

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BELLEK BOZUKLUKLARI TEDAVİSİNDE BİTKİSEL
İÇERİKLİ CİLT YAMASI KULLANIMI

Enis Muhammet GÜL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Danışman

Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN

Haziran, 2023

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BELLEK BOZUKLUKLARI TEDAVİSİNDE BİTKİSEL
İÇERİKLİ CİLT YAMASI KULLANIMI

Enis Muhammet GÜL tarafından hazırlanan tez çalışması 22.06.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kimya Mühendisliği Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Nurcan TUĞRUL, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Tülin Banu İYİM, Üye
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Danışmanım Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN sorumluluğunda tarafımca hazırlanan “Bellek Bozuklukları Tedavisinde Bitkisel İçerikli Cilt Yaması Kullanımı” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Enis Muhammet GÜL

İmza



Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'nün FBA-2022-5005 numaralı projesi ve TÜBİTAK 2210/A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Burs Programı ile desteklenmiştir.



Aileme

TEŞEKKÜR

Lisansüstü öğrenimim süresince her daim destek ve yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan, bilgi, tecrübe ve hoşgörüsüyle ilerleyebilmemde bana yol gösteren ve cesaretlendiren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN'a,

Öğrenimim süresince ilgi, destek ve fikirlerini benden esirgemeyen, yardımları ve yönlendirmeleriyle yol gösteren değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Nurcan TUĞRUL'a, Sayın Doç. Dr. A. Seyhun KIPÇAK'a, Sayın Doç. Dr. Müge SARI YILMAZ'a, Sayın Doç. Dr. Fatma Tuğçe ŞENBERBER DUMANLI'ya,

Çok sevgili çalışma arkadaşlarıma,

2210/A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Burs Programı ile yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan TÜBİTAK'a

Tez çalışmamı FBA-2022-5005 numaralı proje ile destekleyen Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimi'ne,

Ve son olarak; bugünlere gelmemde bana maddi ve manevi destek olan her zaman yanımda olduklarını bildiğim biricik aileme sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Enis Muhammet GÜL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
KISALTMA LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti.....	1
1.2 Tezin Amacı.....	8
1.3 Hipotez.....	9
2 BELLEK BOZUKLUKLARI HASTALIKLARI	10
2.1 Demans	10
2.2 Alzheimer Hastalığı	14
3 CİLT YAMASI VE TRANSDERMAL SİSTEMLER	16
3.1 Transdermal Cilt Yaması	17
4 BELLEK BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE TIBBİ BİTKİLER	38
4.1 Tıbbi Bitkiler Hakkında Genel Bilgiler	38
4.2 Bellek Bozukluklarında Tıbbi Bitkiler	39
5 DENEYSEL ÇALIŞMA	47
5.1 Malzemeler	47
5.2 Cihazlar	47
5.3 Yöntem.....	51
5.4 Geliştirilen Cilt Yamalarının Karakterizasyon Çalışmaları	59
6 BULGULAR VE TARTIŞMA	66

6.1 Saf PVA İçeren Cilt Yamalarının Organoleptik Özelliklerinin İncelenmesi	66
6.2 Bitki Ekstresi İçeren Formülasyonların Sentez Aşamasında Homojenizasyon Açısından Değerlendirilmesi	67
6.3 Sarı Kantaron Ekstreli PVA Filmlerin Karışım Süresi Açısından Değerlendirilmesi	68
6.4 Bitki Ekstresi Katkılı Cilt Yamalarının Organoleptik Özelliklerinin İncelenmesi	69
6.5 LC-MS Analizi	71
6.6 Antibakteriyel Test	72
6.7 MTT (3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür) Analizi	72
6.8 FTIR Analizi	74
6.9 SEM Analizi	76
6.10 UV-Vis Analizi	77
6.11 Çekme Dayanımı Testi	78
6.12 Fizikokimyasal Testler.....	79
7 SONUÇ VE ÖNERİLER	84
KAYNAKÇA	86
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	93

KISALTMA LİSTESİ

AChE	Asetilkolinesteraz
AD	Alzheimer Demansı
AH	Alzheimer Hastalığı
CMC	Karboksimetik Selüloz
DMNP	Çözünen Mikro İğne Yaması
EC	Etil Selüloz
FTD	Frontotemporal Demanslar
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GH	Galantamin Hidrobromür
GRAS	Generally Regarded as Safe
HA	Huperzin A
HEC	Hidroksietil Selüloz
HPMC	Hidroksipropil Metil Selüloz
KBD	Kortikobazal Dejenerasyon
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
LC-MS	Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometrisi
LP	Ligustrazin Fosfat
LPP	Lipit-Protein-Partisyon
MC	Metil Selüloz
NLC	Nanolipid taşıyıcı
NMDA	N-metil-D-aspartat
PBS	Fosfat Tampon Çözeltisi
PH	Parkinson Hastalığı
PHD	Parkinson Hastalığı Demansı
PSA	Basınca Duyarlı Yapıştırıcı
PVA	Polivinil Alkol
PVP	Polivinil Prolidon
RH	Rhesus Faktörü
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TDDS	Transdermal İlaç Salım Sistemleri
UV	Ultraviyole
UV-Vis	Ultraviyole ve Görünür Işık
VaD	Vasküler Demans
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1 Transdermal ilaç salım sistemlerinin çeşitli kısımları	17
Şekil 3.2 Transdermal yamaların tarihsel gelişimi	20
Şekil 3.3 Transdermal olarak temin edilebilen ticari ürünlerin zaman çizelgesi...	21
Şekil 3.4 Transdermal yamanın farklı katmanları	22
Şekil 3.5 Membran tipi kontrollü salım sistemi yapısı	23
Şekil 3.6 Matriks tipi kontrollü salım sistemlerinin şematığı.....	24
Şekil 3.7 Adeziv tipi kontrollü salım sistemlerinin şematığı	25
Şekil 3.8 Mikrorezervuar sistemlerin yapısı ve dizaynı	25
Şekil 3.9 İlacın nüfuz etme yolu	32
Şekil 3.10 Salım maddesinin iletim akış şeması.....	32
Şekil 4.1 Ginkgo biloba L. bitkisi.....	40
Şekil 4.2 Salvia officinalis L. bitkisi	41
Şekil 4.3 Curcuma longa L. bitkisi	41
Şekil 4.4 Matricaria recutita bitkisi	42
Şekil 4.5 Melissa officinalis L. bitkisi.....	42
Şekil 4.6 Galanthus nivalis L. bitkisi.....	43
Şekil 4.7 Commiphora whightii bitkisi.....	43
Şekil 4.8 Withania somnifera bitkisi	44
Şekil 4.9 Urtica dioica L. bitkisi.....	45
Şekil 4.10 Panax Ginseng bitkisi	45
Şekil 4.11 Hypericum Perforatum bitkisi	46
Şekil 5.1 Saf su cihazı.....	48
Şekil 5.2 Analitik terazi	48
Şekil 5.3 Öğütme cihazı.....	49
Şekil 5.4 Çalışmada kullanılan manyetik karıştırıcılar.....	49
Şekil 5.5 Kurutma fırını.....	50
Şekil 5.6 Ultrasonik homojenizatör	50
Şekil 5.7 Ultrasonik banyo	51
Şekil 5.8 Soxhlet ekstraksiyon cihazı	51
Şekil 5.9 Hypericum perforatum ekstreleri	52
Şekil 5.10 Saf PVA çözeltisinin hazırlanması.....	52
Şekil 5.11 Polimer çözeltisi ve yardımcı madde (gliserin) karışım işlemi	55

Şekil 5.12 T-DTFE-1 kodlu numuneye uygulanan homojenizasyon işlemi sonrası görüntüler.....	55
Şekil 5.13 T-DTFE-2 kodlu numuneye uygulanan homojenizasyon işlemi sonrası görüntüler.....	55
Şekil 5.14 T-DTFE-3 kodlu numuneye uygulanan homojenizasyon işlemi sonrası görüntüler.....	56
Şekil 5.15 T-DTFE-4 kodlu numuneye uygulanan homojenizasyon işlemi sonrası görüntüler.....	56
Şekil 5.16 Karışım süresi taraması sonrası kurumaya bırakılmadan önce numunelerin (A: KTFE-4, B: KTFE-3, C: KTFE-2, D: KTFE-1) petri kabındaki görüntüleri	57
Şekil 5.17 Formülasyonda bitki ekstresi taraması sonrası numunelerin (A: STFE-1, B: STFE-2, C: STFE-3, D: STFE-4) kurutulmadan önceki görüntüleri	58
Şekil 5.18 Agilent 6530 LCMS-QTOF cihazı.....	59
Şekil 5.19 FTIR cihazı.....	61
Şekil 5.20 SEM cihazı	61
Şekil 5.21 UV-Vis spektrofotometre	62
Şekil 5.22 Basma-Çekme cihazı	62
Şekil 5.23 Nem tayin cihazı.....	63
Şekil 5.24 Dijital pH ölçer.....	65
Şekil 6.1 TF-2 kodlu optimum numune.....	67
Şekil 6.2 T-DTFE-2 (A) ve T-DTFE-4 (B) kodlu numunelerin kurutma öncesi petri kabındaki görüntüleri	67
Şekil 6.3 T-DTFE-2 (B) ve T-DTFE-4 (A) kodlu transdermal filmlere ait görüntüler.....	68
Şekil 6.4 Karışım süresi taraması uygulanan transdermal filmlerin görüntüleri (A: KTFE-1, B: KTFE-2, C: KTFE-3, D: KTFE-4).....	68
Şekil 6.5 Karışım süresi taraması sonucu optimum seçilen numune (KTFE-2) ...	69
Şekil 6.6 Formülasyonda yüzdece sarı kantaron ekstresi taraması uygulanan cilt yamalarının (A: STFE-1, B: STFE-2, C: STFE-3, D: STFE-4) görüntüleri	69
Şekil 6.7 Hypericum perforatum ekstraktı LC-MS analizi pikleri	71
Şekil 6.8 Hypericum perforatum ekstraktının E. coli (B) ve S. aureus (A) kültürleri üzerindeki etkileşimi	72
Şekil 6.9 Numunenin 24 saat maruziyet sonunda NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkileri.....	73
Şekil 6.10 Numunenin 48 saat maruziyet sonunda NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkileri	73

Şekil 6.11 Numunenin 72 saat maruziyet sonunda NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkileri	74
Şekil 6.12 STFE-3 kodlu numune (A) ve Hypericum perforatum ekstraktına (B) ait FTIR spektrumları	75
Şekil 6.13 Optimum katkısız (A), katkılı (B) ve katkılı numunenin 24 saat çözünme sonrası (C) SEM görüntüleri.....	76
Şekil 6.14 Hypericum perforatum ekstraktı UV-Vis spektrumu	77
Şekil 6.15 Hypericum perforatum ekstraktı kalibrasyon eğrisi	78
Şekil 6.16 Katkısız (A) ve katkılı (B) numunelerin çekme dayanımı test grafikleri	78
Şekil 6.17 Yüzde şişme oranı testi.....	82



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Demans hastalığına sebebiyet veren durumlar	11
Tablo 5.1 Katkısız transdermal formülasyonda gliserin yüzdesi taraması için deneysel prosedür	53
Tablo 5.2 Sarı kantaron ekstreli PVA filmlerin homojenizasyon açısından değerlendirilmesi için deneysel prosedür	54
Tablo 5.3 Katkılı cilt yamalarının homojenizasyon işlemi sırasında karışım süresi açısından değerlendirilmesi için deneysel prosedür	57
Tablo 5.4 Cilt yamalarının formülasyondaki bitki ekstresi oranı açısından değerlendirilmesi için deneysel prosedür	58
Tablo 6.1 Kantaron bitki ekstresi ilave edilmeden önce üretilen katkısız numunelerin gliserin yüzdesi taramasına bağlı olarak organoleptik açıdan incelenmesi	66
Tablo 6.2 Formülasyonda bitki ekstresi yüzdesi taramasına bağlı olarak geliştirilen katkılı cilt yamalarının organoleptik karakteristikler açısından değerlendirilmesi	70
Tablo 6.3 LC-MS analiz değerleri	71
Tablo 6.4 Hypericum perforatum ekstraktının E. coli ve S. aureus bakterileri üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonlarının çapı	72
Tablo 6.5 Kalınlık testi	79
Tablo 6.6 Ağırlık üniformluğu testi	80
Tablo 6.7 Nem içeriği yüzdesi testi	80
Tablo 6.8 Nem alma yüzdesi testi	81
Tablo 6.9 İlaç içeriği test sonuçları	82
Tablo 6.10 Yüzey pH ölçümleri	83

Bellek Bozuklukları Tedavisinde Bitkisel İçerikli Cilt Yaması Kullanımı

Enis Muhammet GÜL

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN

Günümüzde tam olarak kesin tedavisi mevcut olmayan ve yalnızca hastalığın belirtilerini ortadan kaldırmak ya da yavaşlatmak amacıyla uygulanan bellek bozuklukları hastalıklarında geleneksel tedavi yöntemleri, hem ağız yoluyla ilaç alımında yaşanan birtakım yan etkiler ve olumsuzluklar hem de hastalığın semptomlarına bağlı olarak gelişebilen ilaç alımının aksatılması ve hastalığın ilerlemesi gibi durumlar neticesinde araştırmacıları yeni ve daha uygun bir tedavi yöntemi geliştirmeye teşvik etmiştir. Bu bağlamda, yararlanılabilen ve etkili sonuçların elde edilebildiği ilaçların transdermal yolla iletim sistemleri, vücut üzerinde hem lokal hem de sistemik olabilen terapötik etkiler sağlayabilmektedir. Böylelikle, geliştirilen transdermal cilt yamaları ile birlikte hem bu sorunların üstesinden gelebilmek hem de geleneksel yöntemle nazaran daha efektif ve verimli bir alternatif ilaç iletim mekanizması geliştirmek hedeflenmektedir.

Bu yüksek lisans çalışması kapsamında; bellek bozuklukları hastalıklarında bitkisel içerikli bir transdermal cilt yaması geliştirerek ağız yoluyla ilaç alımındaki istenmeyen yan etkileri ve sorunları ortadan kaldırıp, hastalar üzerinde uzun vadeli tedavi süreci sağlama imkanı elde etmek amaçlanmıştır. Bu hedef doğrultusunda,

bitkisel içerikli bir kaynak olarak sarı kantaron tıbbi bitkisinden yararlanarak çözücü döküm metoduyla cilt yamaları geliştirilmiş olup; FTIR, SEM, UV-Vis, çekme dayanıklılığı ve fizikokimyasal özellikleri de kapsayan bir dizi analiz uygulanmıştır. Bu analizlere ek olarak, sarı kantaron ekstraktı için LC-MS, MTT sitotoksitesite ve antibakteriyel aktivite değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir. İlgili analizlerin, organoleptik ve fizikokimyasal karakteristiklerin değerlendirilmesi sonucunda uygun bir jel yapısıyla birlikte verimli sonuçlar elde edilmiştir. Bundan sonraki çalışmalar için, optimizasyona açık olan formülasyon özellikleri açısından geliştirilerek çok daha efektif sonuçlara erişilebilmesi potansiyeline sahip ve umut verici bir araştırma olarak düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bellek bozuklukları tedavisi, transdermal sistem, bitkisel cilt yaması

Herbal Skin Patch Usage for the Treatment of Memory Disorders

Enis Muhammet GÜL

Department of Chemical Engineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Emek MÖRÖYDOR DERUN

At the present time, there is no definitive treatment and traditional treatment methods in memory disorders, which are applied only to eliminate or slow down the symptoms of the disease, some side effects and negativities experienced in oral medication, as well as disruption of drug intake and progression of the disease. It encouraged researchers to develop a new and more appropriate treatment method. In this regard, transdermal delivery systems of drugs, which can be used and effective results can be obtained, are able to ensure therapeutic effects on the body, which can be both local and systemic. In this way, with the developed transdermal skin patches, it is aimed to both overcome these problems and to develop an alternative drug delivery mechanism that is more effective and efficient compared to the traditional method.

Within the scope of this postgraduate study, it was aimed to develop a herbal-containing transdermal skin patch in memory disorders and to eliminate the undesirable side effects and problems in oral drug intake and to provide long-term treatment process on patients. In line with this goal, skin patches were developed with the solvent casting method using the St. John's Wort medicinal plant as a herbal source and a series of analyses including FTIR, SEM, UV-Vis, tensile strength and

physicochemical properties were applied. In addition to these analyses, LC-MS, MTT cytotoxicity and antibacterial activity evaluation were performed for St. John's Wort extract. As a result of the evaluation of the related analyses, organoleptic and physicochemical characteristics, efficient results were obtained with a suitable gel structure. For future studies, it is considered that it as a promising research that has the potential to achieve much more effective results by developing it in terms of formulation properties that are open to optimization.

Keywords: Memory disorders treatment, transdermal system, herbal skin patch



1.1 Literatür Özeti

Verimli ve güvenli bir ilaç salım sisteminin geliştirilmesi, her ilaç endüstrisi ve araştırmacısının hedefi olduğu söylenebilir. Bu bağlamda, yararlanılabilen ve etkili sonuçların elde edilebildiği ilaçların transdermal yolla iletim sistemleri, vücut üzerinde hem lokal hem de sistemik olabilen terapötik etkiler sağlayabilmektedir. Transdermal ilaç salım sistemleriyle birlikte; ilaç alımındaki ilk geçiş metabolizmasını, gastrointestinal etkileri atlatarak, üstelik ilaç verme yoluna ilişkin uyumu zayıf olan hastalar için ağız yoluyla ilaç uygulamasına nazaran daha efektif ve alternatif bir ilaç iletim yolu imkanı elde edilmiş olmaktadır. Buna ilave olarak, transdermal cilt yamalarıyla birlikte; enzimatik sindirim sistemi sorunları, ilaç hidrolizi ve asidik ortamda bozunma, ilaç dalgalanmaları, gastrointestinal tahrişi gibi ağızdan ilaç alma yoluna ilişkin birçok sorun elimine edilmiş olunur. Transdermal ilaç uygulaması kendi kendine uygulanabilmektedir ve ilacın, sistemik ya da bölgesel bir etki elde etmek amacıyla kontrollü bir süre boyunca sağlam deriden geçişine imkan sağlamaktadır. Günümüzde halihazırda sigarayı bırakma, ağrı kesici, osteoporoz (kemik erimesi) ve kardiyak bozukluklar gibi hastalıkların tedavisinde tıbbi uygulamaları mevcut olan cilt yamalarının, en önemli dezavantajı olarak görülebilecek her ilaç maddesi için uygun formülasyonun geliştirilip uygulanamaması nedeniyle daha zorlu ilaçların transdermal olarak kan dolaşımına iletimi için formülasyon geliştirmedeki araştırmalar ve ilerlemeler devam etmektedir. Bu bakımdan, aktif ve inaktif bileşenlerin fizikokimyasal özelliklerine göre bir uyum oluşturmak ve uzun süreli uygulanabilme açısından da hedeflenen sonuçlara ulaşabilmek bir transdermal cilt yaması geliştirmedeki mühim hususlardır (Al Hanbali ve diğerleri, 2019).

Kumar ve diğerleri (2018), solvent döküm tekniğinden yararlanarak farklı hidrofilik ve hidrofobik polimerik kombinasyon oranlarına sahip atenolol içeren bir transdermal ilaç salım sistemi geliştirmek ve polimerlerin hidrofobik ve hidrofilikliğinin transdermal yamaların fizikokimyasal ve ilaç salım özelliklerine etkisini incelemek istemişlerdir. Cilt yamalarının çözücü döküm yöntemiyle

üretildiği bu çalışmada, polimer olarak polivinil pirolidon (PVP), hidroksipropil metil selüloz (HPMC) ve etil selüloz (EC) çeşitli kombinasyon oranlarında kullanılmıştır. Plastikleştirici olarak propilen glikolden kullanılırken, deriden geçirgenliği artırmak amacıyla da span 80 gibi penetrasyon artırıcılardan yararlanılmıştır. Yüksek hidrofilik polimer oranına sahip transdermal yama formülasyonlarında, daha yüksek oranda ilaç salınımı elde edilebilmektedir. Çalışmanın bulgusu olarak da, yapılan araştırmalarla polimerin hidrofobikliğinin ve hidrofilikliğinin cilt yamalarının ilaç salınım özelliklerine etki ettiğini ve efektif cilt yamalarının formülasyonu için optimum oranda olacak şekilde hidrofobik ve hidrofilik polimerin gerekmekte olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Ameen ve Michniak-Kohn (2019), yaptıkları çalışmada Alzheimer hastalığının tedavisi amacıyla yararlanılan galantamini ex vivo ve in vitro değerlendirme ile transdermal olarak kan dolaşımına iletmek amacıyla optimize edilmiş matriks tipi yamalar hazırlamışlardır. Optimize edilmiş yamaya ulaşmak amacıyla farklı fonksiyonel gruplara sahip olan dört basınca duyarlı yapıştırıcı (PSA), on farklı geçirgenlik artırıcı madde ve dört ilaç yüklemesini test etmişlerdir. Dikey Franz difüzyon hücreleri kullanılarak farklı formüle edilmiş olan yamaların insan kadavra derisinden ex vivo geçirgenliğine bakıldığında, test edilen polimer arasında GELVA GMS 788'in en iyi basınca duyarlı yapıştırıcı olduğu ortaya çıkmıştır. Optimize edilmiş formülasyon ise ağırlıkça %10'luk ilaç yüklemesine, penetrasyon artırıcı olarak %5'lik limonen ve kristalizasyon inhibitörü olarak da %5'lik oleik asit ihtiva etmiştir. Özellikle de, oleik asit ve limonenin kombinasyon olarak kullanımının, tek başına limonen kullanımındaki 1,7 kat galantamin akışı artışına kıyasla akıda 2,7 kat yükselme gözlemlediklerine dikkat çekmişlerdir. Ayrıca, optimize edilen yamanın iyi bir difüzyon salım kinetiği sergilediği ve insan kadavra derisinde $32,4 \pm 1,41 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{h}$ olarak bir geçirgenlik oranı saptanmış olduğunu belirtmişlerdir.

Chauhan ve Sharma (2019), yaptıkları incelemeyle biyoyararlanımı artırmak amacıyla nanolipid taşıyıcı (NLC) yüklü rivastigmin transdermal sistemini geliştirmeyi amaçlamışlardır. Yapılan in vitro salım çalışmaları doğrultusunda, NLC yüklü transdermal yamaların Exelon® cilt yamasına kıyasla daha uzun süreli ilaç salınımı sağladığını saptamışlardır. Ek olarak, cilt tahrişi incelemelerinde ise, geliştirilen NLC bazlı cilt yamasının tahriş edici olmadığını ispatlamışlardır. Bu

bulgularla birlikte, NLC bazlı transdermal yamalardan, demans hastalığının daha tesirli idaresi ve tedavisi açısından biyoyararlanımı artırmak amacıyla potansiyel bir taşıyıcı olarak yararlanılabileceğini göstermiştir.

Malaiya ve diğerleri (2018), yaptıkları araştırmada Alzheimer hastalığının tedavisi amacıyla iyi bir ilaç içeriği homojenliği sağlamak için çözücü döküm metotunu kullanarak rivastigmin tartaratı taşıyan transdermal yamalar geliştirmişlerdir. Yama ağırlığı, katlama dayanıklılığı, yüzey morfolojisi çalışması, yama kalınlığı, Diferansiyel Tarama Kalorimetresi, X-ışını kırınım çalışması, nem emilim yüzdesi, şişme yüzdesi, ilaç içeriği homojenliği, yüzey pH'ı, gerilme mukavemeti, in vitro salım çalışması ve ex vivo çalışma olmak üzere tasarlanan cilt yamaları çeşitli özellikler açısından karakterize edilmiştir. Hiçbir gecikme gözlemlenmeyen formülasyonda 24 saat içinde $75,15 \pm 1,43$ oranında uzatılmış ilaç salınımı tespit edilmiştir. Geçirgenlik incelemesi sonuçları ise, ilaç permeasyon oranının yavaş olduğu ve 24 saatlik süre içinde $61 \pm 1,43$ rivastigmin tartaratın cilt zarından geçebildiğini göstermiştir. Elde edilen çıktılar neticesinde, rivastigmin tartarat içeren cilt yamasının deri katmanında tutulduğu ve terapötik miktarda ilacı daha uzun süreyle kana ilettiği ortaya konulmuştur. Nihayetinde, bu çalışma ile Alzheimer hastalığının tedavisi maksadıyla cilt yamalarının potansiyel kullanımını göstermişlerdir.

Sadowsky ve diğerleri (2009), hafif ile orta derecede Alzheimer hastalığı görülen kişilerde ağız yoluyla alınan donepezil ilacından rivastigmin transdermal yamaya geçişin tolere edilebilirliği ve güvenilirliği üzerine çalışmışlardır. Bu bağlamda, 4 haftalık bir tedavi periyodu sürecinde günde 5-10 mg donepezilden transdermal olarak 24 saatlik süreyle 4,6 mg rivastigmine anında ya da gecikmeli olarak geçişi değerlendirmişlerdir. Sonuçlar incelendiğinde, gastrointestinal olumsuz sonuç insidansı, ani değişim grubunda %3,8 iken, gecikmiş değişim grubunda %0,8 olarak elde edilmiştir. Hiçbir hastanın ikincil mide bulantısı ve kusma şikayetleri devam etmediğini, uygulama bölgesi reaksiyonlarından kaynaklanan kesintiler de %2,3'lük oranda düşük olduğuna dikkat çekmişlerdir. Neticede, İki değişim stratejisinin de iyi tolere edilebildiği ve güvenilir olduğunu ifade ederken, direkt olarak rivastigmin cilt yamalarına geçişin bir sorun teşkil etmeyeceğini belirtmişlerdir.

Shi ve diğerkleri (2012), çalışmalarının amacı olarak huperzin A (HA) ve ligustrazin fosfatın (LP) eşzamanlı olarak transdermal salımı için yenilikçi bir mikroemülsiyon bazlı cilt yaması oluşturmak istemişlerdir. Laminasyon tekniğı ile hazırlanan yamalarda, mikroemlsiyona geçirgenlik artırıcı olarak 1,8-sineol ilave edilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, HA ve LP'nin transdermal kombinasyonunda oluşan tedavinin, monoteapiye göre amnezi hastalığı ile mücadelede daha fazla yarar sağıladığı ortaya çıkmıştır. Anti-amnezik etkiler, transdermal uygulama sonrası skopolamin kaynaklı amnezi farelerinde de doğırulanmıştır. Nihayetinde, HA ve LP içeren mikroemülsiyon bazlı cilt yamasının, Alzheimer hastalığının önlenmesi amacıyla uygun bir strateji sağılayabileceğini vurgulamışlardır.

