sergilemiştir. (Stuessy, 2009)

Ashour ve Ayoub ark., jojoba yağı için, transdermal ve intradermal preparasyonlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Jojoba yağının transdermal yamaların üretiminde bir

penetrasyon artırıcı olarak araştırılmıştır. Üretilen yamalarda, iyi fiziksel özellikler ve artan ilaç cilt akışı ile stabil olduğu gösterilmiştir. (Ashour vd., 2013)

2.6.8 Macadamia Yağı ve Cilt Etkileri

Macadamia yağı, macadamia ağaçlarının (Proteaceae familyası) yemişlerinden elde edilir. (Naveed vd., 2006) Macadamia yağı içerik olarak oleik asit, palmitik asit, palmitoleik asit, linoleik asit, sterol bileşikleri gibi doymamış yağ asitlerince zengin ve ayrıca E vitamini grupları (tokoferol ve tokotrienol) içerir. (Kaijser vd., 2000) İçerdiği bu antioksidanlar cildin iltihaplanmasını ve oksidatif stresini azaltabilir. (Wall, 2010) Macadamia yağının içeriği cildin doğal yağlarına çok benzer olması sebebi ile cilt nemini korur ve beslenmesine yardımcı olur. Macadamia fındık yağının genellikle cilt bakım ürünü ve yaşlanma karşıtı olarak kullanılması kozmetik ürünler için güvenlidir. (Naveed vd., 2006) Oleik asit ve tokoferol içeriğinden dolayı hücre yenilenmesi ve cildi nemlendirmek için çok iyidir. (Hanum vd., 2019)

Kozmetikte sıklıkla kullanılan yağ asitleri, insan derisi sebumunun bir parçası olan palmitik asittir. Palmitik asit insan sebumunda bulunur, ancak yetişkinlikte önemli ölçüde azalır. Macadamia yağında bulunan palmitik asit içeriği, cilt bakım ürünlerinde kullanımını yaygınlaştırmıştır. (Blandon Navarro & Rodrigues, 2016) Linoleik asit içeriği, cilt bariyeri işlevinin geri kazanılmasına yardımcı olur ve transepidermal su kaybını (TEWL) azaltır. Fitosteroller macadamia fındık yağında da etkili miktarlarda bulunur. Fitosterol, kaşıntıyı, kızarıklığı azaltabilen ve tahriş olan cildi yatıştırabilen kortizona benzer bir işleve sahiptir. (Wall, 2010) Cildin daha fazla güneş ışığına maruz kalması aktif melanin üretimine ve ciltte kahverengi leke oluşumuna neden olur. Macadamia yağı hücre yenilenmesine fayda sağlayarak cildin UV kaynaklı lipid peroksidasyonundan korunmasını sağlar. İçeriğinde antioksidan olarak bulunan skualen içerir. (Wall, 2010)

2.6.9 Argan Yağı ve Cilt Etkileri

Argan yağı (Argania Spinosa Kernel Oil), argan ağacının tohumlarından elde edilir. İnsanlar için çok değerli olan bu yağ açık sarı veya açık kırmızı renktedir. Argan yağının içeriğinde yüksek oranda hem oleik asit hem de linoleik asit bulunur. Ayrıca polifenoller ve tokoferoller gibi önemli antioksidanları da içerir. Zengin içeriği sayesinde çoklu doymamış yağ asitleri kaynağı olmuştur.

Argan yağı yapısında, karoten (%37), tokoferol (%8), triterpen alkoller (%20), steroller (%20) ve ksantofiller (%5) bulundurur. HPLC ile yağ asidi bileşimi incelenmiştir. Belirlenen trigliseritler arasında üç oleik asit kalıntısı (O, O ve O), iki linoleik ve bir oleik (L, L, O), bir palmitik, bir oleik ve bir linoleik (P, O, L), iki oleik ve bir linoleik (O, O, L) veya bir palmitik ve iki oleik (P, O, O) bulunmaktadır. Argan yağı, tokoferol açısından zeytinyağından yaklaşık iki kat daha yüksektir. Böylelikle argan yağı, cildin hidro-lipid tabakasını onarmaya yardımcı olmaktadır. (Carmen Popescu, ve ark., 2014) Linoleik (ω -6) ve α -linolenik (ω -3) içeriğine sahip olması nedeniyle bakım ürünleri reçetesinde, en az komedojenik oldukları ve aynı zamanda siyah noktaların görünümünü azaltmaktadır. Argan yağı, cildin kurumasını önlemede ve kırıksıklıkları tedavi etmede etkilidir, aynı zamanda cildi UV-B ışınından koruyabilmektedir. Argan yağı, Fas'ta yüzyıllardır açık ten rengini korumak için kullanılmaktadır. İçeriğindeki tokoferoller melanin sentezini inhibe etmektedir. Böylelikle hiperpigmentasyon bozukluklarına karşı koruma sağlamaktadır. Argan yağı, aynı zamanda cilt sivilceleri ve su çiçeği izlerinin tedavisine destek olarak kullanılabilir. (Bourhim, 2018)

Argan yağı, cilt yüzeyinde oklüzyon tabakası oluşturarak TEWL'de azalmaya neden olur. C. Peev ve ark çalışmasında, 8 gün boyunca 10 kadın cildine kapatıcı bandaj (20 mm x 20 mm, 1 ml yağ) şeklinde argan yağ uygulanmıştır. Uygulanan argan yağının ciltte tahrişe neden olmadığı, ancak melanin konsantrasyonunu bir miktar azalttığı kanıtlanmıştır, bu da yağın pigmentasyon seviyesini düşürmesi beklenen dermokozmetik ürünlerde başarılı olduğu ve önerildiği düşüncesine yol açmaktadır. Ayrıca şişliği bir miktar azalttığı için antiinflamatuvar aktiviteye sahip formülasyonlarda kullanılabilir. Sebum üretiminin azalmasına da neden olduğu için karma ve yağlı ciltler için önerilebilir. (Goik vd., 2019) Argan yağı, ilacın dermiste birikmesini, dermofilik ve nemlendirici özelliklerinden dolayı kolaylaştırmaktadır. (Manca vd., 2016)

2.6.10 Marula Yağı ve Cilt Etkileri

Marula yağı, yağ asitleri açısından zengindir. Afrika'nın en iyi cilt ve saç bakım yağlarından biridir. Oleik asit, Marula yağının %69,0'ını oluşturan başlıca yağ asididir. İçeriğe ek olarak GC×GC-MS analizi sonucunda palmitik asit %15,3 oranında, linoleik asit %9,2 oranında, palmitoleik asit %4,1 oranında ve stearik asit %1,5 oranında bulunmuştur. Palmitik asit içeriği, çok iyi nemlendirme

sağlamaktadır. Bu sebep ile kuru cilt kullanımına uygun ürünlerde kullanımı uygundur. Cildi nemlendirerek cilt dokusunu iyileştirmeye yardımcı olmaktadır. Cilt yüzeyinde hızla emilmektedir. Kızarıklığı ve trans epidermal su kaybını azaltmaktadır. Aynı zamanda cilt pürüzsüzlüğünü artırır ve saça bakım yapılmasını sağlar. Ojewole, 2003, Ojewole, 2006, Ojewole ve diğerleri, yapmış oldukları çalışmada, anti-ishal, anti-diyabetik, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antiplasmodiyal, antihipertansif, antikonvülsan, antinosiseptif ve antioksidan özellikler dahil olmak üzere Marula'nın çeşitli bitki kısımlarına çok sayıda biyolojik aktivite atfedilmiştir, böylece bazı geleneksel tıbbi ilaçlara farmakolojik destek sağlanmıştır. Baatile Komane, Ilze Vermaak ve diğ. yürütmüş olduğu çalışmada, cilt bariyer fonksiyonunu değerlendirmek için cildin görsel bir değerlendirmesi yapılmıştır. Bu değerlendirme Aquaflux (Biox Systems Limited, Londra) cihazı kullanılarak transepidermal su kaybı testi yapılmıştır. Denekler test ürünleri olan marula yağı, likit parafin, vazelin içeren bakım losyonu ve vazelin uygulamışlardır. 12. gün sonunda TEWL ölçümleri, vazelin yoğun bakım losyonu (10,31), vazelin (10,67) ve sıvı parafinin (11,69) ve marula yağından (12,14) olduğu sonucuna varılmıştır. Marula yağının cilt bariyer tabakasındaki palmitik asit nedeniyle cilt tarafından kolayca tanınmaktadır. (B. Komane vd., 2015)

2.6.11 Sarı Kantaron Yağı ve Cilt Etkileri

Türkiyede yaygın ve yabani olarak yetişen Sarı Kantaron çeşitli isimlere sahiptir. Sarı Kantaron Otu, Binbir Delik Otu, Yara Otu, Kanotu, Mayasıl otu, Kuzukıran gibi adlarla bilinmektedir. Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*), son yirmi yılda en önde gelen ve en çok araştırılan tıbbi bitkilerden biridir. Sarı kantaron birçok kullanım alanına sahiptir. Küçük yaralar, güneş yanıkları, ülserler, varisler, hemoroidler, miyalji, siyatik, romatizma, kramplar, dekübit, keloid yara izleri iyileştirdiği öne sürülmüştür. (WHO, 1999) Avrupa İlaç Ajansı'nın resmi 2009 topikal SJW preparatlarının cilt iltihaplarının (güneş yanığı gibi) semptomatik tedavisi ve bir yardımcı olarak kullanımını kabul etmektedir. (Ute Wölfler ve ark., 2014)

Bitki içerisinde, steroller (β -sitosterol), vitaminler (C ve A vitaminleri), antrakinonlar, karotenoidler, karbolik asitler, ksantonlar, proantosiyonidinler, kumarin, %0,05-1,0 oranında uçucu yağ (α -pinen, karofilen limonen, mirsen ve sineol), %2,0-5,0 oranında flavonoller (hiperosid, kuersitrin, izokuersitrin, kuersitin

ve rutin), biflavanlar (amentoflavon, biapigenin), % 0,05-0,15 oranında naftodiantron ve türevleri (bunların %80-%90'ı hiperisin ve psödohiperisin, protopsödohypericin, protohiperisindir), floroglusinler, fenolik asidler (klorojenik asid, kafeik asid ve ferulik asid), bazı aminoasidler, tanen ve reçine bulunmaktadır. (Bilia vd., 2002; Pellati vd., 2005) Sarı kantaron yağı, anti-enflamatuvar, antimikrobiyal ve antikanser mekanizmaların yanı sıra doku büyümesinin ve farklılaşmasının uyarılmadığı bildirilmiştir. Atopik dermatit, sedef hastalığı, herpes enfeksiyonları ve cilt hastalıklarında kullanılmasının potansiyel bir yararı olduğu öne sürülmektedir. (Wölfler vd., 2013)

Arsic ve ark., yapmış oldukları çalışmada sarı kantaron yağının yara iyileştirme ve atopik ciltler üzerinde etkisini incelemişlerdir. O/W krem formülasyonuna %15 oranında sarı kantaron yağı eklenmiştir. Formülasyon anti-inflamatuvar etki göstermiştir. (Arsic vd., 2012)

Saljic (1975)'in çalışmasında, sarı kantaron çiçek ekstraktından hazırlanan merhem kullanıldığında mevcut birinci derece yanık 48 saat içinde iyileşmiştir. İkinci ve üçüncü derece yanıklarda ise bu içeriğe mevcut merhem iyileşme hızını geleneksel tedavi metotlarına göre 3 kat artırdığı gözlemlenmiştir.

Süntar ve ark., (2010) çalışmalarında sarı kantaron yağlı maseratının ana bileşenlerinin hiperisin ve flavonoid olduğunu ve bunların bileşikleri olan hiperosid, isokuersitrin, rutin ve epikateşin bileşenlerinin güçlü yara iyileştirici ve iltihap giderici etkileri olduğunu bildirmişlerdir. (Çirak & Kurt, 2014)

2.7 Doğal Yağların Cilt Penetrasyonuna Etkisi

İlaç moleküllerinin deriden geçişini artırmaya yönelik penetrasyon artırıcıların kullanımı çeşitli yöntemler arasındadır. Arttırıcıların etkileri spesifik olup ilacın, kullanım yöntemine, konsantrasyonlarına ve diğer faktörlere bağlıdır.

