

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÖPEKLERDE ATOPİK DERMATİTTE KULLANILACAK
AROMATERAPÖTİK ÜRÜN FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYLİN UYSAL

Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Anabilim Dalı

Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat KARTAL

HAZİRAN-2024

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KÖPEKLERDE ATOPİK DERMATİTTE KULLANILACAK
AROMATERAPÖTİK ÜRÜN FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aylin UYSAL
225313002

Farmakognozi ve Doğal ürünler Kimyası Anabilim Dalı

Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat KARTAL

HAZİRAN-2024

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 225313002 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Aylin UYSAL, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “KÖPEKLERDE ATOPİK DERMATİTTE KULLANILACAK AROMATERAPÖTİK ÜRÜN FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Murat KARTAL**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Tuba KUŞMAN SAYĞI
Hamidiye Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Teslim Tarihi : 28 Ağustos 2024
Savunma Tarihi : 28 Haziran 2024

Patili canlara,



ÖNSÖZ

Yüksek lisans sürecim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile desteğini eksik etmeyen ve bilimsel bakış açısıyla vizyonumu genişleten değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Murat KARTAL'a teşekkür ederim.

Yardım ve desteklerinden dolayı tecrübelerinden faydalandığım Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Anabilim Dalı başkanı saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU'ya teşekkür ederim.

Desteği ile yanımda olan, tecrübelerini örnek aldığım Laber Kimya Ar-Ge San. Tic. Genel Müdürü sayın Levent KAHRIMAN'a teşekkür ederim.

Yoğun çalışma temposu içinde değerli zamanını ayıran, sabır ve tüm iyi niyeti ile deneyimlerini paylaşan, yüksek lisans eğitim sürecim boyunca büyük katkıları olan Arş.Gör. Ebrar İNAL'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan Hüseyin YAMAÇ'a teşekkür ederim.

Araştırmalarım konusunda bana yol gösteren yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Gürkan SEMİZ'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Anabilim Dalı'nda çalışan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Manevi desteklerinden dolayı sevgili arkadaşım Ayşe Şahin'e teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana güvenen ve destekleyen, hep yanımda olduklarını hissettiren aileme tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Haziran 2024

Aylin UYSAL
(Kimyager)

BEYAN

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

Aylin UYSAL

İmza

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
SEMBOLLER	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Derinin Yapısı ve Genel Özellikleri.....	5
2.1.1 Epidermis	7
2.1.2 Dermis	8
2.1.3 Hipodermis	9
2.2 Deri Uzantıları.....	9
2.3 Deri Yapısındaki Tür Farklılıkları	9
2.4 Moleküllerin Deri Yoluyla Nüfuz Etmesi.....	11
3. KÖPEKLERDE ATOPIK DERMATİT HAKKINDA GENEL BİLGİLER.13	
3.1 Köpeklerde Atopik Dermatit Patogenezi	16
3.2 Köpeklerde Atopik Dermatit Hastalığında Derinin Durumu	18
3.3 Köpeklerde Atopik Dermatit Tanı ve Teşhisi	19
3.3.1 Atopik dermatit tanı koyma aşamaları	20
3.4 Köpeklerde Atopik Dermatit Hastalığı Tedavisi.....	27
3.4.1 Topikal tedavi.....	27
3.4.1.1 Topikal tedavinin avantajları ve dezavantajları	28
3.4.1.2 Topikal ajanların yaygın formülasyonları	29
4.ŞAMPUANLAR	33
4.1 Şampuanların İçeriği ve Kullanılan Maddeler	34
4.1.1 Yüzey aktif maddeler	34
4.1.1.1 Anyonik yüzey aktif maddeler	35
4.1.1.2 Katyonik yüzey aktif maddeler	36
4.1.1.3 Amfoterik yüzey aktif maddeler	37
4.1.1.4 Noniyonik yüzey aktif maddeler	38
4.1.2 Kuvam arttırıcı maddeler	38
4.1.3 Şartlandırıcı maddeler	39
4.1.4 Köpük ajanları	40
4.1.5 Ayırıcı ajanlar.....	40

4.1.6 pH ayarlayıcı	40
4.1.7 Koruyucular.....	40
4.1.8 Özel ekler	41
4.1.8.1 <i>Equisetum arvense</i> L.....	42
4.1.8.2 <i>Laurus nobilis</i> L.	45
4.1.8.3 <i>Betula pendula</i> Roth.....	47
4.1.8.4 <i>Matricaria chamomilla</i> var. <i>recutita</i> (L.)Fiori	49
4.1.8.5 <i>Urtica dioica</i> L.....	52
4.1.8.6 <i>Camellia sinensis</i> (L.)Kuntze.....	55
4.1.8.7 <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.....	58
4.1.8.8 <i>Melaleuca alterniafolia</i> (Maiden&Betche)Cheel	64
4.1.8.9 <i>Azadirachta indica</i> A.Juss.....	66
4.2 Şampuanın Etkinliği.....	69
4.3 Şampuan Çeşitleri	69
4.3.1 Temizleyici ve nemlendirici şampuanlar	69
4.3.2 Antiseptik şampuanlar.....	70
4.3.3 Antibakteriyel şampuanlar	70
4.3.4 Antipruritik şampuanlar	70
4.4 Köpek Piyodermasında Şampuan Tedavisi.....	71
4.5.Köpeklerde Şampuan Uygulaması.....	72
5.GEREÇ ve YÖNTEM.....	73
5.1 Kimyasal ve Bitkisel Materyaller	73
5.2 Kullanılan Cihazlar	73
5.3 Şampuan Formülasyonunun Hazırlanması	74
5.4 Formülasyon Üzerinde Yürütülen Çalışmalar	75
5.4.1 Karakterizasyon çalışmaları.....	75
5.4.1.1 Organoleptik incelemeler.....	75
5.4.1.2 pH ölçümleri.....	76
5.4.1.3 Reolojik ölçümler.....	76
5.4.2 Kalite kontrol çalışmaları.....	76
5.4.2.1 Mikrobiyolojik testler.....	76
5.4.2.2 Koruyucu etkinlik testleri.....	77
5.4.2.3 Stabilite testleri.....	78
6. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	79
6.1 Formülasyon Üzerinde Yürütülen Çalışmaların Sonuçları	79
6.1.1 Karakterizasyon çalışmaları.....	79
6.1.1.1 Organoleptik incelemeler	79
6.1.1.2 pH ölçümleri.....	81
6.1.1.3 Reolojik ölçümler.....	82
6.1.2 Kalite kontrol çalışmaları.....	83
6.1.2.1 Mikrobiyolojik testler.....	83
6.1.2.2 Koruyucu etkinlik testleri.....	86
6.1.2.3 Stabilite testleri.....	88
7. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	89
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ.....	104

KISALTMALAR

AD	: Atopik dermatit
APC	:Antijen sunan hücre
COX	: Siklooksijenaz
DEA	: Dietanolamin
EC	: Epikateşin
ECG	: Epikateşin gallat
EGC	: Epigallokateşin
ECGC	: Epigallokateşin gallat
FAO	:Gıda ve Tarım Örgütü
FRS	:Kedi solunum sendromu
HLB	:Hidrofil lipofil dengesi
ICADA	: Uluslararası Alerjik Hayvanlar Komitesi
INCI	:Uluslararası kozmetik içerik maddeleri
IgE	: İmmunoglobulin E
KAD	: Köpeklerde atopik dermatit
ND	:New castle virüsü
NF-kappa-B	: Nükleer faktör-Kb
POE	: Polioksietilen
PEG	: Perkütan endoskopik gastrotomi
PEG	: Sodyum lauril eter sülfat
SC	: Stratum corneum
SCC	:Skuamöz hücreli karsinom
SLES	: Sodyum lauril eter sülfat
TEWL	:Transepidermal su kaybı
USDA	:Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
5-LOX	: 5-lipoksijenaz

SEMBOLLER

cm²	: Santimetrekare
dak	: Dakika
g	: Gram
IL	: İnterlökin
INF-γ	: İnterferon gama
RPM	: Dakikadaki Devir Sayısı
°C	: Sıcaklık
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
μg	: Mikrogram
μm	: Mikrometre
mL	: Mililitre
UV	: Ultraviyole

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Hayvanlarda derinin fizikokimyasal özellikleri.....	10
Tablo 2.2: Topikal olarak uygulanan maddelerin transdermal penetrasyonundaki tür farklılıkları	10
Tablo 2.3: Deriden geçişi etkileyen faktörler	12
Tablo 3.1: Köpeklerde atopik dermatitte lezyon dağılımında ırk varyasyon örnekleri	15
Tablo 3.2: Köpeklerde atopik dermatitte klinik lezyonlarında ırk varyasyon örnekleri	15
Tablo 3.3: Köpek atopik dermatitinde T hücreleri ve sitokinler üzerine bulgular	17
Tablo 3.4: Favrot kriterleri	20
Tablo 3.5: Köpeklerde kaşıntılı deri hastalıklarında önemli ayırıcı tanılar	21
Tablo 3.6: Köpeklerde kaşıntılı deri hastalıklarının dermatolojik özellikleri	23
Tablo 3.7: Köpek piyodermasında yaygın olarak kullanılan topikal antibakteriyel tedavi formülasyonlarının artı ve eksileri	32
Tablo 4.1: Şampuan formülasyonlarında kullanılan bileşenler	34
Tablo 4.2: Şampuan yüzey aktif madde kategorileri.....	35
Tablo 4.3: Anyonik temizleyicilerin kimyasal içerikleri.....	36
Tablo 4.4: Katyonik yüzey aktif maddeler	37
Tablo 4.5: <i>Equisetum arvense</i> hayvan türlerine etkisi	45
Tablo 5.1: Formülasyonda kullanılan kimyasal ve bitkisel materyaller ile tedarikçileri	73
Tablo 5.2: Formülasyonda kullanılan cihazlar ve tedarikçileri	74
Tablo 5.3: Şampuan formülasyon içeriği	74
Tablo 5.4: Kozmetik ürünlerdeki mikrobiyolojik limit değerleri.....	77
Tablo 6.1: Şampuanın organoleptik incelemelerinin değerlendirilmesi	80
Tablo 6.2: Formülasyonun pH ölçümlerinin değerlendirilmesi	81
Tablo 6.3: Formülasyonun reolojik ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	82
Tablo 6.4: Formülasyonun mikrobiyoloji sonuçlarının değerlendirilmesi.....	84
Tablo 6.5: Formülasyonun koruyucu etkinlik test sonuçlarının değerlendirilmesi...	86
Tablo 6.6: Formülasyon stabilite test sonuçlarının değerlendirilmesi.....	88

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Derinin yapısı ve tabakaları.....	7
Şekil 2.2: Deriden geçiş yolları	11
Şekil 3.1: Köpeklerde atopik dermatit tanısı koymak için atılması gereken adımlar	21
Şekil 3.2: Şüpheli atopik dermatit vakalarının araştırılması için tanı yolu.....	26
Şekil 4.1: <i>Equisetum arvense</i> genel görünüşü	42
Şekil 4.2: <i>Equisetum arvense</i> türünün Türkiye’de yayılışı.....	43
Şekil 4.3: <i>Laurus nobilis</i> türünün genel görünüşü	46
Şekil 4.4: <i>Laurus nobilis</i> türünün Türkiye’de yayılışı.....	46
Şekil 4.5: <i>Betula pendula</i> türünün genel görünüşü.....	48
Şekil 4.6: <i>Betula pendula</i> türünün Türkiye’de yayılışı.....	48
Şekil 4.7: <i>Matricaria chamomilla</i> var. <i>recutita</i> türünün genel görünüşü	49
Şekil 4.8: <i>Matricaria chamomilla</i> var. <i>recutita</i> türünün Türkiye’de yayılışı	50
Şekil 4.9: <i>Urtica dioica</i> türünün genel görünüşü.....	53
Şekil 4.10: <i>Urtica dioica</i> türünün Türkiye’de yayılışı.....	54
Şekil 4.11: <i>Camellia sinensis</i> türünün genel görünüşü.....	56
Şekil 4.12: <i>Camellia sinensis</i> türünün Türkiye’de yayılışı.....	56
Şekil 4.13: <i>Aloe vera</i> türünün genel görünüşü.....	58
Şekil 4.14: <i>Aleo vera</i> türünün Türkiye’de yayılışı	59
Şekil 4.15: <i>Melaleuca alternifolia</i> türünün genel görünüşü	65

KÖPEKLERDE ATOPIK DERMATİTTE KULLANILACAK AROMATERAPÖTİK ÜRÜN FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

Köpekleri dünya çapında etkileyen kaşıntılı deri hastalığı olan atopik dermatit tedavi edilebilir olmadığı için ömür boyu sürecek tedavi yönetim planları geliştirilmelidir. Bu hastalığı etkili bir şekilde yönetmek için kaşıntı seviyesinin azaltması, ikincil enfeksiyonların tedavi edilmesi, yeniden enfeksiyonlara karşı kontrol sağlanması ve cilt bariyerinin iyileştirmesi gerekmektedir.

Topikal tedavi bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır ancak her zaman sistemik antibiyotiklere yardımcı bir tedavi olarak görülmüştür. Şampuan uygulaması, tedaviye destek olmak için etkilidir.

Bu çalışmada at kuyruğu (*Equisetum arvense* L.) ekstraktı, defne yaprağı (*Laurus nobilis* L.) ekstraktı, huş yaprağı (*Betula pendula* Roth) ekstraktı, papatya (*Matricaria chamomilla* var. *recutita* (L.) Fiori) ekstraktı, ısırgan otu (*Urtica dioica* L.) ekstraktı, yeşil çay (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) ekstraktı, aloe vera (*Aloe vera* L.) ekstraktı, çay ağacı (*Melaleuca alternifolia* (Maiden&Betcher) Cheel) yağı ve neem(*Azadirachta indica* A.Juss) yağı kullanılarak şampuan formülasyonu geliştirilmiştir. Şampuan köpeklerde görülen atopik dermatit için geliştirilmiş olup, temizleme etkisinin yanı sıra ile bakım içinde etkilidir. Geliştirilen şampuanın karakterizasyon ve kalite kontrol testleri yapılarak formülasyonun uygunluk düzeyi ve kararlılığı hakkında bulgular saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Köpeklerde atopik dermatit, topikal tedavi, şampuan

DEVELOPMENT OF AROMATHERAPEUTIC PRODUCT FORMULATION TO BE USED IN ATOPIC DERMATITIS IN DOGS

SUMMARY

Since atopic dermatitis, the itchy skin disease affecting dogs worldwide, is not curable, lifelong treatment management plans must be developed. To effectively manage this disease, it is necessary to reduce the level of itching, treat secondary infections, control reinfections and improve the skin barrier.

Topical treatment plays an important role in this process but has always been seen as an adjunct to systemic antibiotics. Shampoo application is effective to support treatment.

In this study, a shampoo formulation was developed using horsetail (*Equisetum arvense* L.) extract, bay (*Laurus nobilis* L.) leaf extract, birch (*Betula pendula* Roth) leaf extract, chamomile (*Matricaria chamomilla* var. *recutita* (L.) Fiori) extract, nettle (*Urtica dioica* L.) extract, green tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) extract, aloe vera (*Aloe vera* L.) extract, tea tree (*Melaleuca alternifolia* (Maiden&Betcher) Cheell) oil and neem (*Azadirachta indica* A. Juss) oil. The shampoo has been developed for atopic dermatitis in dogs and is effective in care as well as cleansing effect. Characterisation and quality control tests of the developed shampoo were carried out and findings about the suitability and stability of the formulation were determined.

Keywords: Atopic dermatitis in dogs, topical treatment, shampoo

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aromaterapi, bitkilerden elde edilen çiçekler, yapraklar, dallar ve köklerden elde edilen esansiyel yağların koku reseptörleri aracılığıyla tıbbi amaçlarla kullanılması olarak tanımlanan genel bir yöntemdir[1]. Antik Yunanca'da “bakım” anlamına gelen “therapia” ile “koku maddesi” anlamına gelen “aroma” kelimelerini birleştirerek bu ismi oluşturmuş ve kısa sürede bu tanımın kabul görmesini sağlamıştır [2].

İnsanların aromaterapiyi tercih etmelerinin genel sebepleri; sağlıklı bir yaşam sürmek, yaşam kalitesini artırmak ve uzun ömürlü olma isteği, hastalık karşısında bağışıklık sistemini desteklemek, hayattaki endişe ve kaygıdan uzaklaşarak rahatlama olarak ifade edilmektedir. Birçok insan bitkisel tedavi yöntemlerine başvururken öncelikle aromaterapiyi tercih etmektedir[3].

Dünya genelinde hayvan sahipleri evcil dostlarını aile üyeleri gibi görmekte ve onları yaşlılık dönemlerine kadar sağlıklı ve güvende tutmayı amaçlamaktadır. Bu durum, evcil dostları dirençli bakteri enfeksiyonları, viral hastalıklar veya zoonotik parazit enfestasyonları gibi olumsuz etkilerden korumayı içerir. Ayrıca günümüzde hayvanlarda metabolik hastalıklar, dermatolojik problemler, alerjiler, kas-iskelet hastalıkları, kanser veya demans gibi kronik rahatsızlıklar oldukça yaygındır. Tüm bunlar veteriner tıbbındaki ilerlemeleri insan tıbbındaki gelişmelere daha da yaklaştırarak beraberinde getirmektedir[4].

Köpekler ve kediler için hayvan bakım ürünleri grubu hızlı şekilde gelişen alanlardan biridir. Hayvanlara eşlik eden özel ürünlere ilgi sürekli artmaktadır. Kliniklerde satılan bakım ürünleri veya petshoplarda satılan ürün yelpazesinde hassas veya aşırı duyarlı cilde sahip hayvanlar için özel olarak geliştirilmiş ürünler bulunmamaktadır.

Hem köpeklerin hem de kedilerin epidermal bariyeri bir insanın epidermal bariyerinden farklıdır. Deri kalınlığının daha az olması temel bir farktır ve bunun sonucunda topikal olarak uygulanan tahriş edici ve hassaslaştırıcılara karşı daha fazla geçirgenlik gösterir. Bununla birlikte, *stratum corneum*'da bulunan lipidlerin miktarı

ve bileşiminde bulunan farklılıklar, deri yüzeyindeki pH farklılıkları hayvanlar için hazırlanan ürünlerin insan kozmetik ürünlerinden farklı bir strateji ile hazırlanması gerektiğini gösterir.

Aşırı duyarlılık genellikle atopi ile bağlantılıdır, ancak farklı alerjik durumlarda da ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu gibi durumlarda uygulanan bazı veteriner ilaçları ve tedavileri dermatoz ve çeşitli bakteriyel deri hastalıklarının gelişme riskini artırabilir. Bu durum, bu özel hayvan grubuna yönelik deri ve tüy bakım ürünlerinin çok büyük bir özenle geliştirilerek ürün bazının deriyi yumuşatması, bariyeri yenilemesi ve desteklemesi bununla birlikte hassas cilde uyumlu aktiflere dayalı antibakteriyel, antifungal aktivite göz önünde bulundurularak formüle edilmesi gerektiğini göstermektedir[5].

Bu çalışmada at kuyruğu ekstraktı, defne yaprağı ekstraktı, huş yaprağı ekstraktı, papatya ekstraktı, ısırgan otu ekstraktı, yeşil çay ekstraktı, aloe vera ekstraktı, çay ağacı yağı ve neem yağı kullanılarak şampuan formülasyonu geliştirilmiştir. Şampuan köpeklerde kullanılmak üzere geliştirilmiş olup, temizleme etkisinin yanı sıra bakım için de etkilidir. Geliştirilen şampuanın karakterizasyon çalışmaları, kalite kontrol çalışmaları ve kararlılık çalışmaları yapılarak formülasyonun uygunluğu ile kararlılığı hakkında bulgular saptanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Derinin Yapısı ve Genel Özellikleri

Deri, hayvan ile çevre arasında anatomik ve fizyolojik bir bariyer oluşturan vücudun en büyük ve en görünür organıdır. Ayrıca fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik hasarlara karşı koruma sağlayarak, duyuşal bileşenleri aracılığıyla sıcak,soğuk,ağrı, kaşıntı,dokunma ve basıncı algılar ve bundan dolayı iç organ sistemleri ile sinerjik bir uyum içerisinde olarak diğer dokularla paylaşılan patolojik süreçleri, aynı zamanda iç ortamı ve maruz kaldığı dış çevreyi yansıtır[6].

Tüy ve deri hayvanın genel sağlığını değerlendirmenin en hızlı ve görsel yoludur[7]. Genel olarak, deri kalınlığı, gövdede dorsalden ventrala doğru ve uzuvlarda proksimalden distal yönle doğru azalmaktadır. Alın, boynun dorsal kısmı, göğsün dorsal kısmı, kalça ve kuyruğun tabanı gibi bölgelerde deri en kalın durumdadır. Öte yandan, kulak kepçeleri, aksiller, inguinal ve perianal alanlar gibi bölgelerde ise en ince haldedir. Köpeklerde genel vücut derisinin ortalama kalınlığı 0,5 ila 5,0 mm arasında değişmektedir. Tüy tabakası genellikle vücudun dorsolateral bölgelerinde en kalın olup, vebtral, kulak kepçelerinin lateral yüzeyleri ve kuyruğun alt yüzeyinde en ince haldedir. Yeni doğmuş bir yavru köpeğin derisi, tüyleri ve deri altı vücut ağırlığının %24'ünü oluştururken, olgunluk döneminde bu yapılar vücut ağırlığının %12'sini oluşturur[7-9].

Köpek derisinin pH aralığı genellikle değişkenlik gösterir. Köpeklerin deri yüzeyi pH'ı üzerine yapılan bir çalışma, derinin farklı bölgelerinde ve günler arasında da değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, erkeklerin genel olarak dişilere göre daha yüksek pH değerlerine sahip olduğu ancak kısırlaştırılmış dişilerin, kısırlaştırma işlemi yapılmamış üreme yeteneği olan diş köpeklerle göre daha yüksek pH değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Deri yüzeyi pH'ının bölge, gün, kürk rengi, cinsiyet, gondal durum ve ırk gibi faktörlerle birlikte değiştiği belirlenmiştir[7-

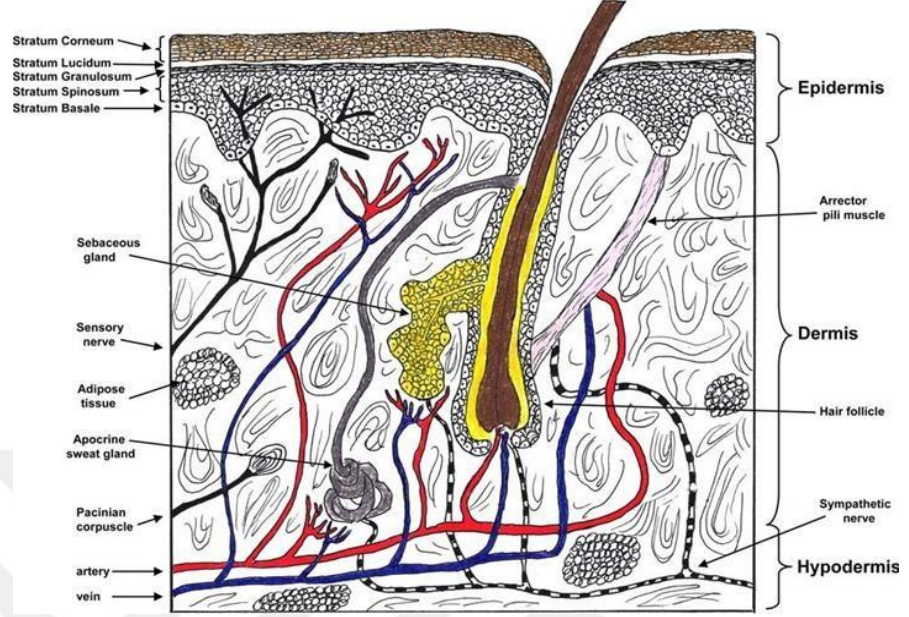
9].Bu bulgular, deri yüzeyi pH'ının, hayvanların genel sağlık durumunu değerlendirmede önemli bir parametre olduğunu göstermektedir[8].

Deri bir çok amaca hizmet eder ve hayvanın genel sağlığında önemli bir rol oynar. Hayvan derisinin genel işlevi ve özellikleri aşağıdaki gibidir:

- **Koruyucu Bariyer:** Deri, su, elektrolit ve makromoleküllerin kaybını önleyerek vücudun iç dengesini koruyan etkili bir bariyer oluşturur ve diğer organlar için koruyucu bir çevre sağlar.
- **Çevresel Koruma:** Deri, çevresel zarar verici etkenlerin(örneğin, kimyasal,fiziksel ve mikrobiyolojik) vücuda girişini engelleyerek koruma sağlar.
- **Hareket ve Şekillendirme:** Derinin esneklik,elastikiyet ve sertliği vücudun hareket etmesine ve şekil kazanmasına olanak tanır.
- **Isı Düzenleme:** Deri, kıl tabakasını destekleme, kan akışını düzenleme ve er bezlerinin fonksiyonlarını yönlendirme yoluyla vücut sıcaklığını denetler.
- **Depolama:** Deri, elektrolitler, su, vitaminler, yağlar, karbonhidratlar, proteinler ve diğer maddelerin depolandığı bir tank gibi işlevi görür.
- **Sağlık Göstergesi:** Deri, genel sağlık durumunun yanı sıra iç hastalıkların ve vücuda sistematik olarak uygulanan maddelerin etkilerinin göstergesidir.
- **İmmünoregülasyon:** Özel hücreler, derinin kutanöz neoplazmların ve dirençli enfeksiyonların gelişimini önlemek için immün gözetim yeteneği sağlar.
- **Duyusal Algı:** Deri, duyu uyarımlarının aktarılmasında birincil rol oynayan önemli bir duyu organıdır.
- **Salgı Fonksiyonu:** Deri, apokrin, ekrin ve sebace bezler aracılığıyla salgı fonksiyonunu gerçekleştirir.
- **Boşaltım Fonksiyonu:** Deri, sınırlı ölçüde boşaltım organı olarak görev yapar.
- **D Vitamini Sentezi:** Güneş radyasyonunun deri üzerine etki etmesiyle deride sentelenir[8].

Deri, yapısal olarak üç katmandan oluşur. Bu katmanlar, sırayla hipodermis, dermis ve epidermis olarak adlandırılır[10].Her tabaka, saç folikülleri, ter kanalları

ve sebace bezler gibi, katmanlar arasında ve cilt yüzeyinde köprü görevi gören apandisitlerle birlikte, fiziksel ve işlevsel açıdan farklıdır(Şekil 2.1)[11].



Şekil 2.1: Derinin yapısı ve tabakaları[12]

2.1.1 Epidermis

Derinin dış tabakası olan epidermis, keratinositlerin konum, şekil, polarite, morfoloji ve farklılaşma durumlarına göre tanımlanan çok katmanlı hücrelerden oluşur.

Derinin pigmentasyonunu kontrol eden melanin üreten hücreler olan keratinositler veya melanositler, deri hassasiyetinde ve keratinosit proliferasyonunda rol oynayan dendritik antijen sunan(APC'ler) Langerhans hücreleri olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca periferik sinir sistemi için duyu reseptörleri olarak işlev gören Merkel hücreleri de bulunmaktadır[11, 13, 14].

Keratinositler genellikle beş katmana sahiptir. Bu katmanlar sırasıyla *stratum basale* yani bazal hücre tabakasını oluşturan, *stratum spinosum*, *stratum granulosum* aynı zamanda *granuler tabaka* olarak da bilinir, *stratum lucidum* önleyici tabakadır ve *stratum corneum*'dan oluşur.[15]. Bu katmanlar farklılaşmanın çeşitli aşamalarını temsil eder, *stratum basale*'den terminallere kadar uzanır. Bu hücreler hemidesmozomlar aracılığıyla baz membrana, desmozomlar aracılığıyla diğer keratinositlere bağlanır[16, 17].Keratinleşmiş hücreleri olan keratinositler her iki ila üç haftada tamamen yenilenir[18, 19].Bu süreçte lipit faz ile çevrili olup,

kolesterol(%27),seramidler (%41) ve serbest yağ asitleri(%9) içerir. Sfingolipidler çoklu lamellar yapılar oluşturarak SC'nin popüler 'tuğla ve harç' modeline yol açar[20, 21].Deskuamasyon sırasında, keratinositler SC'ye doğru göç ederken, fosfolipidler sfingolipidlere değiştirilir ve lipofilik bir bariyer oluşturarak su kaybını önleyip ilaç moleküllerinin transdermal penetrasyonuna karşı koruma sağlar[22, 23].

Bununla birlikte genel olarak, köpeklerin tüylü derisindeki epidermis incedir (boynuzsu tabaka sayılmasan iki ila üç çekirdekli hücre katmanı), derinliği 0.1 ila 0.5 mm arasında değişir. En kalın epidermis ayak tabanları ve nazal planumda bulunur ve bu bölgelerde 1.5 mm ölçülebilir. Kedi ayak tabanları epidermisinin yüzeyi düzken, köpeklerde pürüzlü ve düzensizdir[8].

2.1.2 Dermis

Dermis, mezodermal kökenli olup vaskülarize kollajen açısından zengin bir bağ dokusu sisteminin temel parçalarından biridir. Çözünmeyen lifler ve çözünür polimerlerden oluşan hareket kaynaklı streslere karşı dayanıklılık gösteren ve şekli koruyan bileşik bir sistemdir. Çözünmeyen lifler kollajen ve elastin iken, ana çözünür makromoleküller proteoglikanlar ve hiyaluronandır. Lifli bileşenler çekme kuvvetlerine direnç gösterirken, çözünür makromoleküller sıkıştırma kuvvetlerine karşı direnç gösterir.

Ana hücre tipi, bağ dokusu üreten fibroblasttır. Mast hücreleri deride bulunur, ancak hücre sayısı ve granüllerin içeriği (histamin, heparin veya serotonin) türe ve vücut bölgesine bağlı olarak değişir[24, 25].Dermiste, epidermise benzer iltihabi ve bağışıklık hücreleri bulunur. Sıcaklık düzenlemesi, yağ hücreleri ve arteriyovenöz anastomozlar aracılığıyla gerçekleşir; bu anastomozlar, dermisin üst katmanlarının ince kapillerlerini atlayarak arterler ve venler arasında cilt kan akışının %60'ına kadarını doğrudan yönlendirir[26].Sinir tedariki geniştir ve dış çevreden gelen uyarılara, ağrı, basınç ve sıcaklık algısına yanıt verir[27, 28].Lenfatikler, deride interstisyel basıncı düzenlemek, savunma mekanizmalarını harekete geçirmek ve atıkları uzaklaştırmak için önemlidir[19].Lenfatikler ayrıca, interferon gibi daha büyük moleküllerin deriden temizlenmesinde de önemlidir[29].Dermis, cildin gerilme mukavemetinin ve elastikiyetinin çoğunu oluşturur; hücre büyümesi, çoğalması, yapışması, göçü ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar ve epidermisin yapısını ve işlevini module eder[8].

2.1.3 Hipodermis (Subkutis)

Hipodermis(subkütis), derinin en derin ve genellikle en kalın tabakası olup mezenkimal kökenlidir. Ancak işlevsel nedenlerden dolayı bazı bölgelerde (örneğin dudak, yanak, göz kapağı, dış kulak ve anüs) hipodermis bulunmamaktadır ve dermis doğrudan kas ve fasyalarla temas halindedir. Dermisin lifli yapılarıyla süreklilik gösteren lifli bantlar, subkutan yağı liposit loblarına ayırarak deriyi alttaki lifli iskeletsel bileşenlere bağlar. Temel rolü, cilde besleyici damarları ve sinirleri taşımaktır.

Subkutis ağırlık olarak %90 oranında trigliseritten oluşur. Enerji rezervi, termogeneze ve izolasyon, koruyucu yastıklama ve destek, yüzey konturlarını koruma gibi işlevlere sahiptir. Kalınlığı kan akışıyla ters orantılı olup; yavaş dolaşım lipogenezi, hızlı dolaşım ise lipolizi teşvik eder. Bu faktörlerin bir sonucu olarak yağ, hastalık süreçlerine karşı özellikle hassastır ve küçük yaralanmalarda bile hasarlı dokuyu uzaklaştırmak için etkili bir sistem olmadığında hasar meydana gelir[8].

2.2 Deri Uzantıları

Stratum corneum (SC), düzenli aralıklarla dermise giren uzantılar tarafından kesintiye uğrar. Bu kesintiyi genellikle özellikle kıl folikülleri ve ter bezleri oluşturur. Eklerin sayısı ve türü, türe ve vücut bölgesine göre değişiklik gösterir[18].Kıl folikülleri, epidermisi koruma işlevi görürken, yağlanma sebum tarafından sağlanır. Ekrin bezleri, vücut soğutması için önemliyken, apokrin bezleri lipid salgısı yapar ve körelmiş ikincil bir cinsiyet bezi olarak işlev görebilir[30].Kıl foliküllerinin fraksiyonel alanı, insanda deri yüzeyinin yaklaşık %0,1'ini temsil ederken, bazı evcil türlerde bu oran çok daha yüksek olabilir. Kıl folikülü büyümesinin ilaç uygulaması üzerindeki etkisi hakkında mevcut bir bilgi bulunmamaktadır[12].

2.3 Deri Yapısındaki Tür Farklılıkları

Deri katmanlarının ve eklerinin her birinde belirgin tür farklılıkları bildirilmiştir ve muhtemelen transdermal ilaç penetrasyonunda gözlenen önemli farklılıkları açıklayan da bu farklılıklardır. SC kalınlığı birçok evcil hayvan türünde değişiklik göstermektedir[12, 18].Bu değişiklikler Tablo 2.1’de verilmiştir[12].

Tablo 2.1: Hayvanlarda derinin fizikokimyasal özellikleri[12].