Yan ve diğerkleri (2020), çalışmalarında ağız yoluyla tedavide düşük biyoyararlanım elde edilen Alzheimer hastalığının tedavisinde, huperzin A (Hup A) gibi spesifik bir ilaç için bir transdermal uygulama sistemi olan çözünen mikro iğne yamasını (DMNP) in vitro ilaç salım profillerini, in vivo farmakokinetiğı ve farmakodinamiğini araştırarak tasarlamak, imal etmek ve değıerlendirmeyi hedeflemişlerdir. Bu bağılamda, intradermal çözünme testleri ve deri geçirgenlik deneyleri, boş DMNP'nin deriye yeterli derinlikte başarılı bir şekilde nüfuz edebileceğini ve 5 dakika içinde hızla zleebileceğini göstermiştir. In vitro transdermal salım testleri incelendiğinde ise, huperzin A'nın %80'den fazlasının birikimli olarak çözünen mikro iğne yamadan sürekli salım profili sergileyerek çözün içinde deri yoluyla nüfuz ettiğini göstermiştir. Daha detaylı incelemelerde, DMNP ile tedavi edilen ve Alzheimer hastalığı barındıran farelerin de bilişsel işlevinde önemli bir geşişme gzlemlendiğı sonucunu belirtmişlerdir. Bu ıktılar neticesinde, Alzheimer rahatsızlığı tedavisinde huperzin A salımı için tasarlanan bu çözünen mikro iğne yamanın umut verici bir alternatif olduğı sonucuna erişmişlerdir.

Woo ve diğerkleri (2015), çalışmalarında galantamin hidrobromr (GH), jel tipi bir ilaç rezervuarında formüle ederek sonrasında merkezi kompozit tasarıma dayalı yanıt yüzey metodolojisi kullanılarak optimize etmişlerdir. Optimizasyon çalışmasının ise karbopol, trietanolamin ve galantamin hidrobromür miktarı olmak üzere üç bağımsız değışken ve ilacın nüfuz etme akışı ile 8 saatte kümülatif ilaç salım miktarı olmak üzere iki bağımlı değışken içerdiğini belirtmişlerdir. Optimize edilmiş jelin ise, ağırlıkça %0,89 karbopol, %1,16 trietanolamin ve %4,19

galantamin hidrobromür ile formüle edildiğini ifade etmişlerdir. Optimizasyon analizi sonucunda, önerilen formülasyonun 8 saatte $17,80 \text{ mg/cm}^2$ 'lik tahmini kümülatif ilaç salım miktarına ve $2,27 \text{ mg/cm}^2$.saat değerinde tahmini permeasyon akısına sahip olduğu ortaya çıkarken, bu değerlerin 8 saatte $16,93 \pm 0,08 \text{ mg/cm}^2$ olarak gerçek kümülatif ilaç salım miktarı ve $2,32 \pm 0,02 \text{ mg/cm}^2$.saat değerinde gerçek permeasyon akısı değeriyle iyi bir uyum içerisinde olduğu neticesi ortaya çıkarılmıştır. Daha sonrasında ise, bu optimize edilen rezervuar formülasyonunun, kontrollü ilaç salım modeli, orta düzeyde pH ve yüksek ilaç içeriğine sahip olan transdermal yama sisteminde imal edildiğini belirtmişlerdir. Nihayetinde, Alzheimer hastalığının tedavisinde etken bir ilaç olan ancak ağız yoluyla alımında kusma, mide bulantısı ve gastrointestinal rahatsızlıklara sebebiyet verebilen galantamin hidrobromürün, ilaç salımında bu cilt yaması sistemiyle kullanılma potansiyeline sahip olduğu vurgulanmıştır.

Dhanalakshmi ve diğerleri (2019), fitokonstitüentler ihtiva eden transdermal yamalar formüle etmeye çalışmışlardır. Bu amaçla, Hibiscus rosasinensis (Japon gülü) bitkisinin sulu ekstratlarını hazırlamış ve iki farklı polimer türü kullanarak transdermal yamaları geliştirmişlerdir. Hazırlanan bu transdermal filmler; ağırlık uniformluğu, katlama dayanıklılığı, fiziksel görünüm, kalınlık, yüzey pH'ı, nem içeriği ve gerilme direnci gibi fizikokimyasal özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda, cilt yamasının üretimi başarılı bir şekilde tamamlanmış, in vitro difüzyon çalışması ise fare zarı kullanılarak yapılmıştır. Tüm incelemeler göz önüne alındığında, ilacın geliştirilen yamadan etili bir şekilde salındığına dikkat çekilmiştir.

Chauhan ve Vashisht (2018), antidiyabetik bir bitkisel ilacın transdermal ilaç salım sistemine formülasyonu ve değerlendirilmesi üzerine çalışmışlardır. Bu hedefle, polimer olarak HPMC E5 türünü, plastikleştirici olarak da polietilen glikol kullanmışlardır. Bitkisel ekstratlardan cilt yamaları ise çözücü döküm yöntemiyle hazırlanmıştır. Sonrasında yamalar, gerekli karakterizasyon çalışmaları sonucunda optimize edilmiştir. Böylece; kalınlık, fiziksel görünüm, nem içeriği, nem alma, ağırlık homojenliği ve katlama dayanıklılığı gibi fizikokimyasal parametreler açısından daha iyi çıktılar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Buna ilaveten, geliştirilen formülasyonların; katlama dayanıklılığı ve kalınlık açısından üstün düzeyde

olduğu, ayrıca en düşük nem içeriği ve nem alımı değerlerine ulaştığına dikkat çekmişlerdir.

Rasika ve diğerleri (2019), Hesperidin içerikli bir cilt yaması formülasyonu ve karakterizasyonu üzerine çalışmışlardır. Bu amaçla, polimer olarak HPMC E5 ve Eudragit S100, plastikleştirici olarak Dibutil ftalat ve yağlayıcı olarak da gliserinden yararlanmışlardır. Çözücü buharlaştırma yöntemiyle uyguladıkları çalışmalarında çözücü olarak ise kloroform ve metanol kullanmışlardır. Üretilen transdermal yamalar; katlama dayanıklılığı, ilaç içeriği, ağırlık, kalınlık, nem içeriği yüzdesi ve in vitro ilaç salım çalışması gibi çeşitli parametreler açısından karakterize edilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde ise, ilaç içeriği bakımından %97,00-%98,63 aralığında çıktılar elde ederken, özellikle geliştirilen tüm yamaların yüzey pH'ı 6,5 ile 7,4 arasında olup hiçbir cilt tahrişi beklenmediğine dikkat çekmişlerdir. Katlama dayanıklılığı açısından da etkili sonuçlara ulaşılan çalışma başarılı bir şekilde tamamlanmıştır.

Suksaeree (2018), Tayland'da 'Plai' adıyla tanınan Zingiber cassumunar bitkisinin yağını ekstre ederek bitkisel cilt yamaları hazırlama üzerine çalışmıştır. Araştırmasında, 3 gram ham Zingiber cassumunar, 2 gram kitosan (%3,5 w/v) ve 5 gram HPMC (%20 w/v) ya da 2 gram kitosan (%3,5 w/v) ve 5 gram PVA (%20 w/v) olmak üzere farklı polimer karışımları ve plastikleştirici olarak da 2 gram gliserin kullanmıştır. Tüm bileşenler bir beherde harmanlanarak hazırlanmış ve 70 ± 2 °C' de sıcak hava fırınında çözücü döküm yöntemiyle imal edilmiştir. Elde edilen bitkisel cilt yamaları; Young modülü, nihai gerilme kuvveti, T-sıyrılma mukavemeti, kopmada uzama, yapışma gibi mekanik özellikleri bakımından karakterize edilmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusundan ise tatmin edici sonuçlar elde edilmiş ve hastalıkların tedavisinde bitkisel içerikli cilt yamasının potansiyel kullanımı vurgulanmıştır.

Sutheesh (2017), Azadirachta indica (Neem ağacı) bitkisinden elde ettiği sulu ekstratlar ile solvent döküm yönteminden yararlanarak transdermal yamalar hazırlamıştır. Araştırmada, ilaç-polimer oranları, penetrasyon artırıcılar ve çeşitli formülasyon parametreleri optimize edilerek ince, şeffaf, pürüzsüz, kararlı ve yüksek geçirgenlikli transdermal yamalar elde edilmeye çalışılmıştır. Sonrasında, yüzde nem alımı, nem içeriği, kalınlık, katlama dayanıklılığı, yüzde ilaç içeriği, yüzde uzama ve gerilme direnci olmak üzere yamaların karakterizasyonu

alışmaları gerçekleştirilmiştir. Ex vivo çalışmaları incelendiğinde, 8 saatlik süre sonunda %61,01'lik ilaç difüzyonu gözlemlenerek, deri içinden kontrollü salım özelliği olduğu vurgulanmıştır. Stabilit alışmaları göz önüne alındığında ise, üç aylık süre boyunca yamanın ilk doğasında kayda değer bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, çalışmanın amaçlarına uygun olarak farklı polimer malzemelerden yararlanarak Azadirachta indica bitkisinin sulu ekstresinden başarılı bir şekilde transdermal yama üretimi gerçekleştirilmiştir.

Kanjani ve diğerleri (2018), bitkisel biyoaktif Azadirachta indica ihtiva eden trasdermal yama formülasyonu üzerine çalışmışlardır. Çözücü döküm yöntemini kullandıkları bu çalışmada formüle edilen yama; tabakalaşma, dayanıklılık, ilaç içeriği, ağırlık tutarlılığı, nem içeriği ve dış morfoloji bakımından ise taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, yumurtanın dış zarı yardımıyla franz difüzyon hücresinden yararlanılarak in vitro salım kinetiği çalışması uygulanmıştır. In vitro geçirgenlik çalışması süresince, hazırlanan cilt yamasının ilaç salımında zamana bağlı bir artış gözlendiğini ve 24 saat boyunca kümülatif ilaç iletim yüzdesinin %74,89 olarak bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, SEM ıktıları incelendiğinde, formülasyonda çökelmeden kaynaklı olabilecek agregasyon varlığı tespit edildiğini vurgulamışlardır. Nihayetinde, genel olarak mevcut çalışmanın bitki ekstreleri ile transdermal iletim teknolojilerinin sağlandığı cilt yamalarının uygulanmasında yeni bir yaklaşım sağladığı belirtilmiştir.

Quan ve diğerleri (2021), çalışmalarında romatoid artrit in alternatif tedavisi için Siegesbeckiae Herba (SiH) z içeren yeni bir transdermal yama geliştirmeyi hedeflemişlerdir. Çözücü buharlaştırma tekniğinden yararlanarak hazırladıkları transdermal yamanın formülasyonunu, in vitro salım testine dayalı olarak optimize etmişlerdir. Penetrasyon artırıcı madde olarak oleik aside yer verilen çalışmada, Siegesbeckiae Herba ekstraktı içeren sentezlenmiş transdermal yama, romatoid artrit in alternatif tedavisi için büyük bir potansiyel sergileyen iyi anti-enflamatuar ve analjezik etkiler gösterdiğine dikkat çekmişlerdir.

Tuntiyasawasdikul ve Sripanidkulchai (2022), analjezik ve antiinflatuar özelliklere sahip beş farklı uçucu yağ ile matris yama formülasyonlarında, düşük biyoyararlanıma ve oral uygulamada yüksek düzeyde ilk geçiş metabolizmasına sahip olduğu bilinen Kaempferia parviflora ve Curcuma longa ekstraktlarının bir

kombinasyonunun transdermal iletimini geliştirmeyi amaçlamışlardır. On dört formülasyonun, iyi derece fizikokimyasal karakteristik ve stabilite sergilediğini belirtmişlerdir. Yamalardaki PVP (polivinilpirolidon) konsantrasyonu arttığında ise metoksiflavonların salınımının önemli ölçüde arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca, randomize kontrollü klinik çalışmada, ağrı bölgesinde yedi günlük uygulamadan sonra ağrıda önemli bir iyileşme bulunduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, üretilen bitkisel yamaların transdermal uygulama için yararlı olduğunu ve cilt tahrişi olmaksızın ağrı kesiciye alternatif tedavi olarak düşünülebileceğini bildirmişlerdir.

Monton ve diğerleri (2022), çalışmalarında *Lysiphyllum strychnifolium* kök ekstraktının, kontrollü ilaç salımı için bir matris tabakası olarak optimize edilmiş polivinil alkol (PVA) harmanlanmış filme dahil edilmesiyle bitkisel transdermal yamalar hazırlamışlardır. Kr optimize edilmiş PVA içeren film ve bitkisel transdermal yamaların, arzu edilen özelliklere ve uyumlu, homojen, pürüzsüz ve kompakt harmanlanmış içerik maddelerine sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Buna ek olarak, geliştirilen bitkisel transdermal yamaların, astilbinin matris tabakasından salınmasını ve cilde nüfuz etme davranışını kontrol edebildiğini belirtmişlerdir. Araştırmanın sonucu olarak, *L. strychnifolium* z içeren transdermal yamaların, bitkisel ilaç uygulamalarında kullanıma uygun olduğuna dikkat çekmişlerdir.

1.2 Tezin Amacı

Bu alışma kapsamında; günümüzde kesin tedavisi bulunmayan, yalnızca rahatsızlığın semptomlarını ortadan kaldırmak ve ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla tedavi yöntemi uygulanabilen bellek bozuklukları hastalıkları için bitkisel içerikli bir transdermal cilt yaması geliştirerek ağız yoluyla ilaç alımındaki istenmeyen yan etkileri ve sorunları ortadan kaldırıp, hastalar üzerinde uzun vadeli tedavi süreci sağlama imkanı elde etmek amaçlanmıştır. Bu bağlamda, bellek bozuklukları hastalıklarının çözücü döküm tekniği kullanılarak çeşitli polimer film geliştirme ve bitki ekstraksiyon çalışmaları sayesinde hazırlanan transdermal cilt yamaları aracılığıyla tedavisini sağlamaya çalışmak hedeflenmiştir.

1.3 Hipotez

Cilt yamaları ya da transdermal formülasyon olarak da adlandırabilecek olduğumuz ilaç salım sisteminin yapısını oluşturan filmler; ilaç etken maddesinin herhangi bir ilk geçiş metabolizması, gastrointestinal sorunlar veya ilaç hazımsızlığı gibi olumsuz etkiler ile karşılaşmadan deri üzerinden kan plazmasına geçişini sağlamak amacıyla geliştirilmiş ürünlerdir. Bu tür sistemler sayesinde ilaç etken maddesinin kan dolaşımına ne kadar sürede etki edeceğini düzenlemek ve ciltten çıkarılmalarıyla birlikte vücuda ilaç alımının kolaylıkla durdurulabilmesi mümkün olmaktadır. Özellikle bu açıdan bellek bozukluğu hastalığından muzdarip olan bireyler için hastalığın getirmiş olduğu etkiler de göz önüne alındığında önem arz ettiği görülmektedir. Bu bağlamda, yürütülecek çalışmayla birlikte literatürden farklı olarak bellek bozukluğu hastalıklarının tedavisinde sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) bitkisinin transdermal formülasyonda değerlendirilmesi planlanmaktadır. Böylelikle, fonksiyonel malzemeler ve sağlık alanında literatüre katkıda bulunulacaktır.

BELLEK BOZUKLUKLARI HASTALIKLARI

2.1 Demans

Birden çok kognitif alanın bozulmasına bağılı olarak ve bilinç bozukluğu olmadan, günlük yaşamsal faaliyetlerin eski düzende devam edilmemesine sebep olan, ilerleyici klinik durum demans olarak ifade edilmektedir. Zihnin yitirilmesi anlamına gelen demans sözcüğü, halk arasında “bunama” olarak adlandırılırken. Latince’de zihin manasına tekabül eden “mens” kelimesinden ortaya çıkmıştır (Batum, 2013).

Kognitif fonksiyonlarda bozulmanın beraberinde çoğunlukla kişilik, davranış ve duygudurum değişikliklerinin eşlik ettiği demans sürecinde; bellek, hesaplama, muhakeme, dil ve yönelim gibi kognitif işlevler etkilenirken bilinç korunmaktadır (Karakaşlı, 2019).

Demans sendromunun meydana gelmesinde; genetik özellikler, işitme kaybı, hipertansiyon, düşük eğitim seviyesi, aile öyküsü, depresyon, obezite, sigara kullanımı, kafa travması, sosyal izolasyon, sedanter yaşam ve yaş gibi birçok etken olduğunu söylemek mümkündür (Livingston ve diğerleri, 2017).

Yaşlı nüfus oranı yüksek olan toplumlarda bu hastalığın görülme oranı artarken, demans açısından en mühim risk faktörünün yaş olduğu ifade edilebilmektedir (Livingston ve diğerleri, 2017; Yavral ve Güngör, 2016). 65 yaşından sonra ise hastalığın insidansı gitgide yükselmektedir. Özellikle, vasküler risk etkenleri ve yaş ile ilgili diğer komorbid hastalıklar gibi etkenler ileriki yaşlarda demans görülme eğiliminde etkili olmaktadır. Küresel açıdan bakıldığında ise, 75 yaş ve üzeri kişilerin takribi %80’inde demans görülme durumu mevcuttur (Livingston ve diğerleri, 2017; Prince ve diğerleri, 2016).

2.1.1 Demans Hastalığına Sebebiyet Veren Durumlar

Demans sendromunun ortaya çıkmasına etki eden sebepler, Tablo 2.1’de listelendiği gibidir.

Tablo 2.1 Demans hastalığına sebebiyet veren durumlar (Seeley ve Miler, 2013)

Vasküler Demanslar • Diffüz Beyaz Cevher Hastalığı (Binswanger's Hastalığı) • Stratejik Enfarkt Demansı • Multi-enfarkt Demans Endokrinolojik Bozukluklar ve Organ Yetmezlikleri • Adrenal yetmezlik ve Cushing Sendromu • Böbrek Yetmezliği • Akciğer Yetmezliği • Karaciğer Yetmezliği • Hipotiroidizm • Hipo- ve Hiperpartiroidizm Nörodejeneratif Hastalıklar • Alzheimer Hastalığı • Multiple Skleroz • Motor Nöron Hastalıkları • Parkinson Hastalığı • Huntington Hastalığı • Progresif Supranükleer Palsi • Frontotemporal Demans • Lewy Cisimcikli Demans • Prion Hastalıkları • Herediter Ataksiler • Multisistem Atrofi • Kortikobazal Dejenerasyon Alkolizm Vitamin Eksiklikleri	Kronik Enfeksiyonlar • Nörosifiliz • Tüberküloz, fungal ve protozoal enfeksiyonlar • HIV • Papovavirüs (JC virüsü) (Progresif Multifokal Lökensefalopati) • Whipple Hastalığı Psikiyatrik Bozukluklar • Şizofreni • Depresyon (Pösdodemans) • Ganser sendromu (Konversiyon psödemansı) Neoplastik Hastalıklar • Metastatik Beyin Tümörleri • Primer Beyin Tümörleri • Paraneoplastik Limbik Ensefalitler Diğer • Vaskülit • Akut İntermittan Porfiri • CADASIL • Sarkoidoz • Reküren Nonkonvulzif Nöbetler Zehirlenmeler Kafa Travması ve Diffüz Beyin Hasarı
--	--

Alzheimer demansının (AD), demans hastalığının alt türlerinden en çok görüleni olduğunu ve en sıklıkla karşılaşılan nörodejeneratif hastalığın ise Lewy cisimcikli demans olduğunu söylemek mümkündür. Alzheimer demansından sonra çoğunlukla vasküler demans hastalığı görülmektedir.

Ayrıca, enfeksiyonlar, iyi huylu beyin tümörleri, depresyon, normal basıncı hidrocefali ve B12 vitamini eksikliği gibi durumlarda ise demans hastalığının geri dönüşümü mümkün olmaktadır.

Bu bağlamda, bu konu bazında demans hastalığında yer alan birtakım nörodejeneratif hastalıklar ve vasküler demans hastalıkları hakkında bilgilendirme yapılacaktır. Hem yaşlanan küresel popülasyon oranının gün geçtikçe yükselmesi hem demans türevleri içerisinde en sık karşılaşılan hastalık olması sebebiyle Alzheimer hastalığı bölüm 2.2’de ayrıntılı bir biçimde ele alınacaktır (Karakaşlı, 2019).

2.1.1.1 Vasküler Demans (VaD)

Alzheimer hastalığından (AH) sonra en yaygın olarak karşılaşılan demans tipi Vasküler demans (VaD) olarak ifade edilebilir (van der Flier ve Scheltens, 2005). Bütün demans sendromlarının takribi %16’sını oluşturan vasküler bozukluklar, bireylerde demans hastalığı düzeyinde kognitif bozulma ve serebrovasküler hastalık ile birlikte kendini gösterebilmektedir (Gorelick ve diğerleri, 2011). Bu tür demanslarda ortaya çıkan kognitif bozulma türü ve etkisi, doku zararının şiddeti ve tutulan beyin parankiminin lokalizasyonuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (O’Brien ve Thomas, 2015).

2.1.1.2 Karma Demans

Vasküler lezyonlar ile birlikte Alzheimer Hastalığı olarak da ifade edilebilen bu tür, Alzheimer hastalığının belirtilerinin yanında serebrovasküler bozukluk da gösterir (Biessels ve Scheltens, 2016). Yaş, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara tüketimi ve hipertansiyon gibi risk faktörleri serebrovasküler bozukluklar ve AH için ortak olarak söylenebilir (Schneider, Arvanitakis, Bang ve Bennett, 2007).

2.1.1.3 Parkinson Hastalığı Demansı (PHD)

Bir nörodejeneratif bozukluk olan ve klinik durum olarak parkinsonizm teriminin kullanıldığı Parkinson hastalığında (PH), uyku bozuklukları, ağrı, koku alma sorunları, kognitif ve nöropsikiyatrik bozukluklar ve otonomik disfonksiyon kişilerde görülen belirtiler olarak ifade edilebilir. Hastalığın ilk zamanlarında bellek bozukluğunun nispeten az görüldüğü PH’de, hastalığın başlangıç süresi, şiddeti ve yaşı demans riski görülmesini artırmaktadır. Demansın parkinsonizmden daha sonraki aşamada meydana geldiği PHD’de, Alzheimer hastalığında olduğu gibi kolinesteraz inhibitörleri, kognitif semptomların iyileştirilmesi amacıyla kullanılabilmektedir (Karakaşlı, 2019).

2.1.1.4 Lewy Cisimcikli Demans (LCD)

Demansın bu tipi, Alzheimer’dan sonra yaşlı nüfusta en çok karşılaşılan nörodejeneratif demanstır. Buradaki durum, sinaptik bir protein olan α –sinükleinin Lewy cisimcikleri olarak nöronlarda toplanması ile birlikte nörodejenerasyona sebep olmasıdır. Hastalığın özgül klinik semptomlarına bakıldığında ise, parkinsonizm, antipsikotiklere karşı şiddetli duyarlı olma, tekrarlayan görme varsayımları, hastalığın ilk dönemlerinde görülen bilinçte dalgalanma, sık düşme ve REM uykusu hareket bozuklukları olarak belirtilebilir (Mueller, Ballard, Corbett ve Aarsland, 2017).

2.1.1.5 Frontotemporal Demanslar (FTD)

Temporal ve frontal loblarda dejenerasyona bağlı olarak oluşan ve heterojen bir hastalık olan FTD, ilk evrelerde bellek bozukluğuna nazaran kişilik ve davranış değişiklikleriyle kendini göstermektedir. Görülme sıklığı göz önüne alındığında, erken başlayan demans bozuklukları içerisinde Alzheimer ile benzer bir durum mevcuttur (Karakaşlı, 2019). Tedavi açısından ise, kolinesteraz inhibitörlerinin yeterli bir şekilde etki ettiği kanıtlanmamıştır ve rahatsızlığın tedavisi belirtilere özgüdür (Tsai ve Boxer, 2014).

2.1.1.6 Progresif Supranuklear Palsi (PSP)

İlk evrelerde kendine özgü belirtileri vertikal bakış felci, postural instabilite, sebepsiz ve sık biçimde düşmeler olan PSP, Parkinson hastalığından sonra birincil parkinsonizmin en yaygın karşılaşılan sebebi olmakla beraber genel olarak

toplumda nispeten görülmektedir. Bu türde, kognitif açıdan yürütücü işlev bozuklukları öne çıkmaktadır (Karakaşlı, 2019).

2.1.1.7 Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)

Kognitif bozulmanın da beraberinde görülebildiği başka bir parkinsonizm rahatsızlığı olan KBD’de, demans çoğunlukla rahatsızlığın ileriki aşamalarında meydana gelmektedir. Ayrıca, depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklar ve vitamin eksiklikleri, zehirlenmeler, enfeksiyonlar ve hipotiroidi gibi dahili gerekçeler de kimi zaman kognitif bozukluğa sebebiyet verebilmektedir. Bu tür sebeplerle beliren demans bulgularında çoğunlukla geri dönebilme durumu mevcuttur (Coon ve Josephs, 2016; Karakaşlı, 2019).

2.2 Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, demansın en belirgin sebebi olan ve zihinsel işlev bozuklukları ile birlikte karakterize merkezi sinir sisteminin ilerici dejeneratif bir rahatsızlığı olarak tanımlanabilir (Gülmez, Tümer, Karacaoğlu, Akçan ve Odabaşı, 2014). En sık tanınan ve karşılaşılan demans türü olan Alzheimer Hastalığı, bütün demans rahatsızlıklarının %59-70’ini kapsamaktadır (Yavral ve Güngör, 2016). Görülme derecesi gittikçe büyüyen hastalıkta, ilk semptomlar 65 yaşından itibaren ortaya çıkmakla birlikte beyindeki nörodejeneratif toplanma orta yaşlarda başlamaktadır (Alzheimer’s Association, 2015; Villemagne ve diğerleri, 2013).

Ana bulgusu yakın bellek bozukluğu olarak bilinen Alzheimer hastalığında, isteksiz ve ilgisiz olma, unutkanlık belirtileri hastalığın ilk evre belirtileri olarak söylenebilir (Batum, 2013; Jonker, Geerlings ve Schmand, 2000). Hastalığın en mühim klinik niteliklerini; progresif seyretmesi, başlıca hafıza sorunları ile beraber çeşitli kognitif bozukluklar, 60 yaş sonrası başlama ve sessiz ortaya çıkma evresi şeklinde ifade etmek mümkündür. Hastalığın karakteristiği olarak yeni bilgilerin kavranılmasında zorlanma, ardından da önce vakit sonra mekan algılamasında progresif zorlanma açığa çıkmaktadır (Batum, 2013). Ek olarak, konuşurken duraklamalar, sözcük bularken zorlanma ve adlandırma kabiliyetinde bozukluklar ortaya çıkmaktadır (Weintraub, Wicklund ve Salmon, 2012). Ayrıca, konsantre olamama, uyumada bozukluk ve kilo kaybetme gibi durumlarda genellikle kişinin ruhsal halinden bağımsız bir şekilde gelişebilmektedir. Fakat, depresyon hali

hastalığın bilişsel kusurlarını daha da şiddetlendirebilmektedir (Herrmann ve Gauthier, 2008). Bunlara ilaveten, karakteristik olarak görsel bazen de işitsel unsurlar içeren halüsinasyonlar, hastaların yaklaşık dörtte birinde görülebilmektedir (Batum, 2013). Uyku bozukluklarına bakıldığında ise, bu oran %25-35 arasında olmakla birlikte uykunun niteliği ve toplam uyuma süresinde bir düşüş karşımıza çıkmaktadır. Demans dönemi ve uyku sorunları arasında ise bir benzerlik bulunduğunu söylemek mümkündür (Tsuang ve diğerleri, 2009).