Joe M., Viljoen, Ame Cowley ve ark. yapmış olduğu çalışmada, emüljel halinde formülasyon elde etmek için altı adet doğal yağ seçilmiştir. Bu yağların penetrasyon artırıcı etkileri, sıvı parafin içeren bir emüljel ve yağ içermeyen bir hidrojel ile karşılaştırılmıştır. Emüljel, bir emülsiyon ve bir jelin kombinasyonu olarak tanımlanır. Hidrofobik ilaç iletimi için kullanılır. Ksantan sakızı gibi uygun bir hidrofilik jelleştirme maddesi ile jelleştirilmiş sulu bir dispersiyon ortamından

oluşmaktadır. Emüljel formülasyonu %1 flurbiprofenden aktif ile çalışma yapılmıştır. Flurbiprofen'i çözmek için etanol ve PEG 400 kullanılmıştır. Yağ fazı parafin %20 oranında, Span 60 hammaddesi 3,55% oranında, Tween 80 hammaddesi 1,35% oranında, metil paraben %0,40 oranında ve propil paraben %0,08 oranında kullanılmıştır. Yağ fazı 80°C'ye ısıtılmıştır. Yağ fazı uygun sıcaklığa ulaştıktan hemen sonra aktif faza eklendi. Su fazı ise, ksantan sakızı %1 oranında kullanılarak hazırlanmıştır. Ksantan sakızı, su fazı içerisinde çözüldükten sonra 80°C'ye ısıtıldı. Ardında, su fazı üzerine yağ fazı eklenerek emülsiyon oluşturulmuştur. 40°C'ye soğuyana kadar karıştırılmıştır. Cilt geçirgenliği çalışmaları için Kafkas insan derisi kullanılmıştır. İn vitro salım çalışmaları için evrensel olarak kullanılan statik Franz difüzyon hücrelerine (FC) monte edilmiştir. 12 saatlik in vitro deri geçirgenliği çalışmaları, bir reseptör kapasitesinden (2 ml) ve deri numuneleri için bir geçirgenlik alanından (1,1 cm² çap) oluşan dikey FC'ler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her reseptör bölmesi, 2 ml pH'ı 7,4 olan fosfat doldurulmuştur. Hücre sisteminin sıcaklığı, bir su banyosu kullanılarak 37°C'de tutulmuştur. Fosfat tamponlu çözeltiyi sürekli olarak karıştırmak için manyetik karıştırma çubuğu kullanılmıştır. Verici alanların her birine yarı katı bir emüljel formülasyonu 1 ml uygulanmıştır. Daha sonra hazırlanan FCF'ler, su banyosu 37°C içinde bir Variomag karıştırma plakası 750 rpm üzerindeki tepsi içerisinde yerleştirildi. Membran salım çalışmaları 6 saat kadar gözlemlenmiştir. Reseptör bölmelerinden alınan numuneler, başka bir işleme tabi tutulmadan doğrudan HPLC üzerinde test edilmiştir. Membran salım çalışmaları sonucunda yağların penetrasyon üzerinde etkinlik sıralaması yapılmıştır. Çalışma sonunda salım sıralaması şu şekilde verilmiştir; zeytin yağı>>likit parafin>> hindistancevizi yağı>üzüm çekirdeği yağı >> avokado yağı ≥timsah Yağı>> emu yağı şeklindedir. (Viljoen vd., 2015)

Asif Nawaz, Syed Umer Jan ve ark. yapmış olduğu çalışmada, badem yağı ile tween 80 kullanılarak oluşturdukları jel yapımının deriden geçirgenliğini incelemişlerdir. Klotrimazol aktifi ile çalışma sağlanmıştır. Jel yapısı, su içerisinde polimer CPM'nin (karboksi polimetilen) çözünmesi ile hazırlanmıştır. İn vitro geçirgenlik çalışması için tavşan derisi kullanılmıştır. Difüzyonel yüzey alanı 0,77 cm² ve 5 ml reseptör hücre hacmine sahip Franz difüzyon hücresi kullanılmıştır. Kesilmiş tavşan derisinde inceleme gerçekleştirilmiştir. Reseptör bölmesi pH 7,4 etanolik

fosfat tamponu ile doldurulmuştur. Verici bölmesi 1 g numune ile doldurulmuştur. Hücrenin sıcaklığı, ceket içine su geçirilerek 37°C’de tutulmuştur. Manyetik karıştırıcı ile 100 rpm’de karıştırma sağlanmıştır. Numuneler reseptör bölgesinden belirlenmiş aralıklarla yani 0,5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24 saatte toplanmıştır. Hacmi sabit tutmak için, alınan numune yerine taze solüsyonu eklenmiştir. Numunelerdeki Klotrimazol miktarı, pH 7,4 etanolik fosfat tamponu kullanılarak 262 nm’de spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir. Sonuçlar Higuchi korelasyon faktörü de göz önüne alınarak yorumlanmıştır. %2 badem yağı ve %0,5 tween 80 içeren formülasyon ile, in vitro geçirgenlik oranı ve mükemmel özelliklere sahip yeni bir Clotrimazol jeli geliştirilmiştir. (Nawaz vd., 2013)

Tengku Ismanelly Hanum ve Lia Laila ark. macadamia yağı ile nanokrem çalışması yaparak etkilerini araştırmışlardır. Krem formülasyonunu %10 macadamia fındık yağı, tween 80, propilen glikol, setil alkol, metil paraben, propil paraben ve damıtılmış sudan oluşmaktadır. Macadamia yağının içindeki bileşenler cildin doğal yağlarına çok benzer ve nemi korumaya ve cildi beslemeye yaramaktadır. Macadamia yağı ile nanokrem formülü, 4 haftalık tedaviden sonra nem seviyesinde %45,83 oranında artırmıştır. Cilt gözenek boyutu incelendiğinde üç haftalık tedaviden sonra önemli ölçüde küçülmüştür. Bu sonuç, nanokremin geleneksel kremlere kıyasla %30,16 oranında gözenek boyutunu küçültmede etkisinin olduğunu kanıtlamıştır. Melanin üzerinde etkileri incelendiğinde nanokrem için dört haftalık tedavi sonucunda melanin %24,24 oranında azalmıştır. Yine dört haftalık tedavi sonucunda cilt kırıklığını %28,57 oranında azaltmıştır. (Hanum vd., 2019)

3

DENEYSEL ÇALIŞMA

3.1 Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasallar Tablo 3.1’de verilmiştir. Krem formülasyonunda kullanılan selüloz sakızı, jelleştirici ajan olarak su fazında yer almaktadır. Emüljel, emülsiyonun jel kısmını oluşturmaktadır.

Yağ fazı kısmında çeşitli emülgatörler ve çeşitli yağlar kullanılmıştır. Penetrasyon artırıcı olarak dimetil izosorbit ve aktif hammadde olarak Madecassoside kullanılmıştır. Koruyucu sistem olarak pentilen glikol ve gliseril kaprilat/kaprat karışımı kullanılmıştır.

Deney düzeğinde kullanılacak çözeltilerin hazırlanmasında sodyum hidroksit ve monopotasyum fosfat kullanılmıştır.

Tablo 3.1 Kullanılan kimyasallar

HAMMADDE ADI	CAS NO	EC NO	FONKSİYON
Deiyonize Su	7732-18-5	231-791-2	Solvent
Selüloz Sakızı	9004-32-4	N/A	Jelleştirici ajan
Setearil Alkol	67762-27-0	267-008-6	Emülgatör
Gliseril Stearat SE	11099-07-3	234-325-6	Emülgatör
Pentilen Glikol	5343-92-0	226-285-3	Koruyucu
Gliseril Kaprilat/Kaprat	N/A	N/A	Koruyucu

Tablo 3.1 Kullanılan kimyasallar (devamı)

Dimetil İzosorbit	5306-85-4	226-159-8	Penetrasyon artırıcı
Madecassoside	8001-31-8	232-282-8	Aktif madde
Laktik Asit	34540-22-2	34540-22-2	pH düzenleyici
Coconut Yağı	50-21-5	200-018-0	Doğal yağ
Tatlı Badem Yağı	90320-37-9	291-063-5	Doğal yağ
Baobab Yağı	91745-12-9	294-680-8	Doğal yağ
Shea Yağı	91080-23-8	293-515-7	Doğal yağ
Avokado Yağı	8024-32-6	232-428-0	Doğal yağ
Jojoba Yağı	90045-98-0	289-964-3	Doğal yağ
Macadamia Yağı	128497-20-1	N/A	Doğal yağ
Argan Yağı	223747-87-3	N/A	Doğal yağ
Marula Yağı	N/A	N/A	Doğal yağ
Sarı Kantaron Yağı	84082-80-4	282-026-4	Doğal yağ
Sodyum Hidroksit	1310-73-2	215-185-5	pH düzenleyici
Monopotasyum Fosfat	7778-77-0	231-913-4	Tamponlama maddesi

3.2 Metotlar

3.2.1 Krem Formülasyonunun Hazırlanması

Krem formülasyonu sıcak proses olarak emüljel yapıda oluşturulmuştur. Formülasyon, su fazı ve yağ fazından oluşmaktadır.

Su fazının hazırlanması için, karışımın hazırlanacağı beher içerisine deiyonize su alınır. Karıştırıcı altında, selüloz sakızı eklenir ve çözünmesi sağlanır. Çözünmesinin ardından su fazının 75°C-80°C'ye ısıtılması sağlanır.

Yağ fazının hazırlanması için, yardımcı beher içerisine sırasıyla; setearil alkol, gliseril stearat SE, dimetil izosorbit ve krem çeşitleri kapsamında farklı yağ çeşitleri eklenir. Behere alınan hammaddeler 75°C-80°C'ye ısıtılması sağlanır. Uygun sıcaklığa gelen fazlar için birleştirme işlemi sağlanır.

Su fazı üzerine yağ fazı yavaş yavaş eklenir. Emülsiyon oluşmasının ardından soğutma işlemi başlatılır.

25°C-30°C'ye soğuyan karışım içerisine aktif hammadde olarak Madecassoside eklenir. Homojen karışım oluşturulur. Koruyucu olarak pentilen glikol ve gliseril kaprilat/kaprat karışımı eklenir.

Ürünün 20°C'ye soğutulması sağlanır. Uygun sıcaklığa gelen ürün için pH kontrolü sağlanır. pH kontrolü, pH metre cihazı ile sağlanır. Laktik asit eklenerek pH ayarlaması yapılır. Bitmiş ürün pH değeri 6,0 olarak ayarlanır. pH değeri uygun olan ürün için viskozite ve yoğunluk ölçümü sağlanır.

Formülasyonda kullanılan tüm hammaddeler %100 doğal ve %100 vegan olup bitmiş ürün olarak %100 doğal ve %100 vegan krem formülasyonu elde edilmiştir. Doğallık hesaplaması ISO 16128 standardı kapsamında yapılmıştır.

Formülasyonda kullanılan hammaddeler, yüzde oranları, doğallık oranları ve doğallık değerleri Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2 Krem formülasyonu

HammaddeAdı	Ağırlıkça (%)	Doğallık Oranı	Doğallık Değeri
Deiyonize Su	67,290	100%	67,29
Selüloz Sakızı	0,2	100%	0,2
Setearil Alkol	12	100%	12
Gliseril Stearat SE	4	100%	4
Pentilen Glikol	2,5716	100%	2,5716
Gliseril Kaprilat/Kaprat	0,4284	100%	0,4284
Dimetil İzosorbit	3	100%	3
Doğal Yağlar	10	100%	10
Madecassoside	0,5	100%	0,5
Laktik Asit	0,01	100%	0,01
Toplam	100,0		100,0

Formülasyon çeşitlerine Tablo 3.3’de belirtildiği gibi isimlendirme sağlanmıştır.