	Lipidler ^a ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Epidermis ^b (μm)	Stratum corneum ^b (μm)	Deri kan perfüzyonu ($\text{mL}/\text{dak}/100\text{ g}$) ^b	
				AMA ^c	VAB ^d
Fare	212.4	9.7 $\pm$ 2.3	3.0 $\pm$ 0.3	3.88 $\pm$ 0.92	38.85 $\pm$ 8.14
Sıçan	273.3	11.6 $\pm$ 1.0	4.6 $\pm$ 0.6	4.20 $\pm$ 1.05	11.35 $\pm$ 5.53
Domuz	130.0	46.8 $\pm$ 2.0	14.9 $\pm$ 1.9	3.08 $\pm$ 0.48	10.68 $\pm$ 2.14
Köpek	NR	22.5 $\pm$ 2.4	8.6 $\pm$ 1.9	2.21 $\pm$ 0.67	8.78 $\pm$ 1.40
At	NR	29.1 $\pm$ 5.0	7.0 $\pm$ 1.1	3.16 $\pm$ 1.22	8.90 $\pm$ 1.46
İnek	NR	27.4 $\pm$ 2.6	8.1 $\pm$ 0.6	6.30 $\pm$ 1.84	10.49 $\pm$ 2.13

NR, rapor edilmemiştir.

^a Sato ve ark.(1991).

^b Monteiro-Riviere ve ark.(1990).

^c AMA, kalçanın sağ femoroliak bölgesindeki deri.

^d VAB, umbilicus ile ksifoid arasındaki ventral karın derisi.

Topikal olarak uygulanan maddelerin tür farklılıkları üzerindeki etkileri Tablo2.2’ de verilmiştir[12].

Tablo 2.2: Topikal olarak uygulanan maddelerin transdermal penetrasyonundaki tür farklılıkları[12].

Çözünen	24 saat boyunca çözünen dozun%’si				
	Domuz	İnsan	Maymun	Tavşan	Sıçan
Asetilsistein	6.0 ^a	2.4 ^a	NR	2.0 ^a	3.5 ^a
Kafein	32.4 ^a	47.6 ^a	NR	69.2 ^a	53.1 ^a
Kortizon	4.1 ^a	3.4 ^a	NR	30.3 ^a	24.7 ^a
DDT	43.4 ^b	10.4 ^c	1.5 ^b	46.3 ^b	NR
Lindane	37.6 ^b	9.3 ^c	16.0 ^b	51.2 ^b	NR
Malathion	15.5 ^b	8.2 ^c	19.3 ^b	64.6 ^b	NR
Parathion	9.7 ^c	14.5 ^b	30.3 ^b	97.5 ^b	NR
Testosteron	13.2 ^a	29.4 ^a	NR	69.6 ^a	47.4 ^a

NR, rapor edilmemiştir.

^a Bartek ve ark.(1972).

^b Bartek ve LaBudde (1975).

^c Feldman ve Maibach (1974).

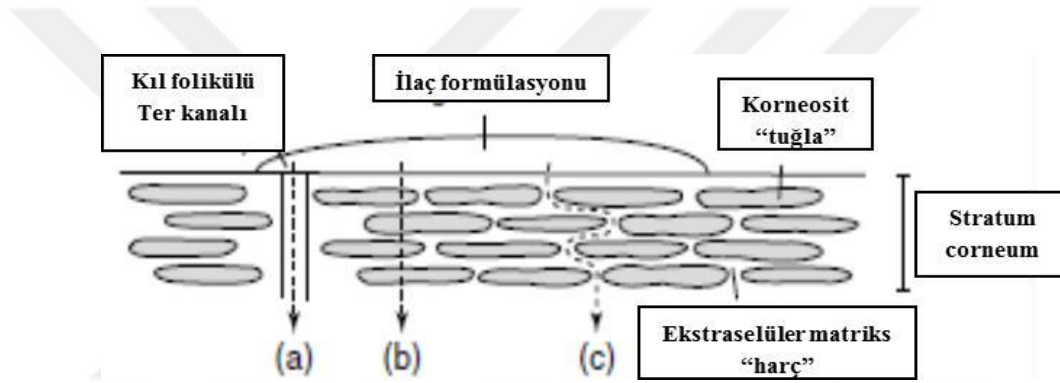
2.4 Moleküllerin Deri Yoluyla Nüfuz Etmesi

İlaç moleküllerinin deriden geçişi için en önemli tabaka epidermistir ve özellikle en üstteki SC tabakasında bulunur.

İlaç molekülleri deriden geçerken üç farklı yol izler.

- a) Yan geçit yolu(transappendal, transfoliküler, shunt yollar: ter bezleri, yağ bezleri, kıl folikülleri)
- b) Hücre içi yol(transselüler, intraselüler yol)
- c) Hücreler arası yol(interselüler, paraselüler) [10, 15, 31]

Deriden geçiş yolları aşağıda gösterilmiştir(Şekil 2.2)[12].



Şekil 2.2: Deriden geçiş yolları[12].

Deri genellikle bir fizyolojik bariyer olarak kabul edilir, aynı zamanda farmakolojik ajanlar deriye nüfuz eder ve böylece deriden geçer. Derinin üst tabakasının (SC) ultra yapısını inceleyen araştırmalar, çözeltilerin bir konsantrasyon gradyanı boyunca hücreler arasında dolanarak, topikal uygulamadan sonra SC üzerinden geçiş yaptığını gösterdi[32]. Bu, çözeltilerin SC içindeki keratinosit hücreleri arasındaki lipitlerde hareket ederek geçişini sağlayan bir mekanizmanın varlığını ortaya koydu. Bu durum "tuğla ve harç" modelinin kabul edilmesine yol açmıştır[21, 33].

İlacın difüzivitesi çözünen maddenin SC boyunca hareket hızıdır ancak bu hücreler arası ortamın viskozitesi ve yolun kıvrımlılığı ile sınırlıdır. Çalışmalar, çözeltilerin lipofilik ve hidrofilik bölgeler arasında tekrar tekrar bölünmesini gerektiren transhücrel bir yolun olmadığını gösterdi. Bu durum, keratinositlerin neredeyse geçirmez bir matris oluşturduğu anlamına gelir. Bu noktada, çözeltilerin tümünün lipit bir yol boyunca taşındığı ve lipofilik çözeltilerin geçiş direncinin keratinositlerden değil, deriden kaynaklandığı bulundu[31].

Çözeltilerin keratinositler arasındaki lipidler boyunca geçişini modelleyen bir mekanizmanın iki ucu arasındaki çevresel özellikler hala bir problem teşkil ediyor. Bunlar, çift katmanlı yapının polar baş grupları tarafından oluşturulan hidrofilik özellikler ve içinde daha geniş, polar olmayan zincirlerin bulunduğu lipofilik bölgelerdir. Ancak, son çalışmalar, SC üzerinden çok polar çözeltilerin neredeyse sabit bir geçirgenlik gösterdiğini, lipofilik çözeltilerin ise lipofiliklik derecesine bağlı olarak değiştiğini gösterdi[34, 35]. Daha sonra yapılan araştırmalar, polar çözeltiler için hücreler arası yolun, özellikle polar hücreler arası lipidleri çevreleyen sulu bölgeler olabileceğini öne sürdü[36]. Deriden geçişini etkileyen faktörler Tablo 2.3'te verilmiştir[37].

Tablo 2.3: Deriden geçişi etkileyen faktörler[37].

Biyolojik etkenler	Derinin fizyolojik yapısı	Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri	Deriden geçişi artıran yaklaşımlar	Diğerleri
Yaş	Hidratasyon	Lipofilite	Etkin maddenin taşıyıcıya ilgisi	Sıcaklık
İrk		Hidrojen bağı yapma yeteneği	Penetrasyon arttırıcılar	Oklüzyon
Derinine ait olduğu vücut bölgesi	Patolojik bozukluk	Molekül ağırlığı		İlacın konsantrasyonu
Diyet		Oktanöl/su partisyon katsayısı (log P) pH		

Bu tartışma, normal sağlıklı cilde özellikle de SC bariyerine uygulanan difüzyon moleküllerinin karşılaştığı çevresel özellikleri açıklar. Topikal uygulama için ideal çözeltiler genellikle non-iyonik, makul derecede lipofilik ve özellikle küçük moleküldür[31, 38]. Herhangi bir çözeltinin lipofilik derecesi (logP 1-3), oktanöl ve su arasında bölünme eğilimine göre belirlenir ve SC üzerinden penetrasyonu kolaylaştırır[12].

3. KÖPEKLERDE ATOPIK DERMATİT HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Köpeklerde atopik dermatit (AD), genetik yatkınlığı bulunan, belirgin klinik özelliklere sahip, iltihaplı ve kaşıntılı alerjik bir deri hastalığı olarak tanımlanır ve genellikle çevresel alerjenlere karşı IgE antikorlarıyla ilişkilidir. Bu tanım ilk olarak 2001'de Amerikan Veteriner Dermatoloji Koleji'nin köpek AD görev gücü tarafından önerilmiş ve daha sonra Uluslararası Köpek Atopik Dermatit Görev Gücü (şimdi Uluslararası Hayvanlarda Alerjik Hastalıklar Komitesi; ICADA) tarafından gözden geçirilmiş ve kabul edilmiştir. Köpek AD'nin alerjik bir hastalık olarak kabul edilmesi, durumun tanısallık ve terapötik yaklaşımlarını önemli ölçüde etkilemiştir[39].

Atopi, uzun zamandır alerjik astım, saman nezlesi ve atopik dermatit gibi üç durumu tanımlamak için kullanılan, Yunanca kökenli bir terimdir. Bu durumlar, çevresel alerjenlerle ilişki, patogeneizde IgE'nin rolü ve diğer alerjik hastalıklara yatkınlık gibi bir dizi ortak özelliği açıklar[40].

1941'de, bir köpekte konjunktivit, ürtiker ve rinit gibi semptomlarla kendiliğinden gelişen alerji, yani atopinin ilk detaylı vaka raporu yayımlandı. Köpeğin yaygın yabancı ot polenine alerjik bir duyarlılığı olduğu ve alerjen özgül immünoterapiye bir yanıt verdiği gözlemlendi[41].

Köpek atopik dermatitinin belirleyici özellikleri genellikle 6 ay ile 3 yaş arasında başlar, ancak bazen daha geç dönemlerde de başlayabilir. Hastalık kaşıntılı bir cilt rahatsızlığıdır. Kaşıntı genellikle yüz, kulaklar, patiler, koltuk altları, karın altı ve perineum gibi tipik bölgelerde meydana gelir. Kaşıntı çizme, sürme, çiğneme, aşırı tüy bakımı, yuvarlanma, sürünme ve/veya kafa sallama gibi çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda kaşıntı mevsimsel olabilir, ancak genellikle yıl boyunca devam eder. Bu durum her köpekte önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Örneğin, bazı köpekler sadece ayaklarını kemirirken, yüzlerini ovalar veya kulaklarını kaşırken diğer

köpekler de, gövdenin geri kalanını etkileyen daha yaygın kaşıntılar meydana gelebilir[42, 43].

Dünya genelindeki köpeklerin yaklaşık %10'u atopik dermatitten muzdariptir ve bu nedenle, hastalığın doğru şekilde teşhisi için pratik kılavuzlar önemlidir[6, 41, 44]. Bazı ırkların diğerlerine göre AD'ye daha yatkın olması, genetik olarak aktarılan bir ailevi durum olduğunu düşündürmektedir[39]. Irk prevalansı coğrafi bölgelere göre değişebilir ve melez köpeklerde beklenen prevalans daha düşüktür[45].

2015 yılında, Uluslararası Alerjik Hayvanlar Komitesi'nin (ICADA) bir alt grubu, atopik dermatit teşhisi için bir dizi pratik kılavuz yayınladı.[41]

Genel köpek popülasyonunda atopik dermatitin (AD) gerçek prevalansı ve insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, literatürde genellikle bu hastalığın köpek popülasyonunun %3 ila %15'ini etkilediği rapor edilmektedir. Çeşitli çalışmalar, aşağıdaki ırkların göreceli olarak daha yüksek risk altında olduğunu belirtmektedir: boxer, bullterrier, Cairn terrier, Chow Chow, cocker spaniel, Fransız bulldog, fox terrier, Alman çoban köpeği, golden retriever, İrlanda seteri, Labrador retriever, kaniş, Rhodesian ridgeback, shar-pei, Vizsla ve West Highland white terrier. Ancak, cinslere olan yatkınlıklar zamanla değişebilir[46].

AD'nin klinik sunumundaki ırk farklılıkları, lezyonların boyutu (lokalize ve generalize), spesifik olmayan kronik deri lezyonlarının gelişimi (örn. alopesi, likenifikasyon ve hiperpigmentasyon), ikincil mikrobiyal enfeksiyonlar ve eş zamanlı ektoparazitler vb. yer almaktadır. Bu nedenle, katı klinik kriterlere aşırı güvenmenin, çalışmaları en iyi uyumu gösteren ırk ve hayvan sahiplerine doğru aktarımı mümkündür. Köpekte atopik dermatitin lezyon dağılımındaki ırk varyasyon örnekleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir[39].

Tablo3.1: Köpek atopik dermatitte lezyon dağılımında ırk varyasyon örnekleri[39].

İrk	Lezyon kapsamı
Dalmaçyalı	Dudaklar
Fransız bulldog	Göz kapakları, aksilla, fleksör yüzeyler
Alman çoban köpeği	Dirsekler, arka bacaklar, toraks, yaygın
Shar-pei	Toraks, uzuvlar, fleksör yüzeyler, dorso-lomber
West highland beyaz terrier	Dorso-lumbar, yüz, dudaklar, ayaklar, fleksör yüzeyler ve genital organlar, yaygın
Boksör	Kulaklar

Köpek atopik dermatitinde klinik lezyonlarında ırk varyasyon örnekleri Tablo 3.2’de özetlenmiştir[39].

Tablo 3.2:Köpek atopik dermatitte klinik lezyonlarında ırk varyasyon örnekleri[39].

İrk	Klinik lezyonu
Boksör	Ürtiker, otit
Dalmaçyalı	Lezyon olmaksızın azalmış kaşıntı
Alman çoban köpeği	Lezyonsuz kaşıntıda azalma; sebore ve pirotravmatik dermatitte artış
Golden Retriever	Artmış piyotravmatik dermatit
Labrador	Artmış piyotravmatik dermatit, kuru cilt ve interdigital furunküloz
Shar-pei	Lezyonsuz kaşıntıda azalma; otitte artış
West highland beyaz terrier	Artmış Malassezia dermatitis ve sebore; azalmış konjonktivit

Çoğu durumda, atopik dermatit (AD) kronik ve ilerleyici bir seyir izler ve etkilenen köpeklerin ve sahiplerinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Hastalığın karmaşıklığı nedeniyle, teşhis ve tedavisi oldukça zor olabilir. Köpek AD'sinin klinik belirtileri genellikle tanımlanmış olsa da, bu belirtiler AD'ye özgü olmadığı için tanı koymak zor olabilir.[47] Bu zorluklar, AD'nin etiyolojik bir tanı olmaması nedeniyle alerji testlerinin başlangıç tanı aracı olarak kullanılamaması gerçeğiyle daha da artmaktadır. Alerji testleri, AD'nin klinik tanısı konulduktan sonra faydalı olabilir çünkü diğer kaşıntılı hastalıklardan muzdarip hastalar da sağlıklı köpekler gibi bu testlerde pozitif sonuçlara sahip olabilir. Bu nedenle, sistematik bir tanı yaklaşımı son derece önemlidir[48].

Genel bir kural olarak, atopik dermatit tanısını koymadan önce aşağıdaki adımlar izlenmelidir:

1. Pire olasılığı değerlendirilmelidir. Pirelerin kaşıntılı deri hastalıklarına katılma olasılığı dünya çapında farklılık gösterir. Pirelerin bulunduğu bölgelerde, klinik belirtiler, fiziksel muayene, pire taraması ve/veya etkili bir pire kontrol programı göz önünde bulundurulmalıdır.
2. Diğer ektoparazitler olan *Sarcoptes*, *Demodex*, *Cheyletiella*, *Otodectes* ve *Trombicula* gibi unsurlar ele alınmalıdır.
3. *Stafilokok* ve *Malassezia* enfeksiyonlarını kontrol edilmelidir. Bu, klinik belirtilere ve sitolojiye dayalı olarak yapılabilir.
4. Advers gıda reaksiyonlarının rolünü göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer uygunsa, hasta için uygun bir gıda seçilerek 6 haftalık bir dışlama diyeti uygulanmalıdır[49].

3.1 Köpeklerde Atopik Dermatit Patogenezi

Köpek AD'sinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Geleneksel dogma, havadaki alerjenlere karşı IgE bağlantılı erken ve geç evre aşırı hassasiyet reaksiyonlarının önemini vurgularken, epidermal bariyer kusurlarının da hastalık patogeneze katkıda bulunabileceğini öne süren kanıtlar artmaktadır[50].

Köpek AD patogeneze ilişkin mevcut teori şu şekilde özetlenebilir[50, 51]. Hastalığın akut evresinde, birbirine sıkıca bağlı ölü hücre ve lipidlerden oluşan epidermal bariyer bozukluğunun çevresel alerjenlerin epidermal bağışıklık hücreleriyle temasını sağladığı düşünülmektedir. Epidermis hücreleri, alerjenleri spesifik IgE ile tespit eder sonrasında dermise ve bölgesel lenf düğümlerine göç eder. Mikrobiyal ürünler ve bağışıklık hücresinden kaynaklanan enflamatuar mediatörler keratinositleri uyarır, bunun sonucunda daha fazla kemokin ve sitokin salgılanır. IgE kaplı dermal mast hücreleri, alerjen temasından sonra histamin, proteazlar, kemokinler ve sitokinler salgılar. Granülositlerin, alerjene özgü T-lenfositlerin ve dermal dendritik hücrelerin erken bir akını vardır. Eozinofiller degranüle olur ve dermal ve epidermal hasarı indükleyen proteinler salgılar. Tip-2 yardımcı T lenfositleri sitokin salgılar.

Mikroorganizmalar, kendine zarar verme ve nörotransmitterler, kronik deri lezyonlarında sürekli iltihaba katkıda bulunabilir. Kemokin salınımının devamlı

döngüsü, lökositlerin akımını ve aktivasyonunu ve ek pro-iltihabi mediatörlerin salınımını tetikler. Pro-iltihabi mekanizmaların aşağı regüle edilememesi, kendini devam ettiren deri iltihabına yol açar. Köpek AD'nin patogenezi ile ilgili ilerlemelere rağmen, kaşıntıyı tetikleyen mediatörler hala tam olarak anlaşılamamıştır[52, 53]. Atopik köpeklerde sitokinler ve spesifik hücre tipleri ile ilgili bulgular Tablo 3.3'da özetlenmiştir[54].

Tablo 3.3: Köpek atopik dermatitinde T hücreleri ve sitokinler üzerine bulgular[54].

Sitokin/hücre	İşlev
IL-31	Atopik pruritusta önemli rol oynar. Serum konsantrasyonu aktif deri lezyonlarının şiddeti ile ilişkilidir.
IL-13	Deri lezyonlarının kronikleşmesi ve bozulmasıyla ilişkili olarak keranositlerde ve broblastlarda PO üretimini indükler.
IL-25	PO ile uyarılmış keratinositlerde artmıştır, klinik önemi belirsizdir. Th2 aracılı bağışıklık ile ilgili bir fare astım modelinde, insan AD'sinde azalmış epidermal bariyer fonksiyonuna katkıda bulunur.
IL-33	Kronik lezyonlu deride, atopik insanlara benzer şekilde yukarı doğru düzenlenir.
CD 34+hücre	Periferik kanda artış gösterirken, klinik önemi belirsizdir.
CD4+CD25+FoxP3+hücre	Periferik kanda anlamlı derecede yüksek yüzde ve AD'nin şiddetiyle korelasyon halindedir.

Kaşıntısı olan köpeklerde altta yatan hastalıkların ve atopik dermatitte sık görülen alevlenme faktörlerinin belirlenmesini kolaylaştırmak için 4 adımlı bir yaklaşım önerilmiştir. Atopik dermatit tanısına ulaşmak için, kaşıntının altında yatan tedavi edilebilir nedenler gözden geçirilerek elenmeli veya tedavi uygulanmalıdır; kaşıntının 4 ana nedeni (tedavi zorluğu sırasına göre) parazit enfestasyonları, piyoderma veya maya enfeksiyonları, gıda alerjisi ve atopik dermatittir[55].

Atopik dermatit, köpeklerde ilerleyen ve acı verici bir hastalıktır. Hastalığın seyrini yavaşlatmak ve etkilenen köpeklere iyi bir yaşam kalitesi sağlamak için erken müdahale ve kontrol önemlidir. Hastalık sürekli kaşıntı ve ikincil enfeksiyonlarla ilişkilendirilir ve bu durum, köpekler ve sahipleri arasındaki bağı ciddi şekilde

etkileyebilir, hatta bazen köpeklerin barınaklara bırakılması veya ötenazi uygulanması gibi sonuçlara yol açabilir[55].

Bu hastalık, tedavi edilebilir olmadığından, etkilenen köpekler için ömür boyu sürecek bir yönetim planı geliştirilmelidir. Yönetim planının her köpeğe ve evcil hayvan sahibine göre uyarlanması gerekir. Tedavinin hedefleri, evcil hayvan ve bakıcı için yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak, insan-hayvan bağıını desteklemek ve korumak ve ilaçların maliyetini ve yan etkilerini ve tedavi rejimlerinin karmaşıklığını en aza indirirken alerji alevlenmelerini azaltmaktır. Atopik dermatitin etkili yönetimi için tedavi kılavuzları oluşturulmuştur[53, 56].

Köpeklerde atopik dermatit vakalarında, veteriner hekimin sahiplerle iyi iletişim kurması ve düzenli görüşmeler yapması, hastalığın başarılı bir şekilde kontrol altına alınması için hayati önem taşır[55].

3.2 Köpeklerde Atopik Dermatit Hastalığında Derinin Durumu

Atopik dermatitte, deri bariyeri işlevindeki anormallikler, değişmiş lipid metabolizması, lipid lamellerindeki yapısal bozulmalar ve seramid profillerindeki sapmalar gibi çeşitli faktörlerle karakterize edilir. Bu değişikliklerin kökeni, birincil bir etken mi yoksa hastalığın ilerleyen seyri sırasında ortaya çıkan ikincil bir sonuç mu olduğu konusunda net bir fikir yoktur.

Bu bozulmaların bilinen ve potansiyel etkileri arasında transepidermal su kaybının (TEWL) artması, Langerhans hücrelerinin dendritlerindeki yapısal değişiklikler, immün sistemin aktive olması ve ciltteki mikrobiyomdaki dengesizlikler yer alır. Bu etkiler, atopik dermatitin patogenezi ve seyri üzerinde önemli rol oynar[39].

Deri bariyeri işlevinin bozulması ile alerjik hassasiyet ve enflamasyon arasındaki ilişki karşılıklıdır. Enflamasyon deri bariyerini daha da zayıflatırken, bariyerin zayıflığı alerjik tepkilere yatkınlığı artırır. *Th2* sitokinlerinin deri bariyerinin bütünlüğü üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir. Cilt bariyerinin bozulması, alerjenlerin işlenme şeklini etkileyerek *Th2* yanıt vermesini sağlar. Deneysel bir köpek atopik dermatit modelinde, stratum corneumun çıkarılmasının ardından alerjik tepki eğiliminin arttığı gözlenmiştir. Bir deneyde, stratum corneumun eksikliğinin köpeklerde alerjenlere karşı daha hızlı ve daha yüksek IgE seviyeleri ile duyarlılaşmaya neden olduğu tespit edilmiş ve deri bariyerinin bozulmasının bu

süreçteki rolü vurgulanmıştır. Stratum korneumun kaldırılmasından sonra antijene maruziyet, Langerhans hücrelerinin hareketlenmesine ve antijen sunumunun *Th2* yanıtını güçlendirmesine yol açar[57].

Sonuç olarak, köpeklerdeki atopik dermatit, deri bariyeri işlevindeki bozulmalarla ilişkilidir ve bu bozulmaların tam olarak anlaşılması, hastalığın yönetimi ve tedavisinde önemli bir adım olacaktır[39].

3.3 Köpeklerde Atopik Dermatit Tanı ve Teşhisi

Köpeklerde atopik dermatit (KAD), genetik yatkınlığa bağlı iltihaplı ve pruritik deri hastalığıdır. Hastalığın patogeneğinde immünoglobulin E antikorlarının çevresel faktörlerle olan ilişkisi önemli bir rol oynamaktadır[48, 58].

Klinik bulguların incelenmesi, genetik faktörler (ırk yatkınlığı), lezyonların yayılması (genelleşmiş veya yerel), hastalığın ilerleyişi (akut veya kronik) ve sekonder enfeksiyonların tespiti açısından önemlidir[39, 59] Bununla birlikte köpeklerde atopik dermatitin klinik bulguları, diğer dermatolojik hastalıklarla karışabilmektedir. Bu sebeplerle, KAD'nin kesin tanısını koymak güçleşmektedir. Hayvanlarda Alerjik Hastalıklar Uluslararası Komitesi'ne bağlı bir alt-grup, KAD tanısında uygulayıcılara ve araştırmacılara rehberlik edecek pratik kurallar içeren bir rehber geliştirmiştir. Bu rehber, KAD'ye genel bir yaklaşım sağlamak amacıyla üç ayrı fakat birbirini tamamlayıcı başlık altında toplanmıştır:[60]

1. KAD ile benzer veya örtüşen klinik bulgulara sahip diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir . Bu dışlama köpeğin öyküsü,dermatolojik muayene ve tanısal testlere(deri kazıma,saç alma,deri ve kulak endikasyonlarının sitolojik incelemesi)ve tedaviye yanıtı göre yapılmalıdır.Sonrasında olumsuz gıda reaksiyonu ve diyet denemesi yapılmalıdır[41, 61].

2. Atopik dermatitten etkilenen hayvanların tıbbi geçmişleri ve klinik durumları dikkatlice incelenmelidir. Favrot ve arkadaşları hastanın öyküsü ve dermatolojik muayenesinin detaylandırılması için“Favrot kriterleri” adı altında klinik kriter testleri oluşturmuştur[41, 61]. Favrot kriterlerinden önce, Willemse ve Prelaud kriterleri veteriner pratikte KAD teşhisi için geliştirilmişti. Willemse kriterleri genellikle klinik çalışmalar için kullanılmış ancak validasyonu yapılmamıştır. Prelaud kriterleri ise validasyonu yapılmış, ancak coğrafi konum ve örnekler bakımından sınırlamaları olan

bir test prosedürü olarak kalmıştır. Favrot kriterleri ise coğrafi dağılım, geniş örneklem sayısı ve gıda kaynaklı kaşıntının eliminasyonu gerektirmeksizin KAD teşhisinde yüksek hassasiyet ve duyarlılık oranlarına sahip bir set olarak geliştirilmiştir(Tablo 3.4)[42].

Tablo 3.4: Favrot kriterleri[42].

Grup 1	Kullanım	Güvenilirlik
1.Yaşı 3'ten küçük 2.Genellikle evde yaşama 3.Kortikosteroide cevap veren kaşıntı 4.Kronik maya enfeksiyonu 5.Ön ayaklar etkilenmiş 6.Kulak kepçesi etkilenmiş 7.Etkilenmemiş kulak kenarları 8.Etkilenmemiş dorso-lumbal bölge	Yüksek özgünlük gerekiyorsa, 6 kriterin varlığı gereklidir (örneğin potansiyel yan etkileri ile ilaç denemeleri) Yüksek hassasiyet isteniyorsa, 5 kriterin varlığı gereklidir (örneğin epidemiyolojik çalışmalar)	5 kriter Hassasiyet %85.4 Özgünlük %79.1 6 kriter Hassasiyet %58.2 Özgünlük %88.5
Grup 2		
1.Yaşı 3'ten büyük 2.Genellikle evde yaşama 3.Lezyonsuz kaşıntı 4.Ön ayaklar etkilenmiş 5.Kulak kepçesi etkilenmiş 6.Etkilenmemiş kulak kenarları 7.Etkilenmemiş dorso-lumbal bölge	Köpek atopik dermatitinin tanısının olasılığını değerlendirmek için kullanılır. 5 kriterin varlığı gereklidir. Benzer diğer hastalıklar ekarte edilmeden KAD tanısında tek başına kullanılmaz.	5 kriter Hassasiyet %77.2 Özgünlük %83 6 kriter Hassasiyet %42 Özgünlük %93.7

3.Son olarak, klinik tanı konulduktan sonra alerjene özgü immünoterapiye neden olan alerjenleri belirlemek için alerji testi yapılabilir[61].

Yukarıdaki maddeler kaşıntılı bir köpekte AD olasılığının tespit edilmesine yardımcı olabilirler ancak bu teşhis koymak için yeterli değildir.Kaşıntının diğer nedenlerini ortadan kaldırmak için kapsamlı öykü,klinik muayene ve araştırma yapılması gerekmektedir[58].

3.3.1 Atopik dermatit tanı koyma aşamaları

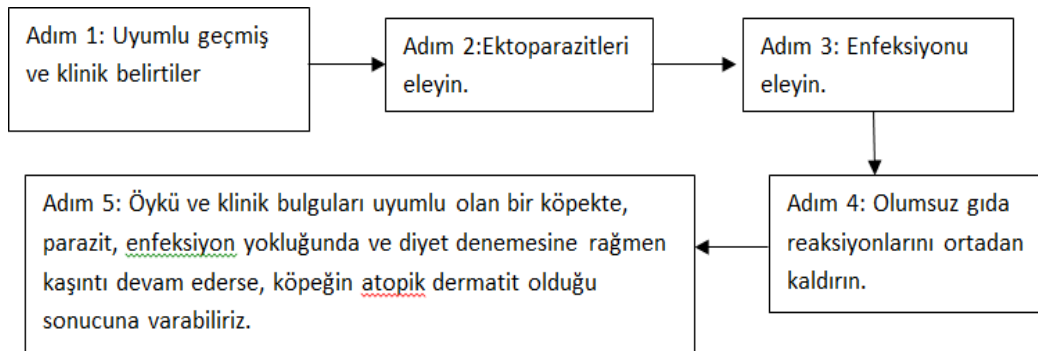
Kaşıntı, tıbbi literatürde "pruritus" olarak adlandırılan, deride rahatsız edici ve kaşıma isteği uyandıran bir histir. Yalama,sürtünme ve ısırma dahil olmak üzere bir çok klinik belirti barındırır[62].Bu klinik belirtilerden dolayı atopik dermatit tanısı ancak diğer kaşıntı nedenlerini dışladıktan sonra yapılabilir. Bu süreçte, hastalıkların teşhis edilmesi için fiziksel muayene sonuçları incelenir, tanısal testler yapılır ve tedaviye

verilen yanıtlar değerlendirilir. Bu yöntemlerle hastalıkların belirlenmesi ve ayırıcı tanı yapılması amaçlanır(Tablo 3.5). Atopik dermatit teşhisi bir laboratuvar testiyle yapılmaz. Ancak atopik dermatit tanısı konulduktan sonra alerjen testi düşünülebilir[61].

Tablo 3.5:Köpeklerde kaşıntılı deri hastalıklarında önemli ayırıcı tanılar[58].

Tip	Nedenleri
Ektopik deri hastalıkları	Pire enfestasyonları Uyuz (<i>Sarcoptes scabiei</i>) Demodikozis Şeyletiellozis Pedikulozis Otoakariazis Trombikuliazis
Mikrobiyal deri enfeksiyonları	Stafilokok dermatitis Malassezia dermatiti
Alerjik deri hastalıkları	Pire alerjisi Atopik dermatit Gıda intoleransı/alerjisi Böcek ısırma hipersensitivitesi Kontakt dermatit
Neoplastik hastalıklar	Kutanöz lenfoma

Köpeklerde atopik dermatit tanısı koymak için atılması gereken adımlar Şekil 3.1’de gösterilmiştir[63].



Şekil 3.1: Köpeklerde atopik dermatit tanısı koymak için atılması gereken adımlar[63].

1.adım:Hastanın atopik dermatiti düşündüren öyküsü ve klinik belirtileri var mı?[63]

Herhangi bir dermatoloji vakasını araştırırken hastanın hikayesi hayati önem taşır. Çünkü hastalığın altında yatan bir çok etken ortaya çıkabilir.

Genel tarih: Hayvanın sahibi ile ne kadar süredir birlikte olduğu, hayvanın kurtarma merkezinden gelip gelmediği önemlidir. Eğer hayvan kurtarma merkezinden gelmişse sahibi dermatolojik geçmişinin tamamını bilemeyebilir.Atopik dermatitli hastaların çoğu genel sağlığı sistemik olarak iyi durumdadır.Kutanöz gıda alerjisi de atopik dermatit sebeplerinden olduğu için hastanın gastrointestinal geçmişi de önemlidir.

Tıbbi geçmiş: Hayvanın önceden geçirdiği hastalıklar ve yaralanmaları, kullandığı mevcut ilaçları bilmek gerekir.

Temas halindeki hayvanlar ve insanlar: Atopik dermatit kalıtsal bir hastalıktır. Evde bulunan diğer insanlar ve evcil hayvanlarda cilt lezyonun gelişip gelişmediği gözlemlenmelidir. Bu durum önemli ölçüde listeyi daraltmanıza yardımcı olur ve sarkoptik uyuz veya şiletielloz gibi bulaşıcı bir paraziter nedeni gösterebilir.

Çevre: Köpeğin evin içinde bulunduğu yerler önemlidir. Ev akarları en çok yatak odasında bulunur ve bu durum hastalığa sebebiyet verebilir. Köpeğin ev dışında gezdiği alanlarda önemlidir. Bu durum paraziter ve polen ile temasını gözlemlemek için gereklidir.

Diyet geçmişi: Köpeğin, ikramlar ve atıştırılmalıklar dahil olmak üzere tükettiği tüm yiyeceklerin bilinmesi gerekir. Atopik dermatitin teşhisinde köpek için diyet denemesi yapmakta bu çok önemlidir.

Yönetim: Parazit kontrolü düzenli şekilde yapılmalıdır. Atopik dermatitli köpeğin banyo ve bakımı düzenli şekilde yapılması önemlidir.

Dermatolojik geçmiş : Klinik belirtilerin başladığı zaman önemlidir. Atopik dermatit vakaları genellikle beş ay ile beş yaş arasında başlamaktadır.Klinik belirtilerin zamanla seyrini tespit etmek için hasta sahibinden kaşıntı düzeyini değerlendirmesi istenebilir.