Günümüz itibariyle tam olarak tedavisi gerçekleştirilemeyen Alzheimer hastalığında, terapötik yaklaşımlar yalnızca hastalığın ilerlemesini azaltmaya ve semptomları indirgemeye yönelik olabilmektedir. Dolayısıyla, hastalığın tedavi edilmesi ya da ilerleyişinin engellenmesi mümkün olamamaktadır. Hastalığın tedavisi ise yalnızca semptomatik bir iyileşme sağlayan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistine ve kolinesteraz inhibitörlerine dayandığı söylenebilir. Bunların haricinde ise uygun ve gerekli beslenme, fiziksel aktivite ve geleneksel tıp gibi koruyucu-tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin de araştırıldığı belirtilebilir (Akbaba, 2018).

CİLT YAMASI VE TRANSDERMAL SİSTEMLER

Günümüzde ilaçların yaklaşık %74'ünün ağız yoluyla alındığını söylememiz mümkündür. Ancak, bu durum istenildiği kadar çok etkili olamamaktadır. Bunu iyileştirmek için ise transdermal ilaç salım sistemleri (Transdermal Drug Delivery Systems, TDDS) ortaya çıkmıştır. İlaç dozaj biçiminin mevcut süresini oluşturma fırsatı ile transdermal ilaç salım sistemleri yeni taşıyım sistemlerinin önemli bir parçası haline gelmiştir. Tabi maliyet açısından geleneksel formülasyonlara kıyasla daha maliyetli olan bu sistemler, sahip oldukları ayrıcalıklı avantajlar dolayısıyla gitgide daha popüler bir hale gelmektedir. Kontrollü emilim, ekstra uniform plazma seviyeleri, azaltılmış ve ağrısız yan etkiler, gelişmiş biyoyararlanım, kolay uygulayabilme ve ilaç kullanım sonrası basitçe cilt yamasının kaldırılabilmesi gibi özellikler transdermal ilaç taşıyım sisteminin potansiyel avantajları olarak söylenebilir (Hardainiyan, Chandra Nandy, Dut Jasuja, Vyas ve Raghav, 2014).

Kapsüller ve tabletler gibi geleneksel dozaj biçimleri çoğunlukla yararlanılan ilaç taşıyım sistemidir. Ancak, her iki formda da ilk geçiş metabolizması enzim kararsızlığı ve mide ilacı problemiyle karşı karşıya kalınmaktadır. Buna ilaveten, ağız yoluyla taşıyımında hoş olmayan tat, renk ve koku gibi birçok problemi daha göz önüne almak gereklidir. Ayrıca, tedavi sırasında ilaçların bu şekilde alımından ortaya çıkan birçok ek sorunla da baş etmek gerekebilmektedir. Dolayısıyla, bazı hastalarda bu durumlardan dolayı uyumsuzluk görülebilir. Transdermal ilaç taşıyım sistemleri yamaları ise sürekli salınım maksadıyla kullanılmaktadır. Böylece, ilaçlar etkilerini tam olarak gösterebilmektedir. Bu yamalar aynı zamanda tahriş edici olmayan ve cerrahi müdahale gerektirmeyen şekildedir. Bu bağlamda, transdermal cilt yamalarının ilacın sistemik yönetiminde geleneksel yöntemlere kıyasla etkili ve cazip olduğu ifade edilebilir (Hardainiyan ve diğerleri, 2014). Böylece, bu cilt yamaları artık yaygın olarak transdermal uygulama sistemleri olarak kullanılabilmektedir (Pastore, Kalia, Horstmann ve Roberts, 2015).

enzimatik ya da pH ile ilişkili deaktivasyonlardan kaçınarak geliştirilmiş olmaktadır. İlk nesil transdermal ilaç uygulaması, şimdiye kadar klinik kullanımda olan transdermal bantların çoğunu kapsamaktadır. Özellikle, 30 yıldan daha uzun bir süre önce nikotin bandı, sigara içen kişinin sigara içme arzusunu sürekli bir şekilde bastırarak sigarayı bırakması amacıyla bir devrim niteliğindeydi.

Catapress® hipertansif hastalara yedi günlük klonidin dozu sağlayan ilk yama olarak günde iki defa bir tablet ilacı ağız yoluyla alma kuralına uymak zorunda olan hastalar için önemli bir gelişmedir. Bu yama, enjekte edilemeyen sürekli salımlı dozaj formunun ilk örneği olmakla birlikte küçük bir molekül için yedi günlük terapötik uygulama sağlamaktadır.

DURAGESIC® uygulama başına üç gün süreyle enjekte edilemeyen, ağız yoluyla olmadan ve sürekli salımlı opioid ağrı yönetimi çözümü sağlayarak ameliyat sonrası ağrıları için geliştirilmiştir.

2007’de piyasaya sürülen ve etken maddesi rivastigmin olan Exelon® cilt yaması ile demans hastaları için yenilikçi bir tedavi yolu geliştirilmiştir. Kapsül ve oral solüsyona kıyasla daha az bulantı ve kusma, ayrıca günde bir kez olacak şekilde uygun bir doz aralığı gibi nitelikleri sayesinde üstün güvenlik profiline sahiptir.

İkinci Nesil Transdermal İlaç Salım Sistemleri: İkinci nesil uygulama ile, cilt geçirgenliğini artırmanın ilaçların kapsamını genişletmek için gerekli olduğu fark edilmiştir. Ticarileştirilen ürünlere bakıldığında, bir elektriksel potansiyel fark uygulayarak ilacı deri üzerinden iletmenin bir yöntemi olan iyontoforez ortaya çıkmıştır.

Taşınabilir bir elektronik kontrol cihazı ile enerji kaynağı olan ve bir iyontoforetik yama olan LidoSite™ Topikal Sistemi, cilt üzerinde dermal analjeziye ulaşmak için eş zamanlı olarak likodain ve epinefrin sağlamaktadır. Üstelik bu, bir topikal krem olan anestetikten çok daha hızlı olmaktadır. Ancak, topikal bir kreme kıyasla tedavi maliyeti yüzünden 2008 yılında piyasadan kaldırılmıştır.

SYNERA® kontrollü bir ısıtma bölmesine sahip pediatrik hastalar için topikal bir anaestetik yamadır.

IONSYS™ talep üzerine fentanilin kendi kendine aktive eden salınımı için iyontoforetik bir transdermal yamadır. Hastaların kendi ağrı yönetimlerini kontrol etmelerini sağlayan bu yama, bir sistem bileşeninde potansiyel olarak ölümcül aşırı

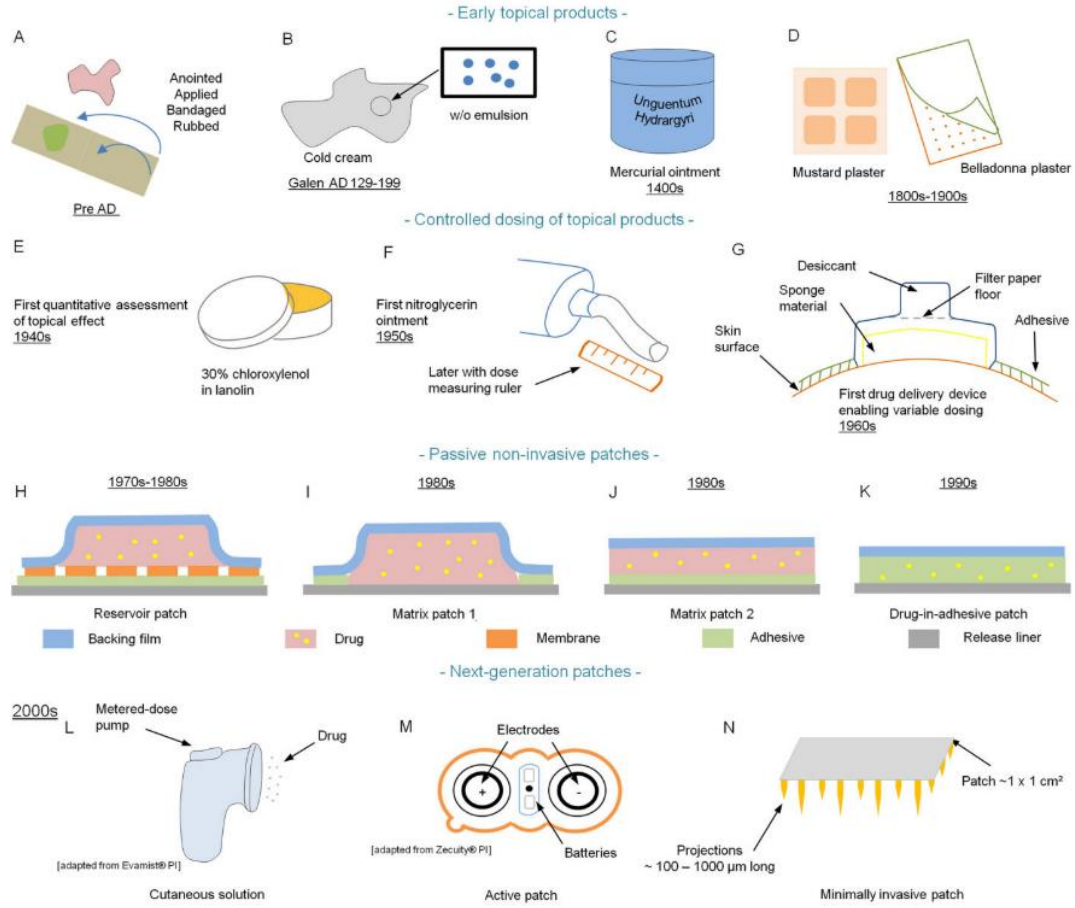
doz riski nedeniyle Kasım 2008’de Avrupa İlaç Ajansı pazarlama izninin askıya alınmasını tavsiye etmiştir.

Geçtiğimiz on yıl boyunca, transdermal ilaç salım sistemlerinin aslında statik kaldığını söylemek mümkündür ve yama sistemlerinin bileşiminde çok az değişiklik gözlenmiştir. Bu değişiklikler ise genellikle yararlanılan malzemelerin iyileştirilmesiyle sınırlıdır. Bunun bir nedeni olarak, yalnızca sınırlı sayıda ilacın transdermal emilim için moleküler ağırlık, potens ve lipofiliklik gereksinimlerini karşılayabilmesi söylenebilirken, diğer bir neden ise transdermal yamaların sadece belli uzman şirketler tarafından üretiliyor olmasıdır.

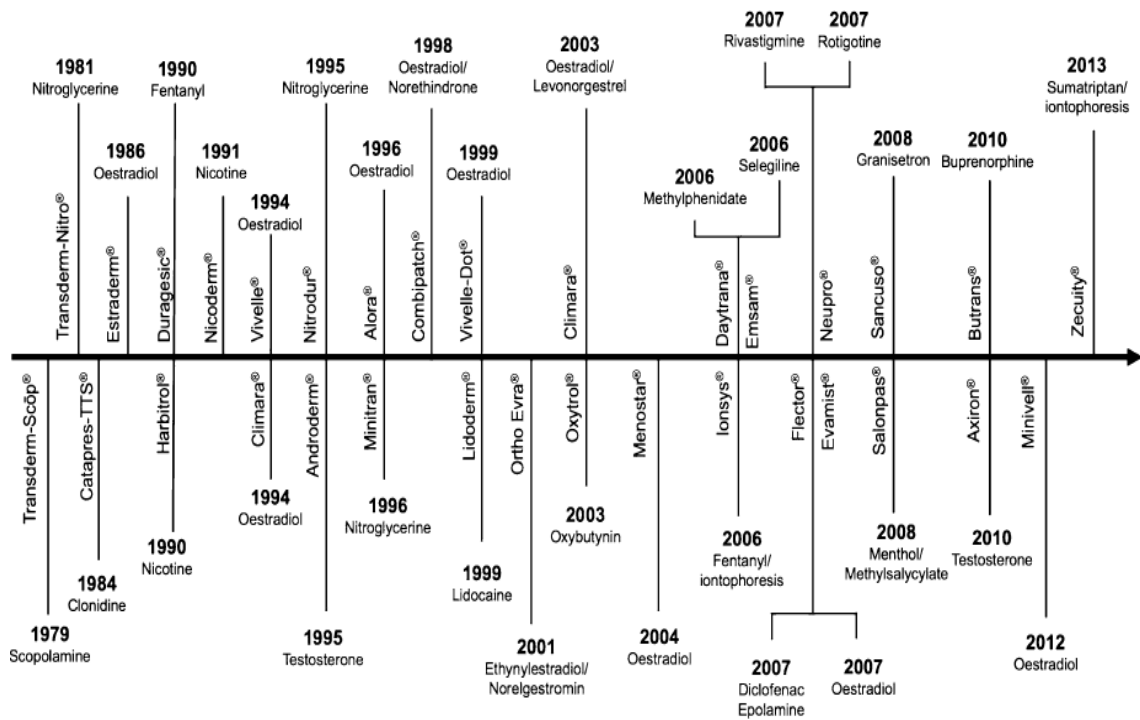
Üçüncü Nesil Transdermal İlaç Salım Sistemleri: Bu sistemler, stratum korneum (epiderminin en üst katmanı) üzerinde etkiler hedeflediği için ilaç salınımında önemli bir etki oluşturmayı amaçlamaktadır. Buradaki ana hedef, stratum korneum bariyerinin daha güçlü bir şekilde bozulmasını sağlayarak daha efektif bir transdermal iletme imkan sunmaktır. Üçüncü nesil sistemlerde, stratum korneum tabakasını geçmek amacıyla mikro iğneler kullanılmaktadır. Terapötik protein ve peptit taşınımı için intradermal uygulama, intramüsküler veya subkutan enjeksiyonlara göre daha avantajlı bir farmakokinetik profil sağlayabilirken, daha az algılanan ağrı, geliştirilmiş güvenlik, ortam sıcaklığı stabilitesi ve kolaylıkla kendi kendine uygulanabilme gibi diğer somut hasta faydaları bunu güçlü bir ürün kavramı yapmak için gerekmektedir.

2013 yılında migren tedavisi amacıyla kullanılan sumatriptan ilacını hafif güçlü bir elektrik akımı yoluyla ileten tek kullanımlık migren yaması olan Zecuity® geliştirildi. Buradaki amaç ise ilacın transdermal olarak verilerek migren hastalarının rahatsızlığını daha hızlı bir şekilde rahatlatmaktır. Geliştiriciler bu amaçla, gastrointestinal sistemi atlayarak ilacı doğrudan kan dolaşımına iletmek amacıyla bir iyontoforetik transdermal sistem kullanmışlardır. Ayrıca, migren tedavisindeki transdermal ilaç uygulaması gelişmeleri devam ederek, Zosano Pharma adlı firma yapışkan dermal olarak uygulanan mikro iğne teknolojisini kullanarak tescilli zolmitriptan adlı ilacın formülasyonu olan Qtrypta™ adlı ürünü geliştirmiştir (Ameri ve Lewis, 2018).

Ayrıca, transdermal yamaların tarihsel süreçteki gelişim şematığı Şekil 3.2’de sunulurken, zaman içerisinde geliştirilen transdermal ticari ürünlere ait görsel ise Şekil 3.3’te verilmiştir.



Şekil 3.2 Transdermal yamaların tarihsel gelişimi (Pastore ve diğerleri, 2015)



Şekil 3.3 Transdermal olarak temin edilebilen ticari ürünlerin zaman çizelgesi
(Ramadon, Mccrudden, Courtenay ve Donnelly, 2021)

3.1.1 Transdermal İlaç Salım Sistemleri Temel Bileşenleri

Bu tür sistemler başlıca koruyucu tabaka, yapışkan katman, kontrollü salınım kısmı ve sırt tabakasından oluşmaktadır (Şekil 3.4). Bu katmanlarda kullanılan polimerlerin ise ilaçla uyumluluğu oldukça önemlidir (Baker ve Heller, 1992; Sugibayashi ve Morimoto, 1994)

Koruyucu katman: Koruyucu katman sayesinde bekleme zamanında ilacın kaybı ve yamanın dış ortamla olan teması engellenmiş olunur. Bu maksatla faydalanılabilecek malzemelerin:

- Depolama sırasında ilacı dış etkenlerden korumayı sağlama
- Formülasyonda yararlanılan basınca duyarlı yapışkan malzeme ile uyum içinde olma
- Hasta tarafından kolayca çıkarılabilme gibi niteliklere sahip olması gereklidir.

Saydam veya matlaştırılmış, inert ve ince poliester filmler koruyucu katman olarak kullanılabilme imkanına sahiptir. Buna ilaveten, perfluorokarbon, silikon ve fluorosilikon yapısında polimer malzemelerin kullanım imkanı da söz konusudur (Venkatraman ve Gale, 1998).

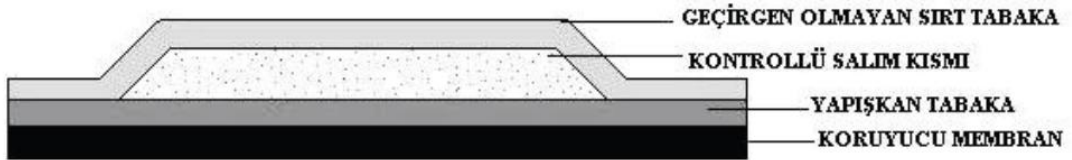
Yapışkan tabaka: Transdermal ilaç salım sisteminin deri üzerinde tutunmasını sağlayan katmandır (Şaki, 2011). Formülasyonun deriye iyice yapışması ve bu durumunu devam ettirmesi transdermal sistemin etkinliği bakımında oldukça önemlidir. Sistemin her yerini kaplayan veya yalnızca etrafında bulunan yapışkan özellikteki polimer katman, transdermal sistemlerde yamanın deriye yapışması ve tutunması maksadıyla kullanılmaktadır. Bu durum için yararlanılan polimerler:

- Kuru veya nemli cilde kolayca yapışma,
- Adezif (yapışma) özelliklerini farklı şartlar altında (düşük ve yüksek rutubette, 0-40 °C sıcaklık aralığında, banyoda ya da terleme durumunda) sürdürebilme,
- Cilde temasında deri üzerinde bir bozulmaya ya da değişikliğe sebep olmama,
- Formülasyonda faydalanan başka maddelerle uyumlu olma,
- Deriden çıkarılmak istendiğinde kolayca ayrılma gibi özelliklere sahip olması gereklidir.

Bu açıdan, poliakrilat, poliizobutilen ve silikon yapılı adezif polimerler tercih edilebilmektedir (Venkatraman ve Gale, 1998).

Kontrollü salım kısmı: İlaç, taşıyıcı (sıvağ), geçirgenliği artırıcı maddeler ve polimer bu kısımda bulunmaktadır (Şaki, 2011).

Geçirgen olmayan sırt tabakası: Transdermal ilaç taşıyıcı sistemin çevresel etkilerden muhafazasını ve tüm sistemin bütünlüğünün sağlanması amacıyla mevcut olan kısımdır (Şaki, 2011). Polivinil klorür, polipropilen, poliesterler, polietilen, etilen vinilasetat, naylon ve alüminyum folyo bu tür geçirgen olmayan bir filmin imal edilmesi amacıyla kullanılabilmektedir (Walters, 1990).



Şekil 3.4 Transdermal yamanın farklı katmanları (Şaki, 2011)

3.1.2 Transdermal İlaç Salım Sistemlerinin Türleri

Genellikle membran ve matriks türü sistemler olmak üzere iki ana esasa dayanarak hazırlanabilen transdermal taşıyım sistemleri, membran ve matriks tipi sistemlerin kombinasyonlarını da dahil eden dört farklı gruba ayrılabilirler (Şaki, 2011).

3.1.2.1 Membran Tipi Kontrollü Salım Sistemleri

Deriden emilim miktarını artırmak ve ilaç salınımını kontrol altına almak için transdermal ilaç salınım sistemlerinde birçok teknolojik gelişme mevcuttur. Bu tür bir sistemde, ilaç deposu ilaç salınımını kontrol altına alan polimerik membran ve ilacı geçirgen olmayan sırt tabakası arasında bulunmaktadır. İlaç salınımını depo biçiminde gerçekleştiren bu tür sistemlerde ilaç salınım hızı, ilaç deposu formülasyonu veya membranın kalınlığı değiştirilerek ayarlanabilmektedir. İlaç iletimini kontrol etmekte olan ve mikrogözenekli ya da gözeneksiz bir yapıda olabilen polimerik membranın dışında, sistemin tatbik edilmesine imkan tanıyan, alerjen ihtiva etmeyen ve ilaçla uyum içerisinde olan bir katman da mevcuttur (Gennaro, 2000). Bu katmanın imal edilmesi amacıyla poliakrilat, silikon gibi yapışkan türde polimerler kullanılabilmektedir.

Ayrıca, Catapres-TTS[®], Estraderm[®] ve Transderm-Nitro[®] bu tip transdermal salım sistemlere örnek olmak üzere söylenebilir. Buna ilaveten, ilaç deposu olarak Estraderm[®] estradiolün etanoldeki çözeltisini ihtiva ederken, yapışkan tabaka silikondan ve membran ise etilen vinil asetat kopolimerinden türetilmiştir. Bunun üzerine, cilde yapışmasından 4 saat sonra verimli ve tesirli bir konsantrasyon değerine ulaşan Estraderm[®]; 8. saatte kararlı bir duruma erişebilirken, 4 gün süreyle de ilaç salınımını devam ettirmektedir. Bu tür bir sisteme ait dizayn tasviri Şekil 3.5'te sunulmuştur (Şaki, 2011).



Şekil 3.5 Membran tipi kontrollü salım sistemi yapısı (Şaki, 2011)

3.1.2.2 Matriks Tipi Kontrollü Salım Sistemleri

Bu tür transdermal sistemler, homojen bir biçimde lipofilik ya da hidrofilik bir polimer içerisinde ilacın dispersiyonu ile oluşmaktadır. Bu karışımın belli standartlardaki kalıplara dökülmesi ile hedeflenen alana ve kalınlığa sahip olan depo bölümü elde edilebilmektedir (Gennaro, 2000). Bu matriks deponun dış kısmı geçirgen olmayan sırt katmanı ile kaplıyken, matriks deponun etrafını bir şerit misali sarmakta olan ve transdermal sistemin cilde yapışmasına imkan sağlayan bir yapışkan katman mevcuttur. Bu tür bir sistemde ilaç salınımının, sistemin yüzey alanı ile orantılı olduğunu ifade etmek mümkündür. 24 saat süreyle nitrogliserinin iletimine olanak sağlayan Nitro-Dur®'daki nitrogliserinin, gliserin ve su karışımında olan PVA (Polivinil Alkol) ve PVP (Polivinil Piroolidon)'nin kopolimerizasyonu içerisinde dağıtıldığı ve yamanın dışının örtücü bir katman ile kaplı olduğu ifade edilebilir.

Ayrıca, poliakrilat, poliisobutilen ve silikon gibi basınç ile cilde yapışabilen polimerler de matriks dispersiyon sistemlerinde (Şekil 3.6) yararlanılabilir. Bu tür bir sistemin hem yapışkan bir katmana gereksinim duymadan kendiliğinden deriye yapışma imkanı hem de daha ince bir transdermal salım sistemi elde edilme olanağı mevcut olmaktadır (Şaki, 2011).

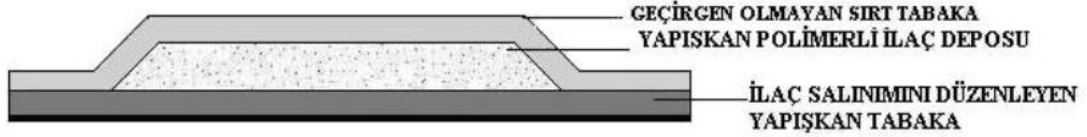


Şekil 3.6 Matriks tipi kontrollü salım sistemlerinin şematiği (Şaki, 2011)

3.1.2.3 Adezif Tipi Kontrollü Salım Sistemleri

Bu tür transdermal sistemlerin depo kısmı, ilacın adezif bir polimer içerisinde dispersiyonu ile hazırlanabilmektedir (Şaki, 2011). Dizayn olarak bu tür bir sistemde, en alt kısımda ilaç salınımını kontrol altına alan yapışkan membran tabaka, onun üstünde ilaç depo kısmı ve en üst kısımda da geçirgen olmayan sırt katmanı bulunmaktadır (Şekil 3.7). Burada ilacın kontrollü salınımından, yapışkan

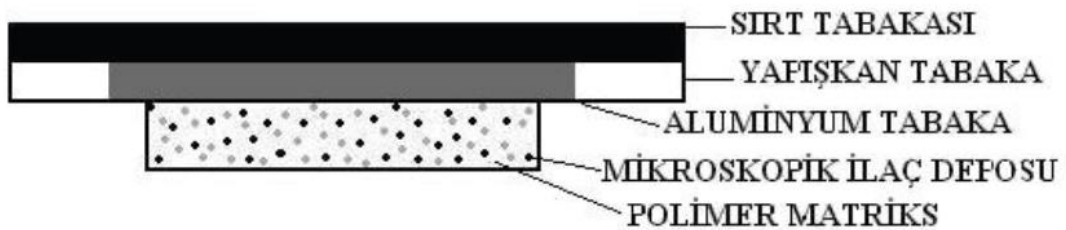
katman ile ilacın içerisinde olduğu matriks birlikte sorumlu konumundadır. Bu tür transdermal tasarımlarda, ilacın emilim hızını daha çok cildin en dış katmanı olan epidermis kontrol altından tutarken, kontrollü salınım diğer tiplere göre nispeten daha az olmaktadır (Delgado-Charro ve Guy, 2005). Bu tür transdermal sistemlere örnek olması açısından nitrogliserin ihtiva eden Deponit® söylenebilir (Gennaro, 2000).



Şekil 3.7 Adezif tipi kontrollü salım sistemlerinin şematiği (Şaki, 2011)

3.1.2.4 Mikrozervuar Sistemler

Suda çözünebilen bir polimerin homojen bir biçimde sudaki çözeltisinde dağıtılan ilaç sayesinde, bu tür sistemlerin depo kısmını elde etmek amaçlanır. Ardından bu karışımın, dimetil siloksan gibi lipofilik bir polimer içerisinde karıştırılması ile ilacın sızmasına izin vermeyen mikroskobik küreler türetilir. Bu bağlamda hedeflenen alana ve kalınlığa sahip depo bölümünün oluşumu ise, türetilmiş olan mikronize ilaç kürelerini ihtiva eden dispersiyonun sertleştirilmesiyle mümkün olmaktadır. Bu tür sistemlerde alüminyum içeren örtücü bir katman, sırt tabakasına ek olması açısından bulunmaktadır (Şekil 3.8). Ayrıca, ilacın salınımının ise, hem ilacın polimer matriksteki hem de hidrofilik kısımdaki çözünürlüğüne bağlı olduğunu ifade etmek mümkündür. Bu sistemlere örnek olmak üzere ise, nitrogliserin ihtiva eden Nitrodisc® söylenebilir (Chien, 1991; Şaki, 2011; Walters, 1990).