Tablo 3.3 Formülasyon isimlendirme

Formülasyon Adı	Formülasyon No
Baz Krem Formülü	F0
Krem Formülü+Hindistan Cevizi Yağı	F1
Krem Formülü+Tatlı Badem Yağı	F2
Krem Formülü+Macademia Yağı	F3
Krem Formülü+Baobab Yağı	F4
Krem Formülü+Shea Yağı	F5
Krem Formülü+Avokado Yağı	F6
Krem Formülü+Üzüm Çekirdeği Yağı	F7
Krem Formülü+Jojoba Yağı	F8
Krem Formülü+Argan Yağı	F9
Krem Formülü+Marula Yağı	F10
Krem Formülü+Sarı Kantaron Yağı	F11

Krem formülasyonlarının analiz değerleri Tablo 3.4’de verilmiştir.

Tablo 3.4 Krem formülasyonlarının analiz değerleri

Formül No	pH Değeri	Viskozite Değeri (cP)	Yoğunluk Değeri (gr/ml)
F0	6,01	18000	1,01
F1	6,03	24800	1,05
F2	6,01	12800	1,02
F3	6,04	38243	1,04
F4	6,02	9200	1,05
F5	6,02	48800	1,03
F6	6,02	9969	1,01
F7	6,01	8965	1,01
F8	6,01	10062	1,04
F9	6,03	12800	1,03
F10	6,04	27200	1,01
F11	6,01	24800	1,02

3.2.2 İn Vitro Salım Deneyi

Çeşitli doğal yağlar kullanılarak 11 farklı formülasyon krem numunesi hazırlanmıştır. Yağ çeşitleri olarak Tablo 3.1 de verilen; hindistan cevizi yağı, tatlı badem yağı, baobab yağı, shea yağı, avokado yağı, jojoba yağı, macadamia yağı, argan yağı, marula yağı, üzüm çekirdeği yağı ve sarı kantaron yağı kullanılmıştır. Oluşturulan krem numuneleri ile Franz difüzyon hücresinde ilaç salımı gerçekleştirilmiştir. Deney düzeneğinde kan görevi için pH 7,4 tampon çözeltisi ve deri görevi görebilmesi için selüloz membran filtre kullanılmıştır. Selüloz membrane filtreler, Franz difüzyon hücresinin kapak boyutu kadar kesilerek hazırlanmıştır. Franz difüzyon hücresinin iç kısmı pH 7,4 çözeltisi ile kapak kısmına kadar doldurulmuştur. Kapak ve alıcı haznenin arasındaki kısma selüloz membrane filtre yerleştirilmiştir. Filtre üzerine 1 gram krem numunesi tartılarak yayılmıştır. Ardından difüzyon hücresi 36,8°C çalkalamalı sıcak su banyosuna yerleştirildi. 120 rpm’de çalkalanması sağlandı. İlk saat zaman diliminde 10’ar dakika, ikinci saat zaman diliminde ise 20 dakika aralıklarla numune alımı yapılır. Toplamda 9 adet numune alınmıştır. Örnek tüplerine 1 ml örnek toplandı ve tüpe 2 ml tampon solüsyonu eklenerek seyreltildi. Franz difüzyon hücresinde belirli zaman aralıklarında alınan numune yerine tampon solüsyon eklenir. Şekil 3.1’de deney düzeneğinde yer alan Franz difüzyon hücresi kullanılan selüloz membran ve hazırlanan krem örneği gösterilmektedir.



Şekil 3.1 Deney düzeneği Franz difüzyon hücresi, selüloz membran ve krem örneği

Franz difüzyon hücresinin sıcak su banyosuna yerleştirilmesi ve çalkalanma süreci Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2 Deney düzeneği sıcak su banyosu

3.2.2.1 pH 7.4 Tampon Çözeltisinin Hazırlanması

Tampon çözeltini hazırlanmasında monopotasyum fosfat, deiyonize su ve sodyum hidroksit kullanılmıştır. İlk olarak, 6,8 gram monopotasyum fosfat 250 ml saf suda çözülerek 0,2 Molar monopotasyum fosfat çözeltisi elde edildi. Bu çözelti daha sonra az miktarda damıtılmış su içeren 1 litrelik ölçülü balon jojoye döküldü. Daha sonra, 1,564 gram sodyum hidroksit, 0,2 Molar sodyum hidroksit çözeltisi elde etmek için deiyonize suda çözülmüştür. Bu çözelti de ölçülü balon jojoye ilave edildi ve kalan hacim deiyonize su ile tamamlanmıştır. Tampon çözeltisinin pH kontrolü sağlanarak işlem tamamlanmıştır.

3.2.2.2 UV Spektrometresi Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması

UV spektrometresi kalibrasyon eğrisinin hazırlanması için 80 ppm, 40 ppm, 20 ppm, 10 ppm ve 5 ppm Madecassoside konsantrasyonlu çözeltiler elde edilecektir.

0,008 mg Madecassoside 100 ml pH 7,4 tampon solüsyonunda çözülerek 80 ppm’lik bir solüsyon hazırlandı. Daha sonra 40 ppm’lik bir çözelti hazırlamak için 25 ml 80 ppm’lik çözelti 25 ml tampon çözelti ile karıştırıldı. Benzer şekilde 20 ppm’lik bir çözelti hazırlamak için 25 ml 40 ppm’lik çözelti 25 ml tampon çözelti ile karıştırıldı. 10 ppm solüsyon için 25 ml 20 ppm solüsyon 25 ml tampon solüsyon ile karıştırıldı. Son olarak 5 ppm solüsyonu hazırlamak için 25 ml 10 ppm solüsyon ile 25 ml tampon solüsyon karıştırıldı.

80 ppm çözelti UV Spektrofotometre dalga boyu analizinde 194,7 nm dalga boyunda absorpsiyon zirvesi göstermiştir. Bu dalga boyu, UV Spektrofotometrede absorbans analizi için kullanıldı. Başlangıçta 5 ppm çözelti UV Spektrofotometrede analiz edildi ve absorbans değerleri kaydedildi. Daha sonra UV Spektrofotometre kullanılarak 10 ppm, 20 ppm, 40 ppm ve 80 ppm absorbans değerleri ölçüldü.

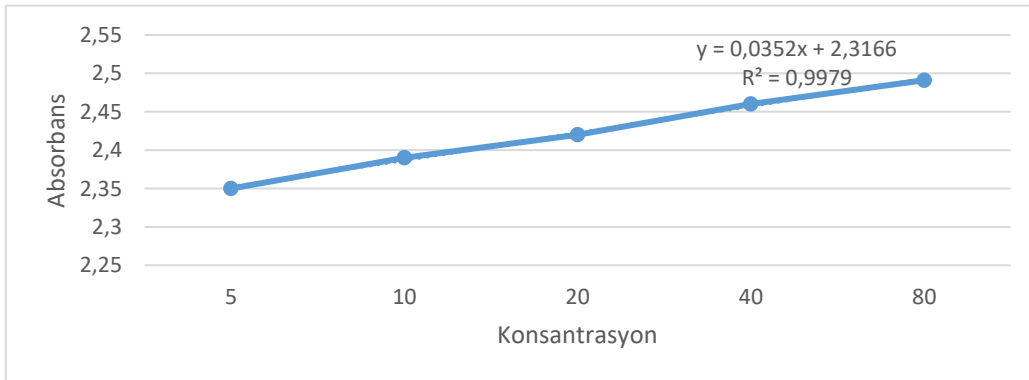
UV Spektroskopisi ölçümünden elde edilen absorbans değerleri ve karşılık gelen konsantrasyon değerleri Tablo 3.5’de verilmiştir. Bu değerler kalibrasyon grafiğinin çizilmesinde kullanılmıştır. Kalibrasyon eğrisi Şekil 3.3’deki gibidir. Kalibrasyon denklemi aşağıdaki gibidir:

$$y = 0,0352x + 2,3166 \quad (3.1)$$

$R^2 = 0,9979$ olarak dekleme eğrisinden elde edilmiştir.

Tablo 3.5 Konsantrasyona göre absorbans değerleri

Konsantrasyon (ppm)	Absorbans
5	2,35
10	2,39
20	2,42
40	2,46
80	2,491



Şekil 3.3 Kalibrasyon eğrisi

3.3 Analizlerde Kullanılan Cihazlar

3.3.1 UV Spektrofotometre

Salım alışmaları için UV/Vis Spektrofotometresi olan, Perkin Elmer Lambda 35 markalı cihaz kullanılmıştır. Franz difüzyon hücresinde salım çalışmaları yapılan numuneler 3 ml i hacme sahip quartz küvet kullanılarak salınan ilaç miktarı spektrofotometrede ölçölmüştür. şekil 3.4’de UV/Vis spektrofotometre cihazı görseli verilmiştir.



şekil 3.4 UV/Vis spektrofotometre

3.3.2 Kolorimetre Cihazı

Numunelere ait renk tayini, Konica Minolta Chroma Meter CR-5 kolorimetre cihazı ile yapılmıştır. Krem formölasyonlarının stabilite süreci boyunca renk değişiminin kontrolö sağlanmıştır. şekil 3.5’de kolorimetre cihazına ait görsel verilmektedir.



şekil 3.5 Kolorimetre cihazı

3.3.3 pH Ölçümü

İlgili formülasyon numuneleri pH ölçümü için Mettler Toledo pH ölçüm cihazı kullanılmıştır. Şekil 3.6'da pH ölçüm cihazı görseli verilmiştir.



Şekil 3.6 pH ölçüm cihazı

3.3.4 Viskozite Ölçümü

Numunelerin viskozite ölçümü Brookfield DV2T viskozite ölçüm cihazı ile yapılmıştır. Akmaya karşı gösterilen direnci doğru ölçebilmek için cihaz üzerinde % tork değerine dikkat edilmiştir. Cihaz için en doğru ölçüm % tork değeri %40-%60 aralığında olmalıdır. Bu durum gözönüne alınarak cihaza uygun başlık seçimi yapılmıştır. Krem formundaki ürün için spindle s94 ve hız olarak 10 rpm uygun görülmüştür. Şekil 3.7'de viskozite ölçüm cihazına ait görsel verilmektedir.



Şekil 3.7 Viskozite ölçüm cihazı

3.3.5 Yoğunluk Ölçümü

İlgili formülasyon numuneleri yoğunluk ölçümü için piknometre kapları kullanılmıştır. Şekil 3.8’de kullanılan piknometre kabının görseli verilmiştir.



Şekil 3.8 Yoğunluk ölçümü piknometre kabı

3.3.6 D65 Işık Kabini

D65 dışarıdaki direkt alınan gün ışığını yansıtmaktadır. İçerisinde 2 adet 6500 K ampul bulunmaktadır. Yapay gün ışığı olarak isimlendirilir. Şekil 2.9’da D65 ışık kabini ait görsel gösterilmektedir.



Şekil 3.9 D65 ışık kabini

3.3.7 TL84 Işık Kabini

TL84 ürünlerin mağaza ışığı kontrolünün sağlanmasını sağlamaktadır. İçerisinde 2 adet 4000 K ampul bulunmaktadır. Şekil 3.10’da TL84 ışık kabini gösterilmiştir.



Şekil 3.10 TL84 ışık kabini

3.3.8 Etüv

Formülasyonların sıcak ortamda yaşlandırılması 42°C etüvde sağlanmıştır. Şekil 3.11’de çalışmalarda kullanılan etüv görseli verilmektedir.



Şekil 3.11 Etüv

3.3.9 Buzdolabı

Formülasyonların soğuk ortamda yaşlandırılması 5°C buzdolabı ortamında sağlanmıştır. Şekil 3.12’de çalışmalarda kullanılan buzdolabı görseli verilmektedir.