Klinik İşaretler: Atopik dermatitli köpeklerde kaşıntı, eritem, tükürük boyanması, tekrarlayan otit, piyoderma, Malassezia dermatiti, kronik dermatitte ekzoriyasyon, likenifikasyon ve alopesi vakalar, bazen hastalarda konjonktivit ve rinit görülen yaygın klinik belirtilerdir[63].

Köpeklerde kaşıntılı deri hastalıklarının dermatolojik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 3.6)[58].

Tablo 3.6:Köpeklerde kaşıntılı deri hastalıklarının dermatolojik özellikleri[58].

Lezyonsuz kaşıntı	Alerji ve mevsimsel hastalıkların erken evrelerinde ortaya çıkar. Hastalığın tekrarladığı dönemde kaşıntı, lezyonsuz alanlarda da görülebilir.
Primer Deri Lezyonları	
Eritem	Bir çok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen bir durumdur ancak genellikle bit veya <i>Cheyletiella</i> ile ilişkili değildir. Demodikozit, derinin iltihap durumuna bağlı olarak değişir.
Papül	Pire ısırığı, trombikuliozis, böcek ısırığına fazla hassasiyet, Stafilokok kaynaklı piyoderma, gıda reaksiyonları ve kontakt dermatiti gibi durumlarda ortaya çıkar. Farklı hastalık eşlik etmediği sürece köpeklerde küçük kabuksuz kabarcıklara neden olur.
Püstül	Genellikle Stafilokok kaynaklı piyoderma ile sıkça bağlantılıdır.
Sekonder Deri Lezyonları	
Epidermal kolaret	Stafilokok kaynaklı piyoderma ile sıkça ilişkilidir.
Kabuklanma	Genellikle sekonder enfeksiyonlar ve soyulmayla ilişkilendirilir.
Tükürükle boyanma	Aşırı yalama işareti olabilir ve genellikle <i>Malassezia</i> ile bağlantılıdır.
Soyulmalar	Şiddetli kaşıntının neden olduğu çizilmelere dayanarak gelişebilir.
Saç kıran	Self-travmalar veya kıl kökü iltihabından kaynaklanabilir.
Likenifikasyon	Genellikle prurit, iltihaplar ve sekonder enfeksiyonlarla ilişkilidir.
Hiperpigmentasyon	Prurit belirtisidir. Genellikle alerjiler ve <i>Malassezia</i> deride koyulaşmaya neden olabilir.

2.adım: Ektoparazitleri eleyin[63].

Köpeklerde dışlanması gereken en önemli kaşıntı sebebi ektoparazitlerdir. Ektoparazitleri dışlamak için bazı testler yapılmalıdır.

Tüy fırçalama: Bu test, pire pisliği veya *Cheyletiella* kanıtlarını tespit etmek için çok yararlıdır. Hayvanın tüylerini fırçaladıktan sonra döküntüler yapışkan bant yardımıyla toplandıktan sonra mikroskop altında incelenir.

Tüy koparma: Bu test tüyün yapısını incelemek ve *Demodex* akarlarını aramak, Dermatofit sporlarını tespit etmek için kullanılır.

Cilt sıyrıkları:*Demodex* akarları ile *Sarcoptes* akarlarını aramak için deri kazıntıları gereklidir. Akarları en iyi şekilde tespit edebilmek için taze kabuklu papüler lezyonların kazınması tavsiye edilir.

Sarcoptes IgE serolojisi: En az üç hafta boyunca klinik belirtilere sahip hastada sarkoptik uyuzu teşhis etmek için hassas ve spesifik bir testtir[64].

Deneme tedavisi: Tüm kaşıntılı hastalarda pirelerin neden olduğu kaşıntıyı elemek için pire tedavisi önerilir. Makrosiklik laktonlar ve izoksazolinlere dayalı ruhsatlı ürünlerle tedavi, sarkoptik uyuz için uygun deneme tedavileri olacaktır. Sarkoptik uyuzu elemek için genellikle dört hafta arayla iki tedavinin de uygulanması gereklidir.

3.adım: Enfeksiyonu eleyin.

Enfeksiyon kaşıntılıdır. Kaşıntılı hastalarda genellikle ciltte ve kulaklarda maya veya bakteri ile ikincil enfeksiyon mevcuttur ve bu nedenle bunun tanımlanması ve tedavi edilmesi gerekir. Alerjik cilt hastalığı olan hastalarda tanıdığımız üç ana bakteriyel enfeksiyon türü vardır.Bunlar; yüzey piyoderması, yüzeysel piyoderma, derin piyodermadır.Bunlardan yüzeysel piyoderma en sık görülen değildir ve bu hastalar genellikle papüler dermatit ve epidermal kollaretler ile başvururlar. Püstüller kırılğan oldukları için nadiren görülürler. Sitoloji, enfeksiyonu karakterize etmenin en iyi yoludur ve sitoloji sonucu görülebilecek mikroorganizmalar *Malassezia*, kokoid bakteriler ve çubuk şeklindeki bakterilerdir.

4.adım: Yiyecekleri eleyin.

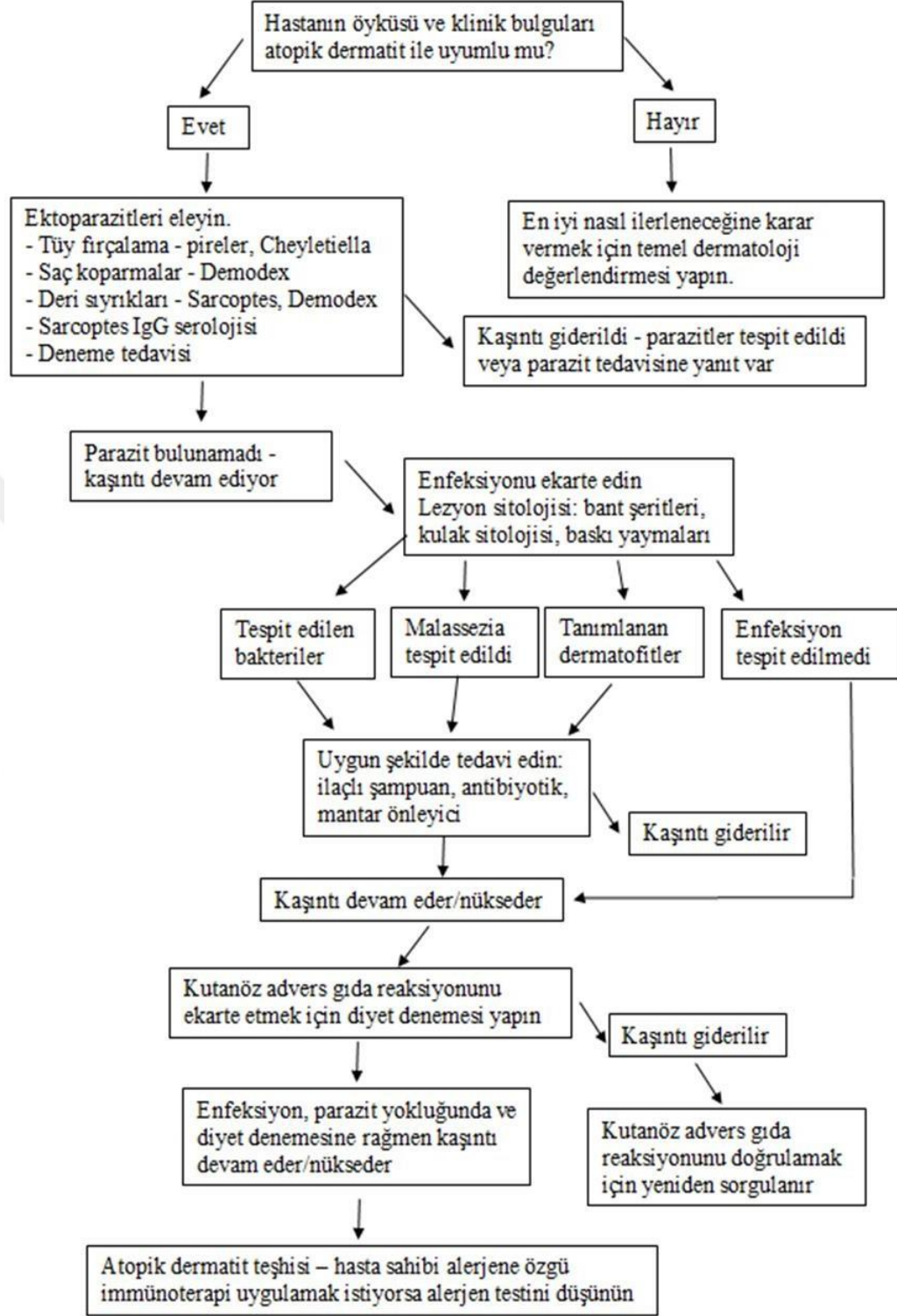
Mevsimsel olmayan kaşıntıyla gelen hastalarda atopik dermatit tanısı konulmadan önce gıda alerjisi, gıda aşırı duyarlılığı ve kutanöz advers gıda reaksiyonunun her zaman dışlanması gerekir. Çünkü bu iki hastalığın klinik belirtileri birbirinden ayırt edilemez. Kutanoöz advers gıda reaksiyonunu teşhis etmenin tek yolu, altı ila sekiz hafta boyunca yeni bir diyetle diyet denemesi yapmaktır.Kan testi, kutanoöz gıda reaksiyonunu teşhis etmek için güvenilir değildir[62, 65].

5.adım:Atopik dermatit tanısının konulması.

Diyet denemesinin sonunda herhangi bir iyileşme görülmezse ve hasta enfeksiyon ve ektoparazit yokluğunda kaşınmaya devam ederse, bu durumla uyumlu klinik bulgulara

ve öyküye sahip olması koşuluyla atopik dermatit tanısı konulabilir. Bu klinik atopik dermatit tanısı konulduktan sonra, hayvan sahibinin alerjen testi yaptırmak isteyip istemediğini değerlendirebiliriz. Bunun tanısal bir test olmadığını, yalnızca kaçınılabilecek alerjenleri potansiyel olarak tanımlamanın veya hasta için bir tedavi seçeneği olarak alerjene özgü immünoterapi sürecini formüle etmek için kullanılabilecek bir yol olduğunu unutmamak önemlidir. Alerjen testi, alerjene özgü IgE serolojisi veya intradermal test kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Klinisyen, atopik dermatit tanısı koyarken en önemli tanı aracıdır, çünkü hiçbir kan veya deri testi bu tanıyı koyamaz. Atopik dermatit, ancak uyumlu öykü ve klinik bulguları olan bir hastada ektoparazitler, enfeksiyon ve gıda dahil olmak üzere diğer tüm kaşıntı nedenleri ortadan kaldırıldıktan sonra konulabilecek bir dışlama tanısıdır[63]. Tanı koyarken izlenmesi gereken tüm adımlar Şekil 3.2’de gösterilmiştir[63].



Şekil 3.2: Şüpheli atopik dermatit vakalarının araştırılması için tanı yolu[63].

3.4 Köpeklerde Atopik Dermatit Hastalığı Tedavisi

Hastalığın tedavisi genellikle karmaşık olup, kaşıntı semptomunun klinik olarak belirti eşiğinin altına indirgenmesi genellikle birden fazla tedavi yönteminin birlikte kullanılması ile mümkündür. Atopik dermatitten kaynaklı kaşıntı, hastalığa eşlik eden alerjik reaksiyonlar ve ikincil enfeksiyonların kontrol altına alınmasıyla azaltılabilir. Bu yaklaşım, kaşıntının minimum seviyelere indirilmesi ve atopik hastalıktan kaynaklanan kısma odaklanması için gereklidir[57].

Köpeklerde atopik dermatit tedavisinin etkinliği, kısa vadede alevlenmelerin kontrol altına alınmasını ve uzun vadede alevlenmelerin minimuma indirilmesini ve bunların yanı sıra deri sağlığının korunmasını hedeflemelidir[66]. Bu amaçla, tedavi yaklaşımı, çevresel alerjenlerin tanımlanması ve bu tetikleyicilerden kaçınılmasını içermelidir. Genomik araştırmaların sonuçları, tedavi yaklaşımlarının her bir köpeğin genetik yapısına, cinsine, klinik belirtilerine ve müdahalelere verdiği tepkilere göre kişiselleştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Deri mikrobiyaya çalışmaları, atopik dermatitli köpeklerdeki patojen yükünün, düzenli topikal tedaviler ve sistematik olarak uygulanan geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların rasyonel kullanımı ile azaltılabileceğini göstermektedir[55].

Köpeklerde AD'nin tedavisi 4 etkene bağlıdır. Bunlar; zaman (kronik ve akut lezyonlar), kaşıntı, iltihaplanma ve enfeksiyonlardır. Lezyonların kronikliği ve şiddeti, yan etkiler, etkinlik ve maliyetler dikkate alınarak kısa süreli (örneğin, alevlenmeler için) ve uzun süreli ilaçların seçimini etkiler. Ayrıca, bakteriyel veya mantar enfeksiyonları, AD'nin alevlenmesinde önemli rol oynar ve bu nedenle doğru şekilde tedavi edilmeleri gerekir. AD tedavisinde hem topikal hem de sistemik seçenekler piyasada bulunmaktadır[67].

3.4.1 Topikal tedavi

Atopik dermatiti etkili bir şekilde yönetmek için klinisyenin kaşıntı seviyesini azaltması, ikincil enfeksiyonları tedavi etmesi, yeniden enfeksiyonlara karşı kontrol sağlaması ve cilt bariyerini iyileştirmesi gerekmektedir. Topikal tedavi bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Atopik dermatit için yapılan araştırmalar genellikle köpekler üzerinde yapılmıştır. Topikal tedavi genellikle sistematik tedavinin yanında

kullanılır.Tedavinin etkili olabilmesi için köpeğin tedaviye uygun olması ve sahibinin de işbirliği yapması gerekmektedir[68].

Topikal tedavi, bakteriyel deri enfeksiyonlarının tedavisinin temelini oluşturmaktadır, ancak her zaman sistemik antibiyotiklere yardımcı bir tedavi olarak görülmüştür.Son kılavuzlar, direnç geliştirmiş bakterilerle mücadelede topikal antimikrobiyallerin önemini vurgulamaktadır.Ayrıca, topikal antimikrobiyallerin bakteriyel biyofilm karşı etkili olduğu da gözlemlenmiştir[69].

Topikal tedavi, köpeklerde atopik dermatitin yönetiminde önemli bir rol oynar. Cildi nemlendirip sakinleştirebilir, ikincil bakteriyel ve maya enfeksiyonlarını tedavi edebilir ve önleyebilir; ayrıca yapışmış kireç, yağ, alerjen ve kalıntıları temizleyebilir. Tek başına kullanılabileceği gibi diğer tedavi stratejileriyle birlikte de kullanılabilirler. Çoğu topikal tedavinin minimal cilt veya sistemik toksisite veya diğer yan etkileri yoktur. Bu nedenle bu tedaviler, daha pahalı veya yan etki riski daha yüksek olan sistemik tedavilere olan ihtiyacı dengeleyebilir[70].

Bir topikal tedavi ürünü seçerken dikkate almanız gereken üç temel faktör bulunmaktadır.İlk olarak, aktif içeriklerin hastanın cilt durumuna uygun olması önemlidir.Ardından, formülasyon veya dağıtım sistemi seçimi, deri lezyonlarının türüne ve derinliğine; tüylerin uzunluğuna ve yoğunluğuna; artık aktivitenin gerekliliğine; köpek sahibi için kullanım kolaylığına ve köpeğin toleransına bağlı olacaktır.Son olarak, bir preparatın rengi, kokusu ve dokusu hakkındaki kullanıcı tercihleri, tedavinin kabulünü ve tedaviye uyumu etkileyebilir[70].

3.4.1.1 Topikal tedavinin avantajları ve dezavantajları

Topikal tedavinin faydaları arasında, ilacın doğrudan hedeflenen dokuya uygulanması ve sonuç olarak tedavi edilen bölgede yüksek ilaç konsantrasyonunun sağlanması, sistemik tedavinin yerini alması veya kullanımının azalması, ilacın metabolize olma veya gastrointestinal sorunlardan kaçınılması, çoğu sistemik ilaca göre daha ekonomik olması ve sistemik antibiyotiklerde görüldüğü gibi mikrobiyal direnç neden olma olasılığının daha düşük olması bulunmaktadır[71]. Kısaca etken maddelerin doğrudan cilde iletilmesidir. Bu genellikle sistemik yan etkileri engeller. Ayrıca, topikal antimikrobiyal tedavi, hedeflenmeyen mikrobiyomları (örneğin bağırsakta) tedavi etme konusunda da faydalı olabilir ve bu da antimikrobiyal direnç karşı seçim baskısını azaltabilir.

Bununla birlikte, herhangi bir şeyin (özellikle iltihaplı cilde) topikal olarak uygulanması tahrişe veya temas dermatitine neden olabilir. Ayrıca, perkütan emilim yoluyla veya tımarlama yoluyla ya da doğrudan oral alım yoluyla sistemik maruziyet meydana gelebilir[70].

Topikal tedavi uygulanırken, cilt ve kulakların durumu, mevcut lezyon türleri, rezidüel aktivite gereksinimi, kıl varlığı bölgesi ve tedavi edilecek vücut alanı gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. İlaçta bulunan aktif ve inaktif bileşenler (yani taşıyıcı), ilacın etkinliğini etkileyebilir ve terapötik sonuçlar doğurabilir; ancak tahriş edici dermatit gibi yan etkilere de neden olabilir[71].

Ürün seçimi sırasında güvenlik önemlidir ve klinisyenler tedaviyi izlemelidirler. Topikal tedavi başladıktan sonra deride herhangi bir alevlenme veya diğer sorunlar ortaya çıkarsa, ürün kesilmeli ve hasta ılık suyla durulanarak temizlenmelidir. Durumlar incelenerek kötüleşmenin altında yatan bir cilt durumu sonucu olup olmadığı belirlenmelidir[70].

3.4.1.2 Topikal ajanların yaygın formülasyonları

Şampuanlar

İlaç içeren şampuanlar, cildi temizlerken nemlendirme sağlayabilir, kaşıntıyı hafifletebilir ve cilt enfeksiyonlarını önlemek veya tedavi etmek için etkili olabilir. Şampuanlar lokalize veya genel cilt rahatsızlıkları için kullanılabilir ve köpürme dereceleri değişebilir. Şampuanın türünün ve kullanım sıklığının belirlenmesi, deri durumuna ve sahibinin evcil hayvanını yıkama becerisine göre bireysel olarak değerlendirilir. Ayrıca, alerjik reaksiyon gösteren hayvanlar ve deri enfeksiyonlarına yatkın olanlar gibi bakım tedavisi gerektiren durumlarda da sıkça şampuan kullanılır. Farklı şampuanlar vücudun çeşitli bölgelerinde dönüşümlü olarak veya aynı anda kullanılabilir[71].

Kremler ve merhemler

Kremler ve merhemler cildi yumuşatır, *stratum corneum*'un hidrasyonunu kolaylaştırır, su kaybını engeller ve aktif bileşenlerin penetrasyonunu artıran koruyucu bir tabaka oluşturur. Ancak bu formülasyonlar eksüdatif alanlarda kullanılmamalıdır. Polietilen glikol gibi suyla yıkanabilen bazlar veya mineral yağ gibi hidrofobik yağlar içerebilirler. Bu ürünlerin başlıca dezavantajları arasında tüylü cilde uygulanmalarının

biraz zor olması, folikülite yol açabilecek tıkaçıcı özellikleri ve yağ bulaşma riski(merhemler) yer almaktadır. Ayrıca, kullanım alanları patiler, dirsekler ve burun gibi küçük ve belirli bölgelerle sınırlıdır. Kulaklarda da yaygın olarak kullanılırlar. Bu tür formülasyonlar genellikle antimikrobiyal, anti-enflamatuvar, antipruritik, keratolitik ve ultraviyole (UV) ışınlarına karşı koruyucu maddeler içerir. Kremler beyaz ve yağsızdır ve bakteri ve mantar üremesine karşı koruyucu sağlayan maddeler içerirler. Merhemler genellikle yağ bazlıdır veya cilde uygulandığında iyi şekilde yayılmayan yağ ve su damlacıklarının emülsiyonlarıdır. Yağlı ve berraktırlar ve koruyucu madde gerektirmezler. Merhem daha fazla emilim, nemlendirme ve kapalı tedavinin gerektiği durumlarda tercih edilir[71, 72].

Losyonlar

Bitkisel losyonlar, akut ve kronik cilt rahatsızlıklarının tedavisinde ve ilk yardım olarak kullanılabilecek faydalı ürünlerdir. Sulu bir faz ile yağlı bir fazın karıştırılmasıyla hazırlanırlar. Sulu faz, sıvı bitki özlerinden (infüzyonlar, dekoksasyonlar veya tentürler) herhangi birini içerebilirken, yağlı faz infüze edilmiş bir yağdan oluşabilir. Bu sayede her iki faz da etkili bileşenlere sahip olur ve daha güçlü bir karışım elde edilir. Emülsifiye edici balmumu genellikle en etkili ve yaygın kullanılan emülgatördür. Alternatif olarak, bitkisel tentürleri sorbolen veya E vitamini krem bazına eklemek de mümkündür. Bu yöntem hızlı ve pratiktir; böylece belirli hastalar için özel ihtiyaçları karşılayacak ürünler hazırlanabilir[73].

Losyonlar genellikle su, alkol ve propilen glikol gibi inaktif maddelere ve anti-inflamatuvar, antipruritik ve antimikrobiyal aktif bileşenlerine bağlı olarak serinletici, antipruritik, antimikrobiyal ve kurutucu etkileri için kullanılır. Losyon içeren ürünler Köpek dermatolojisinde yaygın olarak şampuan uygulamasının ardından losyon içeren ürünler kullanılır. Genellikle belirli bir süre için tavsiye edilirler ama genel bakım içinde de kullanılabılırler[71, 72].

Durulamalar

Durulama ürünleri genellikle şampuan kullanımından sonra tercih edilir ve farklı tiplerde bulunurlar; cildi kurutmayan, uzun süreli etki sağlayan formüllerden, banyo gerektirmeyen geniş vücut yüzeylerinde etkili olan mikroemülsiyon spreylerine kadar çeşitli seçenekler mevcuttur. Durulama ürünlerinde kullanılan aktif bileşenler değişebilir, ancak genellikle nemlendiriciler, sebum dengesini sağlayıcı maddeler ve

antimikrobiyal içeriklere sahiptirler. Durulama ürünleri konsantredir ve kullanmadan önce seyreltilmelidir[71, 72].

Spreyler

Spreyler, banyo yapmanın zor olduğu durumlarda geniş vücut bölgelerini tedavi etmek için oldukça faydalı ve pratik olabilir; ayrıca ilaçlı şampuanların kullanımını tamamlayabilir. Seyreltilmeden şampuandan sonra kullanılabilir. Ayrıca perianal bölgeler ve patilerin arasındaki zor bölgelerin tedavisini kolaylaştırabilirler. Spreylerde yumuşatıcılar, nemlendiriciler, antiseptik ajanlar, sıkılaştırıcılar, anti-enflamatuar, antimikrobiyal ve antiparazitik bileşenler bulunabilir. Bazı hayvanlar bu spreyleerin uygulanmasına izin veremeyebilir. Alkol içelikli hızlı kuruyan spreyleer, özellikle akut iltihaplı cilt rahatsızlıklarında tahriş edici olabilir[71, 72].

Jeller

Jeller, krem ya da merhemler gibi yapışkan kalıntı bırakmazlar. Genellikle propilen glikol ve karboksipolimetilen gibi diğer etkisiz maddelerle birlikte anti-enflamatuar, antimikrobiyal ve keratolitik maddeler içerirler. Çoğunlukla lokal tedavi veya küçük cilt bölgeleri için kullanılırlar[71].

Köpükler

Köpükler, antipruritik, antimikrobiyal ve antiseptik maddeler içerebilir. Hayvan sağlığında kullanılan yeni bir topikal tedavi yöntemidir. Hayvan sahiplerinin aktif bileşenleri tüylü ve tüysüz deriye uygulayabilmeleri için pratik bir seçenektir. Ürünün etkili olabilmesi için doğrudan cilde uygulanması gerekmektedir[71].

Mendil

İlaçlı mendiller, interdigital, perianal, perivulvar, yüz ve kuyruk deri kıvrımları gibi intertriginöz alanların tedavisi için çok yararlıdır. Bunlar antimikrobiyal veya antiseptik özelliklere sahiptir ve bakteriyel ve mantar cilt enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilirler. Alkol içeren mendiller özellikle akut iltihaplı cilt sorunları için tahriş edici olabilir[71].

Köpek piyodermasında yaygın olarak kullanılan topikal antibakteriyel tedavi formülasyonlarının artıları ve eksileri Tablo 3.7’de özetlenmiştir[74].

Tablo 3.7: Köpek piyodermasında yaygın olarak kullanılan topikal antibakteriyel tedavi formülasyonlarının artıları ve eksileri[74].

Formülasyon	Tanım	Avantaj	Dezavantaj	En uygun
Krem	Cilde uygulanan koyu sıvı veya yarı katı kozmetik veya tıbbi preparat	Hızlı ve kolay uygulanır Durulama gerektirmez	Yalnızca küçük alanlar içindir Ürün tüyden dolayı cilde ulaşamayabilir	Yüzey piyodermasının lokalize lezyonları
Jel	Özellikle kozmetik veya tıbbi ürünlerde kullanılan berrak ve hafif yapışkan madde	Hızlı ve kolay uygulanır Durulama gerektirmez	Yalnızca küçük alanlar içindir Ürün tüyden dolayı cilde ulaşamayabilir	Yüzey piyodermasının lokalize lezyonları
Deri süspansiyon	Parçacıkların bir sıvının kütlesi boyunca dağıldığı karışım	Hızlı ve kolay uygulanır Durulama gerektirmez	Yalnızca küçük alanlar içindir Ürün tüyden dolayı cilde ulaşamayabilir	Yüzey piyodermasının lokalize lezyonları Parmaklar arası mikrobiyal aşırı büyüme
Köpük	Köpük kıvamında bir kozmetik veya cilt bakım ürünü	Hızlı ve kolay uygulanır Durulama gerektirmez Saçta kalan antibakteriyel etki	Yalnızca küçük alanlar içindir	Parmaklar arası mikrobiyal aşırı büyüme
Şampuan	Saç yıkamak için sıvı preparat	Saçta kalan antibakteriyel etki Saç ve pul pul dökülen bakterileri azaltır	Uzun tüylü ırklarda kullanımı zordur Banyoya erişimin olması gerekir Soğuk havalarda az tercih edilir Zaman alıcıdır	Yaygın lezyonlarla birlikte yüzeysel piyoderma MRSP ve MRSA enfeksiyonlarını taşıma/kontaminasyon
Sprey	Küçük damlalar halinde havaya üflenmiş veya sürülen sıvı	Hızlı ve kolay uygulanır Durulama gerektirmez	Ürün tüyden dolayı cilde ulaşamayabilir	Yüzey piyodermasının lokalize lezyonları

4. ŞAMPUANLAR

Şampuanlar, genel temizlik sağlayan ve iyi görünme ile daha iyi hissetme gibi kozmetik etkiler sunan maddeler içerir. Geçmişte şampuanların amacı sadece saç temizlemektir ve ilk temizleyici şampuan anyonik yüzey aktif maddelerle formüle ediliyordu[75].

Çoğu standart şampuan, normal saçlar için formüle edilmiş ve genellikle anyonik yüzey aktif maddeler içeren birden fazla yüzey aktif madde türünden oluşur. Kaliteli bir temizleyici şampuan saçtaki sebumu ve diğer kir parçacıklarını etkili bir şekilde temizlerdi ancak bazen saçın sertleşmesine ve taranma zorluğu gibi olumsuz etkilere neden olabiliyordu[76]. Temizleyici şampuanda karşılaşılan bu sorunlardan dolayı saçları hem temizleyen hem de yumuşaklık hissi veren bir şampuan ortaya çıktı. Bakım şampuanının amacı hem saç temizliğini hem de bakımını sağlamaktır. İlk bakım şampuanı geliştirilirken en yaygın olarak kullanılan amfoterik yüzey aktif maddeler ve katyonik suda çözünür polimerler iyi köpürmüyordu[75]. Ayrıca saçta kalıntılar bırakmış ve sorunlara neden olmuştur. Bu sorunlar, anyonik yüzey aktif maddelerin içerisinde katyonik suda çözünen polimerler içeren bakım şampuanlarının geliştirilmesini sağlamıştır[77, 78]. Şampuan çökme eğiliminde olduğundan, uygun dengeli bir ürün elde etmek için kolayca çözünür hale getirildi.[79] Bu teknik aynı anda hem temizleyici hem de bakım sağlayıcı özelliklere sahip olan şampuanların ortaya çıkmasını sağladı[80]. Ayrıca ürün geliştirmede silikon malzemelerin kullanımı kondisyonlama etkisinde artışa sebep olmuştur[81-83].

Geliştirilen şampuanlardan biri olan saç derisi bakım şampuanı da oldukça ilgi görmüştür. Bu şampuan grubundan biri olan sebore sorunlarını hafifletmek için çinko piriton ve climbazole içeren kepek önleyici şampuanlardır[84].

4.1 Şampuanların İçeriği ve Kullanılan Maddeler

Şampuan üretiminde kullanılan malzemeler arasında yüzey aktif maddeler, saç kremi, yoğunlaştırıcılar, ayrıştırıcılar, pH düzenleyiciler, koruyucular ve özel katkı maddeleri bulunmaktadır. Şampuanlar muhtemelen günlük yaşamımızda en yaygın olarak kullanılan kozmetik ürünlerdir ve saç ile saç derisini temizlemek için tasarlanmışlardır[85]. Şampuanlar genellikle destekleyici yüzey aktif maddeler, vitaminler, provitaminler, protein türevleri, silikonlar ve doğal bitki özleri gibi çeşitli içerikler barındırabilir. [86]. Şampuan formülasyonlarında kullanılan bileşenler ve işlevleri Tablo 4.1’de verilmiştir[87].

Tablo 4.1: Şampuan formülasyonlarında kullanılan bileşenler[87].

Deterjanlar	Saç ve saç derisindeki yağı ve kirleri temizler.
Köpüren ajanlar	Köpük oluşumuna katkıda bulunurlar.
Kalınlaştırıcılar	Yoğun kıvamlı şampuanın daha etkili olduğu düşünülür.
Ayırıcı ajanlar	Mg ve Ca şelatlarını ayırırlar.
Koruyucular	Kontaminasyonu engellerler.
pH sabitleyiciler	pH ayarlarlar.
Özel ekler	Üreticiye göre farklılık gösterirler.

4.1.1 Yüzey aktif maddeler

Bir çözeltideki çözünen madde gaz-sıvı, sıvı-sıvı veya sıvı-katı yüzeyine adsorbe edilebilir; bu belirgin değişikliklere yüzey aktivitesi denir ve yüzey aktif maddeler olarak bilinen maddeler, olağanüstü yüzey etkinliği sergileyen malzemelerdir. Yüzey aktif maddeler emülsifikasyon, çözündürme, nüfuz etme, ıslatma, dispersiyon ve temizlemenin yanı sıra nemlendirme, sterilizasyon, yağlama, elektrostatik önleme, yumuşatma, köpük önleyici vb. işlemlerde kullanılırlar[88].

Yüzey aktif maddeler hem su hem de yağ içinde ikili afiniteye sahip amfilik moleküllerdir[72]. Tek bir molekülde hem hidrofilik hem de lipofilik bir kısımdan oluşurlar. Çoğu 12-22 karbon atomundan oluşan (C12-22) lipofilik alkil grubuna

sahiptir[89].Suda yüzey aktif maddeler, maddenin emülsifiye olmasına, çözünür hale gelmesine ve yağı,kiri, dağıtmasına sebep olan misel yapıları oluştururlar[72].

Yüzey aktif maddeler tüm kişisel ve ev bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır[76].Son zamanlarda pet bakım ürünlerinde de kullanımları oldukça yaygındır. Pet şampuanları, mükemmel temizleme özellikleri, üstün lokal tolerans (labaratuar ve canlı hayvanlar üzerinde test edilmiştir), köpek cildine uygun fizyolojik pH ve kolay durulama sağlayan yüzey aktif maddelerin karışımlarını içeren formüllerdir. Bu şampuanlar, köpeklerin tüylü ve hassas cildini tedavi etmek için mükemmel araçlardır[72].

Yüzey aktif maddeler hidrofilik grubun iyonlaştırma durumuna göre kategorize edilirler[89].

Şampuanlar yüzey aktif madde kategorileri Tablo 4.2’de gösterilmiştir[87].

Tablo 4.2: Şampuan yüzey aktif madde kategorileri[87].

Anyonikler	En yaygın kullanılan yüzey aktif maddelerdir. Yağlı alkol türevleridir ve cildi temizlemek için etkilidirler.
Katyonikler	Pozitif yüklü polar grupları nedeniyle bu şekilde adlandırılırlar. Anyonik yüzey aktif maddelerle bir arada kullanılmazlar.
Amfoterikler	Düşük pH’da katyonik gibi davranırken, yüksek pH’da anyonik gibi hareket ederler. Gözleri yakmazlar. Oldukça iyi köpürürler ve saçları kimyasal olarak iyileştirirler.
Noniyonikler	İkinci en popüler yüzey aktif maddelerdir ve polar grup içermezler. İyonik yüzey aktif maddelerle birlikte kullanılabilirler.

4.1.1.1 Anyonik yüzey aktif maddeler

Anyonik yüzey aktif maddeler iyi köpürür ve yüksek deterjan etkisi, emülsiyon kapasitesi ve geçirgenlik sağlar. Genellikle şampuanlar, vücut sabunları ve yüz temizleyicilerinin temel bileşenleri olarak kullanılırlar. Şampuanlarda sıkça kullanılan bazıları hindistancevizi yağı ve palmye çekirdeği yağından elde edilir ve C12 lauril grubu içerirler. Yüzey aktif maddelerin bir kısmı sadece şampuanlar değil aynı zamanda emülsiyonlar için de kullanılır. Emülsiyonlarda setil ve stearyl gruplarıyaygın olarak tercih edilmektedir. Hidrofilik ve lipofilik gruplara sahip anyonik yüzey

aktif maddeler, hidrofilik gruba göre dört gruba ayrılabilir: sülfonik asitler, sülfürik asitler, karboksilik asitler ve fosfatlar[89].