Şekil 3.8 Mikrozervuar sistemlerin yapısı ve dizaynı (Şaki, 2011)

3.1.3 Transdermal Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler

Monomerler ya da küçük tekrar eden kimyasal birimler ihtiva eden yüksek molekül ağırlıklı maddeler polimerler olarak adlandırılmaktadır. Bu polimerler; sentetik, yarı sentetik ve doğal olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar. Eğer bir ya da daha fazla türden monomerin bileşiminden oluşuyorsa kopolimer, yalnızca bir tür monomerin birleşiminden meydana geliyor ise de homopolimer olarak ifade edilmektedir (Kamipatch ve Quan, 2006).

Doğal Polimerler: Polisakkarit yapılı: agar, kitozan, aljinat tuzları, glisirizin, dekstran, kitre zımkı ve arap zımkı; Proteinik yapıda: albümin, kollajen, jelatin.

Yarı Sentetik Polimerler: Metil selüloz (MC), karboksimetil selüloz (CMC), etil selüloz (EC), hidroksietil selüloz (HEC), hidroksipropil metil selüloz (HPMC) gibi selüloz türevleri.

Sentetik Polimerler: Polistiren, polietilen, poliamit, poliüretan, polivinil klorür, poliüre, poliester, poliidroksietil metakrilat ve karbomerler (Carbopol®).

Formülasyon türüne bağlı olarak transdermal salım sistemlerinde polimer kullanımı değişiklik göstermektedir. Bu sistemlerde polimerlerden; salımı kontrol eden katman, destekleyici katman, sırt tabaka ve basınca duyarlı yapışkanlar olarak yararlanılmaktadır. Bu sistemlerin formülasyonlarında faydalanan polimerler türlü sınıflardan tercih edilebilmektedir. Kitosan, karrageen, jelatin, sodyum aljinat, polivinil pirolidon, polivinil alkol, poliakrilatlar ve silikonlar bunların bazılarına örnek olarak verilebilir. Bunlar hem jel ajanı olarak nitelendirilirken hem de yara kapatıcı, transdermal salım formülasyonunda matriks ve ayrıca penetrasyon artırıcı görevi görmek amacıyla da kullanılabilmektedir (Şaki, 2011).

3.1.4 Transdermal İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları

TDDS'nin sağladığı avantajlar olarak;

- Parenteral uygulamadan doğabilecek rahatsızlıklara sebebiyet vermemesi,
- Kısa yarılanma ömrüne sahip olan ilaçlarda kontrollü salınımına elverişli olması,
- İlacı ağız yoluyla alması mümkün olmayan hastalarda tedavi amaçlı yararlanılabilmesi,

- Düşük ya da yüksek dozda ilaç salınımının, kontrollü ilaç salımı yapılarak engelleniyor olması,
- İlacın direkt olarak kan dolaşımına karışması dolayısıyla hepatogastrointestinal ilk geçişe imkan tanımaması,
- İlacın ağız yoluyla alınmasının birtakım gastrointestinal yan etkilere neden olabileceği ilaç türlerinde uygulanma imkanı sağlaması,
- Herhangi bir istenmeyen yan etki ile karşılaşılması durumunda ya da ilacın uygulanmasına son verildiğinde kolaylık sağlaması olarak ifade edilebilir (Ağabeyoğlu, 2002; Brown, Martin, Jones ve Akomeah, 2006; Şaki, 2011).

TDDS'nin sahip olduğu dezavantajlar ise;

- Normal preparatlarla karşılaştırıldığında üretim maliyetlerinin daha yüksek olması,
- Deri üzerinde biyotransformasyona uğrayan (metabolize olan) ilaçlar için elverişli olmaması,
- Cilt üzerinde bölgesel tahrişe veya alerjik durumlara sebebiyet verebilmesi,
- Kanda yüksek konsantrasyonlarda mevcut olması gerekli olan ilaçlar için makul olmaması,
- Yüksek molekül boyutlu (500 Dalton'dan az olması gerekli) ve partiyon katsayısının 10 ile 1000 arası olmayan etken maddelerin deriden geçişine imkan vermediği için tüm ilaç molekülleri için elverişli bir tedavi sunamayabilmesi,
- Diğer yöntemlere kıyasla deriden absorpsiyonunun daha fazla zaman alabilmesi sebebiyle akut bulguların tedavisinde münasip olmaması,
- İlacın deri yoluyla emiliminde hastadan hastaya değişiklik gösteren farklılıklar sebebiyle ilacın kan dolaşımına taşınımında çeşitlilik görülebilmesi olarak söylenebilir (Ağabeyoğlu, 2002; Brown ve diğerleri, 2006; Delgado-Charro ve Guy, 2005; Şaki, 2011).

3.1.5 Geleneksel Yöntem ile Transdermal Uygulamanın Karşılaştırılması

Geçmişten günümüze kadar bakıldığında, ilaç tedavisinde ağızdan uygulama yönteminin yaygın bir şekilde kullanılmaya devam ettiği görülmektedir. Ağız yoluyla alınan bir ilacın genellikle gastrointestinal sistemden ve karaciğerden geçerek aktif hale geldiğini söylemek mümkündür. Yeni onaylanan ilaçlara

bakıldığında da özellikle onkoloji alanındaki ilaçlarda hasta uyumunu ve erişimini iyileştirmek maksadıyla oral formlarda geliştirildiği söylenebilir.

Diğer yandan, topikal uygulamada ise cildin belli bölgelerinde ilaç emilimine imkan tanıyarak uygulama bölgesi, spesifik ilaç ve cilt alanı gibi etmenlere bağlı olarak değişebilen sistemik etkinin sınırlanması söz konusu olabilmektedir. Topikal uygulamanın çeşitli biçimleri arasında ise transdermal uygulama ön plana çıkarken, yenilikçi ve tarihsel olarak güvenli olmaya devam etmektedir. Transdermal uygulamada, ilaçlar cilt yamaları ya da diğer salım sistemleri aracılığıyla deri yolundan kan dolaşımına aktarılmaktadır. Etkinlik ve verimlilik açısından karşılaştırıldığında ise oral dozaj formlara kıyasla daha avantajlı olduğunu söylemek mümkün olmaktadır. Bu avantajlardan biri, ağız yoluyla ilişkili metabolizmanın ilk geçiş etkisinden transdermal uygulamada kaçınılmış olunmaktadır. Bir diğeri, transdermal uygulamadaki daha düşük seviyede ilaç zirve konsantrasyonları vesilesiyle olumsuz etkenler en aza indirgenmektedir. Ağız yoluyla ilaç tedavisine göre diğer bir önemli üstünlüğü ise; transdermal uygulama sayesinde belli ilaçların uzun süreli salınımına imkan elde edilirken, bu vesileyle hasta uyumu da gelişmiş olmaktadır. Ancak, oral yolla karşılaştırıldığında transdermal uygulama etkili ve ümit verici görünmesine karşın, transdermal yöntemin mekanizması uyumluluk sorunu nedeniyle tüm ilaçlara uygulanamayabilmektedir. Bu duruma örnek olarak, transdermal uygulama bir ilacın hidrofobik karakterli olmasını gerektirirken, hidrofilik ilaçlar teorik olarak transdermal yöntemle beklenen şekilde absorbe edilemezler. Bu yüzden sistemik absorpsiyon istediğinde bunun bir sorun teşkil ettiği belirtilebilir (Kaestli, Wasilewski-Rasca, Bonnabry ve Vogt-Ferrier, 2008; Paudel ve diğerleri, 2010; Prausnitz ve Langer, 2008).

3.1.6 Transdermal İlaç Salım Sistemlerinin İdeal Özellikleri

İlaç salım sistemlerinin etkinliği ve verimliliği açısından sahip olması gereken bir takım ideal özellikler mevcuttur. Bunlar;

- Uygun doz sıklığı (Örneğin, günde bir veya haftada bir kez),
- Küçük boyutlu olma (Örneğin, 40 cm²'den düşük alan),
- Cildi tahriş etmeyecek bir şekilde biyoyumlu formülasyonda olma,

- İlaç salınımının başlaması amacıyla koruyucu tabakanın kolay kaldırılması (Örneğin, çocuk ve yaşlı hastalar için),
- Kolay ambalajlanma,
- Yeteri kadar cilt yapışıklığına ve tutunumuna sahip olma (Dozaj aralığı sırasında herhangi bir ciltten ayrılma veya düşme göstermeme ve cilde zarar vermeden kolay ve güvenli bir şekilde çıkarılabilme),
- Kozmetik açıdan kabul edilebilir olma (Örneğin, şeffaf ve beyaz renkte olma),
- İki yıla kadar raf ömrüne sahip olabilme,
- Deriden çıkarıldığında yamanın altından veya çevresinden herhangi bir kalıntı bırakmama olarak ifade edilebilir (Hardainiyan ve diğerleri, 2014; P. Singhal ve diğerleri, 2012).

3.1.7 Penetrasyon Artırıcılar

İlacın deriden nüfuz etmesindeki zorluk, bilhassa stratum korneumun neden olduğu engel, transdermal ilaç formülasyonlarının hazırlanmasındaki en mühim parametre olarak söylenebilir (Verma ve Iyer, 2000). Bu sebeptendir ki, penetrasyon artırıcılar veya hızlandırıcılar şeklinde adlandırılabilen birtakım kimyasal maddeler, stratum korneum katmanının bariyer oluşturma durumunu geri dönüşümlü olacak biçimde kaldırarak ilaçların deriden penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu tür maddeler cilt üzerinde direkt olarak yapısal bir değişme sağlayarak ilacın yamadan salınımını da kolaylaştırmaktadırlar (Şaki, 2011). Ayrıca, bu maddelerin nüfuz etmeyi kolaylaştırmasında etkili olan mekanizma Lipit-Protein-Partisyon (LPP) teorisi sayesinde açıklanmaktadır (B.W. Barry, 1991; Brian W Barry, 2001).

Penetrasyon artırıcı veya hızlandırıcı olarak tanımlayabileceğimiz malzemelerin sahip olması gereken nitelikler ise şu şekildedir (Şaki, 2011):

- Farmakolojik açıdan bir etkileşim oluşturmama,
- Fiziksel ve kimyasal bakımdan dayanıklı olma,
- Alerjen olmama, toksik ve tahriş edici etkiler barındırmama,
- Elektrolitler ve vücut sıvıların bakımından bir kayba neden olmama,
- Formülasyonda yararlanılan ilaç ve diğer yardımcı maddelerle uyumlu olma,
- Hızlı ve öngörülebilir bir etki oluşturma,

- Kolaylıkla deriye uygulanabilme ve cilt tarafından kabul edilebilir olma,
- Cilt üzerine uygulanan adeziv formülasyonlarda kullanıma elverişli olma,
- Formülasyondan kolaylıkla ayrılabilme,
- Nüfuz etmeyi yüksek seviyede artırma niteliğinde olma,
- Cilt üzerinden uzaklaştırılması sırasında ise tatbik edildiği doku süratle ve bütünüyle normal haline geri dönebilmelidir.

3.1.7.1 Penetrasyon Artırıcı Madde Türleri

Çözücüler: Permeasyon artırıcılar açısından alkoller, propilen glikol, sulfoksitler, transcutol, hidrokarbonlar, pirolidonlar ve su olarak ifade edilebilir.

Propilen Glikol: Bölgesel olarak uygulanan çeşitli ilaç formülasyonlarında nüfuz etmeyi kolaylaştırmak amacıyla faydalanılabilen bu maddenin, ilgili penetrasyon çalışmaları sayesinde hem stratum korneum hücrelerinde bulunan keratinin yapısını bozduğu hem de hücreler arasındaki lipidler üzerinde yalnız başına bir etkiye sebebiyet vermediği ortaya çıkarılmıştır. Polar ya da polar olmayan nitelikteki ilaçların deri yoluyla geçişinde penetrasyonu artırması maksadıyla yararlı ve tesirli olduğunu saptayan çalışmalar bulunmaktadır.

Terpenler: $(C_5H_8)_n$ genel formülüne sahip olan ve esansiyel yağlarda mevcut olan hidrokarbon bileşikleri terpenlerden ilacın nüfuz etmesindeki artışı sağlamada etkin maddenin epidermisin en üst katmanı olan stratum korneumda çözünürlüğün artırılması sayesinde yararlanılabilmektedir. Lipofilik ilaçlar ile kullanımda hücreler arası lipidler ile etkileşim haline geçerek onların yapısını bozan terpenler, ayrıca epidermisin en üst katmanına olan partisyon katsayısını yükseltmektedir (Willaims, 2003).

Nonpolar, polar ya da her iki yolla da bu tür penetrasyon artırıcı maddelerin deriden geçişi sağlanabilmektedir. Lipit yapısını değiştirme ile polar olmayan bir yolla, protein değişimi aracılığıyla polar yolla geçiş, bazıları ise ikisini de dahil ederek polar ve nonpolar yollarla derideki proteinlerin denatürasyonu ve derideki lipidlerin çözündürülmesi sayesinde geçiş imkanı elde etmektedir (Thong, Zhai ve Maibach, 2007).

İçerdikleri izopren halkasında bulunan karbon sayısı ve kimyasal yapılarına göre kategorize edilebilen terpenler, doğal yollarla elde edilebildiği için penetrasyon artırıcı olma bakımından GRAS (Generally Regarded As Safe) kategorisinde

genellikle güvenli kimyasal maddeler olarak dikkate alınırlar (Aqil, Ahad, Sultana ve Ali, 2007; Şaki, 2011).

Transcutol: Toksik ya da tahriş edici olmayan ve dietilen glikol monoetilen eter yapısında bulunan Transcutol® parenteral ve lokal preparatlarda penetrasyon artırıcı madde olarak kullanılabilir. Ek olarak, epiderminin en üst katmanındaki lipidler üzerinde Azon® ve oleik asit gibi etkili nüfuz etme artırıcılarıyla beraber işlev görebilmektedir. Ayrıca, etki mekanizmasının ilacın sıvıya çözünürlüğündeki artışa bağlı olduğuna dayanan in vivo tavşan derisindeki geçişi kolaylaştırdığı saptanmıştır (Şaki, 2011).

Limonen: Limondan türetilen ve lipofilik bir terpen olan limonenin, amfipatik (amfifilik) ve lipofilik moleküller ile birlikte permeasyon artırmada etkili olduğu söylenebilir (Aqil ve diğerleri, 2007).

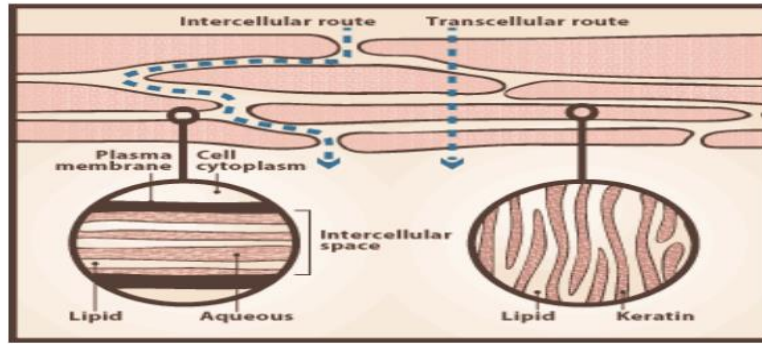
Yüzey etken maddeler: Katyonik, anyonik ve iyonik olmayan şekilde sınıflandırılabilen bu tür maddelerden permeasyon artırmada yararlanılabilmektedir (Şaki, 2011). Bu maddeler, özellikle hidrofilik ilaçların polar yol iletimini artırması amacıyla tavsiye edilmektedir. Ayrıca, bir yüzey aktif maddenin nüfuz etmeyi etkileme kabiliyeti, hidrokarbon zincir uzunluğunun ve polar baş grubunun bir fonksiyonu olduğu söylenebilir.

- Anyonik yüzey aktif maddeler: Örneğin sodyum lauril sülfat, dekodesilmetil sülfoksit, dioktilsülfo-süksinat gibi.
- İyonik olmayan yüzey aktif maddeler: Örneğin Pluronic F68, Pluronic F127 gibi.
- Saflar tuzları: Sodyum deoksikolat, sodyum mstaurokolat, sodyum tauroglükolat gibi.
- İkili sistem: Bu sistemler heterojen çok katmanlı yolun yanı sıra sürekli yolları da açmaktadır. Bunlara örnek olarak ise 1,4-bütan diolinoleik asit ve propilen glikol-oleik asit verilebilir (Chinchole, Savale ve Wadile, 2016).

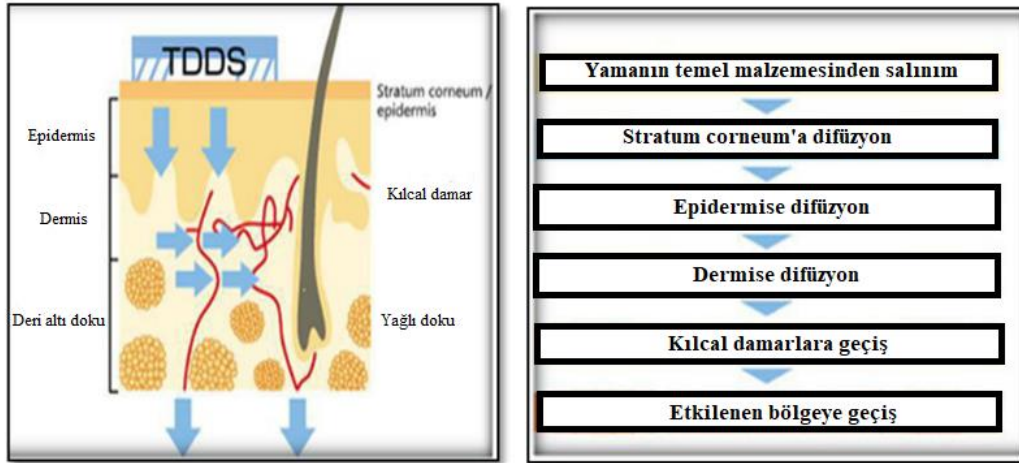
3.1.8 Transdermal İletim Mekanizması

İlaçların deri yoluyla permeasyonu, sağlam epidermisten ve bozulmamış epidermis boyunca geçiş yolları oluşturan kıl folikülleri ve ter bezleri olarak ifade edilebilecek deri uzantılarından difüzyon ile gerçekleşebilmektedir. Buna ilaveten, bu deri uzantılarının katkısının birkaç istisnai durum haricinde genellikle az olduğu kabul

edilmekle birlikte, uzantıların toplam insan derisi yüzeyinin sadece %0.1'ini kaplamakta olduğu söylenebilir. Burada ilaç penetrasyonu çoğunlukla Stratum corneum tabakası ile sınırlanmaktadır. Bozulmamış bariyerden geçen ise iki yol tanımlanabilmektedir (Şekil 3.9). Bunlarda biri, korneositler arasındaki hücreler arası lipid yoluken; diğeri ise, korneositlerden ve araya giren lipidlerden geçen hücre içi yol olarak ifade edilebilir. Yani, her iki durumda da salım maddesinin (permeant), deri içi (perkütan) iletim hızının ana belirleyici olan hücreler arası lipid matriksi boyunca bir noktada yayılması gerekmektedir (Fathima, Begum ve Fatima, 2017). İlacın, transdermal salım sisteminden vücut kan dolaşımına iletim akışı ise Şekil 3.10'da resmedilmiştir.



Şekil 3.9 İlacın nüfuz etme yolu (Sutheesh, 2017)



Şekil 3.10 Salım maddesinin iletim akış şeması (Sutheesh, 2017)

3.1.9 Transdermal İlaç Salım Sistemini Etkileyen Parametreler

İlacın salımında, sistemin mekanizmasını ve penetrasyon sürecini etkileyebilecek etmenler aşağıda listelendiği gibidir (Sutheesh, 2017):

- Cildin durumu
- Cilt yaşı
- Cildin hidrasyonu
- Cilt pH ve sıcaklığı
- Güneş ışığı
- Mevsim süreci
- Hava kirliliği

3.1.10 Transdermal Yamaların Karakterizasyonu

3.1.10.1 Etkileşim Çalışmaları

Stabil bir cilt yamasının geliştirilmesi için ilaç ve yardımcı maddelerin birbiriyle uyumlu olması gerektiği aşîkardır. İlaç ve yardımcı maddeler arasındaki bu etkileşim, ilacın biyoyararlanımını ve kararlılığını etkilemektedir. Özellikle de yararlanılan yardımcı maddeler yeniyse ve aktif maddeyi içeren formülasyonlarda kullanılmamışsa, bu durumda uyumluluk çalışmaları formülasyon geliştirmede ciddi rol oynamaktadır. Etkileşim çalışmaları; dalga sayıları, erime noktası ve absorpsiyon maksimumu gibi tayinler aracılığıyla fizikokimyasal özellikleri karşılaştırılarak Termal analiz, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), ultraviyole (UV) ve kromatografik tekniklerle yapılabilmektedir (Sutheesh, 2017). Ayrıca, geliştirilen yamanın dış yüzey özellikleri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenebilirken, aynı zamanda şekli ve yüzey topografisi de atomik kuvvet mikroskobu (AFM) yardımıyla belirlenebilmektedir (Kanjani ve diğerleri, 2018).

3.1.10.2 Kalınlığı

Hazırlanan cilt yamasının farklı noktalarındaki kalınlığı bir dijital mikrometre kullanılarak ölçülür ve böylece hazırlanan yamanın ortalama kalınlığı saptanarak, cilt yamasının kalınlığı için de standart sapma belirlenir.

3.1.10.3 Ağırlık Üniformluğu

Geliştirilen yamalar test edilmeden önce 60 °C’de 4 saat süreyle kurutulur. Ardından, yamanın farklı kısımlarında belirli bir yama alanı kesilerek dijital terazide tartılır. Sonrasında, ortalama ağırlık ve standart sapma değerleri bireysel ağırlıklardan hesaplanır.

3.1.10.4 Katlama Dayanımı

Cilt yamasının katlama dayanıklılığını tespit etmek için belirli bir şerit alanı kesilerek kırılınca kadar aynı yerde tekrar tekrar katlanır. Dolayısıyla, filmin kırılmadan katlanabilme sayısı, yamanın katlama dayanıklılığı değerini vermektedir.

3.1.10.5 Nem İçeriği Yüzdesi

Hazırlanan yamalar ayrı ayrı tartılır ve kalsiyum klorür içeren bir desikatörde oda sıcaklığından tutulur. 24 saat sonra ise filmler yeniden tartılarak yamanın nem içeriği yüzdesi, aşağıdaki formül (3.1) yardımıyla saptanır.

$$\text{Nem içeriği yüzdesi (\%)} = (\text{İlk ağırlık} - \text{Son ağırlık}) / \text{İlk ağırlık} \times 100 \quad (3.1)$$

3.1.10.6 Nem Alma Yüzdesi

Geliştirilen transdermal yamalar ayrı ayrı tartılarak %84 Rhesus faktörünü (RH) korumak için doymuş potasyum klorür çözeltisi ihtiva eden bir desikatörde tutulur. 24 saat sonra ise filmler yeniden tartılarak yamaların nem alma yüzdesi, aşağıda belirtilen eşitlik (3.2) sayesinde tespit edilir.

$$\text{Nem alma yüzdesi (\%)} = (\text{Son ağırlık} - \text{İlk ağırlık}) / \text{İlk ağırlık} \times 100 \quad (3.2)$$

3.1.10.7 Su Buharı Geçirgenliği

Yamaların su buharı geçirgenliği, doğal hava sirkülasyonlu bir fırın kullanılarak (3.3) eşitliği yardımıyla tespit edilebilir.

$$\text{Yamanın su buharı geçirgenliği} = W / A \quad (3.3)$$

Burada; su buharı geçirgenliği, 24 saatte g/m² cinsinden ifade edilir. W (g/24 saat), yamadan geçirilen su buharı miktarı; A (m²), yamanın yüzey alanını temsil etmektedir.

3.1.10.8 İlaç İçeriği

Cilt yamasının ilaç içeriğini saptamak amacıyla yamanın belirli bir alanı, belli hacimde uygun bir çözücü içinde çözündürülür. Sonrasında, çözelti bir filtre yardımıyla süzülerek ilaç içeriği münasip bir yöntemle (UV veya HPLC tekniği gibi) analiz edilir ve daha sonra üç farklı numunenin ortalaması alınır.

3.1.10.9 İçerik Üniformluk Testi

Bu amaçla 10 adet yama seçilir ve ayrı ayrı yamaların içerikleri belirlenir. Eğer 10 yamadan 9'u belirtilen değerin %85-%115 arasında bir içeriğe sahipse ve biri belirtilen değerin %75-%125 arasında bir içeriğe sahipse, bu durumda transdermal cilt yamaları içerik üniformluğu testini geçerler. Diğer yandan, eğer 3 yamanın içeriği %75-%125 arasında ise, o zaman ek 20 tane cilt yaması içeriği açısından bir değerlendirme yapılır. Eğer bu 20 adet transdermal yama %85-%115 aralığına sahip olursa, transdermal cilt yamaları testi geçmiş olmaktadır (A. V. Patel ve Shah, 2018; Sutheesh, 2017)

3.1.10.10 Düzlük Testi

Transdermal yamanın biri sağ taraftan, biri sol taraftan ve diğeri merkezden olmak üzere üç uzunlamasına şerit halinde kesilmesi ve her bir şeridin uzunluğunun ölçülmesinin ardından düzlük tayini amacıyla (3.4) eşitliğinden yararlanılabilir.

$$\text{Daralma (\%)} = (I_1 - I_2) \times 100 \quad (3.4)$$

Burada; I_1 , şerit başlangıç uzunluğu, I_2 ise şeridin son uzunluğu olarak tanımlanır.

3.1.10.11 Stabilité Çalışmaları

Üretilen cilt yamaları, %75 $\pm$ 5 RH'de ve 40 $\pm$ 0,5 °C'de altı ay süreyle muhafaza edilir. Ardından, altı aylık depolamadan sonra numuneler 0, 30, 60, 90 ve 180 günlük aralıklarla depodan çıkarılarak ilaç içeriğini belirlemek maksadıyla analiz edilir.

3.1.10.12 Prob Yapışkanlık Testi

Polimerin kompozisyonuna ve molekül ağırlığına bağlı olan yapışkanlığı, belli bir polimerin hafif basınç uygulanmasıyla bir alt katmana yapışma yeteneği olarak tanımlamak mümkündür. Bir probu yapışkan polimerden sabit bir hızda uzağa çekmek için gereken kuvvet, yapışkanlık değeri olarak ölçülmektedir. Prob yapışkanlık testi, cilt yamasındaki basınca duyarlı bir yapışkanın yüzeyinin bağını kırmak için gereken kuvvet miktarını tespit etmek amacıyla yararlanılan başparmak testinin yerini almak üzere kullanılabilmektedir. Belli bir süre boyunca bağı kırmak için gereken kuvvet, zamana karşı kuvvet olarak grafiğe geçirilir.

3.1.10.13 Sıyrılma Testi

Bu test, 90°'lik bir açıyla ve 12 inç/dk değerindeki bir hızla cilt yamasının üzerine yapışkan bir bandın çekilmesini içermektedir. Yapışkanlık değeri ise yapışkan ile substrat arasındaki bağı koparmak için gereken soyma kuvvetidir.

3.1.10.14 Soyulma Yapışması Testi

Belli bir maddeden yapışkan bir polimer kaplamayı çıkarmak için gerekli olan kuvvet soyulma yapışması olarak ifade edilebilir. Soyulma yapışmasını ölçmek için, bir paslanmaz çelik destek membranı plakasına bir bant parçası uygulanarak test maddesinden 180° çekilir. Sonrasında, bandı çekmek için gerekli olan kuvvet ölçülür. Bu analiz, yapıştırıcının deriye zarar vermediğinden ve deride kalıntı kalmadığından emin olmak için uygulanmaktadır.