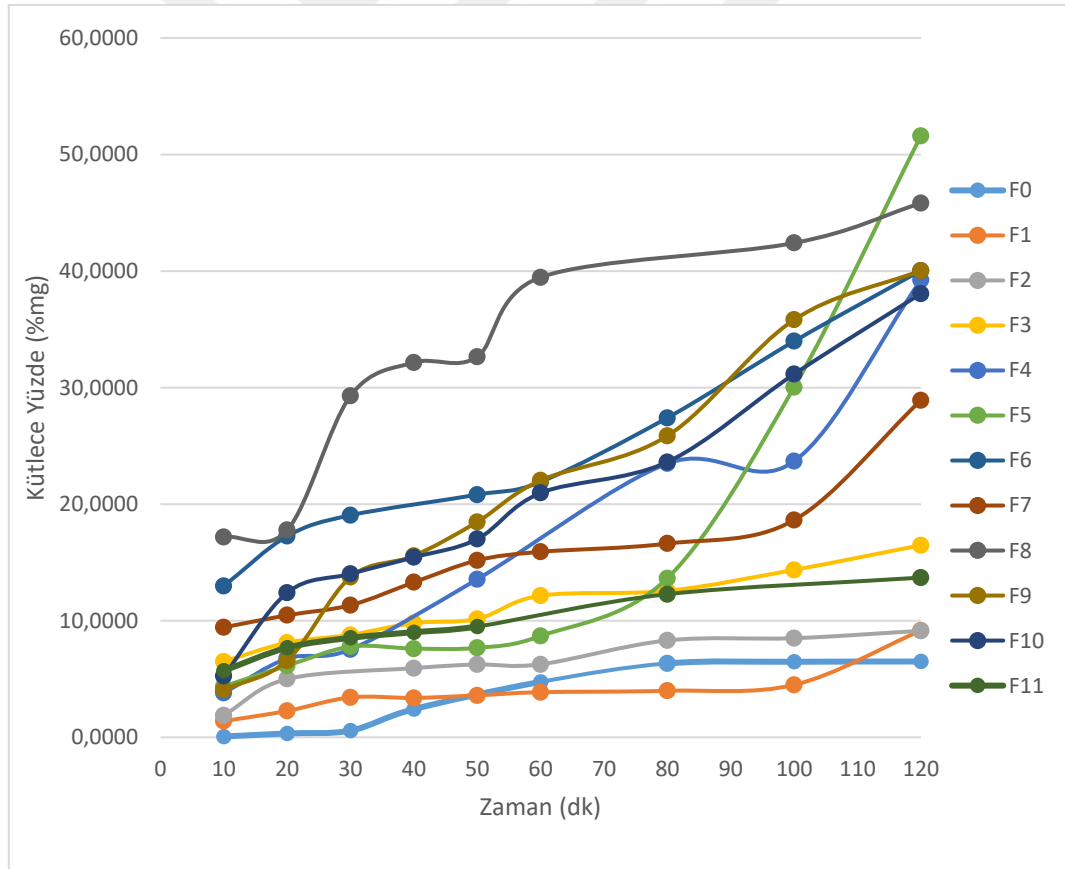
Şekil 3.12 Buzdolabı

4 BULGULAR

Madecassoidde aktif hammaddesini içeren krem formülasyonları salım çalışmaları için Franz difüzyon hücresi kullanılmış ve belirli saatlerde alınan numunelerin ilaç salım miktarı UV Spektrofotometre cihazında ölçülmüştür. Baz krem formülasyonu ve 11 farklı doğal ile elde krem formülasyonları için kinetik modelleri, beş ayrı ortam stabilitesi ve mikrobiyolojik test metodları uygulanarak incelenmiştir.

4.1 In Vitro Salım Deney Sonuçları

Karakterisyon işleminde salım çalışmaları için UV/Vis Spektrofotometresi kullanılmıştır. Aktif salımı ilk 60 dk boyunca 10'ar dakika olmak üzere sonrasında 20'şer dakika periyotlara bölünerek 120 dk boyunca gözlemlenmiştir.



Şekil 4.1 UV/Vis spektrofotometre salım sonuçları

UV/Vis spektrofotometre salım sonuçları Şekil 4.1'deki gibidir. Salım çalışmaları sonucunda ilk 10 dakika en iyi salımı jojoba yağı sağlar iken 120 dakika sonunda en iyi salım shea yağında gözlemlenmiştir. Christensen ve ark. 1988'de yapmış oldukları çalışmada jojoba yağının düşük viskoziteli yapısı ile ilk 5 dakikada cilt yüzeyi esnekliğinin belirgin ölçüde arttırdığını göstermiştir. Cilt yüzeyinde meydana gelen esnekliğin penetrasyonu artırdığı düşünülmektedir. Shea yağı oda koşullarında katı formda olması ve uzun sürede emilimin sağlanması nedeniyle en yüksek geçirgenliğe 120. dk da ulaştığı düşünülmüştür. UV/Vis Spektrofotometre salım çalışma sonuçlarında görüleceği üzere kütlece yüzde olarak shea yağı, jojoba yağı ile yapılan krem numuneleri en yüksek kütlece yüzdeyi verir iken argan yağı ve avokado yağı ile yapılan krem numuneleri kütlece en yüksek 3. yüzdeyi vermektedir. Kütlece en düşük yüzdeyi ise tatlı badem yağı ve hindistan cevizi yağı ile yapılan numunelerin salımında gözlemlenmiştir. Hindistan cevizi yağı yüksek oranda kullanımında gözenek tıkanma problemine yol açması sebebi ile düşük penetrasyona neden olduğu düşünülmektedir.

4.2 Kinetik Modeller

İlacın dozaj formlarından genel olarak salınmasını açıklayan çok sayıda kinetik model vardır. Madecassoside içerikli krem formülasyonlarından aktif salım kinetiğinde, sıfır derece, birinci derece, Higuchi denklemi ve Korsmeyer-Peppas denklemleri uygulanmıştır. Salım kinetik modelleri Tablo 4.1'de verilmiştir. (T. Lu & ten Hagen, 2020)

Tablo 4.1 Salım kinetik denklemleri (T. Lu & ten Hagen, 2020)

Salım Kinetik Modeli	Denklem
Zero order	$Q = Q_0 + k \cdot t$ (4.1)
First order	$Q / Q_0 = 1 - e^{-k \cdot t}$ (4.2)
Higuchi	$Q = k \cdot t^{1/2}$ (4.3)
Korsmeyer Peppas	$Q / Q_0 = k \cdot t^n$ (4.4)

Denklemlerde bulunan:

Q: t zamanında salınan ilaç miktarını,

Q_0 , ilk ilaç miktarını

k, salım sabitini temsil etmektedir.

Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayısı R^2 değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

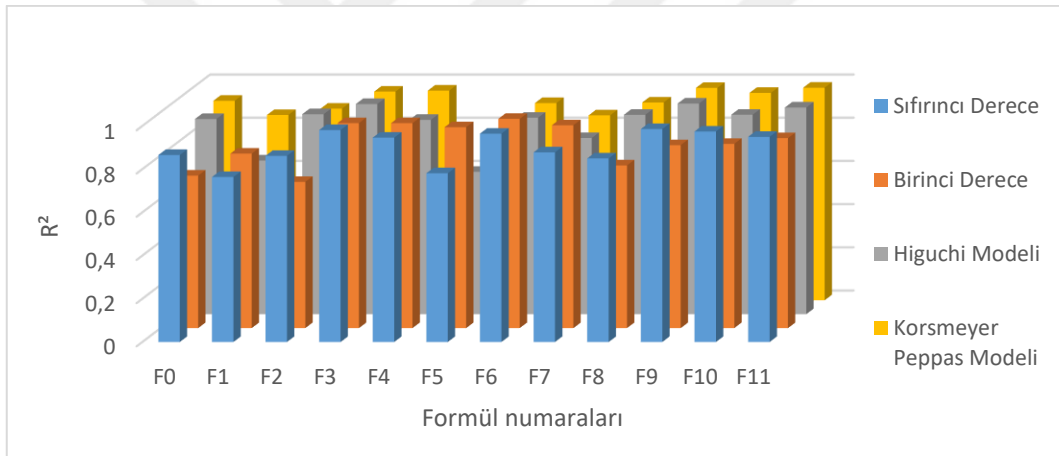
Tablo 4.2 Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayıları

Formül No	R ² Değerleri			
	Sıfırıncı Derece	Birinci Derece	Higuchi Modeli	Korsmeyer Peppas Modeli
F0	0,8657	0,7058	0,9036	0,9235
F1	0,7640	0,8076	0,7114	0,8577
F2	0,8617	0,6766	0,9257	0,887
F3	0,9813	0,9487	0,9729	0,9659
F4	0,9461	0,9489	0,8995	0,9706
F5	0,7813	0,93	0,659	0,7382
F6	0,9644	0,9687	0,9093	0,9130
F7	0,878	0,9388	0,8155	0,8559

Tablo 4.2 Salım kinetik modellerine göre regresyon katsayıları (devamı)

F8	0,8498	0,7531	0,9229	0,9156
F9	0,986	0,8467	0,9752	0,9830
F10	0,9744	0,8527	0,9233	0,9602
F11	0,9496	0,8792	0,9567	0,9839

R^2 regresyon katsayısı, formülasyonlarda etken maddenin difüzyon türünü yorumlayabilmek için kullanılmıştır. Tablo 4.2’de görüldüğü üzere kinetik parametreleri, sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer Peppas eşitlikleri ile belirlenmiştir.



Şekil 4.2 Sıfır derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik parametreleri

Formüllere ait kinetik modelleri Şekil 4.2’de diyagram halinde verilmiştir. Yağ çeşitlerinin içerisinde macademia yağı, argan yağı ve marula yağı içeren krem formülasyonları sıfırıncı derece kinetik modeli; shea yağı, avokado yağı, üzüm çekirdeği yağı içeren krem formülasyonlar birinci derece kinetik modeli; tatlı badem yağı, jojoba yağı içeren krem formülasyonları Higuchi kinetik modeli ve baz formülasyon ile birlikte hindistancevizi yağı, baobab yağı ve sarı kantaron yağı içeren krem formülasyonlar Korsmeyer-Peppas kinetik modeli sergilemiştir. Sıfır dereceye sahip formülasyonların, aktif maddeyi sabit bir hızda salınmasını sağlar. Dolayısıyla aktif madde konsantrasyonlarını uzun bir süre boyunca terapötik

pencere içinde tutulmasını ve anında salınmayla karşılaşılabilir sorunları engelleyebilmektedir. Birinci derece kinetik modelinde aktif madde zamanın bir fonksiyonu olarak hareket eder. Aktif madde salımı zaman ile doğru orantılıdır. Higuchi kinetik modeline uyum sağlayan formülasyonlarda, aktif madde tek bir boyutta hareket eder ve yayılımı sabittir. Matrisin şişmesi ve çözünmesi ihmal edilebilir düzeydedir. Korsmeyer-Peppas modelindeki R^2 değerlerinin daha iyi çıkması ilaç salımının difüzyon kontrollü bir süreç olduğunu göstermektedir. Denklemden yer alan n değeri gerçekleşen difüzyon hakkında bilgi vermektedir. Dört farklı şekilde taşınma gerçekleşebilir. Tablo 4.3’de Korsmeyer-Peppas modeli salım kinetiği değerleri verilmiştir.

Tablo 4.3 Korsmeyer-Peppas modeli salım kinetiği değerleri

Formül No	n
F0	0,4776
F1	1,4601
F4	1,0818
F11	2,8574

Tablo 4.4 Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım mekanizması (Ahmed vd., 2019)

n	İlaç Salım Mekanizması
$n \leq 0,45$	Fickian difüzyonu
$0,45 < n < 0,89$	Fickian olmayan difüzyonu
$n = 0,89$	Durum II taşınması
$n > 0,89$	Süper durum II taşınması

Korsmeyer-Peppas modeline ait salım kuvveti (n) parametreleri incelendiğinde formülasyonlarda Fickian olmayan difüzyon modeli ve süper durum II taşınması gerçekleşmiştir. Selüloz sakızı burada kontrollü aktif salımı sağlamaktadır. F0 baz formülasyonunda fickian olmayan difüzyon göstermişlerdir. n değeri, $0,45 < n < 0,89$ aralığındadır. Fickian olmayan difüzyon için kütle ve penetrasyonun hızı zamanla doğru orantılıdır. Bu durumda penetrantın difüzyon hızı zincir hareketliliğinden daha hızlıdır. Bu zincir hareketliliği polimerin şişmesine yol açmaktadır. Fickian olmayan bu durum, penetrant ve polimer zincirinin hareketliliği sırasında ortaya çıkar. Difüzyon ve erozyon kontrollü salımın bir kombinasyonu olarak meydana gelir.