Anyonik yüzey aktif maddeleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir[90].

Tablo 4.3: Anyonik temizleyicilerin kimyasal içerikleri[90].

Lauril sülfatlar (Sodyum lauril sülfat)	Temizleyici özelliktedirler, iyi köpürerek kolayca durulanırlar.
Lauret sülfatlar (Sodyum lauret sülfat)	Temizlerken yumuşaklık verir.
Sarkozinler (Lauril sarkozin)	Sebumu iyi temizleyemediğinden ilk tercih olarak düşünülmezler.
Sülfosüksinatlar (Sodyum dioktil sülfosüksinat)	Sebumu temizlemek için etkilidir.

4.1.1.2 Katyonik yüzey aktif maddeler

Katyonik bir yüzey aktif madde suda çözündüğünde, hidrofilik kısım katyonlar olarak ayrışır. Bu tür maddelere invert sabunlar denir. Katyonik yüzey aktif maddeler normal temizlik, emülsifikasyon ve çözünürleştirme özelliklerine sahiptir ancak özellikle düz saçlara iyi yapışırlar ve anti-statik özelliklere sahiptirler, bu nedenle saç bakım ürünlerinde kullanılırlar[88]. Emülsiyon oluşturma yeteneklerinin yanı sıra dezenfekte etme, saçın esnek ve antistatik hale gelmesi, cilde ve saça pürüzsüz bir dokunuş kazandırma gibi diğer kozmetik bileşenlerinde bulunmayan özelliklere sahiptir. Bu durumun nedeni muhtemelen saçta bulunan proteinlerin temel amino asitlerden daha fazla glutaminik asit ve aspartik asit içermesidir ve ayrıca oldukça anyonik özelliklere sahip olmalarıdır[89].

Katyonik yüzey aktif maddeler Tablo 4.4’de gösterilmiştir[89].

Tablo 4.4: Katyonik yüzey aktif maddeler[87].

Mono-alkil yüzey aktif maddeler	Laurtrimonium klorür Setrimonyum klorür Steartrimonyum klorür Behentrimonyum klorür Setrimonyum bromür Steartrimonyum bromür Hidroksietil oleyl dimonyum klorür Behenil PG-trimonium klorür Behentrimonyum metosülfat Stearil hidroksipropil trimonium klorür Setrimonyum sakarinat
Di-alkil yüzey aktif maddeler	Cocodimonium klorür Di-C12-18 alkil dimonyum klorür Setil dimonyum klorür Stearil dimonyum klorür Linol amidopropil dimonyum etosülfat Dikokoetil hidroksietilmonyum metolsülfat Sodyum koko PG-dimonium klorür fosfat
Diğer katyonik yüzey aktif maddeler	Kuaterniyum-91

4.1.1.3 Amfoterik yüzey aktif maddeler

Amfoterik yüzey etkili maddelerin temel yapısı genellikle amino asitlerden oluşur. Çoğu amfoterik yüzey etkili madde, genellikle C12'den oluşan bir alkil grubuna sahiptir. Bu tür yüzey etkili maddeler, şampuanlar ve vücut sabunlarında deterjanı, köpürmeyi ve kullanım hissini geliştirmek ve tahrişi azaltmak için kullanılır[89]. Amfoterik yüzey aktif maddeler pH'a bağlı olarak katyonik, anyonik veya zwitteriyoniktir. Genellikle viskoziteyi arttırmak ve anyonik yüzey aktif maddelerin varlığında göz ve cilt tahrişini azaltmak için tercih edilirler[76]. Birçok amfoterik yüzey aktif madde, iyi temizleme, bakteri öldürme, bakteri büyümesini önleme, köpürme ve yumuşatma özelliklerine sahiptir. Bu özellikler genellikle şampuanlar ve bebek ürünleri gibi ürünlerde avantaj sağlamak için kullanılır; ayrıca aerosollerde köpüğü stabilize etme ve oluşturma yetenekleri sayesinde de tercih edilirler[88].

Hindistan cevizi yağı yağ asitleri ve dodesil dimetil betain şampuanların köpürmesini artırır ve hafif bir dokunuş verir. Hindistan cevizi yağı, yağ asitleri ve laurik amid propil betain, şampuanlarda sıkça kullanılan amfoterik yüzey aktif maddeler arasında

yer almaktadır. Bu maddeler, anyonik yüzey aktif maddeler ve katyonik polimerlerle bir araya geldiğinde saçlara olumlu bir kayganlık hissi verir.

Amin oksit türündeki amfoterik yüzey aktif maddeler, şampuanlarda köpürmeyi artırmak ve viskoziteyi iyileştirmek için kullanılır. Şampuanların kaygan dokusunu geliştirmek için tek başına değil, amid betain yüzey aktif maddeler ile birlikte kullanılır[89].

4.1.1.4 Noniyonik yüzey aktif maddeler

Noniyonik yüzey aktif maddeler, özellikle polietilen glikol gibi hidrofilik gruplara sahip olanlar, sıcaklığa bağlı olarak görünür hidrofil lipofil dengesinde (HLB) değişiklikler gösterebilir. Belirli bir sıcaklıkta bulutlanma noktası denilen durumda, polietilen glikol zinciri uzar, hidrofilik özelliğini kaybeder ve hidrofobik hale gelir; böylece polioksietilen (POE) noniyonik yüzey aktif maddenin sulu çözeltisi bulanıklaşır. Bu durumun nedeni, POE zincirindeki oksijen atomları arasındaki mesafenin artması ve bu da elektron yoğunluğunda bir azalmaya sebep olabilir[89].

Şampuan formülasyonlarında genellikle tercih edilen yüzey aktif maddeler; sodyum lauret sülfat, TEA lauril sülfat, sodyum lauril sülfat, amonyum lauril sülfat, DEA lauril sülfat, sodyum olefin sülfonattır[87].

4.1.2 Kıvam arttırıcı maddeler

Şampuanın fiziksel özelliklerini, daha doğrusu viskozitesini değiştirmek için formülasyonlara kıvam arttırıcı maddeler eklenir[91].

Anyonik yüzey aktif maddelerle formülasyonda viskoziteyi arttırmanın en sık tercih edilen yöntemi Sodyum Klorür kullanmaktır[91]. Sodyum klorür ve amonyum klorür, kalınlaştırıcı ve viskozite arttırıcı olarak etkilidir çünkü bu tuzlar yüzey aktif madde misellerinin şişmesini ve harekete karşı direncini artırabilir. Özellikle, amonyum klorür daha güçlü bir kalınlaştırıcıdır ancak sodyum klorür daha etkili viskozite sağlar. Amonyak kokusu nedeniyle genellikle şampuanlarda sodyum klorür tercih edilir[76, 92]. Sodyum Laureth Sülfat (SLES) ve Cocamidopropyl Betaine gibi standart yüzey aktif madde sistemlerinde oldukça etkili bir şekilde çalışır[91].

Kıvam arttırıcı maddeler genellikle hidrofobik ve hidrofilik olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Hidrofobik olanlar genellikle düşük molekül ağırlığına ve noniyonik özelliklere sahiptir. Bu nedenle, küçük bir hidrofilik baş kısma sahip olmaları,

misellerin şeklini küresel veya çubuk benzeri hale getirir. Dinlenme durumunda, miseller rastgele bir şekilde düzenlenir ve bu durum yüksek viskoziteye yol açar. Kesme hızında bir artış olduğunda, miseller paralel olarak hizalanır ve viskozite azalır. Bu süreç tersine çevrilebilir. Gliseril Laurat veya Cocamide DEA gibi örnekler verilebilir. Hidrofilik kıvam arttırıcılar ise genellikle yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve yüksek oranda etoksillenmiş oleokimyasal türevlere dayanmaktadır. Moleküllerin hidrofobik grupları yüzey aktif madde misellerine dahil edilerek boyutları büyüyen küresel misellere yol açar. Miseller sınırlı alana sahip olduklarından hareket etmek için viskozite artar[91].

4.1.3 Şartlandırıcı maddeler

Polimerler;saçın proteinlerini biriktirme, yapıştırma veya emme söz konusu olduğunda etkili saç değıştircilerdir, bu nedenle saç daha pürüzsüz, yumuşak, parlak, antistatik özelliklere sahip hale gelir. Kozmetik ürünlerinde genellikle kalınlaştırma ve stabilizasyon için kullanılırken bu maddeler formülasyona eklendiğinde, şampuanlar temizleme ve bakım olmak üzere ikili bir işlev kazanır. Aynı zamanda saç şekillendirme ve kullanım hissini iyileştirmek amacıyla da yaygın olarak tercih edilir[89, 93].

Kalınlaştırma, polimerlerin en sık kullanım alanlarından biridir. Koyulaştırıcı polimerler genellikle selüloz veya akrilat yapılarına sahiptir. Polimerler ayrıca şampuanlar, saç kremleri ve saç bakım ürünleri gibi ürünlerin dokusunu geliştirmek amacıyla sıklıkla kullanılır. Örneğin, katyonik polimerler şampuanlara eklenerek durulama sonrasında saçların “kaba” veya “yapışkan” hissini azaltmak ve kullanım hissini arttırmak için kullanılır. Saç kremleri ve bakım ürünleri genellikle katyonik yüzey aktif maddeler ve yağlar içerirken ayrıca polikuaterniyum-7, polikuaterniyum-10, polikuaterniyum-11, polikuaterniyum-39 ve guar hidroksipropil trimonyum klorür gibi maddeler de içerebilir. Guar hidroksipropil trimonyum klorür de katyonik bir polimer olarak uygundur. Polimer oranları genellikle %0,5 veya daha azdır. Polimerler viskozitede neredeyse hiç değışim göstermeyen sıcaklık değışimleri ile emülsiyonları stabilize edebilir[89].

4.1.4 Köpük ajanları

Köpük oluşumunun temizlik ile ilgisi yoktur sadece şampuanın cilt üzerinde yayılmasına yardımcı olur. Bu sebeple şampuanların değerlendirilmesinde temel bir unsurdur[94].En çok tercih edilenler;yağ asidi amidleri, polikarboksilik asitler, betainlerdir. Köpük düzenleyicilerin karakteristik özellikleri arasında az çözünürlük ve yüksek yüzey gerilimi bulunmalıdır[95].

4.1.5 Ayırıcı ajanlar

Ayırıcı ajanların amacı, Mg ve Ca iyonlarını ayrıştırmaktır. Bu maddeler ayrıca temizliğe katkı sağlamayan önemli bir rol oynayan şampuanın bileşenlerinden biridir. Ayırıcı maddelerin işlevi, çözünmeyen sabun köpüklerinin oluşumunu engelleyerek magnezyum ve kalsiyum iyonlarını tutmaktır. Ayırıcı maddeler olmadan, şampuanlar saçta kalıntı bırakabilir ve matlık oluşturabilir[87].

4.1.6 pH ayarlayıcı

Saç yüzeyi, alkali çözeltilerde yükselen kütikül tabakasıyla kaplıdır. Hasarlı saç olarak bilinen kabarık kütiküller, saçı pürüzlü hale getirebilir. Kütikülün düz ve pürüzsüz kalması için çoğu şampuan, pH düzenleyici olarak sitrik asit ile hafif asidik hale getirilir (0.1 N çözeltide pH 2.2)[76].

4.1.7 Koruyucular

Koruyucu maddeler, genellikle kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılan kimyasal maddelerdir. Bu maddeler, ürünlerin bakteri, maya veya küf gibi mikroorganizmalarla kontamine olma riskini azaltmak veya ürünlerin bozulmasını engellemek için eklenir[96].Bunun yanı sıra aşırı ve uzun süreli koruyucu kullanımı zararlı olabileceğinden sentetik koruyucuların kullanımı azaltılıyor ya da doğal koruyucularla değiştiriliyor.Kozmetik ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan koruyucu parabendir[76].

Şampuanların stabilite süresince bozulmadan kalması için yeterli konsantrasyonda koruyucu maddeler içermesi önemlidir. Aynı zamanda, bu koruyucu maddelerin miktarının hem mikroorganizmalardan kullanıcıları korumaya yetecek düzeyde olması hem de toksik veya tahriş edici etkilere neden olmaması gerekmektedir. Örneğin, metilkloroizotiyazolinon ve bronidox L gibi maddeler buna örnek olarak

gösterilebilir[96].En yaygın kullanılan koruyucular fenoksietanol, sodyum benzoat, parabenler, DMDM, tetrasodyum EDTA vb. dir[95].

4.1.8 Özel ekler

Bitkisel tedaviler, geleneksel farmasötik ilaçların kullanımıyla farklılık gösterir. Bitkiler, besleyici ögeler içerdiği için ve farmasötik unsurlar birbirleriyle çok yönlü etkileşime girdiğinden, klinik etkiler ilaç tedavisinde görülenlere kıyasla daha derin ve geniş olabilir. Hasta reçeteleri, hem farmakolojiye hem de bitkilerin geleneksel kullanım endikasyonlarına dayanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı veteriner hekimler bitkisel ilaçları tekrar tercih etmektedirler. Avusturya, Almanya ve İsviçre'de yapılan son anket çalışmasına göre, bu ülkelerdeki veteriner hekimlerin yaklaşık dörtte üçü özellikle kronik hastalıklar için ve yardımcı tedavi olarak bitkisel ilaçlar kullandığını belirtmiştir[97].

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, etnik tıp veya “geleneksel” tıbbi uygulamalar, gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanların %85'i tarafından hala ilk tıbbi “savunma” hattı olarak tercih ediliyor. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), gelişmekte olan ülkelerde hayvan tedavisi için geleneksel tıp uygulamalarının kullanılmasını destekliyor[98].

Geleneksel bitkisel tıbbın araştırılması, biyomedikal çalışmaların önemli bir alanını oluşturur. Etnoveteriner tıbbi uygulamalar ve bitkisel tedavilerin bilimsel olarak sistematik hale getirilmesi amacıyla yapılan veteriner bitkisel ilaç araştırmaları, klinik deneyler, farmakoloji ve temel araştırma konularına dair geniş bir literatür oluşturulmuştur[99].

Hem doğal bitki materyalleri hem de botanik ekstreler, organik kimyasalların karmaşık kombinasyonlarını içerebilir; bu kimyasallar yağ asitleri, steroller, flavonoidler, alkaloidler, glikozitler, tanenler, saponinler ve terpenleri içerir. Laboratuvar ortamlarında bazı bitki özleri çeşitli farmakolojik aktiviteler göstermiştir; bu aktiviteler arasında anti-enflamatuar, damar genişletici, antimikrobiyal, antikonvülsan ve yatıştırıcı etkiler yer almaktadır. Bu durum oldukça şaşırtıcı değildir çünkü birçok bitki farmakolojik olarak etkili bileşenlere sahiptir[100].

Bitkilerin farmakolojik aktivitelerinin hayvan üzerindeki etkileri hakkında çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bu araştırmalar sonucunda köpeklerde atopik dermatitte kullanılacak olan şampuanın formülasyonuna bitki ekstreleri dahil edilmiştir. Bu

bileşenler üreticinin isteği ve tercihi doğrultusunda eklenir. Son zamanlarda botanik bitkiler çokça tercih edilmektedir.

4.1.8.1 *Equisetum arvense* L.

Equisetum arvense L., at kuyruğu olarak bilinen, kuzey yarım küre kökenli, çok yıllık otsu ve geleneksel olarak tıbbi amaçlarla kullanılan bir bitkidir. Birçok ülkede binlerce yıldır geleneksel ve klinik olarak kullanılır. Brezilya, Türkiye ve İran gibi pek çok ülkede bulunan *E.arvense* hakkında yapılan geleneksel tıbbi uygulamalar ve 20. yüzyılın başlarından beri yapılan bilimsel çalışmalar, bitkinin ilaç formunda kullanılabileceği fikrini desteklemektedir[101].

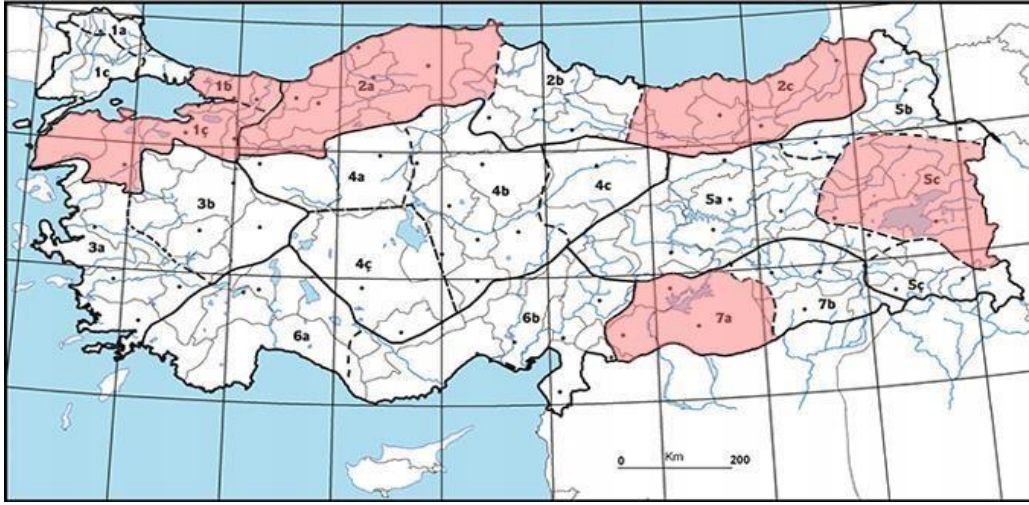
Equisetum arvense genel görünüşü Şekil 4.1’de verilmiştir[102].



Şekil 4.1: *Equisetum arvense* genel görünüşü[102].

Bitkinin sapları kuşkonmaza benzer şekilde yapraksızdır. Kuruduklarında içi boş, sert ve sağlam hale gelirler. İnce dalları at kuyruğuna benzeyen küçük pullu yaprakları vardır. Boyu 20-65 cm'ye kadar ulaşabilir. Birincil dallanmış yer üstü gövdeleri spirallerle karakterizedir. Verimli ve verimsiz olmak üzere iki tür gövde bulunur. Verimli gövdeler basittir, kırmızımsı bir renk tonuna sahiptir ve yaz aylarında kaybolan dikdörtgen sivri bir uca sahiptir. Üreme yapısı strobilus olarak bilinen spor üretiminin gerçekleştiği bölgelerde bulunan dallarda ve uçlarda yer alır. Steril gövdeler yeşildir, çatlamış ve içi boştur; ince dallar ise çiftler halinde düzenlenmiştir. Bu basit, açık yeşil dallar dört köşelidir ve pürüzlüdür; ayrıca eklem yerleri vardır. Derin köksap 2 metre derinliğe kadar inebilir. Tıbbi amaçlarla kullanılan sürgünler kurutulmuş steril saplardan oluşur[103, 104].

Equisetum arvense Türkiye’de Ege, Marmara, Karadeniz, Yukarı Murat-Van Bölümü ve Orta Fırat Bölümü’nde yayılış göstermektedir(Şekil 4.2)[105].



Şekil 4.2: *Equisetum arvense* türünün Türkiye’de yayılışı[105].

Bitkinin fitokimyasal analizleri, aminoasitler ve proteinler, alkaloidler, fitosteroller, karbonhidrat, saponinler, tanen flavonoidler, steroller, fenol, triterpenoidler, silisik asit ve askorbik asit içerdiğini göstermiştir. Bitkide silisik asit olarak fenolik bileşikler bulunurken, aynı zamanda protokateşik metil esterleri, tartarik asit ve kafeik asitler isokuersetin, kaempferol ve apigenin gibi bileşenleri de içermektedir. Gövde ise kalsiyum (%1.3), silisik asit ve silikatlar (%5-8), potasyum (%1.8) ve alüminyum, fosfor, kükürt, çinko, sodyum, magnezyum ve manganez gibi diğer mineralleri içermektedir. Bitkiden nikotin, palustrin ve palustrinin gibi alkaloidler izole edilmiştir. Bitki, apigenin-5-O-glukosit, genkvanin-5-O-glukosit, kaempferol-3,7-di-O-glukosit, kaempferol-3-O-(6'-O-malonilglukosit)-7-O-glukosit, kaempferol-3-O-sophorosit, luteolin-5-O-glukosit, kuersetin-3-O-glukosit dahil olmak üzere %0,6 ila %0,9 flavonoidler içermektedir[106].

Bitkinin tavşanlardaki yara iyileşmesi üzerindeki etkisi araştırılarak povidon iyot ve sodyum klorür ile karşılaştırılmıştır. Deri yaraları dorsal yönlerde oluşturulmuştur. Ameliyat sonrasında yara yüzeyleri makroskopik olarak incelenmiştir, iyileşme süreci ve yaranın genişleme, daralma ve epitelizasyon oranları değerlendirilmiştir. Sonrasında 4., 7., 10. ve 14. günlerde nötrofil, makrofaj infiltrasyonu, fibroblast ve fibrositlerin belirlenmesi için biyopsi örnekleri alınmıştır. Tedavinin 10. gününde *E.arvense* bitkisinin yara büzülmesini povidon iyot ve sodyum klorür ile benzer şekilde arttırdığı görülmüştür. Bu bitki ile tedavi edilen tavşanlarda postoperatif 4 ila postoperatif 14 gün arasında yara büzülmesinde anlamlı farklar tespit edilirken, 7 ila

14 günler arasında fark gözlenmemiştir. Ancak postoperatif dönemde nötrofil, makrofaj infiltrasyonu, fibroblast ve fibrositler arasındaki farklar önemsiz olduğu görülmüştür.

Bir başka çalışmada, bitkiden elde edilen merhemnin etkinliği sıçanlardaki dermal yara (15 mm x 15 mm) iyileşmesinde değerlendirilmiştir. Birinci gruba hiçbir tedavi uygulanmazken ikinci gruba 1:1 oranında vazelin ve lanolin karışımından oluşan merhem uygulanmıştır. Üçüncü ve dördüncü gruplar ise *Equisetum arvense* %5 ve %10 merhemleriyle tedavi edilmiştir. *Equisetum arvense* %5 ve %10 grupları ile vazelin-lanolin grubunun kontrol grubuna kıyasla hızlı şekilde yaranın kapanmasına yardım ettiği görülmüştür ($P < 0.05$). *E.arvense* merhem grupları %95,26 ve %99,96 yara kapanma oranına ($P < 0,05$) ve 14 gün sonra diğer gruplara kıyasla daha yüksek dermal ve epidermal rejenerasyon, anjiyogenez ve granülasyon dokusu kalınlığına sahip olduğu tespit edilmiştir. ($P < 0,05$)[107].

Geleneksel olarak tüberküloz, böbrek ve mesane rahatsızlıkları, nezle, aşırı adet kanamaları, burun kanamaları, akciğer ve mide kanamaları için kullanılan bir bitkidir. Aynı zamanda kırılğan tırnaklar ve saç dökülmesi problemlerine karşı da faydalı olabilir. Romatizmal hastalıkların tedavisinde, gut ağrısı için ve iyileşmeyen yaralar ile ülserlerin tedavisinde de kullanılabilirken şişme sorunlarına ve kırıklara karşı da etkili olabilir. Hemostatik, diüretik, antilitik, genitouriner astrenjan ve antihemorajik etkileri vardır. [107, 108].

Kemiklerdeki kolajen, kıkırdak ve bağ dokusunun oluşumunda silikata ihtiyaç duyulduğundan, ligament ve kırık kemik tedavisinde kullanılabilir. Köpeklerde atopik dermatit gibi deri hastalıklarında losyonları tercih edilmektedir. Ayrıca, at kuyruğu içeren diş bakım ürünleri, kedi ve köpeklerin ağızlarında ülserleri ve kanamaları önlemek için kullanılır[106].

E.arvense hayvan türlerinde etkisi Tablo 4.5’de gösterilmiştir[106].

Tablo4.5: *Equisetum arvense* hayvan türlerine etkisi[106].

Hayvan Türü	Kullanım	Kullanım Sebebi	Toksisite	Toksisite Sebebi
At	Oral,çiğ	Samanda rastlantısal	Toksik	Tiyaminaz varlığı
Sığır	Oral,çiğ	Samanda rastlantısal	Toksik	Tiyaminaz varlığı
Koyun	Oral,çiğ	Samanda rastlantısal	Toksik	Tiyaminaz varlığı
Tavşan	Oral,çiğ	Samanda rastlantısal	Toksik	Tiyaminaz varlığı
Guina pig	Oral,çiğ	Samanda rastlantısal	Toksik	Tiyaminaz varlığı
Sıçan	Dermal	Tedavi	Toksik değil	-
Fare	Oral	Tedavi,tentür	Toksik değil	-
Köpek	Oral,topikal	Tedavi,tentür	Toksik değil	-
Kedi	Oral	Tedavi,tentür	Toksik değil	-
Ren geyiği	Oral,çiğ	Baharda sürgünleri yemek	Toksik değil	-
Geyik	Oral,çiğ	Baharda sürgünleri yemek	Toksik değil	-
Ayı	Oral,çiğ	Baharda sürgünleri yemek	Toksik değil	-
Kirpi	Oral	Tedavi	Toksik	Tiyaminaz varlığı

4.1.8.2 *Laurus nobilis* L.

Defne, *Laurus nobilis* L., Lauraceae familyasına aittir. Defne otu veya Apollon defnesi olarak da bilinen bu bitki, Laurales takımının bir parçasıdır ve 9 farklı familyayı ve yaklaşık 3000 türü içerir. Bu takımın ana familyaları Calycanthaceae, Lauraceae ve Monimiaceae'dir. Lauraceae familyası ise 55'ten fazla cinsi ve 2500-3500 türü barındırır. *Laurus* cinsi üç ana tür içerir: *Laurus canariensis* (*Laurus azorica* olarak da adlandırılır), Akdeniz bölgesinde yetişen; *L. nobilis* ise Akdeniz çevresinde; *Laurus novocanariensis* ise Madeira adası ile Kanarya Adaları ve Fas'ta bulunan bir türdür[109].

Defne bitkisi, çok yıllık ve uzun ömürlüdür, ayrıca her mevsim yeşil kalan odunsu bir yapıya sahiptir. Yaprakları kısa saplı, parlak koyu yeşil renkte ve derimsidir. Yaprak genişliği 2-5 cm arasında değişirken yaprak boyu 3-9 cm arasındadır. Uçucu yağlar, defne yapraklarının epidermis tabakasında özel hücrelerde depolanır. Bu bitki çift evcikli; yani erkek ve dişi ağaçları mevcuttur. Hem erkek hem de dişi çiçeklerde sarımsı renkte 4 taç yaprak vardır. Dişi çiçeklerde dişi organ ve dumura uğramış erkek organlar bulunurken, erkek çiçeklerde ise 8-14 arasında erkek organ oluşumu görülür. Defne ağaçları bazen kışın bazen de ilkbaharın başlarında çiçek açar. Meyveler, dişi ve erkek çiçeklerin tozlaşması ve döllenmesi sonucunda oluşur. Dişi defne

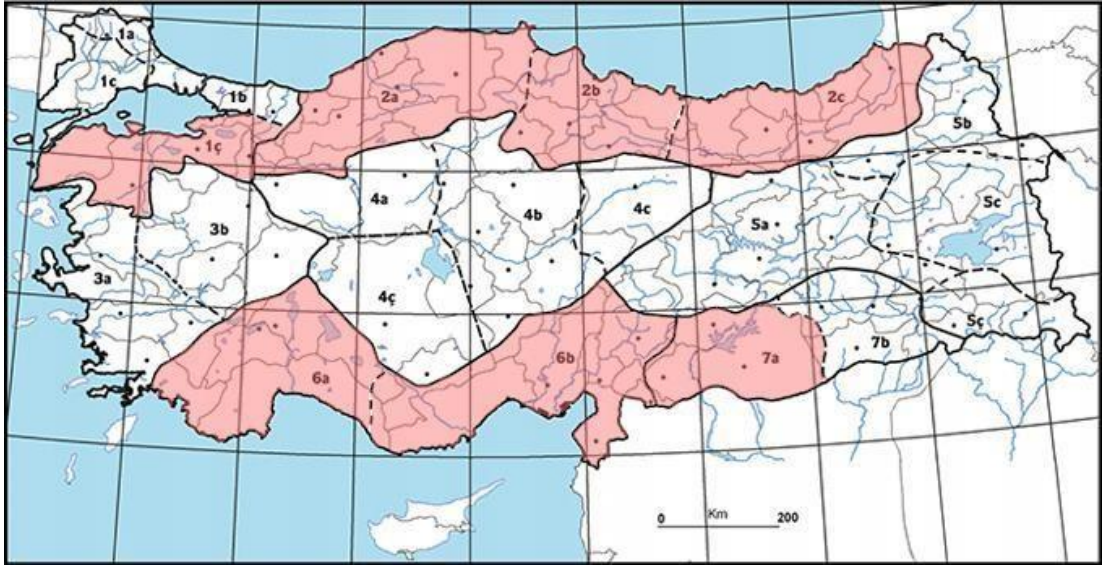
ağaçlarındaki meyvelerin çapı yaklaşık olarak 1-1,5 cm kadardır ve her bir meyvede sadece bir tohum bulunur[110].

Laurus nobilis türünün genel görünüşü Şekil 4.3’de verilmiştir[111].



Şekil 4.3: *Laurus nobilis* türünün genel görünüşü[111].

Laurus nobilis, Türkiye’de Marmara, Karadeniz, Akdeniz ve Orta Fırat Bölümü’nde yayılış göstermektedir(Şekil 4.4)[112].



Şekil 4.4: *Laurus nobilis* türünün Türkiye’de yayılışı[112].

Defne yapraklarından baharat ve uçucu yağ, meyvelerinden sabit yağ elde etmek için faydalanılır. Sabit yağ ve uçucu yağ kozmetik, parfümeri, gıda ve tıbbi ürünlerde kullanılırken ayrıca temizlik ve dondurulmuş gıdalara koruyucu olarak da eklenir. Defne yaprakları %1-2,5 ve meyveleri %1-2 oranında uçucu yağ vardır. Uçucu yağın ana bileşenleri 1,8-sineol (%46-60), α -terpinil asetat (%12-26) ve sabinen(%8-14), meyve uçucu yağının en önemli bileşenleri trans- β -osimen(%12-28), 1,8-sineol(%17-

20), α -fellandren(%11-16), α -pinen(%7-17) ve β -pinen(%8-13) olduğu tespit edilmiştir[113].

Defne meyveleri polifenoller ve fenolik asitler bakımından çok zengindir. Vanilik, kumarik, kafeik, ferulik, benzoik, sinapik, sinnamik ve siringik defne meyvesinde bulunan fenolik asitlerdir. Defnenin kuru meyvelerinde %20-35 arasında sabit yağ bulunur ve bu yağın en önemli asitleri oleik asit(%24-65) ve linoleik asit(%18-28)'tir[114].

Defne yaprağında bulunan çeşitli antioksidan moleküller sayesinde araştırmacılar tarafından antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve insektisit aktiviteleri gibi çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler rapor edilmiştir[115].

Yapılan bir çalışmada defne yaprağı ile tedavi edilen hayvanlar, kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla orta derecede daha yüksek yara iyileşme oranlarına ve granülasyon dokusu ağırlığına sahip oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca, defne yaprağı ile tedavi edilen hayvanların hidroksprolin içeriğı önemli ölçüde daha fazla olduğu da gözlenmiştir. Histolojik çalışma sonuçları, defne yaprağı ile tedavi edilen hayvanların granülasyon dokusunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla enflamatuvar hücre ve daha az kolajen olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, defnenin iyileştirici etkilerini desteklemektedir[116].

Defne yaprağı hayvanlarda toz veya kaynatma şeklinde “böcek ısırıkları ve sokmaları, kafa derisi döküntüleri” için kullanılmıştır[117].

4.1.8.3 *Betula pendula* Roth

Betula pendula Roth, huş ağacı olarak bilinen orta büyüklükte bir ağaçtır ve genellikle 30 metreye kadar uzanabilir. Genç ağaçların kabuğı kahverengidir ancak olgunlaştıkça gümüşü beyaza döner ve zamanla koyulaşır, çatlaklar oluşur. Yaprakları kaba ve eşit olmayan çift tırtıklıdır. Bu ağaç tek eşeylidir; erkek ve dişi çiçekler rüzgarla tozlanarak tek eşeyli çiçek tomurcukları olarak gelişir. Erkek çiçek tomurcukları yazın büyürken, dişi çiçekler birkaç gün sonra açılır ve polenlerini sonraki ilkbaharda döker. Dişi çiçek salkımları, erkek salkımlardan daha küçük, daha kısa ve daha dik yapıdadır. Bu salkımlar yüzlerce küçük, kanatlı meyve üretir; meyvelerin miktarı ağacın yaşı ve yaşadığı koşullara bağlı olarak değişebilir. Yoğun ormanlarda huş ağaçları genellikle 20-25 yaşına kadar çiçek açmazlar ancak serbest

duran ağaçlar on yaşında dahi çiçeklenme gösterebilir. Her yıl çiçek açmalarına rağmen canlı tohum üretimi genellikle 2-3 yıl aralıklarla zirveye ulaşır[118].