3.1.10.15 Gerilme Direnci Testi

Gerilme direnci analizi, bir gerginlik ölçer aleti yardımıyla yapılabilmektedir. Bir transdermal yama gerilim ölçer aletine sabitlenir ve yamayı kırmak için gerekli olan ağırlık belirlenir. Ardından da alet üzerindeki gösterge aracılığıyla yamanın sonuçta ortaya çıkan uzaması ölçülür. Yamanın gerilme direnci ise üç adet cilt yaması için bulunan değerlerin ortalaması alınarak tespit edilmektedir. Yamanın gerilme direnci formülü (3.5) ise aşağıda belirtildiği gibidir:

$$\text{Gerilme direnci} = \text{kırılma kuvveti} / a \times b (1 + \Delta L/L) \quad (3.5)$$

Burada; a = yama genişliği, b = yama kalınlığı, L = yama uzunluğu, ΔL = kırılma noktasında yama uzaması ve kırılma kuvveti = yamanın kırılması için gerekli ağırlık (kg) olarak temsil edilir.

3.1.10.16 Yüzde Şişme Oranı Testi

Bir cilt yamasının şişebilirliğinin tespiti amacıyla, numune pH'ı 7.4 olan ve 50 mL fosfat tamponu içeren petri kabındaki önceden tartılmış bir lamele uygulanır. Numune absorpsiyonu ise 't' zamanda (genellikle takriben 30 dakika) gerçekleşmektedir. Ardından, t zamanı sonunda lamel petri kabından çıkartılarak yıkanır ve tartılır. Analiz sonucu ise, kütledeki değişimin transdermal yama tarafından emilen su kütlesine eşit olması ile tespit edilir. Yamanın şişme yüzdesi ise eşitlik (3.6)'dan faydalanarak hesaplanabilmektedir.

$$\text{Yüzde şişme oranı (\%)} = [(W_t - W_0) / W_0] \times 100 \quad (3.6)$$

Burada; W_0 , yamanın $t=0$ anındaki orijinal kütlesi iken, W_t ise yamanın şişme sonrası t anındaki kütlesini ifade etmektedir (Al Hanbali ve diğerleri, 2019).



BELLEK BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE TIBBİ BİTKİLER

4.1 Tıbbi Bitkiler Hakkında Genel Bilgiler

“Tıbbi bitki” terimi, şifalı bitkilerde kullanılan çeşitli bitki türlerini içermektedir. Bitkisel tıp, bitkilerin tıbbi amaçlar için kullanılması ve bu tür kullanımların incelenmesini ele almaktadır.

Bitki kelimesi Latince “herba” sözcüğünden türemiş olup, günümüzde bitki; odunsu olmayan bir bitkinin yanı sıra meyve, tohum, gövde, ağaç kabuğu, çiçek, yaprak, stigma veya kök gibi bitkinin herhangi bir kısmını ifade etmektedir. Daha öncelerde ise bitki terimi, ağaçlardan ve çalılardan gelenler de dahil olmak üzere, yalnızca odunsu olmayan bitkiler için kullanılmaktaydı. Bu tıbbi ve şifalı bitkilerden aynı zamanda gıda, ilaç veya parfüm olmak üzere bazı ruhsal faaliyetlerde de faydalanılmaktadır.

Bitkiler, tarih öncesi dönemden çok önce tıbbi amaçlar için kullanılmıştır. Avrupa ve Akdeniz kültürlerinin 4000 yıldan uzun süredir şifalı otları ilaç olarak kullandığına dair kanatlar da mevcut olduğu ifade edilebilir.

Geleneksel tıp sistemleri, birçok açıdan yaygın olarak uygulanmaya devam etmektedir. Nüfus artışı, engelleyici tedavi maliyetleri, yetersiz ilaç tedariki, bulaşıcı hastalıklar için halihazırda kullanılan ilaçlara karşı direncin gelişmesi ve çeşitli sentetik ilaçların yan etkileri gibi sebepler, bitkisel kaynakların geniş bir ilaç kaynağı olarak kullanımına daha fazla vurgu yapılmasını sağlamıştır.

Son zamanlarda, küresel çapta insanların %80’inin temel sağlık hizmeti ihtiyaçlarının bazı yönleri için bitkisel ilaçlara güvendiği WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından öngörülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre, yaklaşık 21.000 bitki türünün tıbbi bitki olarak kullanılma potansiyeli mevcut olduğu ifade edilmektedir.

Mevcut verilere göre, dünya nüfusunun dörtte üçünden fazlası, sağlık bakım ihtiyaçları için esas olarak bitkilere ve bitki özlerine güvenmektedir. Tüm bitki türlerinin %30'undan fazlasının tıbbi amaçlar için aynı anda veya başka şekilde kullanıldığı belirtilmektedir. Bu bağlamda, hiçbir yan etkisi olmayan veya çok az olabilen tıbbi bitkilerle tedavi çok güvenli kabul edilmektedir. En önemli gerçek ve avantaj ise bitkisel tedavilerden yararlanmanın her yaş grubundan ve cinsiyetten bağımsız olmasıdır. Yapılan araştırmalar sonucunda da, bitkisel açıdan formüle edilen ilaçların çoğunun yan etkiye veya vücutta istenmeyen reaksiyonlara sebebiyet vermediği ortaya çıkarılmıştır. Bu durum, bitkisel tedavi yöntemlerinin dünya çapında yaygınlığının artmasında önemli bir etkidir. Bu tür tıbbi ve şifalı bitkiler, başka yollarla iyileştirilmesi zor olarak görülen birçok dahili hastalığın tedavisi amacıyla gerçekçi çözüm yolları sunmaktadır.

Tıbbi bitkiler, sentetik ilaçların geliştirilmesinde kullanılabilen zengin içerik kaynakları olarak kabul edilmektedir. Bunun bir parçası olarak, bu bitkiler tüm dünyadaki insan kültürlerinin gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca bazı bitkiler önemli bir besin kaynağı iken, aynı zamanda kullanılan etken maddeler için önemli bir kaynak olarak kabul edilmektedir. Günümüzde tıbbi bitkiler, çeşitli hastalıkların tedavisinde ilaç üretimi amacıyla verimli ölçüde yararlanılan ve değerlendirilen mühim kaynaklar olarak görülmektedir (Khan, 2016).

4.2 Bellek Bozukluklarında Tıbbi Bitkiler

Tıbbi bitkiler hakkında çok sayıda bilimsel araştırma yapıldığını belirterek, Alzheimer hastalığının tedavisinde yararlanılabilecek anti-enflamatuar ve antioksidan aktivitelere sahip bitkilerin bulunduğunu söylemek mümkün olmaktadır. Alzheimer hastalarında asetilkolin eksikliğinin olduğunu vurgulayarak, anti-enflamatuar bitkiler aracılığıyla bellek bozukluğu hastalığındaki bu beyin dokusu iltihaplanmasının azaltılabileceği belirtilebilir. Ginseng, zerdeçal, meyan kökü ve beyaz söğüt kabuğu gibi bitkiler bu duruma örnek olarak verilebilir. Asetilkolin ise bilişsel işlev ve muhakeme yeteneğinde kilit rol oynayan bir nörotransmitter olup, ilerleyen bir demans türü olan hafif-orta derecede Alzheimer hastalığı olan bireylerin beyinlerde anormal derecede düşük asetilkolin konsantrasyonlarının mevcut olduğu bilinmektedir. Bu durum, beyindeki kolinerjik sistemi güçlendiren herhangi bir bileşiğin, Alzheimer hastalığı ve benzer bellek

bozuklukları hastalıklarının tedavisi amacıyla yararlı olabileceği anlamını taşımaktadır. Asetilkolinesterazı (AChE) inhibe eden bitkilerin ise, Alzheimer hastalığını tedavisi için tıbbi bitkiler olarak da bildirilen doğal COX-2 inhibitörlerini ihtiva ettiği belirtilmektedir. Bu bağlamda, Alzheimer hastalığının sebebiyet verdiği beyin hücresi dejenerasyonunu yavaşlatan, beynin işlev görme yeteneğini geliştiren ve istikrarlı bir şekilde kullanıldığında stabilite sağlayan çeşitli tıbbi bitki türlerinin mevcut olduğunu ifade etmek mümkündür (A. K. Singhal, Bangar ve Naithani, 2012).

4.2.1 Ginkgo Biloba (*Ginkgo biloba* L.)

Ginkgo biloba bitkisinin (Şekil 4.1), Alzheimer hastalığı ve rahatsızlıkla ilgili semptomlar ile ilişkili en iyi bilinen tıbbi bitkilerden olduğunu söylemek mümkündür. Yapılan kontrollü klinik çalışmalarda da ginkgo biloba ekstraktlarının Donepezil ya da Tacrin gibi reçeteli ilaçlarla benzer biçimde ve minimal düzeyde istenmeyen yan etkilerle birlikte bellek bozukluğu hastalığının tedavisinde faydalı terapötik etkiler gösterdiği ortaya çıkarılmıştır. Kan dolaşımını sistematik olarak geliştirme faydasıyla birlikte Ginkgo biloba, kan basıncını düşürmeye ve trombosit agregasyonunu engelleyebilmede de etkili sonuçlar sergilemektedir. Bilimsel çalışmalarda, bu şifalı tıbbi bitki türünün, Alzheimer hastalığının erken dönemlerinde kullanılmasıyla birlikte kognitif gelişim ve güçlendirme konusunda verimli olduğu gözler önüne serilmiştir (A. K. Singhal ve diğerleri, 2012).



Şekil 4.1 Ginkgo biloba L. bitkisi (Iriti, Vitalini, Fico ve Faoro, 2010)

4.2.2 Adaçayı (*Salvia officinalis* L.)

Alzheimer hastalığı tedavisi maksadıyla faydalanılan adaçayı bitkisinin (Şekil 4.2), bellek bozukluğu hastalığıyla mücadelede beyne yardımcı olduğu bildirilmiştir. Antioksidan maddeler olarak rosmarinik ve karnozik asit ihtiva eden bu tıbbi bitki türü, bu bileşiklerle birlikte beyni oksidatif hasardan muhafaza ettiği düşünülmektedir (Duke, 2007).



Şekil 4.2 *Salvia officinalis* L. bitkisi (Al-Aghawani ve Naser, 2019)

4.2.3 Zerdeçal (*Curcuma longa* L.)

Kurkumin kaynağı olarak kullanılan zerdeçal bitkisinin (Şekil 4.3), bilimsel araştırmalar ile birlikte kurkuminin anti-enflamatuar ve antioksidan aktivitelere sahip olması aracılığıyla Alzheimer hastalığı ile mücadeleye yardımcı olduğu kanıtlanmıştır. Bu tıbbi bitki türünün düzenli olarak tüketilmesi zihnin dengede tutulmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (A. K. Singhal ve diğerleri, 2012).



Şekil 4.3 *Curcuma longa* L. bitkisi (Mirzaee, Kooshk, Rezaei-Tavirani ve Khodarahmi, 2014)

4.2.4 Mayıs (Tıbbi) Papatyası (*Matricaria recutita*)

Mayıs papatyasının (Şekil 4.4); beyni uyarma, yorgunluğu giderme, sinirleri yatıştırma, bağışıklık sistemini güçlendirme ve uykusuzluğa karşı etkili olduğu belirtilmektedir. Bu etkilerle birlikte bellek bozukluğu rahatsızlıklarının yatışmasında yardımcı olmakla birlikte, Maryland Üniversitesi Tıp Merkezi'ne göre de kaygı ve endişeyi hafiflettiği de bildirilmiştir (Ahn, Kim, Jung ve Ha, 2010).



Şekil 4.4 Matricaria recutita bitkisi (Kaye, 2011)

4.2.5 Limon (Limon melisa) Otu (*Melissa officinalis* L.)

Tarihsel olarak, limon otunun (Şekil 4.5) hafızayı güçlendirdiği düşünülmekte olup, Alzheimer hastalığından muzdarip bireylerde ise ruh halini iyileştirmenin yanı sıra kognitif gerilemeyi de geçici olarak iyileştirebildiği bildirilmiştir. Alzheimer rahatsızlığında bu tıbbi bitki türünün kullanımını ele alan bir araştırmada, limon melisa otunun asetilkolinesterazı ve antioksidan aktivitesini inhibe etmesi aracılığıyla Alzheimer gibi bellek bozukluğu hastalığının önlenmesi ve tedavisi maksadıyla yararlı olabilecek birtakım şifalı ve tıbbi bitki türlerinden biri olduğu sonucu ortaya çıkarılmıştır (Ahn ve diğerleri, 2010).



Şekil 4.5 Melissa officinalis L. bitkisi (Abdel-Naime, Fahim, Fouad ve Kamel, 2016)

4.2.6 Adi Kardelen (*Galanthus nivalis* L.)

Ana kimyasal bileşeni bir izokinolin alkaloid olan Galantamin olan kardelen bitkisinin (Şekil 4.6), antikolinesteraz ilaçları olarak da isimlendirilen asetilkolinesteraz inhibitörleri sınıfına dahil edilmektedir. Galantaminin, AChE enziminin uzun vadede etki ettiği ve spesifik inhibitörü olduğu, buna bağlı olarak da Alzheimer hastalığının tedavisinde ek bir değere sahip olabilecek verimli sonuçlar elde edilebileceği bulunmuştur (A. K. Singhal ve diğerleri, 2012).



Şekil 4.6 *Galanthus nivalis* L. bitkisi (Menzel, Estrella ve Schleip, 2008)

4.2.7 Guggul (*Commiphora whightii*)

Guggulipidin ana bileşenini ihtiva eden Guggulu tıbbi bitki türünün (Şekil 4.7), skopolamin kaynaklı bellek rahatsızlıklarının iyileştirilmesi amacıyla potansiyel bir kognitif güçlendirici etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Öğrenme ve hafıza bozulmalarında tesirli olan bu tıbbi ve şifalı bitki türü, demans hastalığının tedavisi ve hafıza fonksiyonları üzerinde maksimum seviyede etki gösterdiği belirtilmektedir (Rubio ve diğerleri, 2011; A. K. Singhal ve diğerleri, 2012).



Şekil 4.7 *Commiphora whightii* bitkisi (Ahmad, Bhardwaj ve Kumar, 2015)

4.2.8 Morsalkım (*Withania somnifera*)

Morsalkım bitki türünün (Şekil 4.8) aktif glikoitanolidlerinin; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon peroksidaz aktivitelerini artırarak gerçekleştirilen önemli bir antioksidan işleve sahip olduğu bilinmektedir. Hücreleri canlandırıcı ve enerjiyi artırıcı etkiler gösteren bu tıbbi bitki türünün, kolinesteraz inhibisyonunun değerlendirilmesi maksadıyla yapılan araştırma neticesinde içeriğindeki ekstrakt maddenin konsantrasyonuna da bağlı olarak asetilkolinesteraz enzimini ciddi seviyede bastırdığı ispatlanmıştır (Sandhu ve diğerleri, 2010).



Şekil 4.8 Withania somnifera bitkisi (Sengupta ve diğerleri, 2018)

4.2.9 ısırgan Otu (*Urtica dioica* L.)

Alerji belirtilerini, bilhassa sık karşılaşılan alerjik rahatsızlık olan saman nezlesinin tedavisi maksadıyla yüzyıllardır faydalanılmakta olan bu tıbbi bitki türünün (Şekil 4.9), inflamasyonu düşüren biyolojik olarak aktif bileşenler içerdiği bildirilmiştir. Kısa süreli hafıza da yararlı olabilen ısırgan otu, vücuttaki östrojen hormonu düzeylerini yükselttiği belirtilen mineral bor ihtiva ettiği ve bazı Alzheimer rahatsızlığı bulunan bireylerde ruh halini güçlendirdiği gözler önüne serilmiştir (A. K. Singhal ve diğerleri, 2012).



Şekil 4.9 *Urtica dioica* L. bitkisi (Asgarpanah, J. Mohajerani, 2012)

4.2.10 Ginseng (*Panax Ginseng*)

Bu tıbbi bitki çeşidi (Şekil 4.10), skopolamin kaynaklı öğrenme bozukluğu için hafıza geliştirici etki sağladığı bilinen protopantriol, protopanaxadiol ve oleanolik asit saponinleri ihtiva ettiği bilinmektedir. Çok eskiye dayanan tıbbi kullanım geçmişine sahip olan Ginseng ekstraktının, hem fiziksel hem de zihinsel sağlığın geliştirilmesi ve stabilitesi açısından birçok kullanım imkanı bulunmaktadır. Ayrıca, yapılan bilimsel incelemelerle birlikte, ginseng bitkisinin bilişsel fonksiyonları geliştirebildiği ve beyin kolinerjik işlevinin artırılmasını sağladığı bildirilmiştir. Bu bağlamda, bu etkiler aracılığıyla beyindeki hasarlı nöronal ağları onararak Alzheimer demansında yararlı ve verimli olabileceği ileri sürülmüştür (Ahn ve diğerleri, 2010; A. K. Singhal ve diğerleri, 2012).

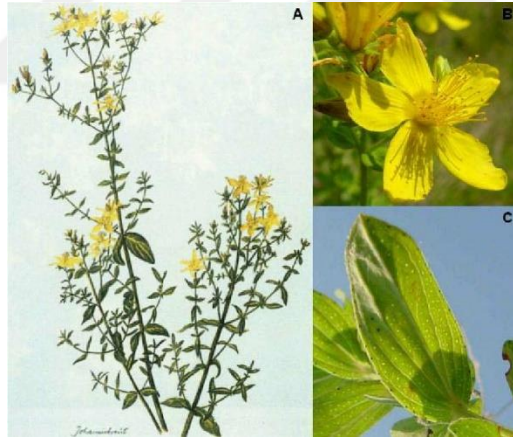


Şekil 4.10 *Panax Ginseng* bitkisi (Kwon ve diğerleri, 2014)

4.2.11 Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum*)

Oksidatif stresin, Alzheimer ve Parkinson gibi bozuklukları hastalıklarında nörodejeneratif bozulmanın gelişmesinde mühim rol oynayabildiği bilinmektedir. Bu bakımdan, günümüzde tıbbi bitkilerde mevcut olan ve oksidatif hasarı

engellemeye yardımcı olabilecek fenoller gibi doğal oksidanlara çoğalan bir ilgi oluşmuştur. Son yıllarda ise, sarı kantaron bitkisi (Şekil 4.11) ve türevi kaynaklı ürünlerin tüketiminde ciddi seviyede bir artış gözlenmekte olup, küresel çapta en çok yararlanılan şifalı bitki türlerinden biri olduğu ifade edilebilir. Bu açıdan, sarı kantaron bitkisi kaynaklı ticari olarak temin edilebilecek birçok çeşitte ürün bulunabilmektedir. Bu tıbbi bitki türü; egzema, cilt yaraları, yanıklar, sindirim sistemi rahatsızlıkları ve psikolojik hastalıklar dahil olmak üzere türlü türlü tıbbi uygulamalarda terapötik olarak faydalanılmaktadır. Günümüzde hafif ve orta dereceli depresyon tedavisindeki etkileri ön plana çıkarken, güncel araştırmalarda bu tıbbi bitki türünün Alzheimer hastalığı gibi bellek bozukluğu rahatsızlıklarıyla ilişkili olan oksidatif stresin tedavisinde faydalı olabileceğinden H_2O_2 'nin sebebiyet verdiği etkilere karşı koruyucu nitelikler sağladığı ileri sürülmektedir (Khayra, Djebli, Ozkan ve Mat, 2016). Bu bağlamda, öğrenme ve hafıza ile ilişkili olarak stresin olumsuz ve istenmeyen etkilerini inhibe etmek maksadıyla kantaron bitkisi ve türevlerinden faydalanılması oldukça önemli bir husus haline gelmektedir (Trofimiuk, Walesiuk ve Braszko, 2005).



Şekil 4.11 *Hypericum Perforatum* bitkisi (Wirz, 2005)

5.1 Malzemeler

Cilt yamasının sentez süreci boyunca kullanılan sarf malzemeler aşağıda listelendiği gibidir:

- *Polivinil Alkol (PVA)*: Transdermal formülasyonun oluşumunda polimer matriksinin hangi madde veya maddelerde olduğu oldukça önemlidir. Bu bağlamda, çalışmalarda PVA matriksli üretim yapılmasının birkaç sebebi bulunmaktadır. Bunlar; iyi ölçüde mekanik ve termal niteliklere sahip olma, etkin film oluşturabilme özelliği, çevresel olarak zararlı ve toksik olmama, biyouyumlu ve biyoçözünebilir olma gibi avantajlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışma kapsamında, %99+ saflıkta Sigma-Aldrich markalı polivinil alkol kullanılmıştır.
- *Distile su*: Sentez süresince polimer maddenin çözücüsü olarak saf su tercih edilmiştir.
- *Gliserin*: Cilt yamasının formülasyonunda plastikleştirici yardımcı madde olarak kullanılan gliserin, %99,5 saflıkta olup Tekkim markasından temin edilmiştir.
- *Sarı kantaron (Hypericum Perforatum) bitkisi*: Transdermal formülasyonun ilaç etken maddesini oluşturacak olan sarı kantaron bitkisi Ege bölgesinden temin edilmiş olup güneşte kurutulmuştur.
- *Etil alkol*: Formülasyonda etken madde olarak değerlendirilen bitkinin ekstraktının elde edilmesinde çözücü madde olarak kullanılmıştır. Çalışmada Merck markalı mutlak etanolden yararlanılmıştır.
- *Fosfat tampon çözeltisi (PBS)*: Karakterizasyon testlerinde kullanılmak amacıyla Nacalai Tesque marka pH 7.4 (1X) fosfat tampon çözeltisinden faydalanılmıştır.

5.2 Cihazlar

Cilt yamasının geliştirilmesinde faydalanılan gerekli cihazlar sırasıyla;

- *Saf su cihazı:* Polimer maddesinin çözücü bileşeni olarak tercih edilen distile su, GFL Teknoloji markalı cihazdan temin edilmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1 Saf su cihazı

- *Analitik terazi:* Üretim süresi boyunca kullanılacak ham maddelerin miktarlarını tayin etmek amacıyla Ohaus marka hassas terazisi kullanılmıştır (Şekil 5.2).



Şekil 5.2 Analitik terazi

- *Öğütme cihazı:* Ekstraksiyon işleminde kullanılmak üzere sarı kantaron bitkisinin öğütülmesi amacıyla GRT-10BL öğütme cihazından yararlanılmıştır (Şekil 5.3).



Şekil 5.3 Öğütme cihazı

- *Manyetik karıştırıcı:* Transdermal cilt yaması formülasyonunun polimer çözeltisini hazırlamak ve sentez sürecinde gerekli aşamalarda değerlendirmek amacıyla Four E's Scientific marka ısıtıcılı manyetik karıştırıcısı ve WiseStir marka manyetik karıştırıcı kullanılmıştır (Şekil 5.4).



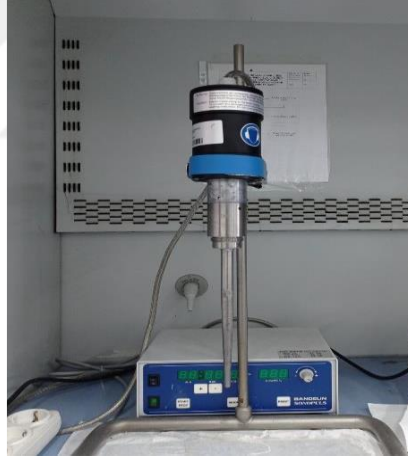
Şekil 5.4 Çalışmada kullanılan manyetik karıştırıcılar

- *Kurutma Fırını (Etüv):* Üretim aşaması sonrası elde edilen transdermal formülasyonun kurutulması amacıyla Nüve marka cihazdan faydalanılmıştır (Şekil 5.5).



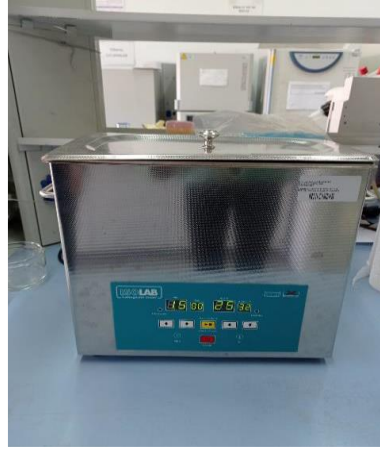
Şekil 5.5 Kurutma fırını

- *Ultrasonik homojenizatör:* Numuneleri homojen hale getirmek, hücreleri parçalamak, ultrasonik dalgalarla partiküllerin boyutunu azaltmak gibi amaçlarla kullanılabilen ultrasonik homojenizatör, saf polimer çözeltisi ve bitki ekstresinin ilgili muamelesi için değerlendirilmiştir. Çalışmada, Bandelin marka bir homojenizatörden yararlanılmıştır (Şekil 5.6).



Şekil 5.6 Ultrasonik homojenizatör

- *Ultrasonik banyo:* Genellikle laboratuvar ekipmanları ve bileşenlerinin temizliği amacıyla kullanılabilen ultrasonik banyo, aynı zamanda numunelerin kabarcıklarını gidermek ve pürüzsüzlük sağlamak için de değerlendirilmektedir. Çalışma kapsamında, Isolab marka model bir ultrasonik banyodan faydalanılmıştır (Şekil 5.7).



Şekil 5.7 Ultrasonik banyo

- *Soxhlet ekstraksiyon cihazı:* Malzemelerin katı-sıvı ekstraksiyon işleminin sağlandığı bu cihazda, teknik olarak solvent reflaks ve sifon prensibinden yararlanılmaktadır. Böylece, saf çözücü madde ile yüksek verim sağlayan katı bir bileşen ekstrakte edilebilmektedir. Çalışma kapsamında, sarı kantaron bitkisinin ekstraksiyon işlemini gerçekleştirmek üzere Velp Scientifica marka Soxhlet ekstraksiyon cihazı kullanılmıştır (Şekil 5.8).