Hindistan cevizi yağı, baobab yağı ve sarı kantaron yağı kullanılan formülasyonlarda süper durum II taşınması gerçekleştiği görülmüştür. Salım hareketi polimerik zincirlerin gevşemesi tarafından yönetilir. Muhtemelen zincirin çözülmesi ve hidrofilik polimerin şişmesi ve erozyon nedeniyle olduğu gerçeğini ortaya çıkarmaktadır.

4.3 Stabilité Test Sonuçları

İlgili formülasyonların stabilite durumları beş farklı ortamda değerlendirilmiştir. Stabilité ortamları; Prowhite marka D65 (gün ışığı) ışık kabini, Prowhite marka TL84 (mağaza ışığı) ışık kabini, Nüve marka N500 etüv 42°C, Bosch marka buzdolabı 5°C ve oda koşullarıdır. Stabilité kontrolü 3 ay boyunca sağlanmıştır. Stabilité boyunca viskozite ölçümü, pH ölçümü, yoğunluk ölçümü ve fiziksel kontroller yapılmıştır. Fiziksel kontroller arasında tortulaşma, ayrışma ve renk değişimi mevcuttur. Renk değişimi hem görsel olarak hem de Konica Minolta Chroma Meter CR-5 kolorimetre cihazı ile yapılmıştır. Kolorimetre cihazı ile, ilgili numunelerin stabilite başlangıcı ve stabilite bitişindeki renk değişimi gözlemlenmiştir. Stabilité takvimi Tablo 4.5'deki gibi oluşturulmuştur.

Tablo 4.5 Stabilité takvimi

İlk gün	2. gün	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	6. hafta	8. hafta	10. hafta	12. hafta
----------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	------------------	------------------

Stabilite sürecinde uygulanan kontroller Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6 Uygulanan kontroller

Görünüm	Tortulaşma	Koku	Ayrışma	Viskozite	pH	Yoğunluk	Renk
---------	------------	------	---------	-----------	----	----------	------

Stabilite testleri ürün hakkında fiziksel, mikrobiyal, kimyasal kalitesi hakkında bilgi vermektedir. Stabilitesi tamamlanmış ürünler için uygun raf ömrü verilir.

En iyi salım yapan üç farklı formülasyon için stabilite değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir. Diğer formülasyon çeşitlerine ait stabilite sonuçları ekler kısmı verilmiştir.

Tablo 4.7 Formülasyon F5, F8 ve F9 için stabilite sonuçları

Formül No	Analizler	Stabilite Başlangıcı	Stabilite Sonu				
			D65	TL84	TL84	Buzdolabı	Oda Koşulları
F5	Viskozite	48800	50150	50100	52600	50265	50800
	pH	6,02	6,03	6,02	6,01	6,03	6,03
	Yoğunluk	1,03	1,03	1,02	1,03	1,01	1,02
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz

Tablo 4.7 Formülasyon F5, F8 ve F9 için stabilite sonuçları (devamı)

F8	Viskozite	10062	10572	10232	10912	10222	10342
	pH	6,01	6,02	6,02	6,03	6,02	6,01
	Yoğunluk	1,04	1,03	1,04	1,02	1,03	1,04
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz
F9	Viskozite	12800	13201	13001	13300	13350	13415
	pH	6,03	6,03	6,03	6,03	6,03	6,03
	Yoğunluk	1,02	1,01	1,02	1,02	1,03	1,01
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz

Tüm formülasyonların stabilite test sonuçları uygundur. Renk değişimi için görsel kontrole ek olarak kolorimetre cihazı ile ölçüm alınmıştır. Stabilite başlangıcı L_1 , a_1 , b_1 değerleri ve stabilite sonucund. a_2 , b_2 değerleri ile ΔE hesaplanmıştır.

ΔE , renk farkını göstermektedir. (Mokrzycki & Tatol, 2011)

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2}$$

Formülasyonlara ait L, a, b, ΔE değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir.
(4.5)

Tablo 4.8 Formülasyonlara ait L, a, b, ΔE değerleri

Formül No	Stabilite Başlangıcı			Stabilite Sonu			ΔE
	L ₁	a ₁	b ₁	L ₂	a ₂	b ₂	
F0	86,56	-0,41	0,44	86,51	-0,43	0,41	0,06
F1	86,30	-0,42	0,39	86,48	-0,42	0,44	0,19
F2	86,52	-0,43	0,38	86,44	-0,44	0,36	0,08
F3	86,29	-0,43	0,37	86,43	-0,44	0,36	0,14
F4	86,41	-0,41	0,39	86,52	-0,40	0,35	0,12
F5	86,69	-0,45	0,47	86,41	-0,42	0,36	0,30
F6	86,48	-0,41	0,35	86,47	-0,43	0,37	0,03
F7	86,39	-0,43	0,33	86,48	-0,41	0,38	0,10
F8	86,32	-0,39	0,39	86,53	-0,42	0,38	0,21
F9	86,54	-0,42	0,34	86,78	-0,41	0,33	0,24
F10	86,52	-0,41	0,38	86,56	-0,42	0,36	0,05
F11	86,12	-0,37	0,68	86,07	-0,33	0,62	0,09

ΔE değerleri incelendiğinde stabilite sonucunda ihmal edilecek düzeyde farklılıklar meydana gelmiştir.

4.4 Mikrobiyoloji Analiz Sonucu

Mikrobiyoloji analizi sonucu, tespiti yapılacak mikroorganizmaya bağılı olarak, bakteri, küf ve mayaların ihtiyaç duyduğu organik ve inorganik bileşikleri içeren besiyerlerine, kontrolü yapılan numunenin ekiminin yapılarak, farklı sıcaklıklarda inkübe edilmesi prensibine dayanır. Formülasyonların koruyucu içeriğinden dolayı, analizlerde sonucun güvenilirliği için nötralizan katkılı dilüent ve besiyerleri kullanılır. Aksi takdirde koruyucular, ürünlerdeki olası mikroorganizmanın üremesini engelleyebilir ve var olan bir mikroorganizma yokmuş gibi görünebilir ve bu durum en tehlikeli analiz hatasını oluşturmaktadır.

Analizde, Eugon LT SUP kültür besiyeri, TSA (Tryptic Soy Agar) besiyeri, SDA (Sabouraud Dextrose Agar) besiyeri, Cetrimide (Pseudomonas Selective Agar) besiyeri, Baird-Parker (Staphylococcus Selective Agar) besiyeri, MacConkey (gram negatif) besiyerlerine ekim yapılmıştır. İlk olarak 1,0 gr numune Eugon LT SUP içerisinde tartılır. Şekil 4.3’de ve Şekil 4.4’de Eugon LT SUP içerisinde numune tartılması ve Eugon LT SUP görselleri verilmektedir



Şekil 4.3 Eugon LT SUP içerisinde numune tartılması



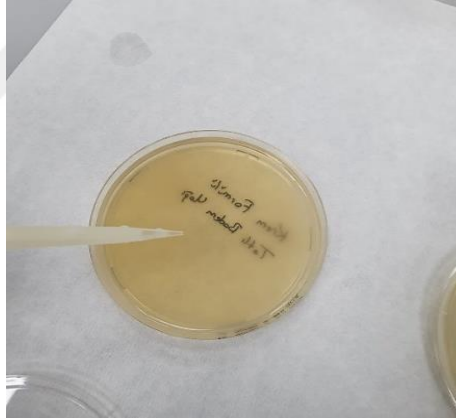
Şekil 4.4 Eugon LT SUP kültür besiyeri

Tüp, 40°C'lik sıcak su banyosunda 15 dakika bekletilerek krem numunesinin homojen yayılmasına yardımcı olunur. Süre sonunda 30 saniye vortex karıştırıcıda karıştırılır. Vortex karıştırıcıda karıştırma sonrası krem numunesi Şekil 4.5'de verilmiştir.



Şekil 4.5 Eugon LT SUP içerisinde çözünmüş krem numunesi

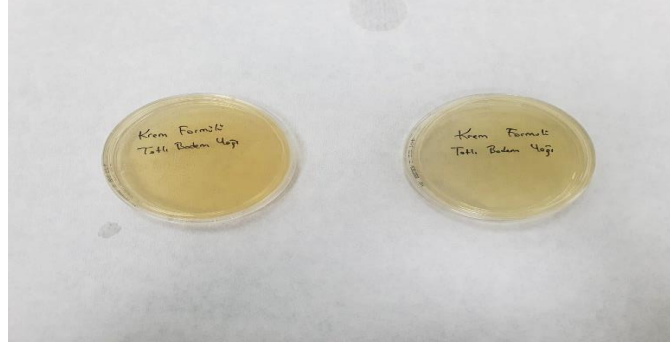
Hazırlanan dilüsyondan içerisinde 1,0 ml alınarak TSA ve SDA besiyerleri içine eklenir. Şekil 4.6'da TSA ve SDA besiyerine ekim işlemi gösterilmiştir.



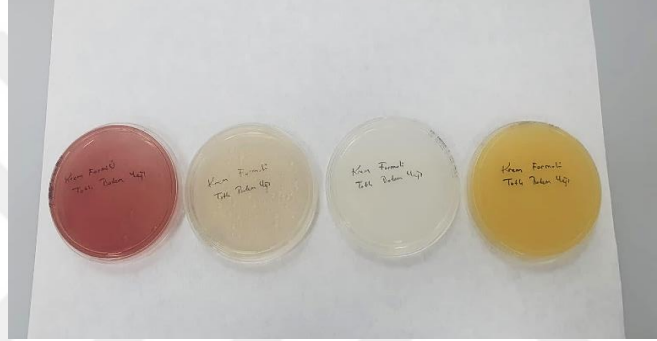
Şekil 4.6 TSA ve SDA besiyerine ekim işlemi

Drigalski kullanılarak besiyeri yüzeyine tamamen yayılması sağlanır. Toplam mikroorganizma için TSA besiyeri 30-35°C'lik etüvde 3 gün inkübe edilirken, toplam küf ve maya için SDA besiyeri 20-25°C'de 5 gün inkübe edilir. Spesifik mikroorganizmalar için, Eugon LT SUP 30-35°C'lik etüvde 48 saat inkübe edilir. Süre sonunda 1,0 ml numune alınıp Cetrimide Agar (CA), Baird-Parker Agar (BP), Mac Conkey Agar (MAC) ve Sabouraud Dextrose Chloramphenicol Agar (SDCA) besiyerleri içine eklenir. Aynı işlem tekrar uygulanarak drigalski ile yayılır. Besiyerlerinin herbiri 30-35°C'lik etüvde 48 saat inkübe edilir. İnkübasyon sürelerinin sonunda oluşan koloniler sayılır.

Ekim işlemi sonra TSA ve SDA besiyerleri Şekil 4.7’de, MAC, CA, SDCA, BP besiyerleri Şekil 4.8’de verilmiştir.

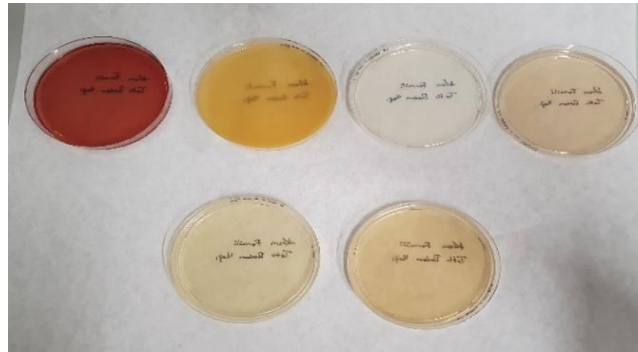


Şekil 4.7 TSA ve SDA besiyerine ekim işlemi sonrası



Şekil 4.8 MAC, CA, SDCA, BP seçici besiyerlerine ekim işlemi sonrası

Analiz TS 4765 Kozmetiklerin Mikrobiyolojik Test Metodları prosedürüne göre uygulanmıştır. Analiz sonucunda ISO 21150:2015, ISO 22717:2015, ISO 22718:2015, ISO 18416:2015 S. aureus, E. coli, C. Albicans, P. Aeruginosa bakteri türleri kesinlikle istenmemektedir. Toplam aerobik mikroorganizma sayısı ve toplam küf ve maya sayısı max. 100 cfu/g olmalıdır. Analiz sonrasında TSA, SDA, MAC, CA, SDCA, BP seçici besiyerleri Şekil 4.9’da verilmiştir.