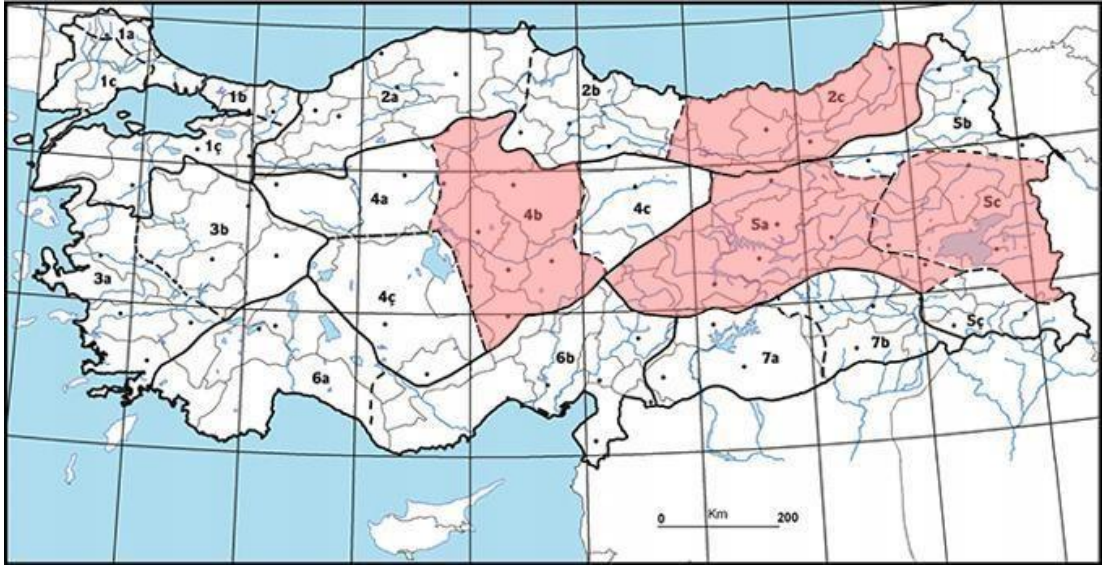
Betula pendula Roth türünün genel görünüşü Şekil 4.5’de gösterilmiştir[119].



Şekil 4.5: *Betula pendula* türünün genel görünüşü[119].

Betula türlerinin çeşitli fitokimyasal araştırmalar sonucunda, esas olarak fenolik bileşikler, flavonoidler, tanenler, saponinler, glikozitler, steroller ve terpen türevleri içerdiğini ortaya koymuştur[120].

B. pendula Türkiye’de Doğu Karadeniz, Orta Kızılırmak, Yukarı Fırat ve Yukarı Murat Van Bölümü’nde yayılış göstermektedir(Şekil 4.6)[121].



Şekil 4.6: *Betula pendula* türünün Türkiye’de yayılışı[121].

Bitkinin cinslerinin çeşitli tıbbi amaçlarla geleneksel bitkisel ilaç olarak kullanıldığı bilinmektedir. Yaprğından elde edilen çaylar, genellikle böcek ısırıklarını ve cilt tahrişlerini hafifletmek için bir cilt temizleyici olarak, idrar yolu enfeksiyonlarını

tedavi etmek için bir diüretik olarak ayrıca romatizma ile gut hastalığının tedavisinde de kullanılmıştır. Aynı zamanda yaprakları saç dökülmesini azaltmak ve kepeği gidermek amacıyla kafa derisinde de kullanılabilir. Huş katranı egzama ve sedef hastalığı merhemlerinde sıkça bulunan bir bileşen olarak bilinir. Betula kabuğundan hazırlanan içecek ise kanı temizlemek için kullanılabilir[118, 122].

4.1.8.4 *Matricaria chamomilla* var. *recutita* (L.) Fiori

Genellikle papatya olarak adlandırılan *Matricaria chamomilla* olarak da bilinen bitki, Asteraceae ailesinden gelen bilinen bir şifalı bitkidir. Bu bitki, tüm toprak türlerinde yetişebilen ince köklere sahip tek yıllık bir bitkidir ve soğuğa dayanıklıdır. Alman papatyası, Roma papatyası, Macar papatyası ve İngiliz papatyası gibi farklı isimlerle de anılır[123].

Bitki yaklaşık 10-45 cm uzunluğunda ve tüysüz görünüme sahiptir. Alt yapraklar yaklaşık 5-7 cm uzunluğundadır, tüysüz ve genellikle oblong şeklindedir. Ayrıca, yaklaşık 10-12 çift parçaya ayrılmıştır. Çiçek başları genelde tektir. Çevresel örtü başlangıçta 5-6 mm genişliğinde iken daha sonra 8 mm'ye kadar büyür. Taşıyıcı yapraklar ise yaklaşık 2,5-3,5 mm uzunluğundadır ve ters mızraksı, küt uçlu veya akut şekildedir. Tupular çiçeklerin uzunluğu genellikle 1,25-1,5 mm; dil şeklindeki çiçeklerin sayısı ise yaklaşık 12-15 adettir ve taç yaprakları önce yatay sonra kavisli bir şekilde büyürler. Akenler kahverengidir ve arka yüzeyinde beyazımsı renkte yaklaşık olarak 0,75 mm boyutunda çıkıntılara sahiptir[124].

Matricaria chamomilla var.*recutita*(L.) Fiori türünün genel görünüşü Şekil 4.7’de verilmiştir[125].

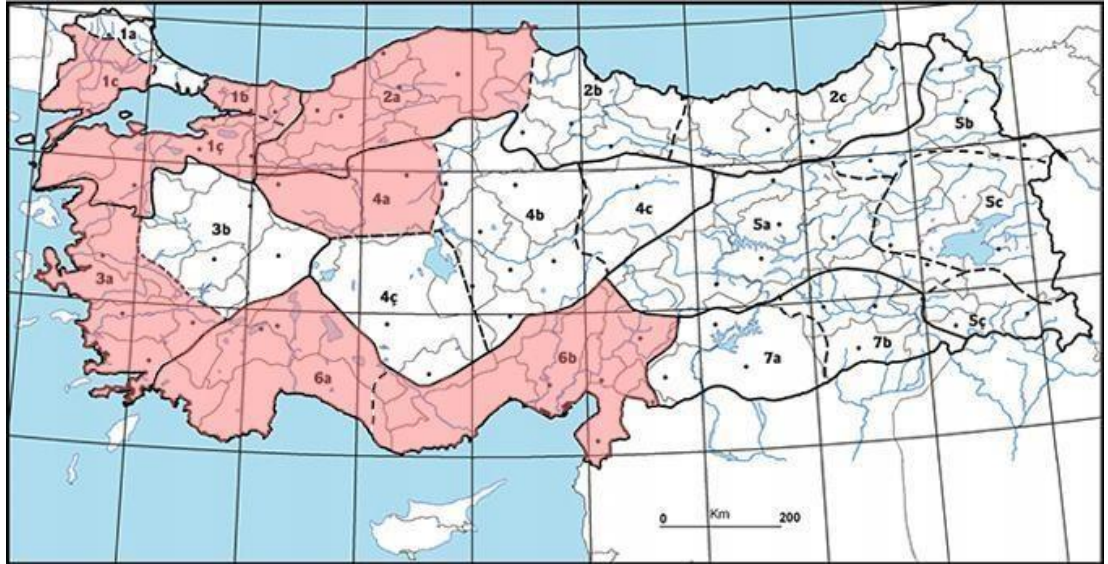


Şekil 4.7: *Matricaria chamomilla* var.*recutita* türünün genel görünüşü[125].

Bir araştırmada *M. chamomilla* var. *recutita* bitkisinden elde edilen ekstraktlar, %70'lik etanol ve su kullanılarak hazırlanmıştır. Ekstraktların toplam fenol ve toplam flavonoid konsantrasyonları hesaplanmıştır. Apigenin-7-O-glukozit, kafeik asit fenil ester, kateşin, gallik asit, proantosiyanidin dimeri, ferulik asit glukoziti, 5-O-feruloilkinik asit, klorojenik asit, luteolin, epikateşin, luteolin-7-O-glukozit gibi bileşikler tespit edilmiştir[126].

(-)- α -bisabolol (~%50) ve kamazulen (%1-15) uçucu yağın ana bileşenleridir. Kamazulen, buhar distilasyonu esnasında seskiterpen lakton yapısındaki matrisinin hidrolizi sonucu oluşarak uçucu yağa mavi rengini verir. Bunun yanı sıra, bisabolol oksit A, bisabolol oksit B, bisabolon oksit A, β -trans-farnesen cis- ve trans-en-in-disikloeter ve spatulenol gibi bileşenler uçucu yağda bulunan diğer terpenler arasındadır. Anadolu kökenli olan *M. chamomilla* bitkisinin uçucu yağlarında kamazulen bulunmazken Türkiye kökenli bitkilerin uçucu yağlarında bisabolonoksit ve bisabololoksit daha yoğun olarak bulunur[127].

M. chamomilla var. *recutita* Türkiye'de Çatalca-Kocaeli, Ergene, Güney Marmara, Batı Karadeniz, Ege, Yukarı Sakarya, Antalya ve Adana Bölümleri'nde yayılış göstermektedir(Şekil 4.8)[128].



Şekil 4.8: *Matricaria chamomilla* var. *recutita* türünün Türkiye'de yayılışı[128].

M. chamomilla var. *recutita* içeren diyetlerin farelerde indüklenen kaşıntı üzerindeki antipruritik etkileri araştırılmıştır. Farelere 11 gün boyunca %1:2 w/w oranındaki bitkinin kurutulmuş çiçeğinin etil asetat ekstresini içeren bir diyet verilmiş ve sonuç olarak kaşıntı davranışı belirgin şekilde azalmış ve vücut ağırlığı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bitkinin ekstraktının alımının inhibisyon etkilerinin, antialerjik ajan oxatomide ile karşılaştırılabilir olduğu belirlenmiştir. Alman papatyası etil asetat ekstresi veya uçucu yağı, farelerde doza bağlı olarak indüklenen kaşıntıyı önemli ölçüde engellemiştir. H1 antagonistleri olan oxatomide ve fexofenadin'in antipruritik etkilerinin bu testte sadece kısmi olduğu görülmüştür. Ancak, bu ajanların kaşıntıyı önleme yetilerinin, Alman papatyasının etil asetat ekstraktının (300mg/kg) ile birlikte kullanılmasıyla arttığı tespit edilmiştir. Bitkinin etil asetat ekstresi veya esansiyel yağı ile antihistaminiklerin birlikte kullanılmasının, tek başına uygulanmalarından daha etkili olabileceği belirtilmektedir[129, 130].

Bitki mide asiditesine karşı koruma sağlar ve mide ve duodenum ülserlerinin oluşumuna karşı koruyucu bir rol oynayarak ülserli hastaların tedavisinde etkinlik göstermiştir. Ayrıca tek başlarına ve kombine halinde incelenerek sıçanlarda indometasinle tetiklenmiş mide ülserine karşı potansiyel antiülserojenik aktivitelerini yanında antisekretuar ve sitoprotektif aktiviteleri açısından test edilmiştir. Tüm ekstraktlar, doza bağlı antiülserojenik aktivite göstererek asidin azalmasıyla münin salgısını artırma eğilimindedir; prostaglandin E₂ salınımını artırarak mide zarında lökotrienlerin azalmasına neden olurlar. En iyi sonuçlar kombinasyonlarla elde edilmekte ve simetidin'in etkileriyle karşılaştırılabilir. Ekstraktların sitoprotektif etkilerinin kısmen flavonoid içeriği ve serbest radikal temizleme özelliklerinden kaynaklandığı tespit edilmiştir[131].

M. chamomilla var. *recutita*'dan hazırlanan ekstrakt, etanol kaynaklı ülserasyonu önledi ve sıçanlarda antiülserojenik aktivite gösteren α -bisabolol için olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Spazmolitik aktivitesinin apigenin, apigenin-7-O-glukozit ve α -bisabolol ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir[117].

Uçucu yağın kedi ve köpeklere ağız yoluyla verilmesinin safra salgısını artırdığı ve safradaki kolesterol konsantrasyonunu yükselttiği belirtilmiştir[132]. Ayrıca yağın kısmen hepatektomi yapılmış sıçanlarda karaciğer dokusunu yeniden oluşturma yeteneği azulen bileşenlerine bağlanmıştır[117].

Bitki özellikle sinirsel ishal, seyahat hastalığı ve anksiyete durumlarında sindirim sistemi iltihabı veya spazmına ideal bir çözüm olabilir. Papatyanın kurutulmuş çiçek başları halk arasında spazmları çözmek için kullanılan rahatlatıcı bir çay hazırlamak için tercih edilmektedir. Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, bu bitkinin hafif düzeyde yatıştırıcı etkisi olduğunu göstermektedir[133].

Bitkiden elde edilen sulu ekstrakt incelenmesi sonucunda merkezi benzodiazepin reseptörüne önemli derecede uygun birkaç fraksiyon tespit edildi ve apigenin içeren bir fraksiyon izole edildi. Apigenin farelerde anksiyolitik aktivite göstermiş ancak sedasyon veya kas gevşetici etki olmadığını ortaya koymuştur. Dozdaki 10 kat artış hafif bir yatıştırıcı etki yaratmıştır[134]. Ayrıca papatyada bulunan bireysel flavonoidlerin de anksiyolitik ve antispazmodik aktivitelere sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır[135, 136].

Liyofilize papatya infüzyonunun farelere intraperitoneal olarak uygulanması bazal hareketliliği azaltmış, keşfetme davranışını düzenlemiş ve hegzobarbital kaynaklı uykuyu güçlendirmiştir. Bu sonuçlar farelerde papatyanın merkezi sinir sistemini baskılama potansiyeline işaret etmektedir[137].

Bu bitki ineklerde mastit ve meme apseleri için dışarıdan uygulamada geleneksel olarak kullanılan bir bitkidir. Bitkiden elde edilen uçucu yağın ise deneysel olarak üremik koşullar altında tavşanlarda serum üre konsantrasyonunu azalttığı kanıtlanmıştır[138]. Bitkinin, yırtık apselerin tedavisi de dahil olmak üzere birçok geleneksel kullanımı bulunmaktadır. Ancak bu alanda çok az çalışma yapılmış olup, yapılan çalışmalardan biri atopik dermatit tedavisinde antienflamatuar aktivite göstermiştir[139].

4.1.8.5 *Urtica dioica* L.

Urticaceae ailesine ait olan *Urtica dioica* L., genellikle ısırgan otu olarak bilinir. Dünya genelinde ılıman ve tropikal bölgelerde yaygın olarak bulunur. Yaprakları karşılıklı, kordat şeklinde ve sivri uçlu olan çok yıllık bir bitkidir. Çiçeklenme ve meyve verme dönemi Haziran'dan Ekim'e kadar sürer. Çiçekler tek evciklidir, her bir çiçek ya erkek ya da dişi olabilir fakat bitkide her iki cinsiyet de mevcuttur. Bitkinin gövdesi ve yaprakları yakıcı trikomlarla kaplıdır. Bitkinin yayılan rizomları ve stolonları gibi parlak sarı renkte geniş kökleri vardır. Taze yapraklar parlak yeşildir, kenarları belirgin şekilde tırtıklıdır ve alt yüzeyinde açıkça görülen damarlanma

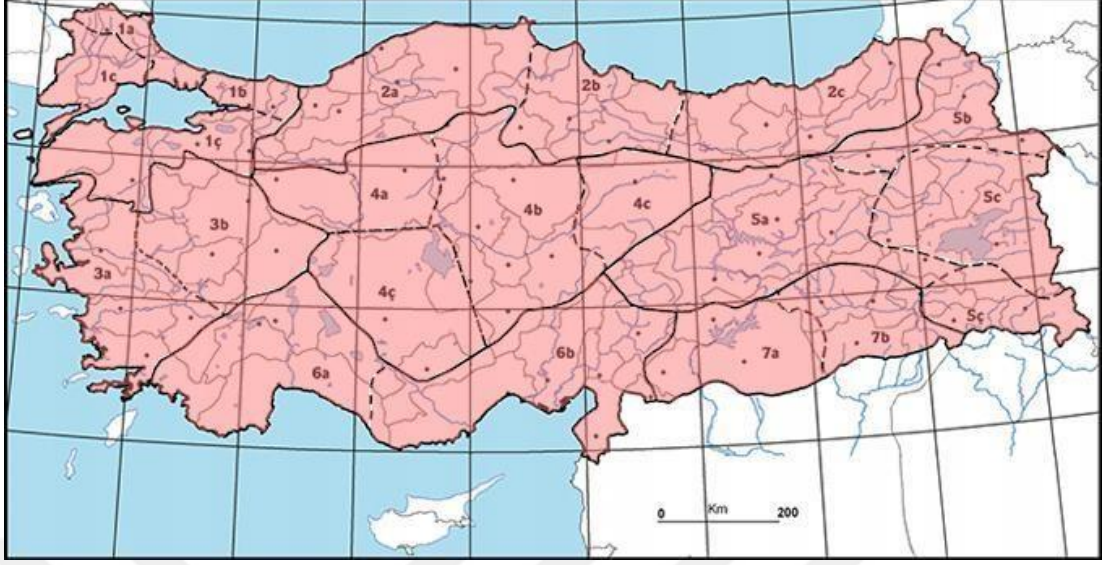
bulunmaktadır. Hem yapraklar hem de gövdeler asetilkolin, formik asit, 5-hidroksitriptamin ve histamin içeren dik tüylerle kaplıdır. *U.dioica* bitkisindeki temel bileşenler;flavonoidler, tanenler, uçucu bileşikler ve yağ asitleri, polisakkaritler, izoletinler, steroller, terpenler, proteinler vitaminler ve minerallerdir. Yanma hissine sebep olan bileşikler arasında asetilkolin, histamin 5-hidroksitriptamin (serotonin), lökotrienler ve formik asit bulunmaktadır. *Urtica dioica*'nın uçucu yağının temel bileşenleri karvakrol (%38.2), karvon (%9), naftalin (%8.9), (E)-anetol (%4.7), hekzahidrofarnesil aseton (%3), (E)-geranil aseton (%2.9), (E)- β -iyonon (%2) ve fitoldür (%2). Flavonoidler arasında kaempferol, izorhamnetin, kuersetin, izoquercitrin, astragalin, rutin ve bu bileşiklerin 3-rutinosidleri ve 3-glikozidleri bulunmaktadır. Fenilpropanlar, kafeik asit ve bu asidin çeşitli ester türevleri ile şikimik asit türevleri şeklindedir.Yapraklar B,C,K vitaminleri ile kalsiyum, demir,magnezyum,fosfor,potasyum ve sodyum mineralleri açısından zengindir. Diğer önemli bileşenler arasında esansiyel amino asitler, glikokinlinler ve yüksek miktarda klorofil yer almaktadır[140].

Urtica dioica L. türünün genel görünüşü Şekil 4.9'da verilmiştir[141].



Şekil 4.9: *Urtica dioica* türünün genel görünüşü[141].

U.dioica L. Türkiye’de her bölgede yayılış göstermektedir(Şekil 4.10)[142].



Şekil 4.10: *Urtica dioica* L. türünün Türkiye’de yayılışı[142].

Isırgan otu olarak da bilinen bitki alerjik cilt reaksiyonlarına sebep olur. Bitki uzmanları geleneksel olarak ısırgan otunun suyunu döküntülere karşı bir panzehir olarak reçete etmişlerdir. Yapılan bir araştırma, dondurularak kurutulmuş ısırgan otlarının alerjik rinit semptomlarını hafifletmeye yardımcı olduğunu göstermiştir. Bu etkinin kısmen kuersetin içeriğinden kaynaklandığı düşünülebilir; bu bitkinin ayrıca iltihap giderici özelliği de bulunmaktadır[143].

Bu geleneksel bitki egzama hastalarının tedavisinde kullanılır; antialerjik özelliklere sahip olduğu düşünülür ve kaşıntılı cilt rahatsızlıklarını ve böcek ısırıklarını tedavi etmek için kullanılır. Isırgan otu yaprağı özütü ve kafeik malik asidin (özütün ana fenolik bileşeni) COX ve 5-lipoksijenaz (5-LOX) türevi reaksiyonları kısmen engellediği gösterilmiştir. Ayrıca, ısırgan otu yaprağı konsantrasyona bağlı olarak sitokin salınımını önemli ölçüde azalttığı ve dolayısıyla PGE2 sentezini azaltarak antiinflamatuvar etkisi olduğunu düşündürmektedir[144, 145].

Ernst incelemesinde, bitkinin hava kısmından yapılan bir karışımın ağrıya karşı etkili olduğunu gösteren, ancak muhtemel aktif bileşen (lipoksijenaz inhibitörü kafeoyl malik asit) içeriği on kat daha yüksek olan yoğunlaştırılmış bir karışımın etkili olmadığını gösteren yayımlanmamış verilerden bahsetmektedir. Isırgan otunun NF-kappa-B aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir ve ısırgan otu özlerinin eklem kıkırdagındaki ekstraselüler matriksin bozulmasını arttıran matriks

metalloproteinazlarının aktivitesini bastırarak işlev gördüğü tespit edilmiştir[146, 147].

Alerjik riniti olan 69 kişi üzerinde yapılan çift kör, randomize bir çalışma, dondurularak kurutulmuş ısırgan otunun etkilerini araştırdı. Çalışma sonucunda ısırgan otunun alerjik rinit üzerinde etkilerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir[143].

Açık, kontrolsüz bir çalışmada, miyokardiyal veya kronik venöz yetmezliği olan 32 hasta 2 hafta boyunca günde üç kez 15 mL ısırgan otu suyu ile tedavi edilmiştir[148].Araştırma sırasında günlük idrar hacminde belirgin bir artış gözlenmiş ve ısırgan otunun sulu ekstraktlarının diüretik aktivitesinin yüksek potasyum içeriğine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür[149].

Bitki, toz yaprak veya infüzyon şeklinde sıyrıklar ve kanayan yüzeyler için kanama durdurucu olarak kullanılabilir. Ayrıca 10-12 gün boyunca, günde 3 ila 4 kez taze ısırgan otu suyuyla ovulan siğillerin ağrısız bir şekilde yok edildiği söyleniyor.

Bu bitki at hekimliğinde oldukça faydalıdır; idrar söktürücü, antispazmodik ve balgam söktürücü olarak modern formülasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılır, ancak eski metinlerde nadiren görülür. Yüksek besin içeriği sayesinde anemiye yardımcı olan mükemmel bir toniktir ve alternatif bir tedavidir. Atlar genellikle tarladaki taze bitkiyi kolayca yerler. Atlar araziye sürtünme veya bitkiyi yeme nedeniyle nadiren deri döküntülerine maruz kalabilirler, ancak bu durum çok ender görülür[117].

4.1.8.6 *Camellia sinensis* (L.) Kuntze

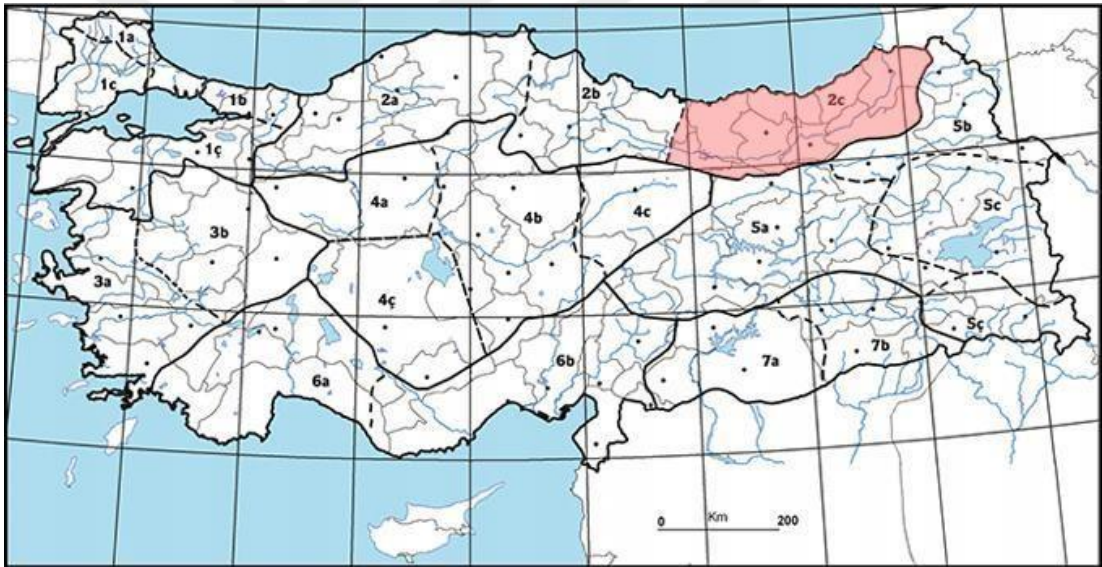
Çay bitkisi, Theaceae ailesine ait olan *Camellia* cinsinden gelen nemli koşullarda yetişen, her zaman yeşil kalan, kısa boylu, çok yıllık bir çalı türü ağaçtır. Yaklaşık 40 ülkede yetiştirilir bu nedenle iklim koşullarına göre yarı tropikal olarak kabul edilebilir. Çay üretiminin büyük kısmı Çin, Sri Lanka, Endonezya, Japonya, Hindistan ve Tayvan gibi ülkelerde gerçekleştirilmektedir[150].

Camellia sinensis L. Kuntze türünün genel görünüşü Şekil 4.11' de gösterilmiştir[151].



Şekil 4.11: *Camellia sinensis* türünün genel görünüşü[151].

Camellia sinensis Türkiye’de Doğu Karadeniz Bölümü’nde yayılış göstermektedir(Şekil 4.12)[152].



Şekil 4.12: *C.sinensis* türünün Türkiye’de yayılışı[152].

Çayın tıbbi özellikleri öncelikle alkaloidlerinden (kafein) ve kateşinlerinden kaynaklanır. Epikateşin (EC), epikateşin gallat (ECG), epigallokateşin (EGC), epigallokateşin gallat (EGCG) şeklinde dört ana bileşiğe ayrılmaktadır. EGCG, yeşil çay yapraklarında en baskın olan kateşindir (%48-55 toplam polifenol). Çaydaki diğer maddeler arasında yağlar (%4-16), amino asitler, steroller, vitaminler, mineraller, lezzet ve aroma kimyasalları, proteinler, triterpenoidler ve diğerleri yer alır[153].

Fareler üzerinde yapılan araştırmalar, yeşil çay polifenollerinin cilt, ince bağırsak, karaciğer ve akciğerlerde antioksidan seviyelerini artırarak glutatyon peroksidaz,

katalaz ve kinin redüktazı aktivitelerini yükselttiğini göstermiştir. Bu etkileşimler, yeşil çayı çok aşamalı kanser oluşumuna karşı etkili bir kemopreventif ajan haline getirmektedir. İnsanlarda yapılan klinik çalışmalar ise günde yaklaşık 200 mg dozunda alınan konsantre EGCG (epigallokateşin gallat) ekstraktının kan antioksidan seviyelerini iyileştirmede en etkili olduğunu ortaya koymaktadır[154].

Çayın sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair iddialar bulunmaktadır. Hayvan deneyleri çay ve çay bileşenlerinin deri, akciğer, ağız boşluğu, yemek borusu, mide, karaciğer, prostat ve diğer organlardaki kanser oluşumunu engellediğini göstermiştir. Örneğin, farelere kanserojen bir maddeyle muamele öncesinde, sırasında ve sonrasında kafeinsiz yeşil veya kafeinsiz siyah çay içirilmiştir. %0.63 veya %1.25 oranında yeşil çay ya da %1.25 siyah çay içirilen farelerde karaciğer tümör sayısında kontrol grubuna göre sırasıyla %54, %50 ve %63 oranında azalma görülmüştür; akciğer tümör sayısında ise sırasıyla %40, %46 ve %34 oranlarında azalma meydana gelmiştir. Bazı deneylerde tedavi edilen gruplarda tümör sayısının azaldığı; diğer deneylerde ise tümör insidansının düştüğü gözlenmiştir. Siyah çay preparatlarının farelerde doğal olarak gelişen akciğer adenokarsinomları ve rabdomyosarkomların insidansını ve sayısını azalttığı gösterilmiştir; ayrıca akciğer adenomunun adenokarsinoma ilerlemesini engellediği de belirtilmiştir. Bu deneylerin birçoğunda çay tüketiminin vücut yağı ve vücut ağırlığını azalttığı görülmüştür; bu durumun da tümör oluşumunu önlemede katkısı olabileceği düşünülmektedir[155-157]. Ayrıca bu bitkiyle tedavi edilen oral lökoplaki hastalarında yapılan bir araştırma, tedavinin faydalı olduğunu göstermiştir. Çeşitli laboratuvar ve hayvan çalışmaları, çayın kanser kemopreventif etkinliğini ortaya koymuştur[158].

Hamsterlarda *in vivo* olarak oluşturulan skuamöz hücreli karsinom (SCC) durumunda, %0,6 yeşil çay tozu veya 10 µmol kurkumin veya her ikisinin kombinasyonu veya ikisinde olmadığı içme sıvısı olarak 18 hafta boyunca haftada 3 kez topikal olarak uygulandı. Kombinasyonun SCC ve öncü tümörlerin insidansını, sayısını ve boyutunu azalttığı gözlemlendi. Bu etkinlik, hücre çoğalmasının baskılanması, apoptozis indüksiyonu ve anjiyogenezin inhibisyonu ile ilişkilendirilebilir[159].

Yapılan bir araştırma, oolong çayının atopik dermatit lezyonlarının temizlenmesine yardımcı olduğunu iddia etmektedir. Toplamda 118 kişi normal ilaçlarına devam etmiş ancak aynı zamanda oolong çayını içmiştir (günde 1000 mL suya karıştırılmış 10 g demleme çayından üç doza bölünmüş). Yararlı sonuçlar genellikle 1 ila 2 hafta sonra

görülmüş ve katılımcıların %63'ü bir ay sonra lezyonlarda belirgin iyileşme göstermiştir. Altı ay sonra ise %54'ünde hala iyi bir yanıt saptanmıştır[160].

Çay bitkisinin yaprakları ineklerde meme iltihabı tedavisi için bir tezde önerilmiştir[161].

Yanıklar ve deri yaraları için kullanılmıştır. Veteriner hekimlikte, nemli dermatit ve travmatik dermatit veya “sıcak noktalar” için genellikle faydalı bir uygulamadır. Çay kateşinleri, farelerin kulaklarına perkütan olarak uygulandığında ve oral olarak verildiğinde, oksazolon kaynaklı tip IV alerji belirtilerini engellemiştir[162]. *In vitro* çalışmalarda saponinlerin alerjik reaksiyonu azalttığı gözlenmiştir[163]. Tanenler büzücüdür ve sızan lezyonlarda serum proteinlerini pıhtılaştırabilir.

4.1.8.7 Aloe vera (L.) Burm.f.

Aloe vera bitkisinin kökeni çok eski ve çeşitli kültürlerin literatüründe bulunabilir. Adı büyük olasılıkla Arapça “acı ve parlak madde” anlamına gelen “alloeh” kelimesinden gelmektedir. *Aloe vera*'nın kullanımına dair ilk kayıt, Mezopotamya'dan bir kil tablet üzerinde yapılmıştır. Antik Mısır'da “ölümsüzlük bitkisi” olarak bilinen bu bitki, Kleopatra tarafından cilt ve saç bakımında kullanılmıştır.

Aloe vera (L) Burm.f., Aloaceae familyasına ait yaklaşık 15 cins ve 800 tür içeren bir bitkidir. Her türlü toprakta yetişebilen otsu bir bitkidir, ancak en iyi hafif, kumlu topraklara uyum sağlar ve fazla su gerektirmez. Yaprakları yeşil, kalın ve etlidir; 30 ila 60 santimetre uzunluğundadır. Çiçekleri gösterişlidir; sarımsı beyaz renkte ve boru şeklindedir.

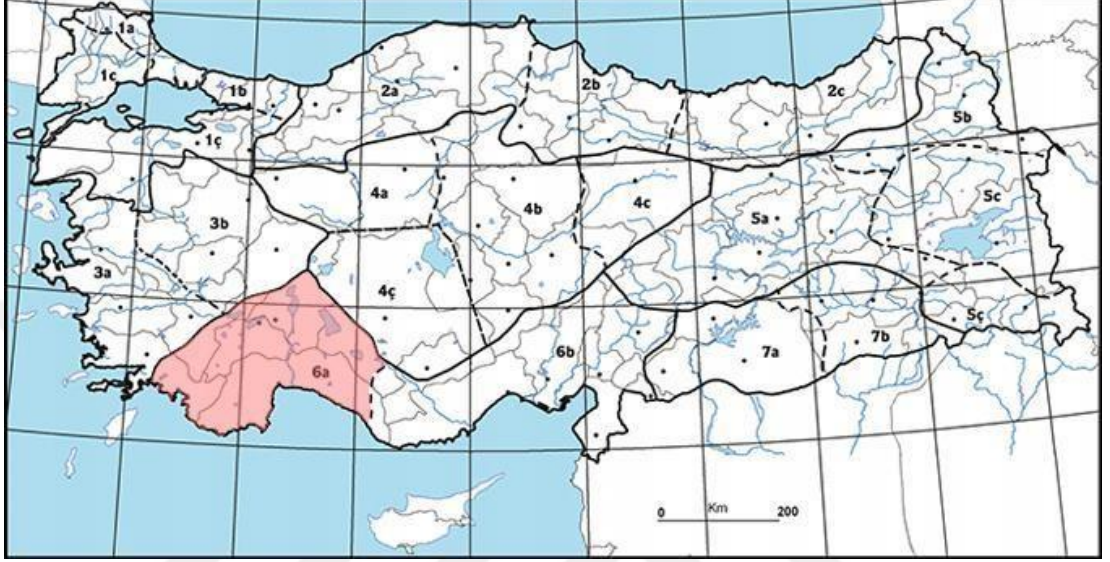
Aloe vera türünün genel görünüşü Şekil 4.13'de verilmiştir.



Şekil 4.13: *Aloe vera* türünün genel görünüşü.

Yapraktaki dış dokular çıkartıldığında elde edilen viskoz ve renksiz müsilaajlı jel, *Aloe vera* jeli olarak adlandırılır. Temelde su ve polisakkaritlerle birlikte 70 farklı bileşen içerir. Bu bileşenlerin bazıları kalsiyum, potasyum, magnezyum ve çinkodur. Aynı zamanda çeşitli amino asitler, enzimler ve karbonhidratlar da bulunmaktadır[164].

Aloe vera Türkiye’de Antalya’da yayılış göstermektedir(Şekil 4.14)[165].



Şekil 4.14: *Aloe vera* türünün Türkiye’de yayılışı[165].