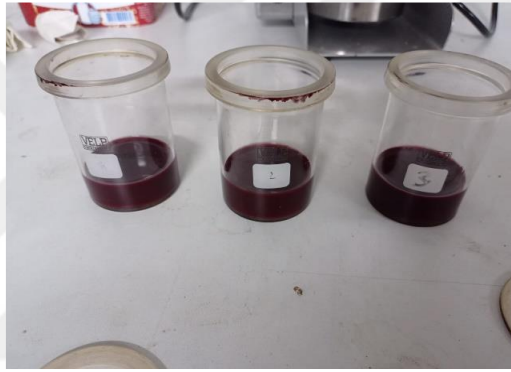
Şekil 5.8 Soxhlet ekstraksiyon cihazı

5.3 Yöntem

5.3.1 Bitki ekstresinin hazırlanması

Kurutulmuş ve granül hale getirilmiş 3 gram sarı kantaron bitkisi üç ayrı parça halinde tartılmıştır. Ardından, filtre kağıdına sarılarak Soxhlet ekstraksiyon cihazının kartuşlarına yerleştirilmiştir. Her üç kartuş için de 80 mL etil alkol cihazın üç ayrı beherine ayrı ayrı dökülerek cihaza yerleştirilmiştir. Kartuşlar etanol dolu

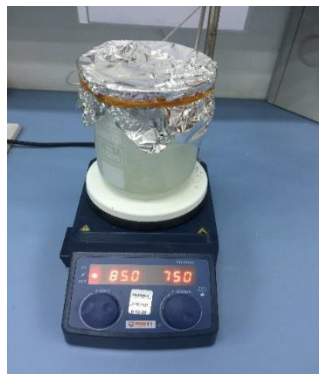
beherlere yerleştirilmiş ve gerekli ayarlar yapıldıktan sonra Soxhlet ekstraksiyon cihazı çalıştırılarak ekstraksiyon prosesi başlatılmıştır. Bu işlem, toplamda 140 dakika sürmüştür. Kartuşların çözücüyle temasını sağlayan daldırma olarak adlandırılabilen ilk kısmında, sarı kantaron bitkisinin çözücüye daldırılarak ekstraksiyon için kütle transferi sağlanmış ve çözünme başlamıştır. Bu süreç 60 dakika sürmüştür. İkinci kısım yıkama olarak adlandırılabilir ve bu kısımda kartuşlar yükseltilerek geri akışta yıkanmıştır. Bu bölüm de ilk kısım gibi 60 dakika sürmüştür. Son 10 dakika ise geri kazanım kısmı olarak belirtilebilir. Bu kısımda çözücü olarak kullanılan etil alkolün geri kazanılması sağlanmış ve geri kazanılan çözücü bir beher içinde toplanmıştır. Proses sonucunda elde edilen Hypericum Perforatum ekstraktları Şekil 5.9’da gösterilmiştir.



Şekil 5.9 Hypericum perforatum ekstreleri

5.3.2 Saf PVA Çözeltilisinin Hazırlanması

Isıticılı manyetik karıştırıcı vasıtasıyla ağırlıkça %5 olarak hazırlanan saf PVA çözeltisi, 85 °C sıcaklıkta ve 750 rpm karıştırma hızında karıştırılarak distile suda çözülmüş ve soğumaya bırakılmıştır. Karışım sırasında ısıdan dolayı oluşabilecek çözücü kaybı engellenmiştir (Şekil 5.10).



Şekil 5.10 Saf PVA çözeltisinin hazırlanması

5.3.3 Saf PVA İçeren Cilt Yamasının Hazırlanması ve Formülasyonda Gliserin Yüzdesi Taraması

Elde edilen saf PVA çözeltisinin ardından, ilk olarak formülasyonda plastikleştirici madde olarak görev yapacak olan gliserin yardımcı maddesinin yüzde taraması gerçekleştirilmiştir. Formülasyondaki gliserin yüzdesi taraması prosedürü aşağıda belirtildiği gibidir:

- Ultrasonik homojenizatörde işlem görmüş saf PVA çözeltisinden gerekli miktarda alınıp belirli oranda plastikleştirici madde (Gliserin) eklenerek homojenizasyon sağlanmış (10 dakika / 500 rpm) ve ultrasonik banyoda 10 dakika süreyle işleme tabi tutulmuştur.
- Hazırlanan 5 mL formülasyon çözeltisi, cam petri kabına dökülmüştür.
- Etüvde 25 °C’de 2 gün süreyle kurumaya bırakılmıştır.

İlgili prosedürün çizelgeye dökülmüş hali Tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1 Katkısız transdermal formülasyonda gliserin yüzdesi taraması için deneysel prosedür

KOD	Saf PVA çözeltisi (mL)	Gliserin (mL)	Gliserin Yüzdesi (%)	Toplam Formülasyon Çözeltisi (mL)
TF-0	5	0	0	5
TF-1	4,925	0,075	1,5	5
TF-2	4,775	0,225	4,5	5
TF-3	4,625	0,375	7,5	5

5.3.4 Bitki Ekstresi Katkılı Cilt Yamasının Hazırlanması ve Homojenizasyon Açısından Değerlendirilmesi

Formülasyonda gliserin yüzdesi taraması sonrası, sarı kantaron ekstreli PVA transdermal filmlerin üretiminde homojenizasyon açısından değerlendirme yapılabilmesi için farklı yöntemler uygulanan dört farklı numune göz önüne alınmış ve ilgili prosedür aşağıda belirtilmiştir:

- Daha önce hazırlanmış olan saf PVA çözeltisinden gerekli miktarda alınıp uygun miktarda plastikleştirici madde (Gliserin) eklenerek 10 dakika

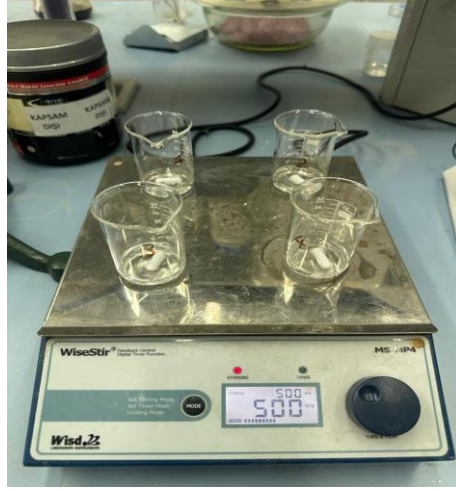
süreyle 500 rpm karıştırma hızında homojenizasyon sağlanmıştır (Şekil 5.11).

- Ardından, çözeltiye belirli oranda (0,5 mL) ultrasonik karıştırıcıda 10 dk süreyle işlem görmüş bitki ekstresi ilave edilerek karıştırılmıştır (30 dk / 750 rpm). Bu sırada ilgili homojenizasyon yöntemi uygulanmış ve ultrasonik banyoda 10 dakika süreyle işleme tabi tutulmuştur.
- Hazırlanan numuneler petri kaplarına alınarak, etüvde kurumaya bırakılmıştır.

İlgili prosedürün çizelgeye dökülmüş hali Tablo 5.2’de belirtildiği gibidir.

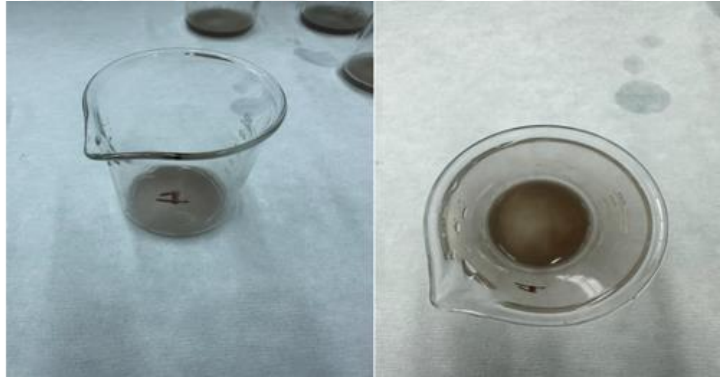
Tablo 5.2 Sarı kantaron ekstreli PVA filmlerin homojenizasyon açısından değerlendirilmesi için deneysel prosedür

KOD	Saf PVA çözeltisi (mL)	Gliserin (mL / %)	Sarı Kantaron Ekstresi (mL / %)	Uygulanan İşlem
T-DTFE-1	4,275	0,225 / 4,5	0,5 / 10	Sarı Kantaronu şırınga filtresinden geçirip ilave etme
T-DTFE-2	4,275	0,225 / 4,5	0,5 / 10	Karışım çözeltisine ısıtma işlemi uygulama ve çözücü kaybını engelleme
T-DTFE-3	4,275	0,225 / 4,5	0,5 / 10	Ultrasonik karıştırıcıdan alınan kantaron ekstresini doğrudan ilave etme
T-DTFE-4	4,275	0,225 / 4,5	0,5 / 10	Ultrasonik karıştırıcıda hiçbir işlem görmemiş ekstreyi doğrudan ilave etme ve ısı uygulama



Şekil 5.11 Polimer çözeltisi ve yardımcı madde (gliserin) karışım işlemi

Uygulanan homojenizasyon işlemleri sonrası numunelere ait görseller Şekil 5.12, 5.13, 5.14 ve 5.15'te verilmiştir.



Şekil 5.12 T-DTFE-1 kodlu numuneye uygulanan homojenizasyon işlemi sonrası görüntüler



Şekil 5.13 T-DTFE-2 kodlu numuneye uygulanan homojenizasyon işlemi sonrası görüntüler



Şekil 5.14 T-DTFE-3 kodlu numuneye uygulanan homojenizasyon işlemi sonrası görüntüler



Şekil 5.15 T-DTFE-4 kodlu numuneye uygulanan homojenizasyon işlemi sonrası görüntüler

5.3.5 Bitki Ekstreli Filmlerin Sentez Aşamasında Karışım Süresi Taraması

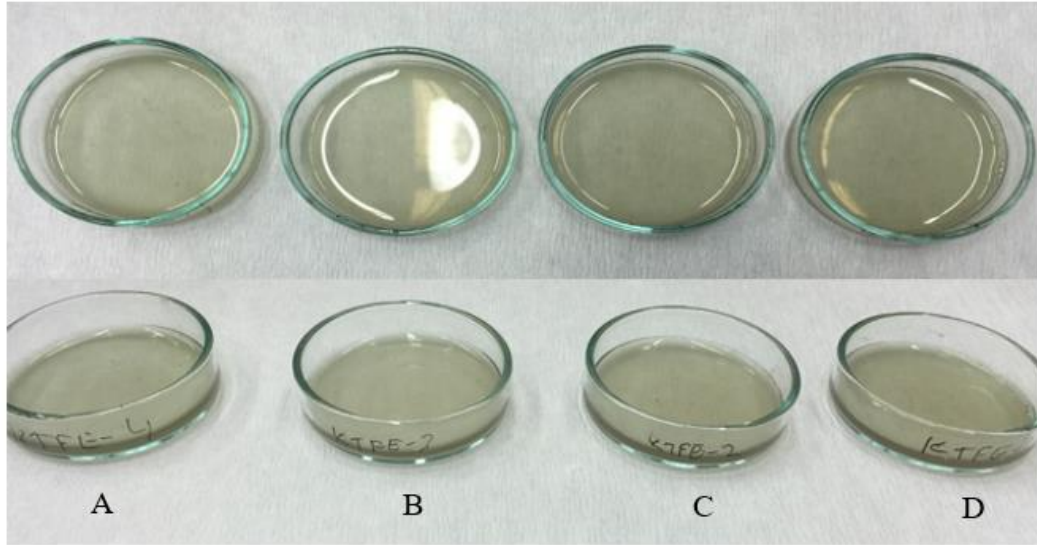
Bitki ekstresi katkılı transdermal cilt yamalarının uygun homojenizasyon yöntemi seçildikten sonra, dört farklı zaman diliminde homojenizasyon işlemi sırasında karışım süresi taraması gerçekleştirilmiş ve ilgili prosedür aşağıda belirtilmiştir:

- Ultrasonik karıştırıcıda işlem görmüş saf PVA çözeltisinden gerekli miktarda alınıp uygun miktarda plastikleştirici madde (Gliserin) eklenerek homojenizasyon sağlanmıştır (10 dakika / 500 rpm).
- Ardından, çözeltiye belirli oranda (0,5 mL) ultrasonik karıştırıcıda işleme tabi tutulmuş bitki ekstresi ilave edilerek karıştırılır (750 rpm). Bu sırada ilgili sabitlenen homojenizasyon yöntemi (karışım çözeltisine ısıtma işlemi uygulama ve çözücü kaybının engellendiği) uygulanmış ve ultrasonik banyoda 10 dakika süreyle işleme tabi tutulmuştur.
- Hazırlanan numuneler petri kaplarına alınarak, etüvde kurumaya bırakılmıştır (Şekil 5.16).

İlgili prosedürün çizelgeye dökülmüş hali Tablo 5.3'te belirtildiği gibidir.

Tablo 5.3 Katkılı cilt yamalarının homojenizasyon işlemi sırasında karışım süresi açısından değerlendirilmesi için deneysel prosedür

KOD	Saf PVA çözeltisi (mL)	Gliserin (mL / %)	Sarı Kantaron Ekstresi (mL / %)	Toplam Formülasyon Çözeltisi (mL)	Karışım Süresi (dk)
KTFE-1	4,275	0,225 / 4,5	0,5 / 10	5	15
KTFE-2	4,275	0,225 / 4,5	0,5 / 10	5	30
KTFE-3	4,275	0,225 / 4,5	0,5 / 10	5	60
KTFE-4	4,275	0,225 / 4,5	0,5 / 10	5	90



Şekil 5.16 Karışım süresi taraması sonrası kurumaya bırakılmadan önce numunelerin (A: KTFE-4, B: KTFE-3, C: KTFE-2, D: KTFE-1) petri kabındaki görüntüleri

5.3.6 Transdermal Filmlerin Formülasyondaki Bitki Ekstresi Oranı

Açısından Değerlendirilmesi

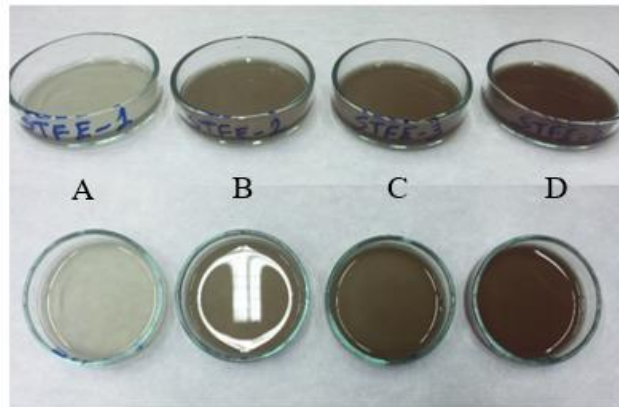
Transdermal filmlerin homojenizasyon işlemi sırasında karışım süresi taraması sonrası, formülasyondaki sarı kantaron ekstrakt oranı taraması gerçekleştirilmiş ve ilgili prosedür aşağıda belirtilmiştir:

- Ultrasonik karıştırıcıda işlem görmüş PVA çözeltisinden gerekli miktarda alınıp uygun miktarda plastikleştirici madde (Gliserin) eklenerek homojenizasyon sağlanmıştır (10 dakika / 500 rpm).
- Ardından, çözeltiliye farklı yüzde oranlarında ultrasonik karıştırıcıda işlem görmüş bitki ekstresi ilave edilerek karıştırılmıştır (30 dakika / 750 rpm). Bu sırada ilgili homojenizasyon metodu uygulanmış ve ultrasonik banyoda 10 dakika süreyle işleme tabi tutulmuştur.
- Hazırlanan numuneler petri kaplarına alınarak, etüvde kurumaya bırakılmıştır (Şekil 5.17).

İlgili prosedürün çizelgeye dökülmüş hali Tablo 5.4'te belirtildiği gibidir.

Tablo 5.4 Cilt yamalarının formülasyondaki bitki ekstresi oranı açısından değerlendirilmesi için deneysel prosedür

KOD	Saf PVA çözeltisi (mL)	Gliserin (mL / %)	Sarı Kantaron Ekstresi (mL / %)	Toplam Formülasyon Çözeltisi (mL)
STFE-1	4,275	0,225 / 4,5	0,5 / 10	5
STFE-2	3,775	0,225 / 4,5	1 / 20	5
STFE-3	3,275	0,225 / 4,5	1,5 / 30	5
STFE-4	2,775	0,225 / 4,5	2 / 40	5



Şekil 5.17 Formülasyonda bitki ekstresi taraması sonrası numunelerin (A: STFE-1, B: STFE-2, C: STFE-3, D: STFE-4) kurutulmadan önceki görüntüleri

5.4 Geliştirilen Cilt Yamalarının Karakterizasyon Çalışmaları

5.4.1 Organoleptik Özelliklerinin İncelenmesi

Organoleptik özellikler, üretilen cilt yamalarına ilgili diğer testleri uygulamadan önce formülasyonların görsel incelemelerini temsil etmektedir. Bu özellikler başlıca şeffaflık (netlik), yüzeyin düzgünlüğü (pürüzlülük durumu), renk, homojenlik, yumuşaklık, esneklik (birkaç kez kırılmadan bükülebilme ve birçok kez gerildikten sonra deformasyon olmaması durumu) olarak belirtilebilir. Geliştirilen cilt yamaları ilgili organoleptik özellikler açısından değerlendirilmiştir.

5.4.2 Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometrisi (LC-MS) Analizi

Elde edilen sarı kantaron ekstrelerinin içeriğindeki hiperisin ve hiperforin metabolitlerinin tayini için LC-MS analizine tabi tutulmuştur.

Sarı kantaron ekstresi Şekil 5.18’de belirtilmiş olan Agilent 6530 marka cihaz sistemine verilmiştir.



Şekil 5.18 Agilent 6530 LCMS-QTOF cihazı

Hiperisin ve hiperforin analitleri için kantitatif tayin negatif modda MS/MS çekimi ile yapılmıştır. Hiperisin bileşeni standardı miktarı 10 mg, saflığı %88,9’dur. Hiperforin bileşeni standartı 250 µg, saflığı >%85’tir. 3 µm ACE Sil kolonu kullanılmıştır. Sıcaklık 400 °C’dir. Hareketli A fazı 100mM amonyum formatı pH 3 ve distile su/asetonitril oranı 19:1’dir. B fazı: 100mM amonyum format pH 3 ve distile su/asetonitril oranı 1:19’dur.

5.4.3 Antibakteriyel Test

Sarı kantaron ekstresinin antibakteriyel etkinliği agar kuyu difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Gram negatif bir bakteri olan *Escherichia coli* (*E. coli*) ve gram pozitif bir bakteri olan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bakterileri ile çalışılmıştır. Nutrient katı ve sıvı besiyerleri kullanılmıştır. Kontrol grubu olarak Ampicilin antibiyotik diski kullanılmıştır. Hazırlanan besiyerlere ekim yapıldıktan sonra 37 °C’de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonra alınan numunelerin *E. coli* ve *S. aureus* kültürlerinde oluşan inhibisyon zonları ölçülmüştür. 3 tekrarlı olarak çalışılmıştır. Sonuçların ortalaması alınmıştır.

5.4.4 MTT (3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür) Analizi

Transdermal cilt yaması formülasyonunun etken maddesi olarak yararlanmak istenen ekstraktın sitotoksitesini değerlendirmek amacıyla MTT (3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür) analizi gerçekleştirilmiştir. 3T3-L1 (CL-173) sağlıklı fare deri fibroblast hücreleri kullanılmıştır. Canlı hücrelerin oranı kolorimetrik olarak mikroplan okuyucu spektrofotometre ile kantitatif olarak saptanmıştır. Hücreler 24 saat süresince 37 °C’de %5 CO₂’li etüvde inkübe edildikten sonra, yeni besiyeri ile numunelerin 6 farklı konsantrasyonları hazırlanıp (son konsantrasyon 20 µg/mL-0,5 µg/mL) en az 2 teknik ve 3 biyolojik tekrar uygulanarak 24, 48, 72 saat inkübe edilmiştir. Konsantrasyon gruplarına ait % canlılık oranları kontrol grubu esas alınarak hesaplanmıştır. IC₅₀ değerleri probit analizi ile Graphpad Prism 5 programı kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistik analizleri One way anova-tukey analizi ile yapılmıştır.

5.4.5 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi

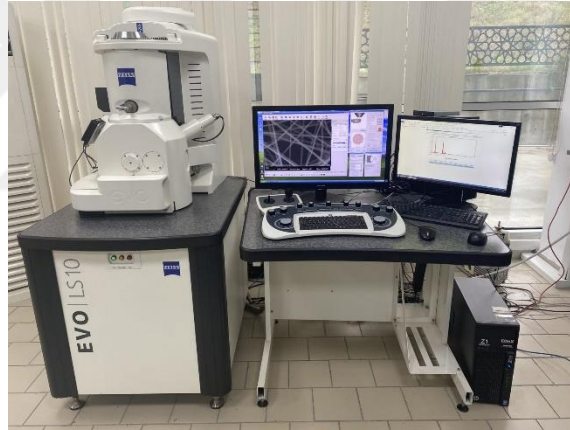
Formülasyonu oluşturan ham maddelerin ve geliştirilen transdermal yamaların yapısı hakkında bilgi edinilmek üzere gerçekleştirilmiştir. Analiz, Şekil 5.19’da görseli verilen Perkin Elmer-Spectrum 100 cihazında 4000-650 cm⁻¹ dalga numarası aralığında ATR tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5.19 FTIR cihazı

5.4.6 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

Sentezlenen transdermal filmler, yüzey özelliklerinin ve gözenek yapısının incelemesi amacıyla SEM analizine tabi tutulmuştur. Analiz Şekil 5.20’de belirtilen Zeiss EVO LS 10 cihazında 10 kV hızlandırma voltajıyla 100 ve 1000X büyütme oranlarında gerçekleştirilmiştir.

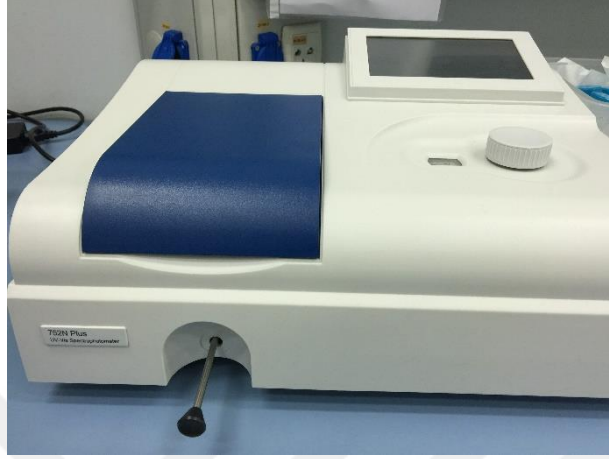


Şekil 5.20 SEM cihazı

5.4.7 Ultraviyole ve Görünür Işık (UV-Vis) Spektroskopisi Analizi

Bitki ekstresinin dalga boyu taraması ve kalibrasyon eğrisinin oluşturulmasıyla birlikte geliştirilen transdermal ürünün ilaç içeriğinin analizi amacıyla UV-Vis analizi uygulanmıştır. Dalga boyu taraması ve kalibrasyon eğrisinin oluşturulması amacıyla 10 $\mu\text{L/mL}$ konsantrasyonunda stok çözelti hazırlamak için gerekli miktarda ekstre alınıp, 50 mL balon joje içerisinde PBS ile tamamlanarak karıştırılmıştır. Ardından, UV-Vis spektrofotometre cihazında dalga boyu taraması yapılarak maksimum absorpsiyon noktası belirlenmiştir. Daha sonra, stok çözeltilerden hazırlanan 2 $\mu\text{L/mL}$, 3 $\mu\text{L/mL}$ ve 4 $\mu\text{L/mL}$ konsantrasyonlarındaki

solüsyonların absorbans değerleri maksimum absorpsiyon noktasında belirlenerek absorbans ve konsantrasyon değerleri arasında bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Analiz, Şekil 5.21’de görseli verilen 752N Plus UV-Vis spektrofotometre cihazında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5.21 UV-Vis spektrofotometre

5.4.7 Basma-Çekme Cihazı Çekme Dayanımı Testi

Geliştirilen ürünün çekme dayanıklılığını (gerilme direnci) tespit etmek amacıyla uygulanmıştır. Analiz, Şekil 5.22’de görseli verilen Instron 5982 Elektromekanik Universal Test Cihazında gerçekleştirilmiştir. Uygulanan analiz ile birlikte cilt yamalarının gerilme direnci ve uzama yüzdeleri tespit edilmiş olup, örnek referans uzunluğu 10 mm, cross-head hızı ise 10 mm/min olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.22 Basma-Çekme cihazı

5.4.8 Fizikokimyasal Testler

Üretilen transdermal cilt yaması formülasyonlarına bir dizi fizikokimyasal test uygulanmıştır.

5.4.8.1 Kalınlık

Geliştirilen transdermal filmlerin üç farklı noktasındaki kalınlığı dijital mikrometre yardımıyla ölçülmüştür ve ardından standart sapma değeriyle birlikte ortalama kalınlık belirlenmiştir (A. V. Patel ve Shah, 2018; Sutheesh, 2017).

5.4.8.2 Ağırlık Üniformluğu

Hazırlanan cilt yamalarının üç farklı bölgesinden çapı 2 cm olan dairesel kesitler alınarak analitik terazide tartılmış ve ardından standart sapma değeriyle birlikte ortalama ağırlık tespit edilmiştir (Monton ve diğerleri, 2022).

5.4.8.3 Nem İçeriği Yüzdesi

Üretilen transdermal yamaların nem içeriğini değerlendirmek amacıyla Radwag marka nem tayin cihazından yararlanılmıştır (Şekil 5.23). Başlangıçta, transdermal filmlerden alınan çapı 2 cm olan dairesel kesitler alüminyum kefedede tartılmıştır. Daha sonra, 40 °C’de kurutulmuş ve sabit ağırlığa gelene kadar tartılmıştır. Cilt yamalarının nem içeriği, numunenin kurutmadan önceki ilk ağırlığı ile kurutulmuş numunenin ağırlığı arasındaki yüzde fark olarak hesaplanmıştır. Ortalama nem içeriği yüzdesi, standart sapma değeriyle birlikte üç tekrar için hesaplanmıştır (Monton ve diğerleri, 2022).



Şekil 5.23 Nem tayin cihazı

5.4.8.4 Nem Alma Yüzdesi

Hazırlanan cilt yaması formülasyonları analitik terazide tartılarak %84 Rhesus faktörünü (RH) sağlamak için doymuş potasyum klorür çözeltisi içeren bir desikatörde 24 saat için tutulmuştur. Ardından, transdermal formülasyonlar yeniden tartılarak nem alma yüzdeleri aşağıda belirtilen eşitlik (5.1) sayesinde belirlenmiştir (A. V. Patel ve Shah, 2018).

$$\text{Nem alma yüzdesi (\%)} = (\text{Son ağırlık} - \text{İlk ağırlık}) / \text{İlk ağırlık} \times 100 \quad (5.1)$$

5.4.8.5 İlaç İçeriği

Transdermal filmin ilaç içeriğini saptamak amacıyla yamanın 2 cm çaplı alınan dairesel kesiti, %50 etanol-PBS çözeltisi içerisinde 24 saat için çözünmeye bırakılmıştır. Ardından, ilaç içeriği UV-Vis spektrofotometrede maksimum absorbansın alındığı dalga boyunda okunarak, üç farklı numunenin ortalaması kaydedilmiştir (Chauhan ve Sharma, 2019).

5.4.8.6 Yüzde Şişme Oranı

Üretilen yamaların üç farklı kısmından 2 cm çaplı kesilen dairesel kesitleri alınarak analitik terazide tartılmıştır. Ardından, numuneler distile su içeren petri kaplarına alınarak 10 dakika arayla olmak üzere toplamda 30 dakika süre için şişme testine tabi tutulmuştur. Yüzdece şişme oranı, transdermal filmlerin şiştikten sonraki ağırlığı ile filmlerin suya batırılmadan önceki ilk ağırlığı arasındaki farkın başlangıç ağırlığına bölünmesi ve 100 ile çarpılması olarak hesaplanmıştır. Üç farklı numune için ortalama şişme oranı tespit edilmiştir (Monton ve diğerleri, 2022).