Şekil 4.9 Analiz sonrası TSA, SDA, MAC, CA, SDCA, BP seçici besiyerleri

Analiz sonucunda besiyerleri incelenmiştir. Tablo 4.9’da analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.9 Mikrobiyolojik analiz sonucu

Formül No	Analiz Adı					
	Toplam Bakteri Sayımı	Küf ve Maya Sayımı	P. Aeruginosa	S. Aureus	E. Coli	C. Albicans
F0	0	0	0	0	0	0
F1	0	0	0	0	0	0
F2	0	0	0	0	0	0
F3	0	0	0	0	0	0
F4	0	0	0	0	0	0
F5	0	0	0	0	0	0
F6	0	0	0	0	0	0
F7	0	0	0	0	0	0
F8	0	0	0	0	0	0
F9	0	0	0	0	0	0
F10	0	0	0	0	0	0
F11	0	0	0	0	0	0

Tablo 4.9’da görüldüğü gibi bulguya rastlanmamıştır. Mikrobiyoloji test sonuçları 3 aylık etüv yaşlandırması sonucundaki numuneleri kapsamaktadır. Test sonucunda, S. aureus, E. coli, C. Albicans, P. Aeruginosa bakteri türlerine rastlanmamıştır. Toplam aerobik mikroorganizma ile toplam küf ve maya içermemektedir. Analiz sonucu belirtilen ISO 21150:2015, ISO 22717:2015, ISO 22718:2015, ISO 18416:2015 standartlarına uygundur.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, in vitro olarak Madecassoside aktif bileşeninin penetrasyonuna farklı doğal yağların etkisi incelenmiştir. Araştırma için seçilen doğal yağlar şunlardır: hindistancevizi yağı, tatlı badem yağı, baobab yağı, shea yağı, üzüm çekirdeği yağı, avokado yağı, jojoba yağı, macadamia yağı, argan yağı, marula yağı ve sarı kantaron yağı. Etkisinin incelenmesi istenilen doğal yağlar ile madecassoside aktif maddesini içeren %100 doğal krem formülasyonu oluşturulmuştur.

Yağların penetrasyonunu daha iyi anlayabilmek için kinetik modelleme yapılmıştır. Formülasyonlar üzerinde dört farklı kinetik modelleme incelenmiştir. Sıfırıncı derece, birinci derece, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi kinetik modelleri kullanılarak salım profilleri belirlenmiştir. Formülasyonların salım performansı için UV/Vis Spektrofotometresi kullanılmıştır. 120 dk boyunca gözlem yapılmıştır. Shea yağı takviye edilen krem formülasyonunda, 120. dk sonunda kütlece %51 oranında geçirgenlik sağlamıştır. En yüksek kütlece geçirgenlik shea yağlı formülasyonda gözlemlenmiştir. Shea yağının oda koşullarında katı formda olması ve uzun sürede emilimin sağlanması nedeniyle en yüksek geçirgenliğe 120. dk da ulaştığı ön görülmüştür. Kütlece en düşük yüzdeyi ise tatlı badem yağı ve hindistan cevizi yağı ile yapılan numunelerin salımında gözlemlenmiştir. Hindistan cevizi yağı yüksek oranda kullanımında gözenek tıkkama problemine yol açması sebebi ile düşük penetrasyona neden olduğu düşünülmektedir. Salım çalışması sonunda yağ eklenen formülasyon çeşitlerinin baz formülasyona kıyasla geçirgenliği artırıcı yönde olduğu görülmüştür. Yağ çeşitlerine bağlı salım sıralaması şu şekildedir: shea yağı> jojoba yağı> argan yağı≥ avokado yağı> baobab yağı> marula yağı> üzüm çekirdeği yağı> sarı kantaron yağı > macademia yağı> hindistan cevizi yağı≥ tatlı badem yağı.

Çalışma sonunda, çalışan 12 farklı formülasyon için stabilizasyon sağlanmıştır. Stabilitate kontrolünde fiziksel, mikrobiyal ve kimyasal değerleri test edilmiştir. 3 aylık farklı ortamlardan şartlandırma sağlanmıştır. Gün ışığı, mağaza ışığı, etüv, buzdolabı, oda koşulları olmak üzere 5 farklı ortamda gözlem yapılmıştır. 12 farklı

formülasyon için stabilizasyon sağlanmış olup 3 aylık periyot sonunda fiziksel, mikrobiyal ve kimyasal değerlerinde farklılık oluşmamıştır.

Madecassoside aktif maddesinin deri penetrasyonunu artırmak amacıyla doğal yağların kullanılması, cilt bakım ürünlerinin geliştirilmesinde heyecan verici bir strateji olabilir. Bu çalışma, doğal yağların cilt sağlığına katkısını daha iyi anlamamıza yardımcı olacak önemli bulgular sunmaktadır.



- Abdel-Mageed, W. M., Bayoumi, S. A. L. H., Salama, A. A. R., Salem-Bekhit, M. M., Abd-Alrahman, S. H., & Sayed, H. M. (2014). Antioxidant Lipooxygenase Inhibitors from the Leaf Extracts of *Simmondsia Chinensis*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7, S521-S526. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60284-4](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60284-4)
- Abeer, A. I., Azhari, H. N., Mahmoud, M. A., Ibrahim, Y. E., & Omer, A. O. I. (2020). Physicochemical Properties and Fatty Acids Composition of Sudanese Baobab (*Adansonia Digitata* L.) Seed oil. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 11(1). <https://doi.org/10.22376/ijpbs.2020.11.1.p34-42>
- Aburjai, T., & Natsheh, F. M. (2003). Plants Used in Cosmetics. *Phytotherapy Research: PTR*, 17(9), 987-1000. <https://doi.org/10.1002/ptr.1363>
- Ahmad, Z. (2010). The Uses and Properties of Almond Oil. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 16(1), 10-12. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2009.06.015>
- Ahmed, L., Atif, R., Eldeen, T., Yahya, I., Omara, A., & Eltayeb, M. (2019). *Study the Using of Nanoparticles as Drug Delivery System Based on Mathematical Models for Controlled Release*. 8, 52-56.
- Ak, M. (2019). Cosmetics in use: A Pharmacological review. *Journal of Dermatology & Cosmetology*, 3(2), 50-67. <https://doi.org/10.15406/jdc.2019.03.00115>
- Akhtar, N., Singh, V., Yusuf, M., & Khan, R. (2020). Non-invasive Drug Delivery Technology: Development and Current Status of Transdermal Drug Delivery Devices, Techniques and Biomedical Applications. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, 65. <https://doi.org/10.1515/bmt-2019-0019>
- Al Hanbali, O. A., Khan, H. M. S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S., & Hameed, A. (2019). Transdermal Patches: Design and Current Approaches to Painless

- Drug Delivery. *Acta Pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 69(2), 197-215.
<https://doi.org/10.2478/acph-2019-0016>
- Arsic, I., Zugic, A., Tadic, V., Tasic, M., Misic, D., Primorac, M., & Runjaić-Antić, D. (2012). Estimation of Dermatological Application of Creams with St. John's Wort Oil Extracts. *Molecules*, 17, 275-294.
<https://doi.org/10.3390/molecules17010275>
- Ashour, M., Ayoub, N., Singab, A. N., & Al-Azizi, M. (2013). Simmondsia Chinensis (Jojoba): A Comprehensive Pharmacognostic Study. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2.
- Aziz, Z. A., Davey, M. R., Power, J. B., Anthony, P., Smith, R. M., & Lowe, K. C. (2007). Production of Asiaticoside and Madecassoside in Centella asiatica In Vitro and In Vivo. *Biologia Plantarum*, 51(1), 34-42.
<https://doi.org/10.1007/s10535-007-0008-x>
- Belibi, S. E., Stechschulte, D., & Olson, N. (2009). The Use of Shea Butter as an Emollient for Eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(2), S41. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.1100>
- Berasategi, I., Barriuso, B., Ansorena, D., & Astiasarán, I. (2012). Stability of Avocado Oil During Heating: Comparative Study to Olive Oil. *Food Chemistry*, 132(1), 439-446.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.018>
- Bilia, A. R., Gallori, S., & Vincieri, F. F. (2002). St. John's Wort and Depression: Efficacy, Safety and Tolerability an Update. *Life Sciences*, 70(26), 3077-3096. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01566-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01566-7)
- Blandon Navarro, S., & Rodrigues, C. (2016). Macadamia Oil Extraction Methods and Uses for the Defatted Meal by Product. *Trends in Food Science & Technology*, 54. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.04.001>
- Blume, G., Cevc, G., Crommelin, M. D., Bakker-Woudenberg, I. A., Kluft, C., & Storm, G. (1993). Specific Targeting with Poly(ethylene glycol)-modified Liposomes: Coupling of Homing Devices to the Ends of the Polymeric Chains Combines Effective Target Binding With Long Circulation Times.

- Biochimica Et Biophysica Acta*, 1149(1), 180-184.
[https://doi.org/10.1016/0005-2736\(93\)90039-3](https://doi.org/10.1016/0005-2736(93)90039-3)
- Bourhim, T. (2018). *Activation of MITF by Argan Oil Leads to the Inhibition of the Tyrosinase and Dopachrome Tautomerase Expressions in B16 Murine Melanoma Cells*.
- Bouwstra, J. A., & Honeywell-Nguyen, P. L. (2002). Skin Structure and Mode of Action of Vesicles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54 Suppl 1, S41-55.
[https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00114-x](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00114-x)
- Braun-Falco, O., & Korting, H. C. (1986). Normal pH value of Human Skin. *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*, 37(3), 126-129.
- Brunton, L. L., Knollmann, B. C., & Hilal-Dandan, R. (Ed.). (2018). *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics* (Thirteenth edition). McGraw Hill Medical.
- Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017). Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*, 9(2), 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>
- Bylka, W., Znajdek-Awizen, P., Studzinska-Sroka, E., Danczak-Pazdrowska, A., & Brzezińska, M. (2014). Centella Asiatica in Dermatology. *Phytotherapy Research: PTR*, 28(8), 1117-1124. <https://doi.org/10.1002/ptr.5110>
- Carvajal-Zarrabal, O., Nolasco-Hipolito, C., Aguilar-Uscanga, M. G., Melo-Santiesteban, G., Hayward-Jones, P. M., & Barradas-Dermitz, D. M. (2014). Avocado Oil Supplementation Modifies Cardiovascular Risk Profile Markers in a Rat Model of Sucrose-Induced Metabolic Changes. *Disease Markers*, 2014, 386425. <https://doi.org/10.1155/2014/386425>
- Cevc, G., & Blume, G. (2003). Biological Activity and Characteristics of Triamcinolone-acetonide Formulated With the Self-regulating Drug Carriers, Transfersomes. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1614(2), 156-164.
[https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(03\)00172-x](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(03)00172-x)
- Cevc, G., & Vierl, U. (2010). Nanotechnology and the Transdermal Route: A state of the Art Review and Critical Appraisal. *Journal of Controlled Release*:

- Official Journal of the Controlled Release Society*, 141(3), 277-299.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.10.016>
- Chew, Y.-L. (2019). The Beneficial Properties of Virgin Coconut Oil in Management of Atopic Dermatitis. *Pharmacognosy Reviews*, 13(25), 24.
https://doi.org/10.4103/phrev.phrev_29_18
- Cizinauskas, V., Elie, N., Brunelle, A., & Briedis, V. (2017). Skin Penetration Enhancement by Natural Oils for Dihydroquercetin Delivery. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(9), 1536.
<https://doi.org/10.3390/molecules22091536>
- Çirak, C., & Kurt, D. (2014). *Önemli Tıbbi Bitkiler Olarak Hypericum Türleri*.
- Dalo, F., Yener, F. G., Altuntaş, E., & Döşler, S. (2022). *A Cosmetic Nanoemulsion Against Seborrheic Dermatitis: Development, Characterization and Effectiveness*.
- Darmstadt, G., Mao-Qiang, M., Chi, E., Saha, S., Ziboh, V., Black, R., Santosham, M., & Elias, P. (2002). Impact of topical oils on the skin barrier: Possible implications for neonatal health in developing countries. *Acta Paediatrica*, 91(5), 546-554. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb03275.x>
- Elias, P. M. (2005). Stratum Corneum Defensive Functions: An Integrated View. *The Journal of Investigative Dermatology*, 125(2), 183-200.
<https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23668.x>
- Esuoso, K., Lutz, H., Bayer, E., & Kutubuddin, M. (2000). Unsaponifiable Lipid Constituents of Some Underutilized Tropical Seed Oils. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48, 231-234.
<https://doi.org/10.1021/jf9908493>
- Evangelista, M. T. P., Abad-Casintahan, F., & Lopez-Villafuerte, L. (2014). The Effect of Topical Virgin Coconut Oil on SCORAD Index, Transepidermal Water Loss, and Skin Capacitance in Mild to Moderate Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-blind, Clinical Trial. *International Journal of Dermatology*, 53(1), 100-108. <https://doi.org/10.1111/ijd.12339>
- Farahmand, S., & Maibach, H. I. (2009). Transdermal Drug Pharmacokinetics In Man: Interindividual Variability and Partial Prediction. *International*

- Journal of Pharmaceutics*, 367(1-2), 1-15.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.11.020>
- Fathi, S., & Oyelere, A. K. (2016). Liposomal Drug Delivery Systems for Targeted Cancer Therapy: Is Active Targeting the Best Choice? *Future Medicinal Chemistry*, 8(17), 2091-2112. <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0135>
- Fuhrman, L. C. (2006). Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Edition. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 70(3), 71.
- Gad, H. A., Roberts, A., Hamzi, S. H., Gad, H. A., Touiss, I., Altyar, A. E., Kensara, O. A., & Ashour, M. L. (2021). Jojoba Oil: An Updated Comprehensive Review on Chemistry, Pharmaceutical Uses, and Toxicity. *Polymers*, 13(11), 1711. <https://doi.org/10.3390/polym13111711>
- Geerligs, M. (Marion). (2010). *Skin layer mechanics*. <https://doi.org/10.6100/IR657803>
- Geinoz, S., Guy, R. H., Testa, B., & Carrupt, P.-A. (2004). Quantitative Structure Permeation Relationships (QSPeRs) to Predict Skin Permeation: A Critical Evaluation. *Pharmaceutical Research*, 21(1), 83-92. <https://doi.org/10.1023/b:pham.0000012155.27488.2b>
- Genç, E., Yildirim-VardiN, A., & Yorulmaz, A. (2021). *Avokado Yağının Karakteristik Özellikleri ve Üretim Teknolojisi*.
- Ghasemiyeh, P., & Mohammadi-Samani, S. (2020). Potential of Nanoparticles as Permeation Enhancers and Targeted Delivery Options for Skin: Advantages and Disadvantages. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 3271-3289. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S264648>
- Godin, B., & Touitou, E. (2003). Ethosomes: New Prospects in Transdermal Delivery. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 20(1), 63-102. <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v20.i1.20>
- Goik, U., Goik, T., & Załęska, I. (2019). The Properties and Application of Argan Oil in Cosmetology. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 121(4), 1800313. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201800313>

- Habashy, R. R., Abdel-Naim, A. B., Khalifa, A. E., & Al-Azizi, M. M. (2005). Anti-inflammatory Effects of Jojoba Liquid Wax in Experimental Models. *Pharmacological Research*, 51(2), 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.04.011>
- Hanum, T. I., Laila, L., Sumaiyah, S., & Syahrina, E. (2019). Macadamia Nuts Oil in Nanocream and Conventional Cream as Skin Anti-Aging: A Comparative Study. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(22), 3917-3920. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.533>
- Holanda Pinto, S. A., Pinto, L. M. S., Cunha, G. M. A., Chaves, M. H., Santos, F. A., & Rao, V. S. (2008). Anti-inflammatory Effect of Alpha, beta-Amyrin, a Pentacyclic Triterpene From Protium Heptaphyllum in Rat Model of Acute Periodontitis. *Inflammopharmacology*, 16(1), 48-52. <https://doi.org/10.1007/s10787-007-1609-x>
- Illam, S. P., Narayanankutty, A., & Raghavamenon, A. C. (2017). Polyphenols of Virgin Coconut Oil Prevent Pro-oxidant Mediated Cell Death. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 27(6), 442-450. <https://doi.org/10.1080/15376516.2017.1320458>
- Javaid, T., Mahmood, S., Saeed, W., & Alam, M. (2019). A Critical Review on Varieties and Benefits of Almond (*Prunus dulcis*). *Acta Scientifci Nutritional Health*, 3, 70-72. <https://doi.org/10.31080/ASNH.2019.03.0489>
- Jhawar, V., Saini, V., Kamboj, S., & Maggon, N. (2013). *Transdermal Drug Delivery Systems: Approaches and Advancements in Drug Absorption through Skin*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Transdermal-Drug-Delivery-Systems%3A-Approaches-and-Jhawar-Saini/e9fbbbc3d365268e715b3d3db118afcd7608a512>
- Jia, G., & Lu, X. (2008). Enrichment and Purification of Madecassoside and Asiaticoside from Centella Asiatica Extracts With Macroporous Resins. *Journal of Chromatography A*, 1193(1), 136-141. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.04.024>
- Kajiser, A., Dutta, P., & Savage, G. (2000). Oxidative Stability and Lipid Composition of Macadamia Nuts Grown in New Zealand. *Food Chemistry*, 71(1), 67-70. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00132-1](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00132-1)

- Kamkaen, N., Ruangrungsi, N., Patalung, N., & Watthanachaiyingcharoen, R. (2015). *Physiological and Psychological Effects of Lemongrass and Sweet Almond Massage Oil*. 29.
- Kapoor, A., Mishra, S. K., Verma, D. K., & Pandey, P. (2018). Chemical Penetration Enhancer for Transdermal Drug Delivery Systems. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(5-s), Article 5-s. <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i5-s.1952>
- Kim, B., Cho, H.-E., Moon, S., Ahn, H.-J., Bae, S., Cho, H.-D., & An, S. (2020). Transdermal Delivery Systems in Cosmetics. *Biomedical Dermatology*, 4. <https://doi.org/10.1186/s41702-020-0058-7>
- Kleesz, P., Darlenski, R., & Fluhr, J. W. (2012). Full-body Skin Mapping for Six Biophysical Parameters: Baseline Values at 16 Anatomical Sites in 125 Human Subjects. *Skin Pharmacology and Physiology*, 25(1), 25-33. <https://doi.org/10.1159/000330721>
- Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (t.y.). Anatomy and Physiology of the Skin. *Skin Cancer*.
- Komane, B. M., Vermaak, I., Kamatou, G. P. P., Summers, B., & Viljoen, A. M. (2017). Beauty in Baobab: A Pilot Study of the Safety and Efficacy of Adansonia Digitata Seed Oil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.07.001>
- Komane, B., Vermaak, I., Summers, B., & Viljoen, A. (2015). Safety and efficacy of Sclerocarya birrea (A.Rich.) Hochst (Marula) oil: A Clinical Perspective. *Journal of Ethnopharmacology*, 176, 327-335. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.037>
- Koruga, Đ., Bandić, J., Janjić, G., Lalovic, C., Muncan, J., & Dobrosavljevic Vukojevic, D. (2012). Epidermal Layers Characterisation by Opto-Magnetic Spectroscopy Based on Digital Image of Skin. *Acta Physica Polonica A*, 121(3), 606-610. <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.121.606>
- Kosmetyków, E. S. (technologia. (2019). *Cosmetic Emulsions*. Wydawnictwo PK.

- Kreilgaard, M. (2002). Influence of Microemulsions on Cutaneous Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54 Suppl 1, S77-98. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00116-3](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00116-3)
- Kurmi, B. D., Tekchandani, P., Paliwal, R., & Paliwal, S. R. (2017). Transdermal Drug Delivery: Opportunities and Challenges for Controlled Delivery of Therapeutic Agents Using Nanocarriers. *Current Drug Metabolism*, 18(5), 481-495. <https://doi.org/10.2174/1389200218666170222150555>
- Lai-Cheong, J. E., & McGrath, J. A. (2009). Structure and Function of Skin, Hair and Nails. *Medicine*, 37(5), 223-226. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.03.002>
- Lane, M. E. (2013). Skin Penetration Enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 447(1-2), 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.040>
- Laouini, A., Jaafar-Maalej, C., Blouza, I., Sfar, S., Charcosset, C., & Fessi, H. (2012). Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art. *Journal of Colloid Science and Biotechnology*, 1, 147-168. <https://doi.org/10.1166/jcsb.2012.1020>
- Loden, M., & Andersson, A.-C. (1996). Effect of Topically Applied Lipids on Surfactant-irritated Skin. *British Journal of Dermatology*, 134(2), 215-220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1996.tb07604.x>
- Lu, G. W., & Gao, P. (2010). Emulsions and Microemulsions for Topical and Transdermal Drug Delivery. İçinde V. S. Kulkarni (Ed.), *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems* (ss. 59-94). William Andrew Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-8155-2025-2.10003-4>
- Lu, T., & ten Hagen, T. (2020). A Novel Kinetic Model to Describe the Ultra-Fast Triggered Release of Thermosensitive Liposomal Drug Delivery Systems. *Journal of Controlled Release*, 324. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.047>
- Manca, M. L., Matricardi, P., Cencetti, C., Peris, J. E., Melis, V., Carbone, C., Escribano, E., Zaru, M., Fadda, A. M., & Manconi, M. (2016). Combination of Argan Oil and Phospholipids for the Development of an Effective

- Liposome-like Formulation Able to Improve Skin Hydration and Allantoin Dermal Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 505(1-2), 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.008>
- Mank, V., & Polonska, T. (2016). Use of Natural Oils As Bioactive Ingredients of Cosmetic Products. *Ukrainian Food Journal*, 5(2), 281-289. <https://doi.org/10.24263/2304-974X-2016-5-2-7>
- Marwah, H., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2016). Permeation Enhancer Strategies in Transdermal Drug Delivery. *Drug Delivery*, 23(2), 564-578. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.935532>
- Mathur, V., Satrawala, Y., & Rajput, M. S. (2010). Physical and Chemical Penetration Enhancers in Transdermal Drug Delivery System. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 4(3), Article 3. <https://doi.org/10.22377/ajp.v4i3.143>
- McClements, D. J., & Rao, J. (2011). Food-grade Nanoemulsions: Formulation, Fabrication, Properties, Performance, Biological Fate, and Potential Toxicity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(4), 285-330. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.559558>
- Mezei, M., & Gulasekharam, V. (1980). Liposomes-a Selective Drug Delivery System for the Topical Route of Administration. Lotion Dosage Form. *Life Sciences*, 26(18), 1473-1477. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(80\)90268-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(80)90268-4)
- Mokrzycki, W., & Tatol, M. (2011). Color difference Delta E - A survey. *Machine Graphics and Vision*, 20, 383-411.
- Morrow, D. I. J., McCarron, P. A., Woolfson, A. D., & Donnelly, R. F. (t.y.). Innovative Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery. *Topical and Transdermal Drug Delivery*.
- Müller, R. H., Radtke, M., & Wissing, S. A. (2002). Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) in Cosmetic and Dermatological Preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, S131-S155. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00118-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00118-7)