Acemannan, *Aloe vera* yaprağının jelinden elde edilen başlıca karbonhidrat fraksiyonuna verilen isimdir. Araştırmalar, Acemannan enjeksiyonunun, kötü huylu tümör hücrelerine karşı bağışıklık savunmasını artırabileceğini göstermiştir[117]. Acemannan'ın kanser hücrelerinde apoptozu (hücre ölümünü) tetiklediği interferon-gama (IFN- γ) varlığında belirlenmiştir[166]. ABD Tarım Bakanlığı (USDA) tarafından fibrosarkomlu köpek ve kedilerin tedavisi için koşullu olarak onaylanmıştır[167]. Fibrosarkom teşhisi konmuş toplam sekiz köpek ve beş kediye cerrahi ve radyasyon tedavisi ile birlikte acemannan uygulanmıştır. Dört ila yedi haftalık tedavi sürecinden sonra, 12 hayvandan 4'ünde tümör küçülmesi gözlenmiştir. Acemannan tedavisine başladıktan sonra 4 ila 7 hafta içinde tüm hayvanların tam cerrahi eksizyon ameliyatı olmuştur. Radyasyon terapisi cerrahi müdahaleden hemen sonra uygulanmıştır. Acemannan tedavileri bir yıl boyunca aylık olarak devam ettirilmiştir. Sonuç olarak, toplamda 13 hayvandan yedisi yaşamlarına devam etmiş ve tümörleri yok olmuş (aralık: 440+ ila 603+ gün), medyan sağkalım süresi ise 372 gün olmuştur. Acemannan köpek ve kedi fibrosarkomlarının cerrahi ve radyasyon tedavisinde etkili bir yardımcı olabilir. Spontan tümör gelişimi olan

toplamda 43 köpek ve kediye intraperitoneal ve intralezyonel acemannan uygulaması yapılmıştır. Bu hayvanların %60'ından fazlasında alınan tümör dokularında belirgin nekroz veya lenfositik infiltrasyon mevcuttu. Orta şiddette nekroz veya sıvılaşma olanakları olan tümörler ise %30'un üzerindeki oranda kaydedilmiştir. Lenfoid infiltrasyon görülme oranının %50'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir. Toplamda 12 hayvan incelendi ve tümör küçülmesi ile birlikte belirgin klinik iyileşme gözlemlendi. Fibrosarkomlu yedi hayvandan beşi, nekroz veya uzun süreli sağkalım ile değerlendirildi. Acemannan'ın antitümör etkinliği, makrofaj aktivasyonu ve tümör nekroz faktörü, IL-1 ve interferon salınımı yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir[167, 168].

Aloe bitkisinin çeşitli türleri, Afrika genelinde kuşpalazı gibi viral hastalıklar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir deneyde, köylüler tarafından hazırlanan *Aloe secundiflora* özütü test edilmiştir. Bu özüt, iç jelde antiviral polisakkaritler içeren acemannan ve dış özsuda antrakınon glikozitler içermektedir. Ekstrakt, ND virüsü ile enfekte edilen tavukların tedavi veya kontrol gruplarına uygulanmış veya uygulanmamıştır. Bu geleneksel ilacın enfekte tavuklardaki ölüm oranını %21,6 azalttığı bulunmuştur. Ekstraktla yapılan ön tedavi ise enfeksiyondan 2 hafta önce ölüm oranını %31,6 azaltmıştır. ND'nin mevsimsellik durumunu bilen çiftçiler için bu önleyici tedavi uygulanabilir görünmektedir. *Aloe* türlerinde bulunan antrakınon bileşenleri (aloeinin ve aloin), ND virüsüne karşı aktivitede rol oynayabilir[169]. Antrakınonlar zarflı virüslere karşı etkili olabilir; *influenza*, *pseudorabies* ve *varicella-zoster virüsleri* ile *herpes simplex* virüsünün tip 1 ve 2'sini etkileyebilir[170, 171].

Klinik bir araştırmada, ilerlemiş solid tümörlü hastalarda etkili standart kanser tedavilerinin olmadığı durumlarda *Aloe vera*'nın melatonin ile birlikte kullanılmasının terapötik sonuçları artırıp artırmayacağı incelenmiştir. Bu çalışmaya akciğer kanseri, gastrointestinal sistem tümörü, meme kanseri veya beyin glioblastomu olan ve tek başına melatonin (günde 20 mg oral olarak karanlıkta) veya melatonin ile *Aloe vera* tentürünün (günde iki kez 1 mL) kombinasyonu ile tedavi edilen 50 hasta dahil edilmiştir. İlerleme oranı, melatonin ile *Aloe vera* kombinasyonu ile tedavi edilen grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (24 hastanın 14'üne karşı 26 hastanın 7'si). Melatonin ve *Aloe vera* kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar arasında bir yıl içinde sağ kalma oranı anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (24 hastanın 9'u karşılaştırılacak olursa 26 hastanın sadece 4'ü). Her iki tedavi de iyi tolere

edilmiştir. Bu bileşik tedavinin ilerlemiş solid tümörlü hastalarda en azından hastalığın stabilizasyonu ve sağkalım açısından bazı terapötik faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir[172].

Bitkisel detoksifikasyon ürünleri ve kan temizleyicileri, anti-enfektif özelliklere sahiptir. Bu bitkiler doğal olarak ateş düşürücüdür, kanı soğutur ve ateşi azaltır. Bu bitki grubu tarafından ele alınan hastalıklar arasında ateş, boğaz ağrısı, kulak enfeksiyonu, sivilce, dermatit ve bazı durumlarda kanser yer alır. Acı tonikler ve ateş düşürücüler olarak reçete edilen bu bitkilerin acı doğası sindirimi baskılayabilir ve sindirim sisteminin emilimini azaltabilir. Acılı otlar arındırma, yatıştırma, ısı giderme ve ısı azaltma tedavilerinde kullanılır[108].

Kadınlarda adet kanamasını düzenler. Ayrıca kabızlığı giderir ve bağırsak hareketlerini teşvik eder, böylece atık ürünleri ortadan kaldırır ve sağlığı geliştirir[108].

Aloe bitkisinin parankimatöz yaprak hücrelerinden elde edilen jöle yapıdaki *Aloe* jel, cildi yumuşatmaya ve yara iyileşmesine yardımcı olmak amacıyla kullanılır. Yaprak derisinin altındaki hücrelerden elde edilen kurutulmuş sıvı veya lateks olan *Aloe* reçinesi ise genellikle müshil olarak kullanılır. Bu jel, kozmetik ve sağlıklı gıda endüstrilerinde en sık tercih edilen üründür. İçeriden kullanımına rağmen, jel FDA tarafından onaylanmamıştır. Ancak jelin dışarıdan sağlam cilt üzerinde kullanımının genellikle güvenli olduğu ve yan etkilere neden olmadığı kabul edilir. Lateks içerisinde antrakinon, barbaloin (*aloe-emodin*'in bir glukozidi) gibi kimyasallar bulunur. *Aloe-emodin* ve diğer antrakinonlar, güçlü bir müshil etkisine sahiptir ve sindirim sistemi tahrişine neden olabilecek şiddetli kramplara yol açabilirler[173].

Bitkisel bir banyo, kaşıntıya karşı oldukça etkili olabilir. Bitki banyosu farklı yöntemlerle hazırlanabilir. Eğer suda çözünebilen bir bileşen olan *Aloe vera* jeli gibi bir şey kullanılıyorsa, ılık suya eklenmeden önce sıcak suda çözölmelidir[174].

Klinik olarak belirtileri olan kedilere 6 hafta boyunca karın içine acemannan enjekte edilmesi, yaşam kalitesini ve hayatta kalma oranını önemli ölçüde artırmıştır. Tedaviye başladıktan 12 hafta sonra, tedavi gören kedilerin %71'inin hala hayatta ve sağlıklı olduğu belirlenmiştir[175].

Bitki seçimi, hastalığın fizyopatolojisi yanı sıra hasta ve bireye en uygun olan eylem ve bitkilere bağlı olacaktır. Bağırsak ile deri arasındaki ilişkinin önemi göz ardı

edilmemelidir. Hatta veteriner hekimlikte bile 20. yüzyılın başlarında egzama için atlarda aloe vera ve köpeklerde jalap kullanımına, ürtiker için alternatiflerin kullanımına atıfta bulunulmuştur[117].

Aloe vera L.'nin kurutulmuş özsuyu diyabet için geleneksel bir tedavi olarak kullanılmaktadır; tip 2 diyabet hastalarında ve hayvan modellerinde kan şekerini düşürdüğü rapor edilmiştir[176]. Meyve suyu formundaki (jel haline getirilen) uygulamanın tip 2 diyabet hastalarında açlık kan şekeri ve trigliserit seviyelerini azalttığı belirtilmiştir; günde iki kez alınan miktar ise 1 yemek kaşığıdır[177].

Aloe vera L. ile hazırlanan bir ekstrakt (125mg/kg) erkek farelerde tiroid hormon konsantrasyonlarının düzenlenmesi için araştırılmıştır. Bitkinin hem T3 hem de T4'ün serum seviyelerini inhibe ettiği tespit edilmiştir[178].

Sentetik antrakinonların veteriner hekimliğine girmesinden önce, en yaygın kullanılan müshil ilaçlarından biri antrasen türevleriydi. Bu bileşikler arasında yer alan Aloes'in emodinleri (antrakinonlar), kalın bağırsakta atılım gösterir ve özellikle kalın bağırsak tıkanıklığı yaşayan hayvanlar için önemli bir tedavi seçeneği sunar. Özellikle kolonun birçok kıvrım noktasına sahip olan ve pelvik fleksurada daralma gösteren atlar, bu tip müshillerden büyük ölçüde faydalanır. Atlar üzerinde gözlenen etkiler genellikle en az 18 saatlik bir gecikme ile ortaya çıkarken, diğer hayvanlarda bu etki çok daha hızlı bir şekilde gerçekleşir[179]. Antrakinon glikozitleri, bağırsak florasında yer alan glikozidazlar tarafından aktif antron bileşiklerine dönüştürülür. Laksatif etkinin temel mekanizması, kalın bağırsak hareketliliğinin artmasına neden olan Na⁺/K⁺ pompası ve klorür iyon kanallarının inhibisyonudur. Buna ek olarak, mukus ve klorür iyonu salgılanmasında artış gözlenir, bu da sıvı sekresyonunun artmasına yol açar[148].

Emodin, çeşitli bitkilerde bulunan ve klinik ile deneysel akut pankreatit tedavisinde güçlü bir ajan olarak değerlendirilen bir bileşiktir. Sıçanlar üzerinde yapılan pankreatit çalışmalarında, emodin ile tedavi edilen grupta serum amilaz seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düştüğü gözlemlenmiştir. Bu bulgular, emodinin gen ekspresyonunu düzenleyerek DNA sentezini ve protein içeriğini artırabileceği, böylece pankreas onarımını ve rejenerasyonunu hızlandırabileceği sonucuna varılmasına yol açmıştır[180]. Ayrıca, emodinin baicalein ile birlikte sıçanlarda şiddetli akut pankreatit tedavisinde önemli terapötik faydalar sağladığı rapor edilmiştir[181].

Bitkinin mastitisli ineklerin tedavisinde kullanımı, 1985 yılında Coats tarafından tanımlanmıştır. Tedavi protokolü, enfekte olmuş memenin çeyreklerine günde en az bir kez 20 ila 60 mL *Aloe* (jel veya meyve suyu formunda) enjeksiyonu yapılmasını içermektedir. *Aloe*'nin enfeksiyonun temizlenmesine yardımcı olduğu, antiinflamatuvar özellikler taşıdığı ve pıhtılaştırıcı etkiler gösterdiği öne sürülmüştür. Ayrıca, *Aloe*'nun sertleşmiş memeyi yumuşatmaya yardımcı olan diüretik özelliklere sahip olduğu da belirtilmiştir[117].

Bu bitki, köpeklerde cerrahi olarak oluşturulan yaraların iyileşmesini artırabileceği gösterilmiştir[182]. *Aloe* aynı zamanda anti-enflamatuvar ve anjiyojenik özelliklere sahip olabilir ve hücre çoğalmasını ve göçünü teşvik eden bir glikoprotein içerir[117]. Veteriner hekimlik alanında, *Aloe vera* jeli deri yaralarının iyileşmesine destek olmak için tüm hayvanlarda topikal olarak uygulanabilir.

Emziren ineklerde, meme içine damlatılarak meme başı mastitis veya yüksek somatik hücre sayısının tedavisinde kullanılabilir. Sığır mastitisi için, *Aloe vera* (250 g), zerdeçal (50 g) ve kalsiyum oksit (10 g) macunu kombinasyonu 5 gün boyunca günde 6 ila 7 kez tüm meme üzerine uygulanabilir.

Aloe vera, anemiden kısırlığa, mastitise, yanıklara ve şoka kadar çeşitli rahatsızlıklar için yardımcı tedavi olarak çeşitli ürünlerde verilebilir. *Aloe vera* jeli ayrıca bazal keratinositlerin hücre büyümesini teşvik edebilir. *Aloe vera* jelinin oral yoldan uygulanmasının anti-artritik özelliklere sahip olduğu iddia edilmektedir ve bu özellik hayvanlarda artritin tedavisinde kullanılabilir. Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda, *Aloe vera* jeli ve sulu tam yaprak ekstraktının oral uygulamasının kan glukozunu ve serum lipid seviyelerini düşürdüğü rapor edilmiştir. Yapılan bir araştırma, *Aloe vera* jel merheminin köpek *Staphylococcus pyoderma*'sına karşı terapötik etkisinin gentamisin merhemine göre anti-enflamatuvar ve antioksidatif özellikleriyle karşılaştırıldığını göstermiştir.

Aloe vera, saçkıran, çıban, haşlanma, kaşıntılı alerjik durumlar, böcek sokmaları ve ısırıkların tedavisinde etkilidir. *Aloe vera* ayrıca kümes hayvancılığı sektöründe yem takviyesi olarak koksidiyozu kontrol etmek için de kullanılabilir. Bununla birlikte biyo-geliştirici ve eksipiyen özelliklere sahip olduğundan diğer aktif bileşenleri serbest bırakmak için mükemmel bir besin takviyesidir. Evcil hayvan mamalarına ve takviyelerine eklenerek iştah arttırıcı özellik gösterirken enerji potansiyellerini de

arttırabilir. Gastrointestinal sistemi güçlendirerek zararlı metabolitlerin detoksifikasyonunu sağlar. Ayrıca ağız tazeleyici olarak da kullanılabilir; nane ile karıştırılmasıyla evcil hayvanın nefesini tazelerken ağız sağlığını da iyileştirebilir. Elektrolit ikamesi olarak da kullanılabilen *Aloe vera* yavrulara ve doğumdan sonra annelere faydalı olabilir. Köpek şampuanları için jojoba veya neem ile formüle edilmiş olan *Aloe vera* deri hastalıklarını tedavi etmek amacıyla kullanılabilir. Birçok ticari evcil hayvan şampuanının içeriğinde ise *Aloe vera* bulunmaktadır.

Kedilerde sıkça görülen stres altındaki bir rahatsızlık olan Kedi Solunum Sendromu (FRS), ağızdan veya diyetle alınan *Aloe vera* suyu takviyesi ile tedavi edilebilir ve tekrarlama riskini azaltabilir. Bu takviyenin uzun süreli antibiyotik dozlarıyla birlikte kullanılması önerilir çünkü *Aloe vera* tozunun su içindeki ilaçların çözünürlüğünü artırdığı bilinmektedir. Ayrıca, bitki konsantrasyonu ilaç salınımıyla doğru orantılı olduğundan biyoyararlanım artırıcı olarak da kullanılabilir. *Aloe vera* ile glukozamin ve kondroitin kombinasyonu, köpeklerde ve kedilerde osteoartrit tedavisinde etkili olabilir. Omega 3 yağ asitleri içeren aloe vera, eklem destek ürünlerinde anti-enflamatuar özellikler için formülize edilmiştir. Ayrıca, rahatlatıcı bitkiler, esansiyel yağlar ve doğal feromonlarla karıştırılan aloe vera sinirlilik, anksiyete ve hareket hastalığını azaltmaya yardımcı olabilir. Yaşlı köpekler ve kediler yaşlılık kataraktına yatkındır; bu nedenle omega 3 yağ asitleri içeren aloe vera takviyeleri “görme desteği” sağlamak için faydalı olabilir. *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium bifidum* gibi prebiyotikler içeren aloe vera ise konakçının sağlığını iyileştirmeye yardımcı olurken patojen mikroorganizmaların büyümesini engelleyebilir. *Aloe* doğrudan uygulanarak yaraların veya pire ısırığı dermatitinin dezenfeksiyonunda kullanılabilirken müshil olarak da işlev görebilir; sindirim sistemi işleyişini sakinleştirip normalleştirebilir ve bağırsak florasının iyileşmesine yardımcı olabilir[183, 184].

4.1.8.8 *Melaleuca alternifolia*(Maiden&Bethe)Cheel

Çay ağacı (*Melaleuca alternifolia*), Avustralya'ya özgü küçük bir ağaçtır ve Myrtaceae familyasına aittir. Çay ağacı uçucu yağı bitkinin yapraklarından elde edilir ve terpinen-4-ol, terpinolen ve 1,8-sineol olmak üzere üç temel kemotip içerir. Diğer kemotipler, farklı bileşimlere sahip çeşitli bileşenlerin kombinasyonundan oluşur. Terpinen-4-ol kemotipi baskındır ve tıbbi açıdan büyük ilgi çeker. Çay ağacı uçucu yağı akne

tedavisinde kullanılır, temas dermatiti belirtilerini azaltır ve yara iyileşmesini hızlandırır[185].

Melaleuca alternifolia(Maiden&Betcher)Cheel türünün genel görünüşü urt 4.15’de verilmiştir[186].



Şekil 4.15: *Melaleuca alternifolia* türünün genel görünüşü[186].

Çay ağacının yapraklarından elde edilen melaleuca yağı genellikle çay ağacı yağı olarak adlandırılır. Bu yağ terpenler, seskiterpenler ve hidrokarbonlar içerir. Birçok ürün bu yağı içermekte olup köpekler, kediler, gelincikler ve atlar için kullanılabilir durumdadır. Ancak dikkat edilmelidir ki köpeklerde ve kedilerde çay ağacı yağı toksik etkilere neden olabilir[187, 188].

Son zamanlarda rapor edilen bir olayda, saf çay ağacı yağına dermal olarak maruz kalan üç kedinin hastalığı tanımlanmıştır[188]. Kediler arasında görülen belirtiler arasında hipotermi, dengesizlik, susuzluk, sinirlilik, titreme ve komaya girme bulunmaktadır. Serum alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerinde yükselişler kaydedilmiştir. İki kedi dekontaminasyon ve destekleyici bakım sonrasında 48 saat içinde iyileşmiştir. Ancak bir kedi maruziyetten yaklaşık 3 gün sonra hayatını kaybetmiştir. Terpinen-4-ol adlı yağın ana bileşeni kedilerin idrarlarında tespit edilmiştir.

Başka bir vakada ise pireleri uzaklaştırmak için iki köpeğin sırtına 7 ila 8 damla yağın dermal uygulanması söz konusudur[189]. Yaklaşık 12 saat içinde bir köpekte arka bacaklarda kısmi felç, dengesizlik ve depresyon gelişirken diğer köpekte sadece depresyon görülmüştür. Dekontaminasyon işlemi ve semptomatik tedavi ile destekleyici bakım sonucunda hızlı iyileşme sağlanmıştır.

Bu bitki nevralkjik ağrılara karşı hafif bir anestezik olarak Eklektik hekimleri tarafından kullanılmanın yanı sıra çeşitli cilt sorunlarına ve diş ağrısı acısını hafifletmek için de kullanılmıştır.

Çay ağacının akne ve *Staphylococcus* enfeksiyonlarının tedavisinde insan deneylerinde faydalı olduğu ve dermatitli köpeklerde yapılan deneylerle kanıtlandığı bilinmektedir[190].*Malassezia* mayasına ve *Staphylococcus aureus*'a (dirençli suşlar da dahil olmak üzere karşı *in vitro* aktivite sergilemiştir[191-193]. Dermatit için %10 luk bir çay ağacı preparatıyla tedavi edilen köpeklerin oluşturduğu klinik bir vaka serisinde, çay ağacı yağının dermatit belirtilerini azaltmada etkili olduğunu iddia etmişlerdir[194]. Çay ağacı, seyreltilmiş bir yara pansumanı olarak ve otitis gibi diğer enfeksiyonlar için seyreltilmiş formda kullanılabilir potansiyele sahiptir. Seyreltilmemiş çay ağacı yağı kediler için oldukça toksiktir ve küçük köpekler için de potansiyel olarak zararlıdır[117].

4.1.8.9 Azadirachta indica A.Juss

Neem, Meliaceae familyasından bir ağaç türüdür. *Azadirachta* cinsinde bulunan bir türdür ve Hindistan ile Burma'ya özgü olarak tropikal ve yarı tropikal bölgelerde yetişir. Hızlı büyüyen bu ağaç genellikle 15-20 metre yüksekliğe ulaşabilir, nadiren ise 35-40 metre boyutlarına varabilir. Neem ağacı her dem yeşil yapısını korur ancak şiddetli kuraklık dönemlerinde yapraklarının bir kısmını veya neredeyse tamamını dökebilir. Dalları geniş bir alana yayılmıştır. Binlerce yıldır Hint geleneklerinde değer verilen Neem'in faydalı özellikleri bulunmaktadır. Neem ağacının her parçasının bazı tıbbi özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Taksonomik sınıflandırması Rutales (Takım), Rutinae (Alt Takım), Meliaceae (Aile), Melioideae (Alt Aile), Melieae (Kabile), Azadirachta (Cins) ve indica (Tür) şeklinde yapılmaktadır[195].

Ayurveda tıbbında önemli bitkisel detoks maddesi olarak bilinir. Bu ağacın birçok kısmı kullanılır: yapraklar, kökler, tohumlar, kök kabukları, sakız, meyveler, çiçekler, gövdeler ve yağ. Etnoveteriner uygulamaları ise hangi bölümün kullanıldığına bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Kabuk: Kusma, kalp bölgesinde yanma hissi, yorgunluk, ateş, susuzluk, ağızda kötü tat, öksürük, ülserler, iltihaplar, cüzzam gibi rahatsızlıklara neden olabilir ve iştah kaybına yol açabilir. Aynı zamanda kümes hayvanlarında yaraları tedavi etmek, ishali durdurmak ve keneleri ile bitleri gidermek için kullanılır.

Yaprak: Göz sorunlarına karşı etkili olabileceği gibi safra kesesi hastalıklarıyla mücadelede de faydalıdır. Cilt hastalıklarıyla savaşmaya yardımcı olurken kulak ağrısını hafifletir ve romatizmayla mücadelede destekleyici olabilir. Ayrıca apseleri iyileştirmek için kullanılır. Yapraklar genellikle geviş getiren hayvanlarda kanamayı durdurmak ve meme enfeksiyonlarına karşı korumak için kullanılırken böcek kovucu olarak da işlev görür.

Yaprağın kaynatılması: Stomatit ve diş eti ile periodontal hastalıklarda gargara olarak kullanılabilir.

Hassas genç yapraklar: Göz ve cilt rahatsızlıklarını hafifletmeye yardımcı olabilir.

Eski yapraklar: Ülserlerin hızlı bir şekilde iyileşmesine katkıda bulunabilir.

Genç dallar: Öksürük, astım gibi rahatsızlıklara iyi gelebilirken hemoroid tedavisinde de etkili olabilir. Ayrıca tümörlerin büyümesini önlemeye yardım edebilir.

Olgun veya olgunlaşmamış meyveler: İdrar akışını düzenleyebilirken cilt hastalıklarıyla mücadele edebilir. Tümörlere karşı koruyucu olurken hemoroid şikayetlerini azaltmaya yardım edebilir. Diş ağrısını hafifletebilir.

Tohumlar: Geviş getiren hayvanlarda kullanımının yanında kenelere karşı koruyucu özellik gösterebilir.

Tohum yağı: Cilt problemlerini tedavi etmek amacıyla topikal olarak uygulanabilir.

Bitkinin her bir bölümü, Helminthiasis, ağız yaraları, glosit, Escherichia coli basili, hepatomegali, sarılık, hemorajik dizanteri ve bağırsak yaraları gibi çeşitli rahatsızlıklara karşı koruma sunar; kabızlık, hazımsızlık, solunum ve boğaz problemleri de dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarını ele alır; astım, plöropnömoni gibi akciğer ve solunum yollarındaki sorunları da tedavi eder. Aynı zamanda dermatofitoz, alopesi, egzama, ürtiker ve uyuz gibi cilt hastalıklarına da çözüm sunabilir. Neem'in çeşitli endikasyonları metritis (rahim iltihabı), tetanos (mantar zehirlenmesi), stranguri (idrar yaparken zorluk), böbrek şişmesi (nefropati), mastitis (memede iltihaplanma), otit (kulak iltihabı), kulak apseleri ve romatizma bulunur.

Böcek öldürücü etkinlik: Bu özellik Neem'in bilinen ana özelliğidir. Tohum özlerinin tütün güvesi larvalarının ve Spodoptera litura'nın büyüme ve gelişimini bozduğu bulunmuştur. Yaprakların tohum özlerinden sonra ikinci en yüksek aktiviteye sahip

olduğu belirlenmiştir. Diğer böcek öldürücü etkiler arasında böcek yumurtalık fonksiyonunun değiştirilmesi ve böcek ekdizisinin ve olgunlaşmasının engellenmesi yer almaktadır.

Kabuk: Tonik; Soğutucu, Bağırsak solucanlarına karşı mücadele eder.

Yapraklar: Gaz söktürücü, balgam söktürücü, bağırsak solucanlarına karşı mücadele eder.

Genç dallar: Bağırsak solucanlarına karşı mücadele eder.

Çiçekler: Uyarıcı nitelikte olup mide bulantısına yol açabilir. Acı tadı vardır ve bağırsak solucanlarına karşı mücadele eder.

Olgunlaşmamış veya olgun meyveler: Yağlıdır ve acı bir tat içerir. Isı verici etkiye sahiptir ve bağırsak hareketlerini artırabilir.

Tohumlar: Yağlıdır ve acı bir tada sahiptir. Neem oldukça güvenli kabul edilir; geniş bir güvenlik marjına sahiptir. Orta derecede kullanımında herhangi bir toksisite belirtisi görülmez[108].

Neem yaprağı özütünden elde edilen sıvı karışım, neoplazmaların daha az sıklıkla ortaya çıkmasına neden olurken, hamsterlarda indüklenen oral karsinogenez (skuamöz hücreli karsinomlar) etkili bir şekilde bastırılmıştır. Neem, oral mukozada kemopreventif etkilerini lipid peroksidasyonu, antioksidanlar ve detoksifikasyon sistemlerinin modülasyonu yoluyla gösterebilir[196].

Bu bitki, köpek ve kedi sahiplerinin pire ve kene sorunlarını hafifletmek için faydalı olabilir. Bitkinin çeşitli bölümlerinde bulunan azadirachtin ve diğer bileşenler, böcekler üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Bu etkiler arasında beslenmeyi engelleme, büyümeyi düzenleme, doğurganlığı bastırma ve sterilizasyon, yumurtlama dürtüsünü değiştirme veya azaltma, biyolojik uyumlulukta değişiklikler yapma ve vektör kaynaklı hastalıkların gelişimini önleme yer almaktadır. Bu etkiler sivrisinekler, sinekler, hamamböcekleri, pireler gibi veteriner açısından önemli parazit türleri üzerinde incelenmiştir[197]. Köpeklerde ve kedilerde topikal olarak kullanılan Neem özütünün 1000 ila 2400ppm azadirachtin içeren formülasyonu ile yapılan bir çalışmada Greyhound cinsinde pireleri %53 ila %93 oranında azalttığı gözlemlenmiştir[198]. Klinik deneyim ise Neem spreynin birkaç günde bir uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

4.2 Şampuanın Etkinliği

Klinik iyileşme, bir şampuanın etkinliğini değerlendirmede temel bir faktördür. Şampuanların keratoseboreik hastalıklarda cilt hidrasyonu, yüzey lipid tabakası ve stratum corneum üzerindeki etkisini objektif olarak değerlendirmek için çeşitli teknikler kullanılabilir. Ancak bu tekniklerin tekrarlanabilir olmadığı ve bu nedenle yetersiz olduğu düşünülmektedir. Aktif bileşenlerin etkisini artırmak için lipozomlar nemlendirme süresini uzatırken, terapötik ajanların biyoyararlanımını artırır ve anında kalıcı nemlendirme özelliklerini destekler. Ayrıca mikroemülsiyonlar, aktif bileşenlerin biyoyararlanımını artırarak kolayca yayılan ve etkili bir temizleme sağlayan bileşenleri içerir[72].

4.3 Şampuan Çeşitleri

Son birkaç yıldır veteriner dermatolojisinde şampuan tedavisinin artan kullanımı, birçok yeni ilaçlı şampuanın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Şampuan tedavisinden faydalanmak için, mevcut şampuan türlerini ve ne zaman kullanılmaları gerektiğini bilmek önemlidir. Veteriner şampuanlarını doğru şekilde kullanmak, cilt hastalıklarını kontrol etmeye veya önlemeye yardımcı olabilir. Bu ürünlerin doğru kullanımı, en iyi sonucu elde etmek için hayati öneme sahiptir[199].

4.3.1 Temizleyici ve nemlendirici şampuanlar

Temizleyici ve nemlendirici şampuanlar, sabunsuz temizlik yapmak için anyon/amfoterik yüzey aktif madde sistemlerini kullanan hafif ve hipoalerjenik ürünlerdir. Temel olarak cildi nemlendirmek ve temizlemek için tasarlanmışlardır, bu yüzden normal tüylere sahip köpekler ve kediler için bakım şampuanı olarak kullanılabilirler[199].

Şampuanlar, atopik dermatitli bir köpeğin bakımı için kimyasalları, tahriş edici maddeleri ve çevresel alerjenleri gidermek için kullanılır. Atopik dermatitli köpeklerde, deriden su kaybına neden olan bariyer fonksiyon bozukluğu vardır. Ayrıca bariyer cildin daha derin katmanlarını korumadığı için tahriş edici maddeler ve kimyasallar cilde nüfuz ederek kaşıntıya neden olabilir[200].

4.3.2 Antiseboreik şampuanlar

Sebore, ciltte aşırı pullanmaya yol açan anormal hücre göçü, stratum bazale'de artan hücre bölünmesi, keratin üretiminde biyokimyasal bozukluklar ve hücreler arası lipid üretimindeki anormalliklerden kaynaklanır. Antiseboreik şampuanlar genellikle stratum korneumun yumuşamasına ve dökülmesine (keratoliz) neden olan hücre hasarıyla balonlaşmayı önlemeye ve bazal hücreler üzerinde büyümeyi engelleyici etkililerle yüzey kireçlenmesini azaltmaya yardımcı olur. Sülfür ve salisilik asit eşit oranlarda eklenirse antiseboreik şampuanların genel etkisini artırabilir. Sülfürün etkinliği ciltle doğrudan etkileşime dayanmaktadır. Birçok sülfür-salisilik asit şampuanı bulunmaktadır. Bazıları eşit oranda sülfür ve salisilik asitle formüle edilmiştir, böylece keratolitik etkileri sinerjik olarak artırabilir. Diğerlerinde lanolin bulunur, bu da kürkün yumuşamasına yardımcı olabilir. Bazı şampuanlar sodyum salisilat formunda kimyasal bir tuz olan salisilik asidi içerir ve bu da köpük oluşumunu artırabilir. Antiseptik bir madde olan triklosan bazen şampuanın antimikrobiyal aktivitesini arttırmak için kullanılır. En uygun seçimi evcil hayvanın durumu belirleyecektir[200].

4.3.3 Antibakteriyel şampuanlar

Antibakteriyel maddeler, bakteriyel piyodermayı tedavi etmede önemli bir rol oynar, hem enfeksiyon sırasında hem de iyileşme sürecinden sonra. AD'li köpeklerde sık görülen bir sorun olan bakteriyel piyodermanın tekrarlanma oranını azaltmak için bu tür şampuanların uzun süre kullanılması gerekebilir. Bu şampuanlar, maya enfeksiyonuna karşı da etkili olabilirler. Eğer şampuanın içeriğinde en az %3 klorheksidin bulunuyorsa ya da %2 klorheksidin ile azol (ketokonazol, mikonazol gibi) eklenmişse, şampuan her iki enfeksiyon türüne karşı etkili olabilir. kükürt/salisilik asit de eklenmişse (her ikisinden de eşit miktarlarda), bu şampuan sebore önleyici olarak da işe yarayabilir[200].

4.3.4 Antipruritik şampuanlar

Topikal kaşıntı giderici tedavi, kaşıntıyı kontrol altına almak için yardımcı bir tedavi olarak giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Kaşıntının, zararlı maddelerin ve alerjenlerin deri yoluyla emilmesinden kaynaklanmaktadır. Kaşıntı önleyici etkiye sahip şampuanlar iyi bir yardımcı tedavi olabilir ve kuru cildi yeniden nemlendirirler.

Bu şampuanlar genellikle %1 hidrokortizon, %0,01 flusinolon, %2 difenhidramin ve kolloidal yulaf ezmesi içerirler[72, 199, 200].