5.4.8.7 Yüzey pH'nın Belirlenmesi

Geliştirilen transdermal filmlerden 2 cm çaplı dairesel kesitler alınarak PBS içeren behere daldırılmış kararlı hale ulaşana kadar beklenmiştir. Ardından, transdermal yamalar alınarak yüzey pH'ı Şekil 5.24'te görseli verilen Hanna Instruments marka dijital pH ölçer yardımıyla ölçülmüştür. Tüm testler üç kez tekrarlanarak standart sapma değeriyle birlikte ortalaması hesaplanmıştır (Malaiya ve diğerleri, 2018).



Şekil 5.24 Dijital pH ölçer

BULGULAR VE TARTIŞMA

6.1 Saf PVA İçeren Cilt Yamalarının Organoleptik Özelliklerinin İncelenmesi

Formülasyonda yüzdece gliserin taraması sonrası üretilen numunelerin organoleptik karakteristiklerinin incelenmesine ait sonuç Tablo 6.1’de verilmiştir.

Tablo 6.1 Kantaron bitki ekstresi ilave edilmeden önce üretilen katkısız numunelerin gliserin yüzdesi taramasına bağlı olarak organoleptik açıdan incelenmesi

KOD	Şeffaflık (Netlik)	Pürüzlülük	Renk	Homojenlik	Yumuşaklık	Esneklik
TF-0	Uygun	Yok	Uygun	Uygun	Uygun Değildir (Kırılgan bir yapı gözlenmiştir.)	Uygun Değildir (Esnek değil)
TF-1	Uygun	Yok	Uygun	Uygun	Yeterli	Yeterince esnek değil
TF-2	Uygun	Yok	Uygun	Uygun	Oldukça yeterli	Yeterli düzeyde esnek
TF-3	Uygun	Yok	Uygun	Uygun	TF-2’ye göre daha yumuşak (tam olarak uygun değil)	TF-2’ye göre daha esnek (tam olarak uygun değil)

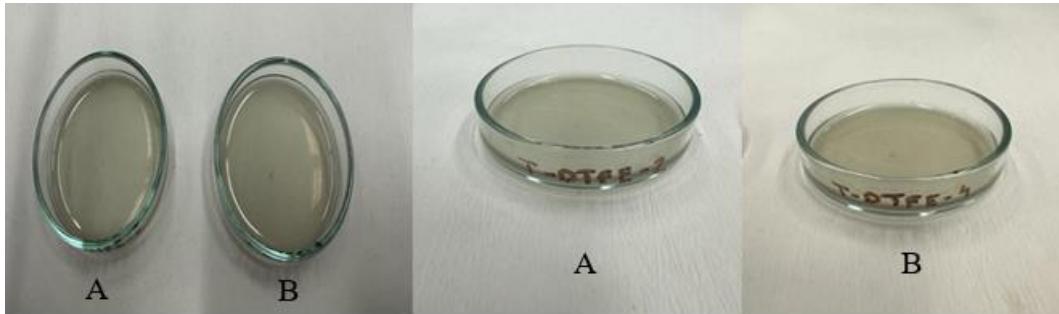
Üretilen numunelerin organoleptik özellikleri incelendiğinde, tüm örneklerde nispeten yüksek sıcaklıklarda ve kuruma hızına bağlı olarak meydana gelebilen film yüzeyinde kusur (defect) oluşumu veya film yapısı yüzeyinde dalgalanma oluşumu görülmemiştir. TF-0 kodlu numunede ise formülasyonunda plastikleştirici olarak kullanılabilen gliserin yardımcı maddesini içermediğinden dolayı kırılgan bir yapı gözlenmiştir. Diğer üç örnek ele alındığında ise, özellikle yumuşaklık ve esneklik açısından formülasyondaki gliserin yüzdesi değerlendirildiğinde TF-2 kodlu numune optimum düzeyde seçilmiştir (Şekil 6.1)



Şekil 6.1 TF-2 kodlu optimum numune

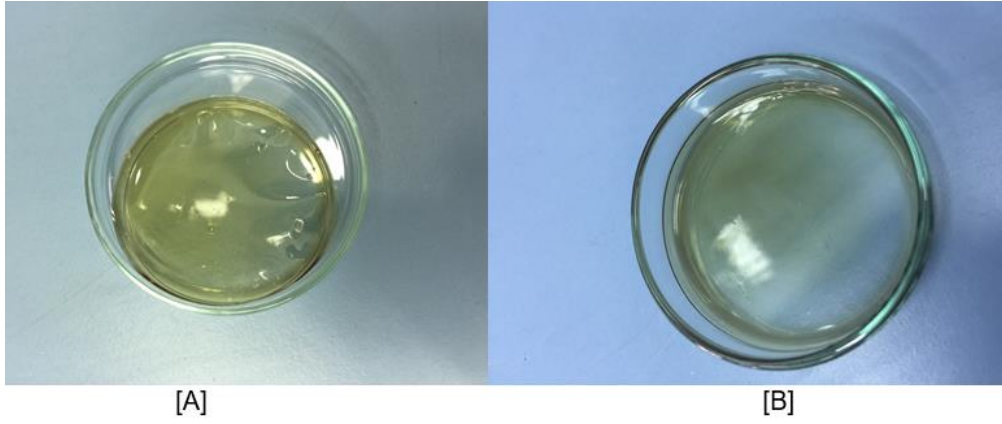
6.2 Bitki Ekstresi İçeren Formülasyonların Sentez Aşamasında Homojenizasyon Açısından Değerlendirilmesi

Farklı türde test edilen homojenizasyon işlemleri sonrasında; T-DTFE-1 ve T-DTFE-3 kodlu numunelerde bitki ekstresinin uygun ve yeterli bir şekilde formülasyonda çözülmemesine bağlı olarak topaklanma ve partikül oluşumu gözlemlenmiştir. Geriye kalan T-DTFE-2 ve T-DTFE-4 kodlu numuneler kuruyup film oluşumundan sonra incelenmek üzere petri kaplarına alınarak etüve yerleştirilmiştir (Şekil 6.2).



Şekil 6.2 T-DTFE-2 (A) ve T-DTFE-4 (B) kodlu numunelerin kurutma öncesi petri kabındaki görüntüleri

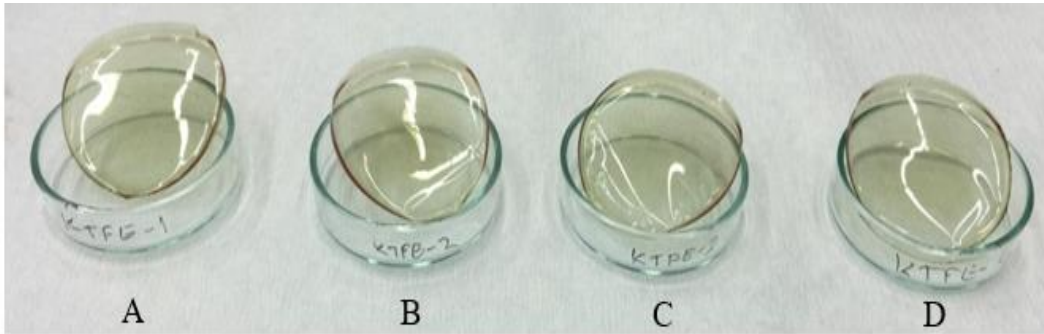
T-DTFE-2 ve T-DTFE-4 kodlu örneklere ait transdermal filmlerin analiz edilmesi üzerine, yüzey incelemesi ve homojenizasyon açısından T-DTFE-2 kodlu numune uygun görülmüş olup, homojenizasyon yöntemi sabitlenmiştir (Şekil 6.3).



Şekil 6.3 T-DTFE-2 (B) ve T-DTFE-4 (A) kodlu transdermal filmlere ait görüntüler

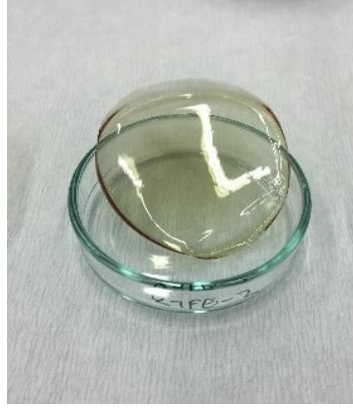
6.3 Sarı Kantaron Ekstreli PVA Filmlerin Karışım Süresi Açısından Değerlendirilmesi

Cilt yaması sentezinde karışım süresi taraması uygulanan numunelerin sonuç görüntüleri Şekil 6.4’te verilmiştir.



Şekil 6.4 Karışım süresi taraması uygulanan transdermal filmlerin (A: KTFE-1, B: KTFE-2, C: KTFE-3, D: KTFE-4) görüntüleri

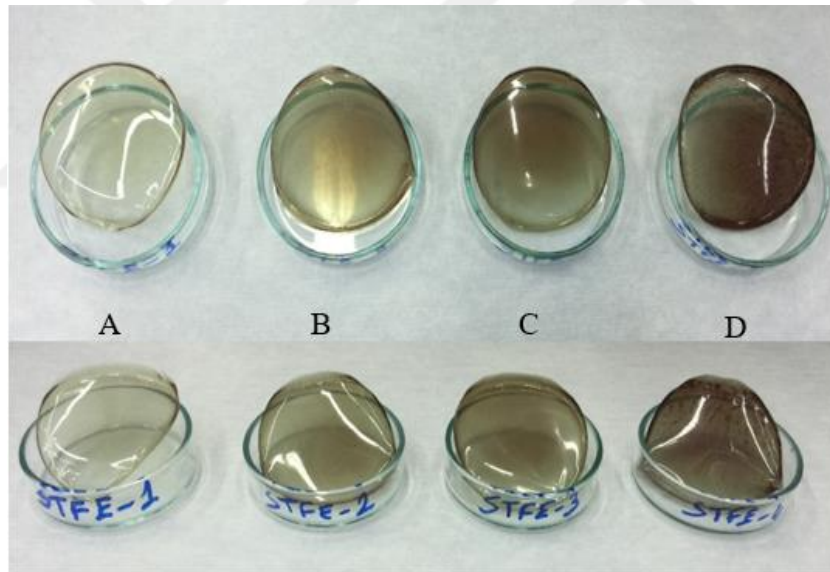
Üretilen transdermal filmler yüzey analizi ve homojenize olma açısından incelendiğinde, karışım süresi artışının nihai bir katkısı gözlenmemiş olup, KTFE-2 kodlu numune 30 dakika karışım süresi ile optimum seçilmiştir (Şekil 6.5).



Şekil 6.5 Karışım süresi taraması sonucu optimum seçilen numune (KTFE-2)

6.4 Bitki Ekstresi Katkılı Cilt Yamalarının Organoleptik Özelliklerinin İncelenmesi

Formülasyonda yüzdece ekstre oranı taraması uygulanan cilt yamalarının nihai görüntüleri Şekil 6.6’da sunulduğu gibidir.



Şekil 6.6 Formülasyonda yüzdece sarı kantaron ekstresi taraması uygulanan cilt yamalarının (A: STFE-1, B: STFE-2, C: STFE-3, D: STFE-4) görüntüleri

Organoleptik özellikleri açısından incelenen transdermal filmlere ait sonuç ise Tablo 6.2’de verilmiştir.

Tablo 6.2 Formülasyonda bitki ekstresi yüzdesi taramasına bağlı olarak geliştirilen katkılı cilt yamalarının organoleptik karakteristikler açısından değerlendirilmesi

KOD	Şeffaflık (Netlik)	Pürüzlülük	Renk	Homojenlik	Yumuşaklık	Esneklik
STFE-1	Uygun	Yok	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
STFE-2	Formülasyondaki ekstre yüzdesine bağlı olarak şeffaflık düşmektedir.	Yok	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
STFE-3		Yok	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
STFE-4		Hafif düzeyde var	Uygun	Hafif düzeyde bölgesel toplanma mevcut	Uygun	Uygun

Sentezlenen numunelerin organoleptik karakteristikleri dikkate alındığında; formülasyondaki ekstrenin yüzdece oranının artması, şeffaflık açısından filmlerde azalmaya sebebiyet vermektedir. Yüzey pürüzlülüğü ve homojenlik açısından bir değerlendirme yapıldığında ise STFE-4 kodlu numune hariç diğer üç cilt yamasının uygun oldukları saptanmıştır. Ekstre yüzdesinin en fazla olduğu STFE-4 kodlu örnekte, yüzey üzerinde hafif bölgesel partikül agregasyonu ve buna bağlı olarak pürüzsüzlük açısından azalma meydana gelmiştir. Renk, yumuşaklık ve esneklik parametreleri açısından bakıldığında çok minimal düzeyde farklılıklar göz önüne alınmış olup, değerlendirilen tüm numuneler uygun görülmüştür. Sonuç olarak;

gerek organoleptik karakteristik inceleme açısından gerekse formülasyondaki yüzdece polimer çözeltisi ve ekstre yüzdesi oranı göz önüne alındığında, formülasyonunda sarı kantaron içerikli transdermal filmlerden optimum numune olarak STFE-3 kodlu cilt yaması seçilmiştir.

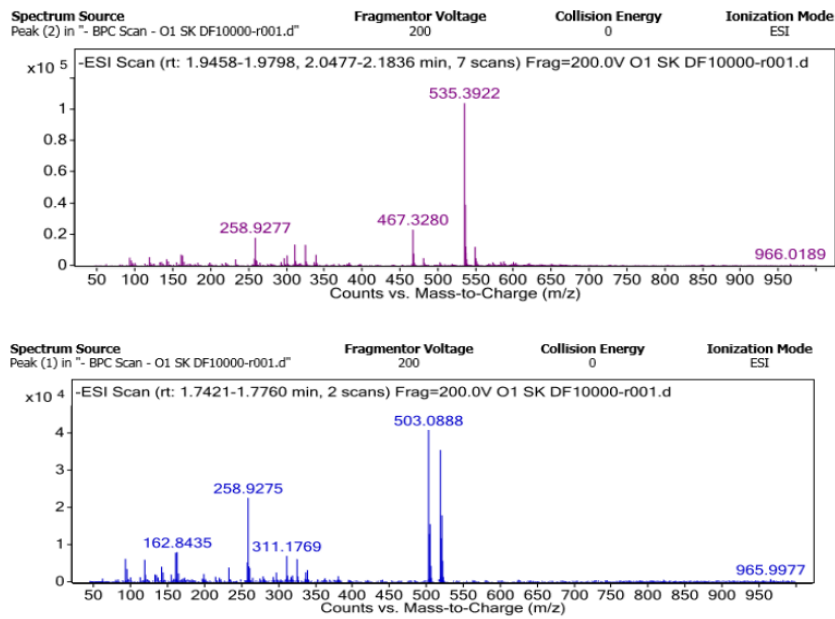
6.5 LC-MS Analizi

Bitki ekstraktı içeriğindeki metabolit tayini amacıyla uygulanan LC-MS analizi sonucunda sarı kantaron ekstresinde hiperisin ve hiperforin bileşenlerinin varlığı tespit edilmiştir. Bu bağlamda, hiperisin ve hiperforin değerleri Tablo 6.3'te belirtilmiştir.

Tablo 6.3 LC-MS analiz değerleri

Bitki	Hiperisin Miktarı	Hiperforin Miktarı
Hypericum perforatum	152±0,003 ng.mL ⁻¹	153,8±0,016 ng.mL ⁻¹

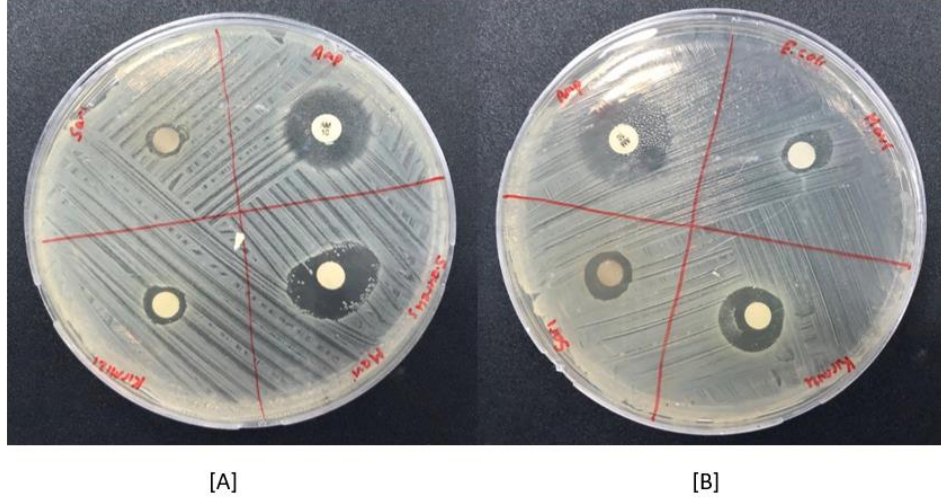
Şekil 6.7'de belirtilen pikler incelendiğinde ve literatür verileri ile karşılaştırıldığında 535 m/z iyon pikinin hiperforin, 503 m/z iyon pikinin de hiperisin bileşenine ait olduğu kanısına varılmıştır.



Şekil 6.7 Hypericum perforatum ekstraktı LC-MS analizi pikleri

6.6 Antibakteriyel Test

Şekil 6.8’de sarı kantaron ekstresinin *E. coli* ve *S. aureus* kültürleri üzerindeki inhibisyon zon oluşumları gösterilmiştir. Ekstrenin *E. coli* ve *S. aureus* ekimi yapılmış besiyerlerinde oluşturduğu inhibisyon çapları ölçülmüştür. Tablo 6.4’te sarı kantaron ekstresinin *E. coli* ve *S. aureus* bakterileri üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonlarının çap ölçüm sonuçları belirtilmiştir.



Şekil 6.8 Hypericum perforatum ekstraktının *E. coli* (B) ve *S. aureus* (A) kültürleri üzerindeki etkileşimi

Tablo 6.4 Hypericum perforatum ekstraktının *E. coli* ve *S. aureus* bakterileri üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonlarının çapı

Bitki	<i>E. coli</i> (mm)	<i>S. aureus</i> (mm)
Hypericum perforatum	4,7±0,5	2,6±0,7

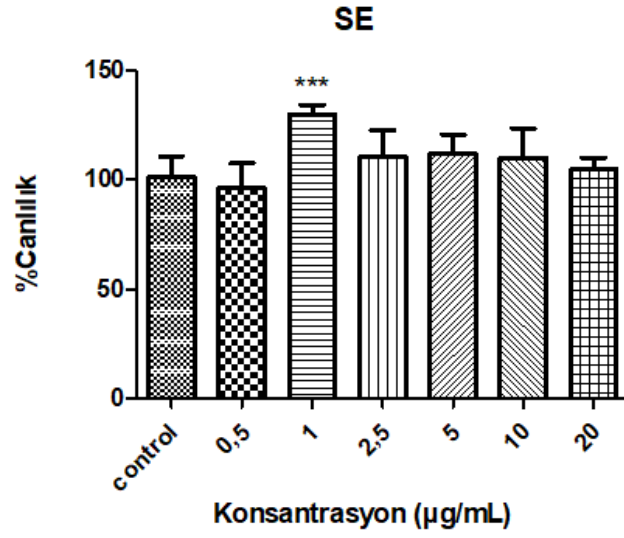
Yapılan ölçüm sonucunda, ekstrenin *E. coli* ve *S. aureus* bakterileri üzerinde antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu görülmüştür.

6.7 MTT (3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromür)

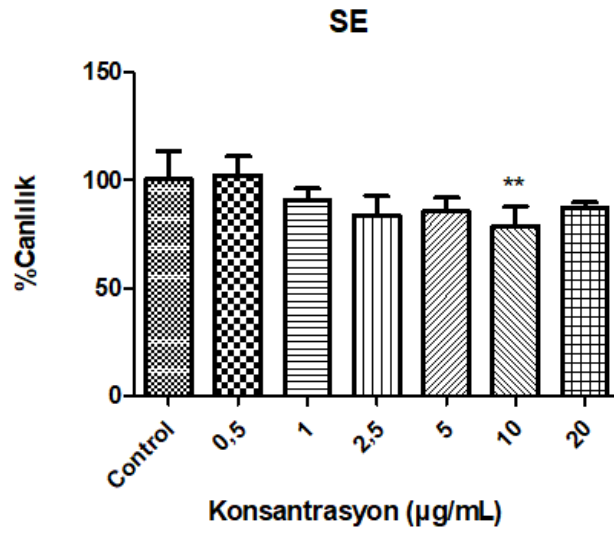
Analizi

Deri dokusunda bitki ekstresi etkileşiminin değerlendirilmesi için gerçekleştirilen sitotoksosite deneyinin sonuçlarına göre, analiz edilen numune için IC_{50} değeri $>20 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilmiştir. Numunenin üç farklı saat dilimi ve altı farklı

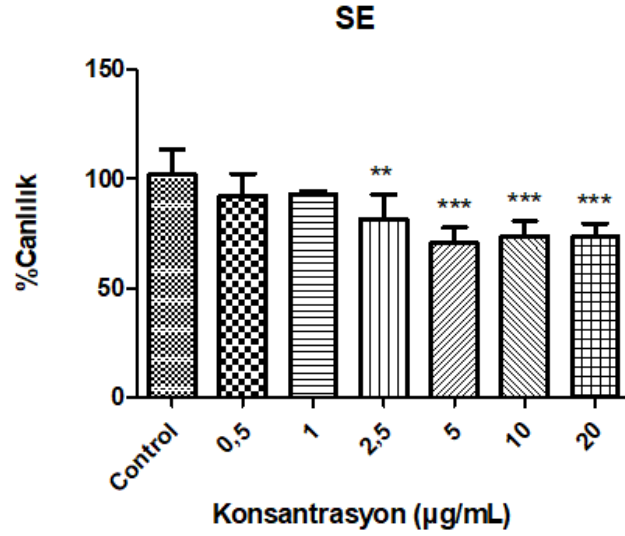
konsantrasyon için değerdendirilme sonucu Şekil 6.9, 6.10 ve 6.11’de ayrı ayrı gösterilmiştir.



Şekil 6.9 Numunenin 24 saat maruziyet sonunda NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkileri



Şekil 6.10 Numunenin 48 saat maruziyet sonunda NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkileri

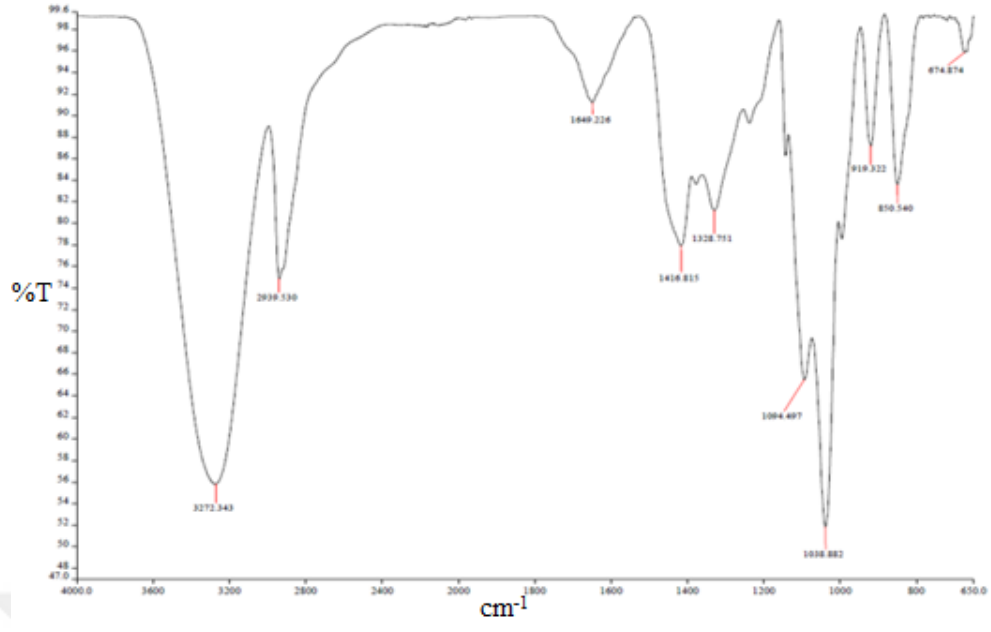


Şekil 6.11 Numunenin 72 saat maruziyet sonunda NIH-3T3 hücre canlılığı üzerine etkileri

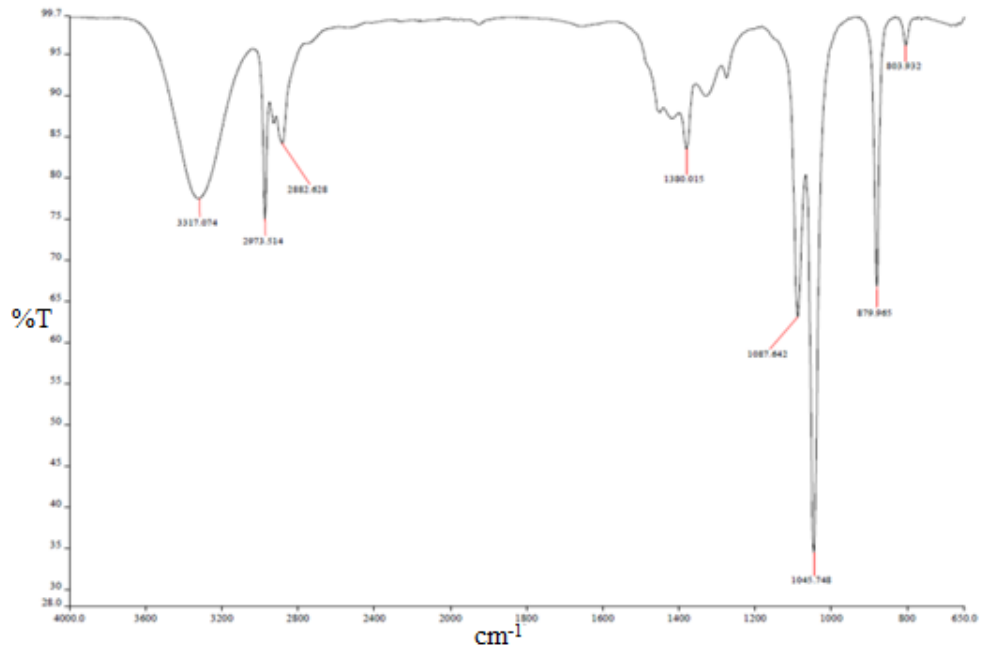
MTT analiz sonuçlarına göre *Hypericum perforatum* ekstresi çalışılan konsantrasyonlarda %50 hücre canlılık inhibisyonuna sebep olmamış ve çalışılan konsantrasyon aralığında toksik görülmemiştir.

6.8 FTIR Analizi

Geliştirilen transdermal filmin yapısal karakterizasyonu açısından optimum numuneye ait FTIR spektrumu incelendiğinde, 3272 cm^{-1} O-H gerilmesini, 2939 cm^{-1} yapıdaki C-H gerilmesini, 1649 cm^{-1} C=O gerilmesini, 1416 cm^{-1} C-H eğilme titreşimini, 1094 cm^{-1} C-O gerilme titreşimini gösteren PVA filme ait karakteristik pikler olarak ifade edilebilir (Alrowaili, Ezzeldien, Mohammed ve Yahia, 2020; Jabbar, Habubi ve Chiad, 2010). Diğer yandan, elde edilen 1328 cm^{-1} , 1038 cm^{-1} , 919 cm^{-1} ve 850 cm^{-1} titreşimleri yapıdaki sarı kantaronun varlığına atıfta bulunmaktadır (Şekil 6.12).