- Nahm, H. S. (2011). *QUALITY CHARACTERISTICS OF WEST AFRICAN SHEA BUTTER (VITELLARIA PARADOXA) AND APPROACHES TO EXTEND SHELF-LIFE*.
- Naveed, A., Ahmad, M., & SATTAR, M. (2006). *EVALUATION of Basic Properties of Macadamia Nut Oil*.
- Nawaz, A., Jan, S., Rahim Khan, N., Hussain, A., & Khan, G. M. (2013). Formulation and In Vitro Evaluation of Clotrimazole Gel Containing Almond Oil and Tween 80 As Penetration Enhancer for Topical Application. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 26, 617-622.
- Nevin, K. G., & Rajamohan, T. (2006). Virgin Coconut Oil Supplemented Diet Increases the Antioxidant Status in Rats. *Food Chemistry*, 99(2), 260-266. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.06.056>
- Nevin, K. G., & Rajamohan, T. (2010). Effect of Topical Application of Virgin Coconut Oil on Skin Components and Antioxidant Status During Dermal Wound Healing in Young Rats. *Skin Pharmacology and Physiology*, 23(6), 290-297. <https://doi.org/10.1159/000313516>
- Noble, G. T., Stefanick, J. F., Ashley, J. D., Kiziltepe, T., & Bilgicer, B. (2014). Ligand-targeted Liposome Design: Challenges and Fundamental Considerations. *Trends in Biotechnology*, 32(1), 32-45. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.09.007>
- Pellati, F., Benvenuti, S., & Melegari, M. (2005). Chromatographic Performance of a New Polar Poly(ethylene glycol) Bonded Phase for the Phytochemical Analysis of Hypericum Perforatum L. *Journal of chromatography. A*, 1088, 205-217. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.12.075>
- Peyre, J. (2021). *La prise en charge à l'officine des cicatrices linéaires post-chirurgicales*.
- Prochazkova, M., Chavez, M. G., Prochazka, J., Felfy, H., Mushegyan, V., & Klein, O. D. (2015). Embryonic Versus Adult Stem Cells. İçinde *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences* (ss. 249-262). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397157-9.00020-5>

- Pugh, W. J., Degim, I. T., & Hadgraft, J. (2000). Epidermal Permeability-penetrant Structure Relationships: 4, QSAR of Permeant Diffusion Across Human Stratum Corneum in Terms of Molecular Weight, H-bonding and Electronic charge. *International Journal of Pharmaceutics*, 197(1-2), 203-211. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(00\)00326-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(00)00326-4)
- Rai, P., Poudyl, A. P., & Das, S. (2019). Pharmaceutical Creams and their use in wound healing: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(3-s), Article 3-s. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3-s.3042>
- Rousselle, P., Gentilhomme, E., & Neveux, Y. (2016). Epidermal Physiology. İçinde P. Humbert, H. Maibach, F. Fanian, & P. Agache (Ed.), *Agache's Measuring the Skin* (ss. 1-9). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26594-0_36-1
- Ruby, P. K., Pathak, S. M., & Aggarwal, D. (2014). Critical Attributes of Transdermal Drug Delivery System (TDDS)-a generic product development review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(11), 1421-1428. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.879720>
- Schmitt, T., & Neubert, R. H. H. (2018). State of the Art in Stratum Corneum Research: The Biophysical Properties of Ceramides. *Chemistry and Physics of Lipids*, 216, 91-103. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2018.09.017>
- Seema, C., & Preeti, K. (2014). *Emulgel: A Boon for Dermatological Diseases*. 4, 1-9.
- Seppic. (2017). *Madecassoside*.
- Shahiwala, A., & Misra, A. (2002). Studies in Topical Application of Niosomally Entrapped Nimesulide. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques*, 5(3), 220-225.
- Sheth, N. S., & Mistry, R. B. (2011). Formulation and evaluation of transdermal patches and to study permeation enhancement effect of eugenol. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, :(Issue), 96-101.
- Shilling, M., Matt, L., Rubin, E., Visitacion, M. P., Haller, N. A., Grey, S. F., & Woolverton, C. J. (2013). Antimicrobial Effects of Virgin Coconut Oil and

- Its Medium-chain Fatty Acids on Clostridium Difficile. *Journal of Medicinal Food*, 16(12), 1079-1085. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0303>
- Singh, I., & Morris, A. P. (2011). Performance of Tansdermal Therapeutic Systems: Effects of Biological Factors. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1(1), 4-9. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.76721>
- Srinivas, M., & Uddin, M. M. (2021). *AN OVERALL REVIEW OF THE TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM*. 6(12).
- Stuessy, T. F. (2009). *Plant Taxonomy: The Systematic Evaluation of Comparative Data*. Columbia University Press.
- Stücker, M., Memmel, U., Hoffmann, M., Hartung, J., & Altmeyer, P. (2001). Vitamin B12 Cream Containing Avocado Oil in the Therapy of Plaque Psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 203, 141-147. <https://doi.org/10.1159/000051729>
- Sumaiyah, & M. Leisyah, B. (2019). THE Effect of Antioxidant of Grapeseed Oil As Skin Anti-aging in Nanoemulsion and Emulsions Preparations. *Rasayan Journal of Chemistry*, 12(03), 1185-1194. <https://doi.org/10.31788/RJC.2019.1235337>
- Tadros, T. F. (2013). Emulsion Formation, Stability, and Rheology. İçinde T. F. Tadros (Ed.), *Emulsion Formation and Stability* (1. bs, ss. 1-75). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9783527647941.ch1>
- Tapfumaneyi, P., Imran, M., Mohammed, Y., & Roberts, M. S. (2022). Recent Advances and Future Prospective of Topical and Transdermal Delivery Systems. *Frontiers in Drug Delivery*, 2, 957732. <https://doi.org/10.3389/fddev.2022.957732>
- Thomas, A. (2000). *Fats and Fatty Oils*. https://doi.org/10.1002/14356007.a10_173
- Touitou, E., Dayan, N., Bergelson, L., Godin, B., & Eliaz, M. (2000). Ethosomes — novel Vesicular Carriers for Enhanced Delivery: Characterization and Skin Penetration Properties. *Journal of Controlled Release*, 65(3), 403-418. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00222-9](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00222-9)

- Tripathi, G., Mishra, S., Upadhyay, P., Purohit, S., Dubey, G. P., & Agrawal, A. (2015). *Ethnopharmacological Importance of Centella asiatica with Special Reference to Neuroprotective Activity*.
- Uchechi, O., Ogbonna, J. D. N., Attama, A. A., Uchechi, O., Ogbonna, J. D. N., & Attama, A. A. (2014). Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery. İçinde *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/58672>
- Upadhyay, G., Verma, S., Parvez, N., & Sharma, P. (2014). Recent Trends in Transdermal Drug Delivery System -A Review. *Advances in Biological Research*, 8, 131-138. <https://doi.org/10.5829/idosi.abr.2014.8.3.8446>
- Vaughn, A. R., Clark, A. K., Sivamani, R. K., & Shi, V. Y. (2018). Natural Oils for Skin-Barrier Repair: Ancient Compounds Now Backed by Modern Science. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19(1), 103-117. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0301-1>
- Verallo-Rowell, V. M., Dillague, K. M., & Syah-Tjundawan, B. S. (2008). Novel Antibacterial and Emollient Effects of Coconut and Virgin Olive Oils in Adult Atopic Dermatitis. *Dermatitis*, 19(6), 308-315. <https://doi.org/10.2310/6620.2008.08052>
- Viljoen, J. M., Cowley, A., du Preez, J., Gerber, M., & du Plessis, J. (2015). Penetration Enhancing Effects of Selected Natural oils Utilized in Topical Dosage Forms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(12), 2045-2054. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1047847>
- Wall, M. M. (2010). Functional Lipid Characteristics, Oxidative Stability, and Antioxidant Activity of Macadamia Nut. *Food Chemistry*, 121(4), 1103-1108. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.01.057>
- Washington, N., Washington, C., & Wilson, C. (2000). *Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption*. CRC Press.
- Widgerow, A. D., Chait, L. A., Stals, R., & Stals, P. J. (2000). New Innovations in Scar Management. *Aesthetic Plastic Surgery*, 24(3), 227-234. <https://doi.org/10.1007/s002660010038>

- Wilbur, R. L. (2017). *The Difference Between Topical and Transdermal Medications*. <https://www.semanticscholar.org/paper/The-Difference-Between-Topical-and-Transdermal-Wilbur/2cae4410837d699e07f715a9283765aa8899ca4e>
- Wilhelm, K.-P., Elsner, P., Berardesca, E., & Maibach, H. (2006). Bioengineering of the skin: Skin imaging & analysis. İçinde *Bioengineering of the Skin: Skin Imaging and Analysis* (s. 514).
- Williams, A. C., & Barry, B. W. (2004). Penetration Enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), 603-618. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.025>
- Wisniak, J. (1987). *The Chemistry and Technology of Jojoba Oil*. The American Oil Chemists Society.
- Wissing, S. A., & Müller, R. H. (2003). The Influence of Solid Lipid Nanoparticles on Skin Hydration and Viscoelasticity-In Vivo Study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 56(1), 67-72. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(03\)00040-7](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(03)00040-7)
- Woolf, A., Wong, M., Eyres, L., McGhie, T., Lund, C., Olsson, S., Wang, Y., Bulley, C., Wang, M., Friel, E., & Requejo-Jackman, C. (2009). Avocado Oil. İçinde *Gourmet and Health-Promoting Specialty Oils* (ss. 73-125). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-893997-97-4.50008-5>
- Wölflle, U., Seelinger, G., & Schempp, C. (2013). Topical Application of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Medica*, 80(02/03), 109-120. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351019>
- Yurdakul, A., & Atav, R. (2007). Structures and Classification of Liposomes. *Textile and Apparel*, 17(4), Article 4.

A

BULGULAR

Formül No	Analizler	Stabilite Başlangıcı	Stabilite Sonu				
			D65	TL84	Etüv	Buzdolabı	Oda Koşulları
F0	Viskozite	18000	18200	18220	18280	18199	18180
	pH	6,01	6,02	6,02	6,05	6,03	6,01
	Yoğunluk	1,01	1,02	1,02	1,03	1,01	1,02
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz

Formül No	Analizler	Stabilite Başlangıcı	Stabilite Sonu				
			D65	TL84	Etüv	Buzdolabı	Oda Koşulları
F1	Viskozite	24800	24950	24990	24820	24850	24920
	pH	6,03	6,02	6,02	6,01	6,05	6,03
	Yoğunluk	1,06	1,06	1,03	1,04	1,06	1,05
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz
F2	Viskozite	12800	13100	12990	12890	13120	12920
	pH	6,01	6,05	6,03	6,02	6,02	6,03
	Yoğunluk	1,02	1,03	1,03	1,04	1,02	1,01
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz

Formül No	Analizler	Stabilite Başlangıcı	Stabilite Sonu				
			D65	TL84	Etüv	Buzdolabı	Oda Koşulları
F3	Viskozite	38243	38299	38343	38199	38253	38285
	pH	6,04	6,03	6,01	6,01	6,02	6,03
	Yoğunluk	1,04	1,03	1,02	1,04	1,05	1,02
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz
F4	Viskozite	9200	9280	9299	9312	9401	9301
	pH	6,02	6,03	6,02	6,01	6,04	6,02
	Yoğunluk	1,04	1,04	1,04	1,01	1,07	1,03
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz

Formül No	Analizler	Stabilite Başlangıcı	Stabilite Sonu				
			D65	TL84	Etüv	Buzdolabı	Oda Koşulları
F6	Viskozite	48800	48782	48705	48699	48881	48806
	pH	6,02	6,02	6,03	6,01	6,03	6,03
	Yoğunluk	1,03	1,01	1,01	1,02	1,03	1,03
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz
F7	Viskozite	8965	8942	8961	8989	8999	8971
	pH	6,01	6,01	6,03	6,02	6,05	6,03
	Yoğunluk	1,01	1,05	1,02	1,03	1,04	1,01
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz

Formül No	Analizler	Stabilite Başlangıcı	Stabilite Sonu				
			D65	TL84	Etüv	Buzdolabı	Oda Koşulları
F10	Viskozite	27200	27800	27662	27256	27320	27328
	pH	6,04	6,02	6,01	6,01	6,05	6,05
	Yoğunluk	1,01	1,01	1,01	1,02	1,05	1,04
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz	Beyaz
F11	Viskozite	24800	24778	24851	24750	24899	24850
	pH	6,01	6,02	6,02	6,00	6,05	6,01
	Yoğunluk	1,02	1,03	1,05	1,05	1,02	1,04
	Görünüm	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
	Tortulaşma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Ayrışma	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Renk	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

Uysal, G., Akyol E. (2023). The Effect Of Marula Oil On The Release Of Madecassoside. *2nd International Karatekin Science and Technology Conference*, Çankırı.