4.4 Köpek Piyodermasında Şampuan Tedavisi

Antibakteriyel şampuanlar, ciltteki bakteri popülasyonunu azaltır ve ayrıca doku kalıntılarını ve salgıları temizleyerek aktif bileşenin doğrudan organizma ile etkileşimini sağlar. Hafif süperfisiyal piyoderma vakalarında, şampuanlar tek başına tedavi edici olabilir. Ancak genellikle sistemik antibiyotiklerin kullanılması gereken vakalarda şampuan destekleyici bir rol oynar. Tekrarlayan folikülit problemi olan köpeklerde antibakteriyel şampuanların düzenli olarak kullanılması profilaktik bir etki gösterebilir. Derin piyoderma vakalarında, sızdırmaz bir kabuk oluşumunu önlemek ve ürünün lezyonlara temasını engellemek için klipsleme tercih edilir. Klorheksidin (0,5 ila 4 arasında değişen konsantrasyonlarda), çoğu bakteriye (Gram + ve -) karşı çok etkili olmakla birlikte bazı *Pseudomonas* ve *Serratia* türleri hariç tutulmuştur. Durulama sonrasında bile ciltte kalan klorheksidinin profilaktik etkisi vardır ve genellikle iyi tolere edilir. Povidon-iyot ise dokulara iyot salar (0,2 ila 0,4 arasındaki yüzdelere sahip). Profilaktik özelliklere sahip olmasına rağmen nispeten kurutucu, tahriş edici ve lekeleyici olabilir. Benzoil peroksit (%2 ila 3 arasındaki konsantrasyonlarda), güçlü mikrobiyosidal aktiviteye sahiptir ancak daha yüksek konsantrasyonlarda tahrişe neden olabilir (eritem, kaşıntı ve ağrı gibi). Etil laktat ise nadiren istenmeyen yan etkilere (irritasyon, eritem, kaşıntı gibi) yol açabilen %10'luk bir konsantrasyonda kullanılır. Haftada iki kez uygulandığında köpeklerde süperfisiyal piyodermayla ilişkili sistemik antibiyotik kullanımının süresini azaltabilir. Ayrıca antibakteriyel özelliklere sahip olan pirokton olamin de antifungal özellik göstermektedir[72].

4.5 Köpeklerde Şampuan Uygulaması

Köpeklerde şampuan uygulamasında ideal olan, her kullanımda iki kez uygulanan şampuan ve hem temizleyici hem de tedavi edici özelliklere sahip olandır. Mekanik etki (pul ve kabukların giderilmesi) her durumda faydalıdır. Su, *stratum corneum*'u yeniden nemlendirir ancak bu etki nemlendiriciler olmadığında geçicidir. Şampuan, sınırlı bir alanda (örneğin çene, ayaklar, sırt ve karın bölgeleri) veya daha geniş bir şekilde tüm vücut yüzeyinde kullanılabilir. İkinci uygulamada, aktif bileşenlerin uygun şekilde emilmesini sağlamak için şampuan 5 ila 15 dakika bekletilmelidir. Daha

sonra cilt iyice durulanmalıdır. Şampuan haftada birkaç kez 2 hafta boyunca uygulanabilir. Sonrasında uygulama sıklığı azaltılırken tedavinin hala etkili olduğu en uzun aralık (genellikle yaklaşık 1 ila 2 hafta) göz önünde bulundurulmalıdır[72].



5.GEREÇ ve YÖNTEM

5.1 Kimyasal ve Bitkisel Materyaller

Formülasyon hazırlanırken kullanılan kimyasal ve bitkisel maddeler Tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1: Formülasyonda kullanılan kimyasal ve bitkisel materyaller ile tedarikçileri.

İnci name	Firma Adı
Guar hydroxypropyltrimonium chloride	Kale Kimya/Türkiye
Citric acid	Rubin Kimya/Türkiye
Sodium laureth sulphate	Birpa Kimya/Türkiye
Cocamidopropyl betaine	Ataman Kimya/Türkiye
Glycerin	Parkim/Türkiye
Propylene glycol	Rubin Kimya/Türkiye
Equisetum arvense leaf extract	Greenext/Türkiye
Laurus nobilis leaf extract	Greenext/Türkiye
Betula pendula leaf extract	Greenext/Türkiye
Matricaria recutita flower extract	Greenext/Türkiye
Urtica dioica extract	Greenext/Türkiye
Camellia sinensis leaf extract	Greenext/Türkiye
Aloe vera extract	Greenext/Türkiye
Biotin	Eigenmann Veronelli Kimya/Türkiye
Niacinamide	Oktrade/Türkiye
Panthenol	Oktrade/Türkiye
Peg-7 Glyceryl cocoate	Evonik Endüstri/Almanya
Melaleuca alternifolia leaf oil	Greenext/Türkiye
Azadirachta indica seed oil	Greenext/Türkiye
PEG-40 Hdyrogenated castor oil	Rubin Kimya/Türkiye
Phenoxyethanol	Veser Kimya/Türkiye
Ethylhexyl glycerin	Kale Kimya/Türkiye
Sodium chloride	Billur Tuz/Türkiye

5.2. Kullanılan Cihazlar

Formülasyon hazırlanırken kullanılan cihazlar listesi Tablo 5.2’de verilmiştir.

Tablo 5.2: Formülasyonda kullanılan cihazlar ve tedarikçileri.

Cihaz Adı	Firma Adı
Buzdolabı	Regal/Türkiye
Distile su cihazı	Waterland/Türkiye
Etüv	WiseVen/Kore
Hassas Terazi	RadWag WTC2000/Polonya
Manyetik Karıştırıcı	Ika Eurostar-20DS000/Almanya
pH metre	Violab S/N200959307/
Reometre	Brookfield DV-II
Stabilite Kabini	Jeoitech TH-3/Kore

5.3 Şampuan Formülasyonunun Hazırlanması

Şampuan formülasyon içeriği Tablo 5.3’de verilmiştir.

Tablo 5.3: Şampuan formülasyon içeriği.

Faz	İşlev	İnci name	%
A	Taşıyıcı	Aqua	75,06
A	Kıvam arttırıcı	Guar hydroxypropyltrimonium chloride	0,15
A	Çözücü	Citric acid	0,05
B	Süpfaktan	Sodium laureth sulphate	15
B	Süpfaktan	Cocamidopropyl betaine	5
C	Hümektan	Glycerin	1,25
C	Hümektan	Propylene glycol	0,5
C	Aktif	Equisetum arvense leaf extract	0,010
C	Aktif	Laurus nobilis leaf extract	0,010
C	Aktif	Betula pendula leaf extract	0,010
C	Aktif	Matricaria recutita flower extract	0,010
C	Aktif	Urtica dioica extract	0,010
C	Aktif	Camellia sinensis leaf extract	0,010
C	Aktif	Aloe vera extract	0,010
C	Aktif	Biotin	0,001
C	Aktif	Niacinamide	0,001
C	Hümektan	Panthenol	0,25
C	Yeniden yağlandırıcı	Peg-7 Glyceryl cocoate	0,50
D	Aktif	Melaleuca alternifolia leaf oil	0,10
D	Aktif	Azadirachta indica seed oil	0,25
D	Emülgatör	PEG-40 Hydrogenated castor oil	0,25
E	Koruyucu	Phenoxyethanol	0,90
E	Nemlendirici	Ethylhexylglycerin	0,10
E	Koku	Parfüm	0,75
F	Stabilizatör	Sodium chloride	0,75
F	pH düzenleyici	Citric acid	0,05
Toplam			100,00

Proses

1. Bir behere sırasıyla gerekli miktarlarda su, guar hidroksipropiltrimonyum klorür ve sitrik asit tartılır. 200 RPM de karıştırılarak çözünmeleri sağlanır.
2. Sodyum lauril sülfat ile kokamidopropil betain tartılıp karışıma eklenerek devam edilir.
3. Homojen hale gelen karışıma C fazı bileşenleri de ilave edilerek tam çözünmeleri sağlanır.
4. PEG-40 hidrojenize hint yağı ile Melaleuca alternifolia leaf oil, Azadirachta indica seed oil tartılarak başka bir beherde ön karışım yapılarak ana karışıma eklenir.
5. Fenoksi etanol ve etil heksil gliserin gerekli miktarda tartılarak ana karışıma eklenir, karıştırmaya devam edilir.
6. Sodyum klorür eklenir, pH ölçümü yapılır pH istenen aralıklarda değilse sitrik asit ile pH ayarlanır.
7. pH kontrolü yapıldıktan sonra ürün dinlendirilir.
8. Dinlendirilen ürün uygun ambalaja boşaltılır.

5.4 Formülasyon Üzerinde Yürütülen Çalışmalar

Hazırlanan şampuan formülasyonu değerlendirilmek için karakterizasyon çalışmaları ve kalite kontrol çalışmaları yapılmıştır[201, 202].

5.4.1 Karakterizasyon çalışmaları

Karakterizasyon çalışmalarında organoleptik incelemeler, pH ve reolojik ölçümler yapılmıştır.

5.4.1.1 Organoleptik incelemeler

Hazırlanan şampuan formülasyonunun organoleptik kontrolleri yapılmıştır. Geliştirilen şampuanın 4°C ,25°C ve 40°C’de genel görünüş, renk ve koku gibi özelliklerinde değişiklikler 1. hafta, 2. hafta,1. ay, 2. ay ve 3. aylarda subjektif olarak izlenmiştir[202].

5.4.1.2 pH ölçümleri

Hazırlanan şampuan formülasyonu buzdolabı ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), oda koşulu ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 nem) ve etüvde ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nem) sıfıncı zaman, 1. hafta, 2. hafta ,1. ay,2. ay ve 3. ayda pH değeri ölçülmüştür[203].

5.4.1.3 Reolojik ölçümler

Şampuanın seçiminde şişeden akma şekli yani reoloji, tüketici kabulü için çok önemlidir. Şampuanlar, dinlenirken yüksek viskozite gösterir ve kayma hızında şampuanların viskozitesi düşer, bu şampuanların saç üzerinde yayılmasını kolaylaştıran uygun bir özelliktir. Reoloji aynı zamanda raf ömrü davranışını değerlendirmek için de önemlidir, çünkü şampuan tüketiciye ulaştığında başlangıçtaki özelliklerini korumalı ve formülasyon aşamasından tamamen farklı olmamalıdır[204]. Hazırlanan şampuan formülasyonu buzdolabı ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), oda koşulu ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 nem) ve etüvde ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nem) sıfıncı zaman, 1. hafta, 2. hafta ,1. ay,2. ay ve 3. ayda mutlak viskozite ölçümleri yapılmıştır.

5.4.2 Kalite kontrol çalışmaları

alite kontrol analizleri, belirli standartlara ve özelliklere uygunluğu değerlendirmek için hammaddelerin ve preparatların kalitesini, güvenilirliğini ve etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmaktadır.Bitmiş ürünün raf ömrü boyunca bozulmadan kalabilmesini inceler[201]. Hayvan bakım ürünleri kozmetik ürün grubuna girmez. Bu ürünler Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından değerlendirilerek ruhsatlandırılır. Ancak Bakanlık aynı spesifikasyon analizlerini hayvan bakım ürünleri içinde istemektedir. O nedenle hazırlanan şampuan formülasyonu için aynı analizler yapılmıştır.

5.4.2.1 Mikrobiyolojik testler

Kozmetik ürünler, genellikle mikroorganizmalarla kontaminasyon riski yüksek olan ürünlerdir. Açılan veya açılmayan kozmetik ürünlerde mikrobiyal kontaminasyon görülebilir. Şampuanlar, içerdikleri su sebebiyle genellikle çeşitli gram-negatif bakterilerle kirlenirler. Enterobacteriaceae ve Pseudomonadaceae sınıfı mikroorganizmalar şampuanlarda genellikle kontaminasyona sebep olurlar. Bu mikroorganizmalar sağlık açısından potansiyel bir tehlike oluşturabilirler. Bazı mikroorganizmalar ise kozmetik ürünlerin bozulmasına sebep olabilir[205-207].

TİTCK tarafından yayınlanan kılavuzda EN ISO 17516 Standardına göre kozmetik ürünlerdeki mikrobiyolojik limit değerleri Tablo 5.4’de verilmiştir[208].

Tablo 5.4: Kozmetik ürünlerdeki mikrobiyolojik limit değerleri[208].

Mikroorganizma Tipi	Kategori 1	Kategori 2
Toplam aerobik mezofilik mikroorganizma sayısı(bakteri+küf+maya)	$\leq 1 \times 10^2$ cfu/g veya ml ^a	$\leq 1 \times 10^3$ cfu/g veya ml ^b
<i>Escherichia coli</i>	1 g ve ml de bulunmamalı	1 g ve ml de bulunmamalı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 g ve ml de bulunmamalı	1 g ve ml de bulunmamalı
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 g ve ml de bulunmamalı	1 g ve ml de bulunmamalı
<i>Candida albicans</i>	1 g ve ml de bulunmamalı	1 g ve ml de bulunmamalı
*Sonuçların yorumlanması, a >200 cfu/g veya ml, b >2000 cfu/g veya ml ise sonuçlar sınır dışı kabul edilir.		

5.4.2.2 Koruyucu etkinlik testleri (Challenge test)

Kozmetik ürünlerin depolanması ve kullanımı sırasında mikrobiyolojik stabilitenin sağlanması için, ürün formülasyonundaki koruyucunun etkinliğinin değerlendirilmesi gereklidir. Koruyucunun etkinliği, tarama-zorlama testi yoluyla ölçülebilir. Bu test, ürünün üretiminden depolama ve kullanım sürecinde bozulma veya kontaminasyon riskine karşı koruyucular tarafından korunduğunu göstermek için yapılmalıdır. Tarama-zorlama testi, bitmiş ürün formülasyonunu yapay kontaminasyona maruz bıraktıktan sonra mikrobiyal kontaminasyon riskini değerlendirir. Testlerin tekrarlanabilirliğini sağlamak için *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* ve *Aspergillus brasiliensis* gibi standart kültür koleksiyonlarında bulunan mikroorganizmalar kullanılabilir. Ayrıca, belirli bir üründe kontaminasyon riski taşıyan diğer suşlar da teste dahil edilebilir[209].

Ürünün koruyucu sisteminin etkinliğini belirlemek için yapılan challenge testi sonuçları, kozmetik ürünün mikroorganizmalara karşı koruma sağladığını gösterirse, ürün güvenli ve uygun olarak kabul edilir. Aksi takdirde, koruyucu sistemi güçlendirmek veya değiştirmek için gerekli önlemler alınabilir[210].

5.4.2.3 Stabilite testleri

Stabilite testi, kozmetik ürünlerin dayanıklılığını, etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için yapılan bir testtir. Bu testler, ürünün raf ömrü boyunca istikrarlı kalmasını sağlamak için önemlidir.

Kozmetik ürünler, depolama koşullarında (ışık, sıcaklık, nem gibi faktörler) ve kullanım süresince çeşitli kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik değişikliklere maruz kalabilirler. Bu nedenle, stabilite testleri, ürünün fiziksel özelliklerini, kimyasal bileşenlerini, mikrobiyolojik bütünlüğünü ve etkinliğini belirlemek için yapılan sistemli çalışmalardır[211].



6.BULGULAR ve TARTIŞMA

6.1. Formülasyon Üzerinde Yürütülen Çalışmaların Sonuçları

Formülasyonu geliştirilen ürüne karakterizasyon çalışmaları ve kalite kontrol testleri yapılmıştır.

6.1.1 Karakterizasyon çalışmaları

Formülasyonu geliştirilen üründe karakterizasyon çalışmaları kapsamında organoleptik incelemeler, pH ölçümleri ve reolojik analizler yapılmıştır.

6.1.1.1 Organoleptik incelemeler

Bölüm 5.4.1.1’de anlatıldığı gibi değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 6.1’de verilmiştir.

Tablo 6.1: Formülasyonun organoleptik incelemelerinin değerlendirilmesi.

Parametreler	4°C				
	1.Hafta	2.Hafta	1.Ay	2.Ay	3.Ay
Renk	Şeffaf	Şeffaf	Şeffaf	Şeffaf	Şeffaf
Koku	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik
Görünüm	Jel	Jel	Jel	Jel	Jel
Parametreler	40°C				
	1.Hafta	2.Hafta	1.Ay	2.Ay	3.Ay
Renk	Şeffaf	Şeffaf	Şeffaf	Şeffaf	Şeffaf
Koku	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik
Görünüm	Jel	Jel	Jel	Jel	Jel
Parametreler	40°C				
	1.Hafta	2.Hafta	1.Ay	2.Ay	3.Ay
Renk	Şeffaf	Açık Sarı	Sarı	Sarı	Sarı
Koku	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik
Görünüm	Jel	Jel	Jel	Jel	Jel

6.1.1.2 pH ölçümleri

Bölüm 5.4.1.2’de anlatıldığı gibi değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 6.2’de verilmiştir.

Tablo 6.2: Formülasyonun pH ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Parametre	4°C				
	1.Hafta	2.Hafta	1.Ay	2.Ay	3.Ay
pH	6,89	7,02	7,05	7,12	7,16
Parametre	25°C				
	1.Hafta	2.Hafta	1.Ay	2.Ay	3.Ay
pH	6,75	6,87	6,91	7,02	7,06
Parametre	40°C				
	1.Hafta	2.Hafta	1.Ay	2.Ay	3.Ay
pH	6,57	6,60	6,65	6,87	7,01

6.1.1.3 Reolojik ölçümler

Bölüm 5.4.1.3’de anlatıldığı gibi değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 6.3’de verilmiştir.

Tablo 6.3: Formülasyonun reolojik ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Parametre	4°C				
	1.Hafta	2.Hafta	1.Ay	2.Ay	3.Ay
Viskozite	4869	4832	4789	4765	4756
Parametre	25°C				
	1.Hafta	2.Hafta	1.Ay	2.Ay	3.Ay
Viskozite	4824	4810	4786	4759	4735
Parametre	40°C				
	1.Hafta	2.Hafta	1.Ay	2.Ay	3.Ay
Viskozite	4796	4782	4775	4766	4751

6.1.2 Kalite kontrol çalışmaları

Özellikle şampuanların içinde bulundurdıkları su nedeniyle çeşitli gram-negatif bakterilerle kontaminasyona uğramaktadır. O nedenle formülasyon sonucu elde edilen şampuana önce mikrobiyolojik testler uygulanmıştır. Mikrobiyolojik testlerle aynı zamanda koruyucu etkinlik testleri de yapılmıştır. Yapılan testler sonucunda ürünün uygun olduğu tespit edildikten sonra stabilite testleri uygulanmıştır.

6.1.2.1 Mikrobiyolojik testler

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyolojik Kontrolüne İlişkin Kılavuz (Sürüm 1.0)' e göre, "Makul bir kalite seviyesi sağlanması için kozmetik ürünlerde mikrobiyolojik incelemelerin yapıldığı laboratuvarlar TS EN ISO 9000'de belirtilen kalite yönetimi standartlarına ve TSE EN ISO 17025'de belirtilen test ve kalibrasyon laboratuvarlarının yeterliliği için genel gerekliliklere uygun olmalıdır. Analizin kalitesiyle ilgili bütün belgeleri kontrol etmek için prosedürler oluşturmalı ve devam ettirmelidir. Bu prosedürler TS EN ISO 17025 ve TS EN ISO 22716'daki gerekliliklere uymalıdır"[212].

Ancak Hayvan bakım ürünleri Tarım ve Orman Bakanlığı'na bağlı olduğu için böyle bir zorunluluk olmamasına rağmen yapılan testlerin güvenilirliği açısından elde edilen şampuanın mikrobiyolojik analizleri Cosming Laboratuvarında yaptırılmıştır. Bölüm 5.4.2.1'de anlatıldığı gibi değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 6.4'de verilmiştir.

Tablo 6.4: Formülasyonun mikrobiyoloji sonuçlarının değerlendirilmesi.

Parametre	Birim	Analiz Sonuçları	Standart No	Sınır Değerler
Toplam aerobik mezofilik mikroorganizma*	kob/g-cfu/g	<10	ISO 21149	<1000
Küf ve Maya*	kob/g-cfu/g	<10	ISO 16212	<1000

Mikroorganizma	0.Gün		7.Gün	14.Gün	28.Gün
	N(kob/g-cfu/g)	N0(kob/g-cfu/g)	N7(kob/g-cfu/g)	N14(kob/g-cfu/g)	N28(kob/g-cfu/g)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538/Lot 220407	3,2E+07	5,4E+06	<10	<10	<10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 12924/Lot 220728	6,0E+07	1,4E+07	<10	<10	<10
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739/Lot 22043	5,1E+07	1,4E+07	<10	<10	<10
<i>Candida albicans</i> NCPF3179/Lot 220727	2,7E+05	5,4E+04	<10	<10	<10
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404/Lot 230914	2,4E+05	1,0E+05	Uygulanmadı	<10	<10

Tablo 6.4: Formülasyonun mikrobiyoloji sonuçlarının değerlendirilmesi(devamı).

Mikroorganizma	0.Gün	7.Gün		14.Gün		28.Gün	
	N0(Log)	N7(Log)	Log Azalma	N14(Log)	Log Azalma	N28(Log)	Log Azalma
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538/Lot 220407	6,73	1,00	5,73	1,00	5,73	1,00	5,73
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 12924/Lot 220728	7,14	1,00	6,14	1,00	6,14	1,00	6,14
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739/Lot 22043	7,15	1,00	6,15	1,00	6,15	1,00	6,15
<i>Candida albicans</i> NCPF3179/Lot 220727	4,73	1,00	3,73	1,00	3,73	1,00	3,73
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404/Lot 230914	5,00	Uygulanmadı		1,00	4,00	1,00	4,00

SONUÇ: Bu kozmetik formülasyonda *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis* ISO 11930;2019’ye göre tanımlanan ‘‘Kriter A’’ya karşılık gelmektedir. Analiz sonuçlarına göre bu numune *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis* üremesine karşı korunaklı kabul edilir. Analiz sonuçlarına göre, bu numune mikrobiyal üremeye karşı korunaklı kabul edilir.

6.1.2.2 Koruyucu etkinlik testleri (Challenge test)

Bölüm 5.4.2.2’de anlatıldığı gibi değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 6.5’de verilmiştir.

Tablo 6.5: Formülasyonun koruyucu etkinlik test sonuçlarının değerlendirilmesi.

Parametre	Birim	Analiz Sonuçları	Standart No	Sınır Değerler
Toplam aerobik mezofilik mikroorganizma*	kob/g-cfu/g	<10	ISO 21149	<1000
Küf ve Maya*	kob/g-cfu/g	<10	ISO 16212	<1000

Mikroorganizma	0.Gün		7.Gün	14.Gün	28.Gün
	N(kob/g-cfu/g)	N0(kob/g-cfu/g)	N7(kob/g-cfu/g)	N14(kob/g-cfu/g)	N28(kob/g-cfu/g)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538/Lot 220407	8,1E+07	1,7E+05	<10	<10	<10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 12924/Lot 220728	9,6E+07	9,0E+05	<10	<10	<10
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739/Lot 22043	1,4E+08	6,0E+04	<10	<10	<10
<i>Candida albicans</i> NCPF3179/Lot 220727	1,8E+06	3,9E+05	<10	<10	<10
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404/Lot 230914	1,9E+06	2,9E+05	Uygulanmadı	<10+02	<10

Tablo 6.5: Formülasyonun koruyucu etkinlik test sonuçlarının değerlendirilmesi(devamı)

Mikroorganizma	0.Gün	7.Gün		14.Gün		28.Gün	
	N0(Log)	N7(Log)	Log Azalma	N14(Log)	Log Azalma	N28(Log)	Log Azalma
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538/Lot 220407	5,23	1,00	4,23	1,00	4,23	1,00	4,23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 12924/Lot 220728	5,95	1,00	4,95	1,00	4,95	1,00	4,95
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739/Lot 22043	4,78	1,00	3,78	1,00	3,78	1,00	3,78
<i>Candida albicans</i> NCPF3179/Lot 220727	5,59	1,00	4,59	1,00	4,59	1,00	4,59
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404/Lot 230914	5,46	Uygulanmadı		2,00	3,46	1,00	4,46

SONUÇ: Bu kozmetik formülasyonda *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis* ISO 11930;2019'ye göre tanımlanan "Kriter A"ya karşılık gelmektedir. Analiz sonuçlarına göre bu numune *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis* üremesine karşı korunaklı kabul edilir. Analiz sonuçlarına göre, bu numune mikrobiyal üremeye karşı korunaklı kabul edilir.

6.1.2.3 Stabilit  testleri

Bölüm 5.4.2.3’de anlatıldığı gibi değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 6.6’da verilmiştir.

Tablo 6.6: Formülasyonun stabilit  test sonuçlarının değerlendirilmesi.

PARAMETRELER	1.HAFTA		2.HAFTA		1.AY		2.AY		3.AY	
Tarih	29.02.2024		07.03.2024		22.03.2024		22.04.2024		22.05.2024	
Sıcaklık	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
Renk	�effaf	şeffaf	�effaf	Açık Sarı	�effaf	Sarı	�effaf	Sarı	�effaf	Sarı
Koku	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik
Görünüm	Jel	Jel	Jel	Jel	Jel	Jel	Jel	Jel	Jel	Jel
pH	6,75	6,57	6,87	6,60	6,91	6,65	7,02	6,87	7,06	7,01
Yoğunluk	1,076	1,071	1,066	1,074	1,080	1,074	1,083	1,076	1,079	1,082
Ambalaj	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Faz Ayrımı	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi	Gözlenmedi
KİMYASAL BULGU Yoğunluk ve pH değerleri göz ardı edilebilir.			MİKROBİYOLOJİK BULGU Mikrobiyolojik �reme gözlenmemiştir.			FİZİKSEL BULGU Koku değişimi gözlenmemiştir.Numunenin 40°C de 2.haftadan itibaren renk değişimi gözlenmiştir.			AMBALAJ Ambalajda olumsuz bir değişim gözlenmemiştir.	

7.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Tez çalışmamızda şampuan formülasyonu geliştirilmiştir. Geliştirilen ürüne karakterizasyon ve kararlılık çalışmaları yapılmıştır. 3 aylık kararlılık testi sonucunda mikrobiyolojik ve koruyucu etkinlik testleri uygun olup üründe herhangi bir bakteri üremesi gözlenmemiştir. Ayrıca yapılan testler sonucunda koku, görünüş, pH, reolojik ölçümlerde anlamlı fark ($p>0.05$) gözlenmemiştir. Formüle edilen şampuan fonksiyonel etkinlik açısından beklentileri karşılıyor. Şampuanın içeriğinde bulunan bitki ekstraktları deriyi nemlendirerek atopik dermatitte oluşan kaşıntıyı hafifletmeye yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte ürün doğallığı bakımından piyasa preparatlarının önüne geçmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Kanat, T.** (2019). Aromaterapi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3, 67-73.
- [2] **Werner, M.** (2009). *Praxis Aromatherapie: Grundlagen-Steckbriefe-Indikationen; 6 Tabellen*. Georg Thieme Verlag.
- [3] **Altınbaş, Y., Derya İster, E., Üniversitesi, A., Yüksekokulu, S., Kahramanmaraş, S., İmam, Ü., ve ark.** (2019). Araştırma / Research SAĞLIK YÜKSEKOKULU ÖĞRENCİLERİNİN TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TEDAVİLER HAKKINDAKİ GÖRÜŞ, BİLGİ VE UYGULAMALARI OPINIONS, INFORMATION AND APPLICATIONS ABOUT COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE THERAPIES OF HEALTH SCHOOL STUDENTS. 47-60.
- [4] **Arpacı Hİ, L. T. V.** (2021). Hayvan sağlığında aromaterapi., 135-149.
- [5] **Pytkowska, K. ve Arct, J.** (2008). More than Sensitive – How to Formulate Products for Atopic and Hypersensitive Pets.
- [6] **Scott, D. W., Miller, W. H. ve Griffin, C. E.** (2001). Chapter 1 - Structure and Function of the Skin. İçinde D.W. Scott, W.H. Miller, C.E. Griffin, (Ed.), *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology (Sixth Edition)* ss. 1-70). Philadelphia: W.B. Saunders.
- [7] **Cline, J.** (2016). Skin and coat.
- [8] **D. W. Scott, W. H. M. a. C. E. G.** (2001). Structure and Function of the Skin İçinde W.H.M.a.C.E.G. D. W. Scott, (Ed.). *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. W.B. Saunders:
- [9] **Young, L. A., Dodge, J. C., Guest, K. J., Cline, J. L. ve Kerr, W. W.** (2002). Age, breed, sex and period effects on skin biophysical parameters for dogs fed canned dog food. *J Nutr*, 132(6 Suppl 2), 1695s-1697s.
- [10] **Mills, P. ve Cross, S.** (2006). Transdermal drug delivery: basic principles for the veterinarian. *The Veterinary Journal*, 172(2), 218-233.
- [11] **Benson, H. A. E. ve Watkinson, A. C.** (2012). *Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice*.
- [12] **Aiba, S. ve Katz, S. I.** (1990). Phenotypic and functional characteristics of in vivo-activated Langerhans cells. *J Immunol*, 145(9), 2791-2796.
- [13] **Jimbow, K., Lee, S. K., King, M. G., Hara, H., Chen, H., Dakour, J., ve ark.** (1993). Melanin Pigments and Melanosomal Proteins as Differentiation Markers Unique to Normal and Neoplastic Melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 100(3), S259-S268.

- [14] **Tachibana, T.** (1995). The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. *Arch Histol Cytol*, 58(4), 379-396.
- [15] **Williams, A.** (2003). *Transdermal and Topical Drug Delivery from Theory to Clinical Practice*. Pharmaceutical Press.
- [16] **Borradori, L. ve Sonnenberg, A.** (1999). Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes. *J Invest Dermatol*, 112(4), 411-418.
- [17] **Lavker, R. M. ve Sun, T. T.** (1982). Heterogeneity in epidermal basal keratinocytes: morphological and functional correlations. *Science*, 215(4537), 1239-1241.
- [18] **Monteiro-Riviere, N. A., Bristol, D. G., Manning, T. O., Rogers, R. A. ve Riviere, J. E.** (1990). Interspecies and interregional analysis of the comparative histologic thickness and laser Doppler blood flow measurements at five cutaneous sites in nine species. *J Invest Dermatol*, 95(5), 582-586.
- [19] **Walters, K. A. ve Roberts, M.** (2002). The Structure and Function of Skin. ss. 1-40):
- [20] **Menon, G. ve Ghadially, R.** (1997). Morphology of lipid alterations in the epidermis: a review. *Microsc Res Tech*, 37(3), 180-192.
- [21] **Michaels, A. S., Chandrasekaran, S. K. D. ve Shaw, J. E.** (1975). Drug permeation through human skin: Theory and invitro experimental measurement. *Aiche Journal*, 21, 985-996.
- [22] **Lampe, M. A., Burlingame, A. L., Whitney, J., Williams, M. L., Brown, B. E., Roitman, E., ve ark.** (1983). Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations. *J Lipid Res*, 24(2), 120-130.
- [23] **Yardley, H. J. ve Summerly, R.** (1981). Lipid composition and metabolism in normal and diseased epidermis. *Pharmacol Ther*, 13(2), 357-383.
- [24] **Combs, J. W.** (1966). Maturation of rat mast cells. An electron microscope study. *J Cell Biol*, 31(3), 563-575.
- [25] **COWEN, T., TRIGG, P. ve EADY, R. A. J.** (1979). Distribution of mast cells in human dermis: development of a mapping technique. *British Journal of Dermatology*, 100(6), 635-640.
- [26] **Jarrett, A.** (1973). The physiology and pathophysiology of the skin. *Lancet*, 2(7826), 445.
- [27] **Charkoudian, N.** (2003). Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc*, 78(5), 603-612.
- [28] **Steinhoff, M., Ständer, S., Seeliger, S., Ansel, J. C., Schmelz, M. ve Luger, T.** (2003). Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol*, 139(11), 1479-1488.
- [29] **Cross, S. E. ve Roberts, M. S.** (1993). Subcutaneous absorption kinetics and local tissue distribution of interferon and other solutes. *J Pharm Pharmacol*, 45(7), 606-609.
- [30] **Walters, K., A. W. ve Roberts, M.** (2002). *Dermatological and Transdermal Formulations*. 1-39 s.

- [31] **Roberts, M. S., Anderson, R. A., Swarbrick, J. ve Moore, D. E.** (1978). The percutaneous absorption of phenolic compounds: the mechanism of diffusion across the stratum corneum. *J Pharm Pharmacol*, 30(8), 486-490.
- [32] **Bunge, A. L., Guy, R. H. ve Hadgraft, J.** (1999). The determination of a diffusional pathlength through the stratum corneum. *Int J Pharm*, 188(1), 121-124.
- [33] **Menon, G. K. ve Elias, P. M.** (1997). Morphologic basis for a pore-pathway in mammalian stratum corneum. *Skin Pharmacol*, 10(5-6), 235-246.
- [34] **Matsuzaki, K., Imaoka, T., Asano, M. ve Miyajima, K.** (1993). Development of a model membrane system using stratum corneum lipids for estimation of drug skin permeability. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 41(3), 575-579.
- [35] **Potts, R. O. ve Guy, R. H.** (1992). Predicting skin permeability. *Pharm Res*, 9(5), 663-669.
- [36] **Sznitowska, M., Janicki, S. ve Williams, A. C.** (1998). Intracellular or intercellular localization of the polar pathway of penetration across stratum corneum. *J Pharm Sci*, 87(9), 1109-1114.
- [37] **Güngördük, S.** (2017) *Atopik dermatit tedavisine yönelik topikal nano ilaç taşıyıcı sistemlerin optimizasyonu, in vitro/in vivo değerlendirilmesi / Optimization of nano-sized topical drug carriers for treatment of atopic dermatitis, in vitro/in vivo evaluation*. İstanbul Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı
- [38] **Magnusson, B. M., Pugh, W. J. ve Roberts, M. S.** (2004). Simple rules defining the potential of compounds for transdermal delivery or toxicity. *Pharm Res*, 21(6), 1047-1054.
- [39] **Nuttall, T.** (2013). The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable? *Veterinary Dermatology*, 24(1), 10-e14.
- [40] **Nambi, A. ve Kavitha, S.** (2013). Canine atopic dermatitis. *Intas Polivet*, 14(2), 236-240.
- [41] **Meere, C. ve Vandenabeele, S.** (2019). Therapeutic complications and follow-up in a dog with atopic dermatitis. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 88(3).
- [42] **Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W. ve Picco, F.** (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary dermatology*, 21(1), 23-31.
- [43] **Wilhem, S., Kovalik, M. ve Favrot, C.** (2011). Breed- associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 22(2), 143-149.
- [44] **Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., Kolar, L. M. ve Klausner, J. S.** (1999). Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc*, 214(9), 1336-1341.
- [45] **Zur, G., Ihrke, P. J., White, S. D. ve Kass, P. H.** (2002). Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of

California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Vet Dermatol*, 13(2), 89-102.

- [46] **Jaeger, K., Linek, M., Power, H., Bettenay, S., Zabel, S., Rosychuk, R., ve ark.** (2010). Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Veterinary dermatology*, 21(1), 119-123.
- [47] **DeBoer, D. ve Hillier, A.** (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 81(3-4), 271-276.
- [48] **Halliwell, R.** 2006. Revised nomenclature for veterinary allergy. 207-208.
- [49] **Olivry, T., Bensignor, E., Favrot, C., Griffin, C. E., Hill, P. B., Mueller, R. S., ve ark.** (2018). Development of a core outcome set for therapeutic clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis (COSCAD'18). *BMC Vet Res*, 14(1), 238.
- [50] **Marsella, R. ve Samuelson, D.** (2009). Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Vet Dermatol*, 20(5-6), 533-540.
- [51] **Olivry, T., Marsella, R., Maeda, S., Pucheu-Haston, C. M. ve Hammerberg, B.** (2005), 1.2 Mechanism of lesion formation in canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. 5TH, World Congress of Veterinary Dermatology;; Advances in veterinary dermatology; Oxford;; Vienna, Austria: Blackwell Publishing;; Published.
- [52] **Carr, M. N., Torres, S. M., Koch, S. N. ve Reiter, L. V.** (2009). Investigation of the pruritogenic effects of histamine, serotonin, tryptase, substance P and interleukin-2 in healthy dogs. *Vet Dermatol*, 20(2), 105-110.
- [53] **Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T., ve ark.** (2010). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary dermatology*, 21(3), 233-248.
- [54] **Gedon, N. K. Y. ve Mueller, R. S.** (2018). Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clin Transl Allergy*, 8, 41.
- [55] **Nuttall, T. J., Marsella, R., Rosenbaum, M. R., Gonzales, A. J. ve Fadok, V. A.** (2019). Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1291-1300.
- [56] **Saridomichelakis, M. N. ve Olivry, T.** (2016). An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J*, 207, 29-37.
- [57] **Marsella, R. ve De Benedetto, A.** (2017). Atopic Dermatitis in Animals and People: An Update and Comparative Review. *Vet Sci*, 4(3).
- [58] **Barılı, Ö. ve Pekmezci, D.** (2018). Köpek atopik dermatitisinde teşhis ve alerjen tayinindeki güncel yaklaşımlar. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 27(2), 176-181.

- [59] **AYTUĞ, N., KANAT, Ö. ve KÖMÜRCÜ, B.** (2017). Köpeklerin atopik dermatitisi. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Internal Medicine-Special Topics*, 3(3), 202-208.
- [60] **Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T., ve ark.** (2015). Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC veterinary research*, 11, 1-15.
- [61] **Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P. ve Griffin, C.** (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC veterinary research*, 11, 1-13.
- [62] **Mueller, R. S. ve Olivry, T.** (2017). Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (4): can we diagnose adverse food reactions in dogs and cats with in vivo or in vitro tests? *BMC veterinary research*, 13, 1-5.
- [63] **Barnard, N.** (2020). A clinician's guide to making a diagnosis of atopic dermatitis in dogs. *In Practice*, 42(4), 188-196.
- [64] **Lower, K., Medleau, L., Hnilica, K. ve Bigler, B.** (2002). Evaluation of an enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) for the serological diagnosis of sarcoptic mange in dogs. *Veterinary dermatology*, 12, 315-320.
- [65] **Hardy, J. I., Hendricks, A., Loeffler, A., Chang, Y. M., Verheyen, K. L., Garden, O. A., ve ark.** (2014). Food-specific serum IgE and IgG reactivity in dogs with and without skin disease: lack of correlation between laboratories. *Vet Dermatol*, 25(5), 447-e470.
- [66] **Simpson, E. L.** (2010). Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin*, 26(3), 633-640.
- [67] **Santoro, D.** (2019). Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 49(1), 9-26.
- [68] **Siak, M. K.**(2020), Topical therapy of atopic dermatitis. Sponsors of the 9th world congress of veterinary dermatology; 2020 Published.
- [69] **Santoro, D.** (2023). Topical therapy for canine pyoderma: what is new? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261, 1-9.
- [70] **Nuttall, T.** (2020). Topical therapy in canine atopic dermatitis: New products. *Companion Animal*, 25(2), 76-82.
- [71] **Koch, S.** (2020). Principles of Therapy of Dermatologic Diseases. ss. 1397-1402);
- [72] **Arlotti, D.** (2006). Optimizing topical therapy in the dog.
- [73] **Bookout, W. ve Khachatoorian, L. B.** (2007). CHAPTER 8 - Regulation and Quality Control. İçinde S.G. Wynn, B.J. Fougère, (Ed.), *Veterinary Herbal Medicine* ss. 99-119). Saint Louis: Mosby.
- [74] **Valentine, B.** (2019). Treating pyoderma without the use of systemic antibiotics. *Can Vet J*, 60(12), 1361-1363.
- [75] **Im, S. H.** (2011). Shampoo compositions. *Handbook of hair in health and disease* ss. 433-447); Wageningen Academic.
- [76] **Preedy, V. R.** (2012). *Handbook of hair in health and disease*. 1-493 s.

- [77] **Birkofer, R. C.** ((1976)Google patents).
- [78] **Dasher, G. F., O'cull, K. A. ve Schamper, T. J.**(1976). Quaternary ammonium compounds in pretreatment of hair before shampooing with an anionic shampoo. Google Patents; s.
- [79] **Harusawa, F., Nakama, Y. ve Tanaka, M.** (1991). Anionic-cationic ion-pairs: As conditioning agents in shampoos. *Cosmetics and toiletries*, 106(4), 35-39.
- [80] **Fielier, G. M. ve Stacy, L. V.** (1988)Stacy,Google patents).
- [81] **Glover, D. A. ve Madore, L. M.** (1998). Foam boosting of hair shampoo compositions. Google Patents; s.
- [82] **Lipp, E. ve Smith, A. L.** (1991). Infrared, Raman, near-infrared, and ultraviolet spectroscopy. *The Analytical Chemistry of Silicones*, 112, 305-345.
- [83] **Murray, A., Birtwistle, D. ve Dechsinga, S.** (2002). Shampoo composition and method. *US Patent*, 6.
- [84] **Shuster, S.** (1988). Dandruff, seborrhoeic dermatitis, and pityrosporum ovale. *Cosmetics and toiletries*, 103(3), 87-91.
- [85] **Badi, K. ve Khan, S.** (2014). Formulation, evaluation and comparison of the herbal shampoo with the commercial shampoos. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 3, 301-305.
- [86] **Hössel, P., Dieing, R., Nörenberg, R., Pfau, A. ve Sander, R.** (2000). Conditioning polymers in today's shampoo formulations - efficacy, mechanism and test methods. *Int J Cosmet Sci*, 22(1), 1-10.
- [87] **Eken, Z. E., Taskin, B. ve Alper, S.** (2014). Saç kozmetikleri ve kamuflaj teknikleri/Hair cosmetics and camouflage technics. *Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 48, 64.
- [88] (1997). 5 - Raw materials of cosmetics. İçinde **T. Mitsui**, (Ed.). *New Cosmetic Science* ss. 121-147). Amsterdam: Elsevier.
- [89] **Iwata, H. ve Shimada, K.** (2013). Raw Materials of Cosmetics. İçinde H. Iwata, K. Shimada, (Ed.), *Formulas, Ingredients and Production of Cosmetics: Technology of Skin- and Hair-Care Products in Japan* ss. 21-86). Tokyo: Springer Japan.
- [90] **Tatlici, Ö. D.** *Anyonik surfaktanların fonksiyonel özelliklerine polimerlerin etkisi*: Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [91] **Kortemeier U, V. J., Howe A, Grüning B, Herrwerth S. .** (2010). Thickening Agents for Surfactant Systems CO S M E T I C S T H I C K E N E R S Thickening Agents for Surfactant Systems Differentiation of Thickening Agents., 29-38.
- [92] **HUNTING, A. L.** (1982). Shampoo thickeners. *Cosmetics and toiletries*, 97(3), 53-63.
- [93] **Marsella, R.** (2010). Canine atopic dermatitis: what's new. *Compend Contin Educ Vet*, 32(2), E1-4.

- [94] **Sharma, R. M., Shah, K. ve Patel, J.** (2011). Evaluation of prepared herbal shampoo formulations and to compare formulated shampoo with marketed shampoos. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3, 402-405.
- [95] **Göksu, L.** (2015) *Anyonik deterjan kirliliği olan sularda deterjan degrade eden bakterilerin değerlendirilmesi*: Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [96] **TAN, A. S. B. ve TÜYSÜZ, M.** (2013). Kozmetik Ürünlerde Koruyucu Madde Kullanımı Ve Koruyucu Etkinlik Testleri. *ANKEM Derg*, 27(2), 83-91.
- [97] **Wynn, S. G. ve Fougère, B. J.** (2007). CHAPTER 1 - Introduction: Why Use Herbs? İçinde S.G. Wynn, B.J. Fougère, (Ed.), *Veterinary Herbal Medicine* ss. 1-4). Saint Louis: Mosby.
- [98] **Goyal, S., Thirumal, D., Yapar, E. A., GÜRer, E. S., Kumar, A., Babu, M. A., ve ark.** (2023). Asian Veterinary Medicines: From the Past to the Future. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(4)(27(4)), 1313-1328.
- [99] **Anjaria, J., Parabia, M. ve Dwivedi, S.** (2002). *Ethnovet heritage : Indian ethnoveterinary medicine : an overview*. 1st ed. Ahmedabad: Pathik Enterprise.
- [100] **Bauer, B.** (2002). Evidence-Based Herbal Medicine. *Mayo Clinic Proceedings*, 77, 606.
- [101] **Şahinler, S. Ş.** (2022). Equisetum arvense L. İçinde F.T. Gurağaç Dereli, M. İlhan, T. Belwal, (Ed.), *Novel Drug Targets With Traditional Herbal Medicines: Scientific and Clinical Evidence* ss. 249-262). Cham: Springer International Publishing.
- [102] **URL 8.** <https://kocaelibitkileri.com/equisetum-arvense/>
- [103] **Sandhu, N. S., Kaur, S. ve Chopra, D.** (2010). Equisetum arvense: pharmacology and phytochemistry-a review. *Asian J Pharm Clin Res*, 3(3), 146-150.
- [104] **Carneiro, D. M., Jardim, T. V., Araújo, Y. C. L., Arantes, A. C., de Sousa, A. C., Barroso, W. K. S., ve ark.** (2019). Equisetum arvense: new evidences supports medical use in daily clinic. *Pharmacogn Rev*, 13, 50-58.
- [105] **URL 1.** Güner, A. (2012). Equisetum. Şu sitede: Bizimbitkiler (2013). <<http://www.bizimbitkiler.org.tr>>, [er. tar.: 19 08 2024].
- [106] **BEYATLI, A.**(2023) Atkuyruğu'nun (Equisetum Arvense) Botanik Özellikleri, Coğrafi Dağılımı. 243.
- [107] **Al-Snafi, A. E.** (2017). The pharmacology of Equisetum arvense-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 7(2), 31-42.
- [108] **Silver, R. J.** (2007). CHAPTER 6 - Ayurvedic Veterinary Medicine: Principles and Practices. İçinde S.G. Wynn, B.J. Fougère, (Ed.), *Veterinary Herbal Medicine* ss. 59-83). Saint Louis: Mosby.
- [109] **Bachir-bey, M., Khaled Khodja, Y., Belmouhoub, M., Ladjouzi, R., Dahmoune, F. ve Khettal, B.** (2023). The botanical study, phytochemical composition, and biological activities of Laurus nobilis L. leaves: A review. *International Journal of Secondary Metabolite*, 10(2), 269-296.

- [110] Baydar, P. D. H. (2019). *Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bilim ve Teknolojisi*.
- [111] URL 9. <https://kocaelibitkileri.com/laurus-nobilis/>
- [112] URL 2. Mataracı, T. (2012). *Laurus*. Şu sitede: *Bizimbitkiler* (2013). <<http://www.bizimbitkiler.org.tr>>, [er. tar.: 19 08 2024].
- [113] Sangun, M. K., Aydın, E., Timur, M., Karadeniz, H., Caliskan, M. ve Ozkan, A. (2007). Comparison of chemical composition of the essential oil of *Laurus nobilis* L. leaves and fruits from different regions of Hatay, Turkey. *Journal of Environmental Biology*, 28(4), 731-733.
- [114] Karık, Ü., Çiçek, F., Oğur, E., Tutar, M. ve Ayas, F. (2016). *ANADOLU Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 26(1), 1-16.
- [115] Chahal, K., Kaur, M., Bhardwaj, U., Singla, N. ve Kaur, A. (2017). A review on chemistry and biological activities of *Laurus nobilis* L. essential oil. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6, 1153-1161.
- [116] Nayak, S., Nalabothu, P., Sandiford, S., Bhogadi, V. ve Adogwa, A. (2006). Evaluation of wound healing activity of *Allamanda cathartica* L. and *Laurus nobilis* L. extracts on rats. *BMC Complement Altern Med*, 6, 12.
- [117] Wynn, S. G. ve Fougère, B. J. (2007). CHAPTER 20 - Veterinary Herbal Medicine: A Systems-Based Approach. İçinde S.G. Wynn, B.J. Fougère, (Ed.), *Veterinary Herbal Medicine* ss. 291-409). Saint Louis: Mosby.
- [118] Beck, P., Caudullo, G., de Rigo, D. ve Tinner, W. (2016). *Betula pendula*, *Betula pubescens* and other birches in Europe: distribution, habitat, usage and threats.
- [119] URL 10. <https://kocaelibitkileri.com/betula-pendula/>
- [120] Demirci, B., Paper, D., Demirci, F., Baser, K. H. C. ve Franz, G. (2005). Essential Oil of *Betula pendula* Roth. Buds. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 1, 301-303.
- [121] URL 3. Aksoy, N. (2012). *Betula*. Şu sitede: *Bizimbitkiler* (2013). <<http://www.bizimbitkiler.org.tr>>, [er. tar.: 19 08 2024].
- [122] Shaw, K., Stritch, L., Rivers, M., Roy, S., Wilson, B. ve Govaerts, R. (2015). *The red list of Betulaceae*.
- [123] El Mihyaoui, A., Esteves da Silva, J. C., Charfi, S., Candela Castillo, M. E., Lamarti, A. ve Arnao, M. B. (2022). Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): a review of ethnomedicinal use, phytochemistry and pharmacological uses. *Life*, 12(4), 479.
- [124] Matthews, V. A., Kupicha, F. K. ve Parris, B. S. (1975). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Volume 5*. P.H. Davis, editör: Edinburgh University Press.
- [125] URL 11. <https://kocaelibitkileri.com/matricaria-chamomilla/>
- [126] Cvetanović, A., Švarc-Gajić, J., Mašković, P., Savić, S. ve Nikolić, L. (2015). Antioxidant and biological activity of chamomile extracts obtained by different techniques: perspective of using superheated water for isolation of biologically active compounds. *Industrial Crops and Products*, 65, 582-591.

- [127] SELÇUK, D. D. S. S. ve ÖZDEMİR, (2019)M. MATRICARIA CHAMOMILLA L.(MAYIS PAPATYASI) BİTKİSİ ÜZERİNDE FARMAKOPE ARAŞTIRMALARI VE.
- [128] URL 4. *İnceer, H. (2012). Matricaria. Şu sitede: Bizimbitkiler (2013). <http://www.bizimbitkiler.org.tr>, [er. tar.: 19 08 2024].*
- [129] Kobayashi, Y., Nakano, Y., Inayama, K., Sakai, A. ve Kamiya, T. (2003). Dietary intake of the flower extracts of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) inhibited compound 48/80-induced itch-scratch responses in mice. *Phytomedicine*, 10(8), 657-664.
- [130] Kobayashi, Y., Takahashi, R. ve Ogino, F. (2005). Antipruritic effect of the single oral administration of German chamomile flower extract and its combined effect with antiallergic agents in ddY mice. *J Ethnopharmacol*, 101(1-3), 308-312.
- [131] Khayyal, M. T., el-Ghazaly, M. A., Kenawy, S. A., Seif-el-Nasr, M., Mahran, L. G., Kafafi, Y. A., ve ark. (2001). Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung*, 51(7), 545-553.
- [132] Ikram, M. (1980). Medicinal plants as hypocholesterolemic agents. *J Pak Med Assoc*, 30(12), 278-281.
- [133] Della Loggia, R., Tubaro, A. ve Redaelli, C. (1981). [Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them]. *Riv Neurol*, 51(5), 297-310.
- [134] Viola, H., Wasowski, C., Levi de Stein, M., Wolfman, C., Silveira, R., Dajas, F., ve ark. (1995). Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med*, 61(3), 213-216.
- [135] Paladini, A. C., Marder, M., Viola, H., Wolfman, C., Wasowski, C. ve Medina, J. H. (1999). Flavonoids and the central nervous system: from forgotten factors to potent anxiolytic compounds. *J Pharm Pharmacol*, 51(5), 519-526.
- [136] Wichtl, M. (2004). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A Handbook for Practice on a Scientific Basis*. Medpharm.
- [137] Loggia, R. D., Traversa, U., Scarcia, V. ve Tubaro, A. (1982). Depressive effects of *Chamomilla recutita* (L.) Rausch, tubular flowers, on central nervous system in mice. *Pharmacol Res Commun*, 14(2), 153-162.
- [138] Grochulski, A. ve Borkowski, B. (1972). [Influence of chamomile oil on experimental glomerulonephritis in rabbits]. *Planta Med*, 21(3), 289-292.
- [139] Patzelt-Wenczler, R. ve Ponce-Pöschl, E. (2000). Proof of efficacy of Kamillosan(R) cream in atopic eczema. *Eur J Med Res*, 5(4), 171-175.
- [140] Joshi, B. C., Mukhija, M. ve Kalia, A. N. (2014). Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 8(4).
- [141] URL 12. <https://kocaelibitkileri.com/urtica-dioica/>
- [142] URL 5. *Ekim, T. (2012). Urtica. Şu sitede: Bizimbitkiler (2013). <http://www.bizimbitkiler.org.tr>, [er. tar.: 19 08 2024].*

- [143] **Mittman, P.** (1990). Randomized, double-blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergic rhinitis. *Planta Med*, 56(1), 44-47.
- [144] **Obertreis, B., Ruttkowski, T., Teucher, T., Behnke, B. ve Schmitz, H.** (1996). Ex-vivo in-vitro inhibition of lipopolysaccharide stimulated tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta secretion in human whole blood by extractum urticae dioicae foliorum. *Arzneimittelforschung*, 46(4), 389-394.
- [145] **Obertreis, B., Giller, K., Teucher, T., Behnke, B. ve Schmitz, H.** (1996). [Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid]. *Arzneimittelforschung*, 46(1), 52-56.
- [146] **Riehemann, K., Behnke, B. ve Schulze-Osthoff, K.** (1999). Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF-kappaB. *FEBS Lett*, 442(1), 89-94.
- [147] **Schulze-Tanzil, G., de, S. P., Behnke, B., Klingelhofer, S., Scheid, A. ve Shakibaei, M.** (2002). Effects of the antirheumatic remedy hox alpha--a new stinging nettle leaf extract--on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro. *Histol Histopathol*, 17(2), 477-485.
- [148] **Phytotherapy, E. S. C. o.** (2009). *E/S/C/O/P Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second Edition, Supplement 2009*. European Scientific Cooperative on Phytotherapy.
- [149] **Szentmihályi, K., Kéry, Á., Then, M., Lakatos, B., Sandor, Z. ve Vinkler, P.** (1998). Potassium-sodium ratio for the characterization of medicinal plant extracts with diuretic activity. *Phytotherapy Research*, 12, 163-166.
- [150] **Elmas, C. ve Gezer, C.** (2019). Çay Bitkisinin (*Camellia sinensis*) Bileşimi ve Sağlık Etkileri. *Akademik Gıda*, 17, 417-428.
- [151] **Ekayanti, M., Ardiana, L., Najib, S., Sauriasari, R. ve Elya, B.** (2017). Pharmacognostic and Phytochemical Standardization of White Tea Leaf (*Camellia sinensis* L. Kuntze) Ethanolic Extracts. *Pharmacognosy Journal*, 9, 221-226.
- [152] **URL 6. Aslan, S.** (2012). *Camellia*. Şu sitede: Bizimbitkiler (2013). <<http://www.bizimbitkiler.org.tr>>, [er. tar.: 19 08 2024].
- [153] **Perva, A., Škerget, M., Knez, Ž., Weinreich, B., Otto, F. ve Grüner-Lempart, S.** (2006). Extraction of active ingredients from green tea (*Camellia sinensis*): Extraction efficiency of major catechins and caffeine. *Food Chemistry*, 96, 597-605.
- [154] **Katiyar, S. K. ve Mukhtar, H.** (1997). Tea antioxidants in cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl*, 27, 59-67.
- [155] **Lambert, J. D. ve Yang, C. S.** (2003). Mechanisms of cancer prevention by tea constituents. *J Nutr*, 133(10), 3262s-3267s.
- [156] **Cao, J., Xu, Y., Chen, J. ve Klaunig, J. E.** (1996). Chemopreventive effects of green and black tea on pulmonary and hepatic carcinogenesis. *Fundam Appl Toxicol*, 29(2), 244-250.
- [157] **Yang, C. S., Liao, J., Yang, G. Y. ve Lu, G.** (2005). Inhibition of lung tumorigenesis by tea. *Exp Lung Res*, 31(1), 135-144.

- [158] **Halder, A., Raychowdhury, R., Ghosh, A. ve De, M.** (2005). Black tea (*Camellia sinensis*) as a chemopreventive agent in oral precancerous lesions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 24(2), 141-144.
- [159] **Li, N., Chen, X., Han, C. ve Chen, J.** (2002). [Chemopreventive effect of tea and curcumin on DMBA-induced oral carcinogenesis in hamsters]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 31(5), 354-357.
- [160] **Uehara, M., Sugiura, H. ve Sakurai, K.** (2001). A trial of oolong tea in the management of recalcitrant atopic dermatitis. *Arch Dermatol*, 137(1), 42-43.
- [161] **Sheldon, J. P.** (1879). *Dairy Farming: Being the Theory, Practice, and Methods of Dairying: By J.P. Sheldon. Assisted by Leading Authorities in Various Countries. With Twenty-five Coloured Plates.* Cassell, Petter, Galpin & Company.
- [162] **Suzuki, M., Yoshino, K., Maeda-Yamamoto, M., Miyase, T. ve Sano, M.** (2000). Inhibitory effects of tea catechins and O-methylated derivatives of (-)-epigallocatechin-3-O-gallate on mouse type IV allergy. *J Agric Food Chem*, 48(11), 5649-5653.
- [163] **Akagi, M., Fukuishi, N., Kan, T., Sagesaka, Y. M. ve Akagi, R.** (1997). Anti-allergic effect of tea-leaf saponin (TLS) from tea leaves (*Camellia sinensis* var. *sinensis*). *Biol Pharm Bull*, 20(5), 565-567.
- [164] **Freitas, V., Rodrigues, R. ve Gaspi, F.** (2014). Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm. f. *Revista brasileira de plantas medicinais*, 16, 299-307.
- [165] **URL 7. Ekim, T.** (2012). Aloe. *Şu sitede: Bizimbitkiler* (2013). <<http://www.bizimbitkiler.org.tr>>, [er. tar.: 20 08 2024].
- [166] **Ramamoorthy, L. ve Tizard, I. R.** (1998). Induction of apoptosis in a macrophage cell line RAW 264.7 by acemannan, a beta-(1,4)-acetylated mannan. *Mol Pharmacol*, 53(3), 415-421.
- [167] **King, G. K., Yates, K. M., Greenlee, P. G., Pierce, K. R., Ford, C. R., McAnalley, B. H., ve ark.** (1995). The effect of Acemannan Immunostimulant in combination with surgery and radiation therapy on spontaneous canine and feline fibrosarcomas. *J Am Anim Hosp Assoc*, 31(5), 439-447.
- [168] **Harris, C., Pierce, K., King, G., Yates, K. M., Hall, J. ve Tizard, I.** (1991). Efficacy of acemannan in treatment of canine and feline spontaneous neoplasms. *Mol Biother*, 3(4), 207-213.
- [169] **Waihenya, R. K., Mtambo, M. M. ve Nkwengulila, G.** (2002). Evaluation of the efficacy of the crude extract of *Aloe secundiflora* in chickens experimentally infected with Newcastle disease virus. *J Ethnopharmacol*, 79(3), 299-304.
- [170] **Andersen, D. O., Weber, N. D., Wood, S. G., Hughes, B. G., Murray, B. K. ve North, J. A.** (1991). In vitro virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives. *Antiviral Res*, 16(2), 185-196.
- [171] **Sydiskis, R. J., Owen, D. G., Lohr, J. L., Rosler, K. H. ve Blomster, R. N.** (1991). Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. *Antimicrob Agents Chemother*, 35(12), 2463-2466.

- [172] **Lissoni, P., Giani, L., Zerbini, S., Trabattoni, P. ve Rovelli, F.** (1998). Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms. *Nat Immun*, 16(1), 27-33.
- [173] **Poppenga, R. H.** (2007). CHAPTER 12 - Herbal Medicine: Potential for Intoxication and Interactions With Conventional Drugs. İçinde S.G. Wynn, B.J. Fougère, (Ed.), *Veterinary Herbal Medicine* ss. 183-207). Saint Louis: Mosby.
- [174] **Fougère, B. J. ve Wynn, S. G.** (2007). CHAPTER 14 - Herb Manufacture, Pharmacy, and Dosing. İçinde S.G. Wynn, B.J. Fougère, (Ed.), *Veterinary Herbal Medicine* ss. 221-236). Saint Louis: Mosby.
- [175] **Sheets, M. A., Unger, B. A., Giggelman, G. F., Jr. ve Tizard, I. R.** (1991). Studies of the effect of acemannan on retrovirus infections: clinical stabilization of feline leukemia virus-infected cats. *Mol Biother*, 3(1), 41-45.
- [176] **Ghannam, N., Kingston, M., Al-Meshaal, I. A., Tariq, M., Parman, N. S. ve Woodhouse, N.** (1986). The antidiabetic activity of aloes: preliminary clinical and experimental observations. *Horm Res*, 24(4), 288-294.
- [177] **Yongchaiyudha, S., Rungpitarangsi, V., Bunyapraphatsara, N. ve Chokechaijaroenporn, O.** (1996). Antidiabetic activity of Aloe vera L. juice. I. Clinical trial in new cases of diabetes mellitus. *Phytomedicine*, 3(3), 241-243.
- [178] **Kar, A., Panda, S. ve Bharti, S.** (2002). Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone concentrations in male mice. *J Ethnopharmacol*, 81(2), 281-285.
- [179] **ARNICA, L. B. A. M.** (2007). PLANTAIN (PLANTAGO LANCEOLATA, P. MAJOR): The. *James Martin Affolter, PhD (Botany)*, 387.
- [180] **Gostout, C. J., Wang, K. K., Ahlquist, D. A., Clain, J. E., Hughes, R. W., Larson, M. V., ve ark.** (1992). Acute gastrointestinal bleeding. Experience of a specialized management team. *J Clin Gastroenterol*, 14(3), 260-267.
- [181] **Zhang, X. P., Li, Z. F., Liu, X. G., Wu, Y. T., Wang, J. X., Wang, K. M., ve ark.** (2005). Effects of emodin and baicalein on rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 11(14), 2095-2100.
- [182] **Swaim, S. F., Vaughn, D. M., Kincaid, S. A., Morrison, N. E., Murray, S. S., Woodhead, M. A., ve ark.** (1996). Effect of locally injected medications on healing of pad wounds in dogs. *Am J Vet Res*, 57(3), 394-399.
- [183] **Johri, A., Kumar, A., Singh, D., Tiwari, K., Arora, N. ve Mrigesh, M.** (2023). Clinical uses of aloe vera in veterinary medicine. *Indian Farmer*, 10(05), 198-200.
- [184] **Kamr, A., Arbaga, A., El-Bahrawy, A., Elsify, A., Khaled, H. ve Hassan, H.** (2020). The therapeutic efficacy of Aloe vera gel ointment on staphylococcal pyoderma in dogs. *Vet World*, 13(11), 2371-2380.
- [185] **Borotová, P., Galovičová, L., Vukovic, N. L., Vukic, M., Tvrdá, E. ve Kačániová, M.** (2022). Chemical and Biological Characterization of *Melaleuca alternifolia* Essential Oil. *Plants*, 11(4), 558.

- [186] **Varma, S. ve Abuhijleh, E.** (2018). The Antiplatelet Efficacy of Two Herbal-Based Toothpastes: A Clinical Intervention.
- [187] **Villar, D., Knight, M. J., Hansen, S. R. ve Buck, W. B.** (1994). Toxicity of melaleuca oil and related essential oils applied topically on dogs and cats. *Vet Hum Toxicol*, 36(2), 139-142.
- [188] **Bischoff, K. ve Guale, F.** (1998). Australian tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil poisoning in three purebred cats. *J Vet Diagn Invest*, 10(2), 208-210.
- [189] **Carson, C. F. ve Riley, T. V.** (1995). Toxicity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* or tea tree oil. *J Toxicol Clin Toxicol*, 33(2), 193-194.
- [190] **Martin, K. W. ve Ernst, E.** (2003). Herbal medicines for treatment of bacterial infections: a review of controlled clinical trials. *J Antimicrob Chemother*, 51(2), 241-246.
- [191] **Weseler, A., Geiss, H. K., Saller, R. ve Reichling, J.** (2002). Antifungal effect of Australian tea tree oil on *Malassezia pachydermatis* isolated from canines suffering from cutaneous skin disease. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 144(5), 215-221.
- [192] **Hammer, K. A., Carson, C. F. ve Riley, T. V.** (2000). In vitro activities of ketoconazole, econazole, miconazole, and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Malassezia* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 44(2), 467-469.
- [193] **Halcón, L. ve Milkus, K.** (2004). *Staphylococcus aureus* and wounds: a review of tea tree oil as a promising antimicrobial. *Am J Infect Control*, 32(7), 402-408.
- [194] **Fitzi, J., Fürst-Jucker, J., Wegener, T., Saller, R. ve Reichling, J.** (2002). Phytotherapy of chronic dermatitis and pruritus of dogs with a topical preparation containing tea tree oil (Bogaskin). *Schweiz Arch Tierheilkd*, 144(5), 223-231.
- [195] **Maithani, A., Parcha, V., Pant, G., Dhulia, I. ve Kumar, D.** (2011). *Azadirachta indica* (neem) leaf: A review. *J Pharm Res*, 4(6), 1824-1827.
- [196] **Balasenthil, S., Arivazhagan, S., Ramachandran, C. R., Ramachandran, V. ve Nagini, S.** (1999). Chemopreventive potential of neem (*Azadirachta indica*) on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *J Ethnopharmacol*, 67(2), 189-195.
- [197] **Mulla, M. S. ve Su, T.** (1999). Activity and biological effects of neem products against arthropods of medical and veterinary importance. *J Am Mosq Control Assoc*, 15(2), 133-152.
- [198] **Guerrini, V. H. ve Kriticos, C. M.** (1998). Effects of azadirachtin on *Ctenocephalides felis* in the dog and the cat. *Vet Parasitol*, 74(2-4), 289-297.
- [199] **Anthony, A. Y.** (2014) Shampoo Therapy in Dogs and Cats.
- [200] **Bloom, P.** (2015). Shampoo therapy.
- [201] **Çolaklar, N.** (2022) *Kozmetik Şampuan Formülasyonu Geliştirilmesi, Karakterizasyonu Ve Piyasa Preparatları İle Karşılaştırılması: Anadolu University (Turkey).*

- [202] **YENER, D. F. G. ve ACAR, C.** (2020)MANTAR TEDAVİSİNE YARDIMCI YENİLİKÇİ KOZMETİK FORMÜLASYONLAR GELİŞTİRİLMESİ VE ETKİNLİĞİNİN TEST EDİLMESİ.
- [203] **Sahadev, G., Dongare, J., Ingole, G. ve Nalamvar, V.** (2023). Formulation and Evaluation of Herbal Shampoo. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*, 221-228.
- [204] **Santos, M. C. D. M.** (2020) *Cosméticos de uso veterinário*
- [205] **Kıvanç, M.** (2012). Kozmetik Ürünlerde Mikrobiyal Kontaminasyon, 2. Kozmetik Kongresi, Antalya.
- [206] **Eryılmaz, M. ve Aras, A.** (2022). KOZMETİK ÜRÜNLERDE GÖRÜLEN MİKROBİYOLOJİK KONTAMİNASYONLAR. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 46(1), 262-276.
- [207] **Topcu, O., Ozaslan, M., Kılıç, İ. H., Bayıl Oguzkan, S., Kurt, B. S., Cay, M., ve ark.** (2018). A Study on the Conformity of Microbiological Criteria for Hand and Face Creams Sold in Market. *The Eurasia Proceedings of Science Technology Engineering and Mathematics*, (4), 120-126.
- [208] **5324 Sayılı Kozmetik Kanunu**T.C. Resmi gazete(2020) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünlerde Güvenlilik Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz Sürüm 3.0. ,8 Mayıs 2023
- [209] **BİLGİÇ, T., Timur, S. ve GÜRsoy, R.** (2021). Kozmetik Laboratuvarlarının TS EN ISO/ IEC 17025 Akreditasyonu. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*.
- [210] <https://cosming.com/menu/challenge-test-koruyucu-etkinlik-testi/1/4>.
<https://cosming.com/?lang=tr>
- [211] **Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği(2005)**T.C. Resmî Gazete ETKİN MADDELERİN VE BİTMİŞ ÜRÜNLERİN STABİLİTE TESTLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ,17 Temmuz 2017
- [212] **5324 sayılı Kozmetik Kanunu** (2005)*T.C.Resmî Gazete* ,TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU KOZMETİK ÜRÜNLERİN MİKROBİYOLOJİK KONTROLÜNE İLİŞKİN KILAVUZ SÜRÜM 1.0, 23 Mayıs 2005

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad :Aylin UYSAL

Doğum Tarihi ve Yeri :

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** :2012,Dumlupınar Üniversitesi,Fen-Edebiyat Fakültesi,Kimya Bölümü

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Uysal A., Kartal M.** (2024). Development of ;Product Formulations to be Used in Atopic Dermatitis in Dogs. *International Symposium on Innovations in Scientific Areas*, June 7-8, Ankara, Turkey.