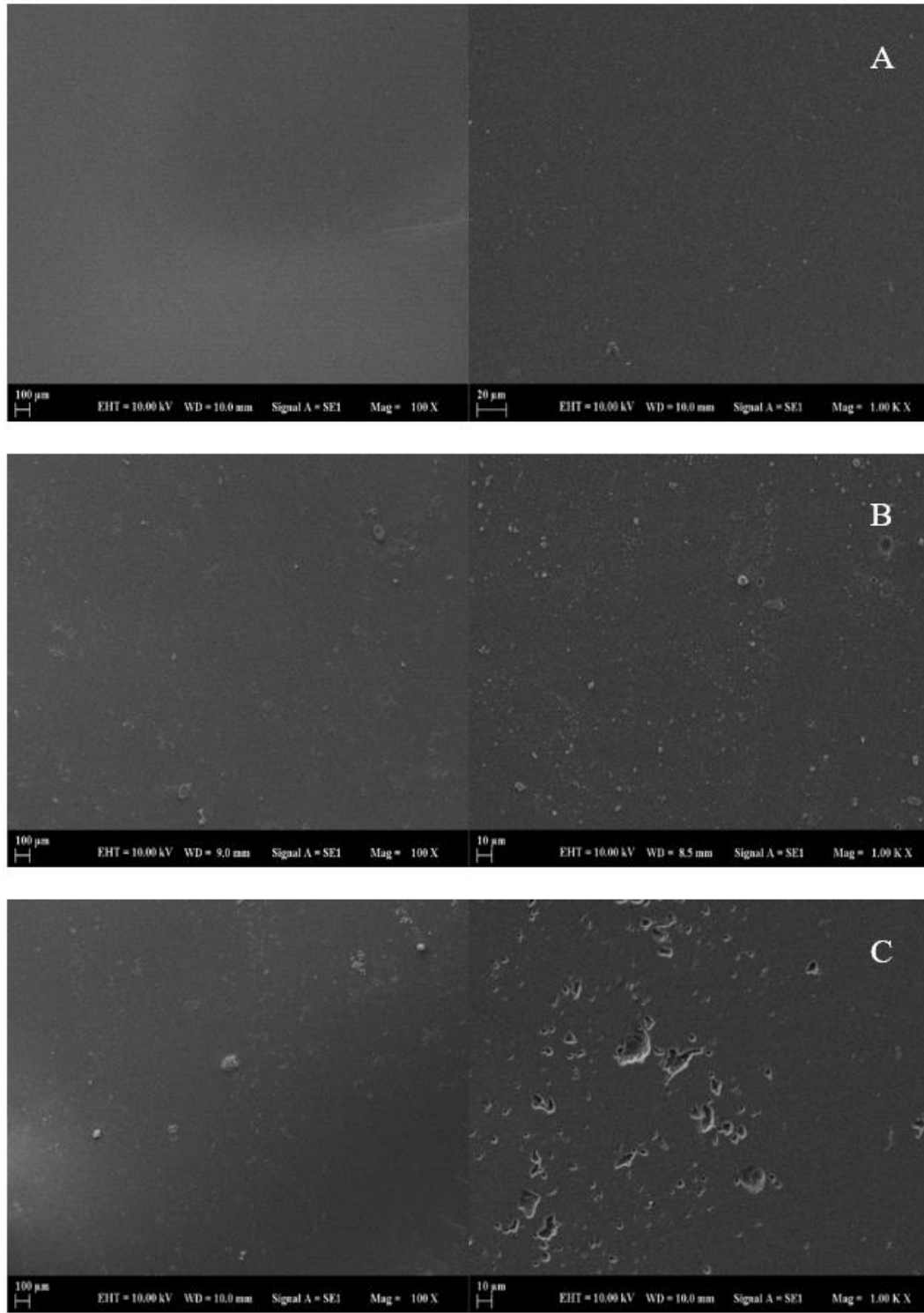
(A)



(B)

Şekil 6.12 STFE-3 kodlu numune (A) ve Hypericum perforatum ekstraktına (B) ait FTIR spektrumları

6.9 SEM Analizi



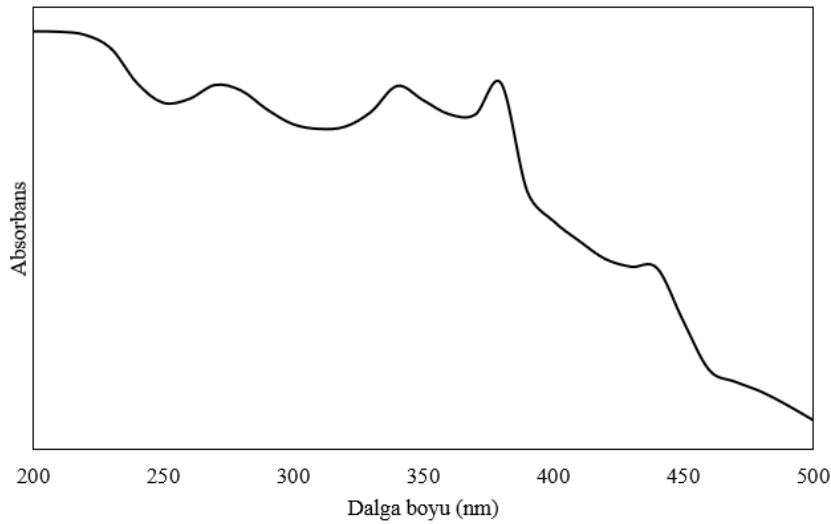
Şekil 6.13 Optimum katkısız (A), katkılı (B) ve katkılı numunenin 24 saat çözünme sonrası (C) SEM görüntüleri

Geliştirilen cilt yamalarının yüzey morfolojisini incelemek amacıyla gerçekleştirilen SEM analiz sonuçları incelendiğinde (Şekil 6.13), numunelerin

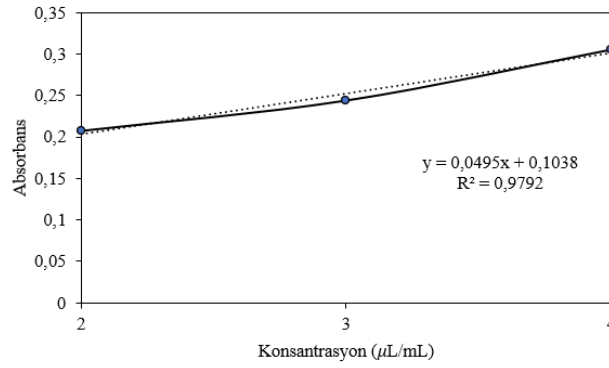
yüzeyinde gözlenen hafif düzeyde kusur (defect) oluşumunun kuruması sırasında gözlenebilen yüzey buharlaşmasından kaynaklanabileceği ifade edilebilir (Monton ve diğerleri, 2022). Diğer taraftan, numunelerin yüzeylerinin homojen olduğu ve katkılı olan numunede ise sarı kantaron ekstresine ait olduğu düşünülen birtakım partiküllerin gözlemlendiğini belirtmek mümkündür. Ayrıca, katkılı numunenin 24 saat süreyle çözünmesi sonrası elde edilen SEM görüntüsünde meydana gelen gözenekler açıkça görülebilmekte olup, bu gözenek oluşumunun filmin hidrofilik polimerinin çözünmesine atfedilebileceği söylenebilir (Malaiya ve diğerleri, 2018).

6.10 UV-Vis Analizi

Hypericum perforatum ekstresinin 200-500 nm aralığında yapılan dalga boyu taraması ile ilgili UV-Vis spektrumu Şekil 6.14'te gösterildiği gibidir. Ekstreye ait spektrum incelendiğinde, maksimum absorpsiyon noktasındaki dalga boyunun 380 nm olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda, ilgili maksimum absorpsiyon noktasında 2 $\mu\text{L/mL}$, 3 $\mu\text{L/mL}$ ve 4 $\mu\text{L/mL}$ konsantrasyonlarındaki solüsyonlar için absorbans değerleri belirlenerek konsantrasyona karşılık absorbans grafiği oluşturmuş ve ekstreye ait kalibrasyon eğrisi çizilmiştir (Şekil 6.15).



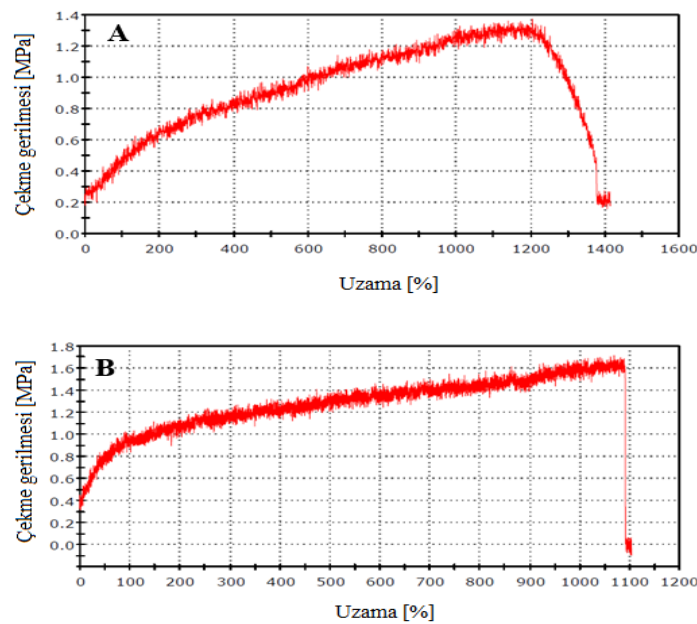
Şekil 6.14 *Hypericum perforatum* ekstraktı UV-Vis spektrumu



Şekil 6.15 Hypericum perforatum ekstraktı kalibrasyon eğrisi

6.11 Çekme Dayanımı Testi

Geliştirilen optimum filmlerin nihai gerilme dayanımı ve uzama yüzdesini belirlemek için gerçekleştirilen çekme testi sonucunda elde edilen veriler Şekil 6.16’te sunulmuştur. Erişilen bulgular incelendiğinde, kopma gerilme dayanımının katkısız numune için 1,37 MPa, katkılı numune için ise 1,67 MPa olduğu sonucuna varılmıştır. Öte yandan, katkısız örneğin katkılı örneğe kıyasla daha fazla uzama yüzdesi gösterdiği saptanmıştır. Bu durumun, formülasyondaki polimer çözeltisi oranının azalması ve Hypericum perforatum ekstresi ilavesinin sonucunda ortaya çıktığı ifade edilebilmekte olup, ulaşılan değerlerin benzer şartlarda Monton ve diğerlerinin (2022) gerçekleştirdiği çalışmayla uyum içerisinde olduğu belirtilebilir.



Şekil 6.16 Katkısız (A) ve katkılı (B) numunelerin çekme dayanımı test grafikleri

6.12 Fizikokimyasal Testler

Geliştirilen cilt yamalarından katkısız ve katkılı olarak optimum seçilen örnekler, bir dizi fizikokimyasal teste tabi tutulmuştur.

6.12.1 Kalınlık

Sentezlenen optimum numunelere ait kalınlık ölçüm değerleri Tablo 6.5'te verildiği gibidir.

Tablo 6.5 Kalınlık testi

	Katkısız Numune	Katkılı Numune
	(mm)	(mm)
1	0,45	0,16
2	0,47	0,22
3	0,42	0,18
Ortalama $\pm$ Standart Sapma (n = 3)	0,45 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,03

Sonuçlar değerlendirildiğinde, bitki ekstresi katkılı örneğin katkısız örneğe kıyasla daha ince bir yapıya sahip olduğu saptanmıştır. Bu durumun, formülasyondaki polimer çözeltisinin değişiminden kaynaklandığı düşünülebilir. Elde edilen cilt yaması kalınlıkları literatür ile karşılaştırıldığında uyumlu olarak karşımıza çıkmaktadır (Dhanalakshmi ve diğerleri, 2019; Rasika ve diğerleri, 2019).

6.12.2 Ağırlık Üniformluğu

Üretilen optimum cilt yamalarına uygulanan ağırlık üniformluğu testinin sonuç değerleri Tablo 6.6'da belirtildiği gibidir.

Tablo 6.6 Ağırlık üniformluğu testi

	Katkısız Numune	Katkılı Numune
	(g)	(g)
1	0,1223	0,1508
2	0,1110	0,1414
3	0,1335	0,1562
Ortalama $\pm$ Standart Sapma (n = 3)	0,12 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,01

Gerçekleştirilen test kapsamında ağırlık üniformluğu bulguları göz önüne alındığında, hem katkılı hem de katkısız örneklerin transdermal film boyunca üniform oldukları söylenebilir.

6.12.3 Nem İçeriği Yüzdesi

Optimum transdermal formülasyonlar için nem içeriği değerleri Tablo 6.7’de sunulduğu gibidir.

Tablo 6.7 Nem içeriği yüzdesi testi

	Katkısız Numune	Katkılı Numune
	(%)	(%)
1	4,56	6,45
2	4,72	6,68
3	4,94	6,89
Ortalama $\pm$ Standart Sapma (n = 3)	4,74 $\pm$ 0,19	6,67 $\pm$ 0,22

Transdermal filmlerin yüzde nem içeriği, formülasyonlarındaki polimer çözeltilisinin miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Ayrıca, içerdikleri bitki ekstraktları ve miktarları da formülasyondaki nem içeriğine etki eden faktörlerden olarak ifade edilebilir. Bu bağlamda, elde edilmiş olan veriler literatür ile karşılaştırıldığında uyumlu olduğu belirtilebilir (Kanjani ve diğerleri, 2018; Monton ve diğerleri, 2022; Saleem ve Idris, 2016).

6.12.4 Nem Alma Yüzdesi

Geliştirilen optimum cilt yamaları için nem alma yüzdesi değerleri Tablo 6.8’de verilmiştir.

Tablo 6.8 Nem alma yüzdesi testi

	Katkısız Numune (%)	Katkılı Numune (%)
1	4,61	4,09
2	4,73	4,19
3	4,83	4,26
Ortalama ± Standart Sapma (n = 3)	4,72 ± 0,11	4,18 ± 0,09

Katkısız ve katkılı cilt yamalarının nem alma yüzdeleri karşılaştırıldığında, bitki ekstresi içeren formülasyonun nem alma yüzdesinin diğerine kıyasla nispeten daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Gerçekleştirilen test sonucunda literatüre yakın değerler elde edilmiştir (Kumar ve diğerleri, 2018; Malaiya ve diğerleri, 2018).

6.12.5 İlaç İçeriği

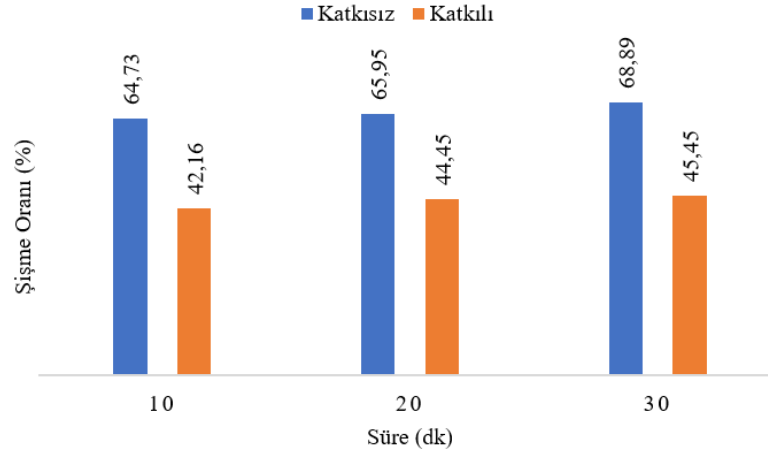
Sentezlenen optimum transdermal formülasyona ait ilaç içeriği testinin bulguları Tablo 6.9’da belirtildiği gibidir.

Tablo 6.9 İlaç içeriği test sonuçları

	İlaç içeriği (g)
1	0,114
2	0,108
3	0,103
Ortalama $\pm$ Standart Sapma (n = 3)	0,108 $\pm$ 0,006

6.12.6 Yüzde Şişme Oranı

Sentezlenen optimum örneklerin yüzde şişme oranı test bulguları Şekil 6.17’de gösterilmiştir.



Şekil 6.17 Yüzde şişme oranı testi

Transdermal filmlerin şişmeye karşı gösterdiği direncin katkılı formülasyonda arttığı görülmüştür. Bu durumun, formülasyondaki polimer ve bitki ekstresi arasındaki etkileşimden kaynaklanan olumlu bir durum olarak yorumlanması mümkün olabilmektedir. Uygulanan testten elde edilen bulguların, literatür

değerlerine yakın olduğu belirtilebilir (Monton ve diğerleri, 2022; Tuntiyasawasdikul ve Sripanidkulchai, 2022).

6.12.7 Yüzey pH'ının Belirlenmesi

Üretilen optimum transdermal cilt yaması formülasyonlarının yüzey pH ölçüm değerleri Tablo 6.10'da verilmiştir.

Tablo 6.10 Yüzey pH ölçümleri

	Katkısız Numune (pH)	Katkılı Numune (pH)
1	5,95	5,76
2	6,14	5,89
3	6,22	5,98
Ortalama $\pm$ Standart Sapma (n = 3)	6,10 $\pm$ 0,14	5,88 $\pm$ 0,11

Elde edilen bulgular göz önüne alındığında, her iki örneğin de ortalama pH değerleri sonuçları birbirine yakın olduğu gözükmemektedir. Böylelikle, bitki ekstraktının eklenmesinin cilt yamasının pH değerleri üzerinde hafif asidik özellik göstermesi dışında önemli bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Ayrıca, sentezlenen transdermal yamaların normalde insan derisinin 5,8 civarında değişen pH değerlerine uygun olduğu görülmektedir (Chauhan ve Sharma, 2019; Malaiya ve diğerleri, 2018).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hedef olarak bellek bozuklukları hastalıklarının, çözücü döküm tekniği kullanılarak çeşitli polimer film geliştirme ve bitki ekstraksiyon çalışmaları sayesinde transdermal cilt yamaları hazırlanmasının aracılığıyla tedavisini sağlamaya yönelik olan bu çalışmada, uygulanan yöntem ve geliştirilen transdermal ürün yaklaşımının oldukça elverişli ve etkili bir yol olduğu ortaya çıkmaktadır. Bilhassa, ağız yoluyla ilaç tedavisi sağlanan geleneksel yöntemle kıyasla mide bulantısı, kusma gibi gastrointestinal etkileri ortadan kaldırmak ve oluşabilecek yan etkileri minimize etmek adına başvurulabilecek yeni nesil tedavi yöntemleri arasında görülebilmektedir.

Bellek bozuklukları hastalıkları için bitkisel içerikli bir cilt yamasının formülasyonu ve değerlendirilmesi amacı taşıyan bu çalışmada, polimer matriksini polivinil alkolün oluşturduğu ve sarı kantaron bitkisinin formülasyona katkılındığı transdermal cilt yaması geliştirilmiştir. Farklı açılardan üretim parametreleri değiştirilmiş ve optimum cilt yaması elde edilmeye çalışılmıştır. Ardından, sentezlenen cilt yamalarının karakterizasyonu amacıyla organoleptik karakteristik inceleme, FTIR, SEM, UV-Vis, çekme dayanıklılığı ve fizikokimyasal özellikler açısından kalınlık, ağırlık üniformluğu, nem içeriği yüzdesi, nem alma yüzdesi, ilaç içeriği, yüzde şişme oranı ve yüzey pH'nın belirlenmesi testleri olmak üzere bir dizi analize tabi tutulmuştur. Bu testlere ek olarak, hypericum perforatum ekstraktının etken metabolitlerinin miktar tayini amacıyla LC-MS, ekstraktın deri dokusu üstündeki tesirini gözlemlene adına MTT ve gram negatif bir bakteri olan E. coli ve gram pozitif bir bakteri olan S. aureus bakterileri ile antibakteriyel etkinliğinin değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, çekme dayanıklılığı testiyle birlikte geliştirilen cilt yamalarının kopmaya karşı dayanıklı oldukları ve uzama yüzdeslerinin oldukça yeterli olduğu sonucunu varılmış olup, SEM görüntüleri sayesinde yüzey morfolojisi hakkında bilgi edinilmiş ve gözenek oluşumu tespit edilmiştir. Diğer yandan, uygulanan fizikokimyasal testlerde literatür verileri de göz önüne alındığında uygun ve verimli çıktılarının elde edildiği görülmüştür. Ayrıca,

sitotoksisite değeriendirilmesi için uygulanan MTT analiz sonuçlarına göre hypericum perforatum ekstraktının çalışılan hiçbir konsantrasyon değeriinde %50 hücre canlılık inhibisyonuna rastlanmamış olup çalışılan derişim aralığında herhangi bir toksik etki tespit edilmemiştir. Yapılan sitotoksisite deneyinin sonuçlarına göre, analiz edilen ekstre için IC₅₀ değeri >20 µg/mL olarak saptanmıştır. Ek olarak, gerçekleştirilen antibakteriyel inceleme sonucunda E. coli bakterisine 4,7±0,5 mm ve S. Aureus bakterisine 2,6±0,7 mm çaplı inhibisyon zon oluşumu gözlemlenmiştir.

Bellek bozukluğu rahatsızlığına sahip hastalarda ise kullanımında hem bitkisel içerikli bir formülasyon sayesinde istenmeyen etkileri en aza indirgeyerek uzun vadeli tedavi mekanizması oluşturmak hem de bu hastalıktan muzdarip bireylerde tablet olarak ilaç alımının aksatılmasına bağlı olarak semptomların belirginlik göstermesi ve tedavinin aksatılması nedeniyle bu tür transdermal cilt yamalarının günlük veya haftalık kontrollü dozajlar yapabilmesi imkanıyla birlikte düzenli, istikrarlı ve verimli bir tedavi yaklaşımı oluşturmak mümkün olmaktadır. Diğer yandan, cilt yamaları ile tedavi yönteminin birçok olumlu etkileri yanı sıra her ilaç maddesi için dolayısıyla da her hastalığın tedavisi için uygun olamama durumu, deride alerjik reaksiyonlar meydana gelebilmesi, kızarıklık ve tahrişlerin oluşabilmesi; geliştirilen formülasyonların iyileştirilmesi ve daha optimum düzeyde biyouyumluluk performansına ulaştırılabilmesiyle en aza indirgenebilecek ya da elimine edilebilecek olumsuz durumlar olarak ifade edilebilir.

Sonuç olarak ise, transdermal cilt yaması geliştirmenin ve tedavi amaçlı kullanımının tüm olumlu ve olumsuz yönleri göz önüne alındığında, gözlenen olumlu ve etkili sonuçların tolere edilebilecek aksi etkilere karşı ağır bastığı literatür çalışmalarıyla da desteklenen başarılı sonuçlarla göz önüne çıkmaktadır. Son olarak, gelecekteki çalışmalar için geliştirilebilme potansiyeline sahip ve umut verici olmasıyla birlikte araştırmacılara ilham kaynağı olabileceği belirtilebilir. Ayrıca, matriksi oluşturan polimerin desteklenmesi, çeşitli plastikleştirici ve penetrasyon artırıcı yardımcı maddelerin formülasyonda değeriendirilmesiyle birlikte optimizasyona açık olan bu çalışmanın sürdürülebilmesi düşünülmektedir.

- Abdel-Naime, W. A., Fahim, J. R., Fouad, M. A. ve Kamel, M. S. (2016). Botanical studies of the leaf of *Melissa officinalis* L., Family: Labiatae, cultivated in Egypt. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 5(6).
- Ağabeyoğlu, İ. (2002). *Kontrollü salım sistemleri*. (A. Z. Gürsoy, Ed.). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Yayını.
- Ahmad, Z., Bhardwaj, M. ve Kumar, A. (2015). Phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Commiphora wightii* plant (guggul) extract. *Biological and Chemical Sciences*, 6(3).
- Ahn, J. Y., Kim, S., Jung, S. E. ve Ha, T. Y. (2010). Effect of licorice (*Glycyrrhiza uralensis* fisch) on amyloid- β -induced neurotoxicity in PC12 cells. *Food Science and Biotechnology*, 19(5), 1391–1395. doi:10.1007/s10068-010-0198-4
- Akbaba, E. (2018). *Hypericum uniglandulosum* Hausskn. ex Bornm. *Achillea pseudoaleppica* Hub.-Mor. ve *Nepeta nuda* subsp. *Nuda* L. uçucu yağlarının merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinin in vivo ve in silico modellerle incelenmesi (Doktora Tezi). Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü. <https://tez.yok.gov.tr>
- Al-Aghawani, W. ve Naser, I. AL. (2019). Antispasmodic Effects of *Salvia officinalis* in Isolated Ileum of Rabbit. *Pharmacology & Pharmacy*, 10(05), 223–233. doi:10.4236/pp.2019.105019
- Al Hanbali, O. A., Khan, H. M. S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S. ve Hameed, A. (2019). Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharmaceutica*, 69(2), 197–215. doi:10.2478/acph-2019-0016
- Alrowaili, Z. A., Ezzeldien, M., Mohammed, M. I. ve Yahia, I. S. (2020). Design of a low-cost laser CUT-OFF filters using carmine dye-doped PVA polymeric composite films. *Results in Physics*, 18(June). doi:10.1016/j.rinp.2020.103203
- Alzheimer's Association. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 11(3), 332–384. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.003
- Ameen, D. ve Michniak-Kohn, B. (2019). Development and in vitro evaluation of pressure sensitive adhesive patch for the transdermal delivery of galantamine: Effect of penetration enhancers and crystallization inhibition. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 139, 262–271. doi:10.1016/j.ejpb.2019.04.008
- Ameri, M. ve Lewis, H. (2018). The evolution of transdermal drug delivery and treating migraine. *Drug Discovery World (DDW)*. [https://www.ddw-online.com/media/32/\(6\)-the-evolution-of-transdermal.pdf](https://www.ddw-online.com/media/32/(6)-the-evolution-of-transdermal.pdf) adresinden erişildi.
- Aqil, M., Ahad, A., Sultana, Y. ve Ali, A. (2007). Status of terpenes as skin penetration enhancers. *Drug Discovery Today*, 12(23–24), 1061–1067. doi:10.1016/j.drudis.2007.09.001
- Asgarpanah, J. Mohajerani, R. (2012). Phytochemistry and pharmacologic

- properties of *Urtica dioica* L. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(46), 5714–5719.
- Baker, R. W. ve Heller, J. (1992). *Materials selection for transdermal delivery systems*. U.K.: STS Publishing.
- Barry, B.W. (1991). Lipid-Protein-Partitioning theory of skin penetration enhancement. *Journal of Controlled Release*, 15(3), 237–248. doi:10.1016/0168-3659(91)90115-T
- Barry, Brian W. (2001). Is transdermal drug delivery research still important today? *Drug Discovery Today*, 6(19), 967–971. doi:10.1016/S1359-6446(01)01938-9
- Batum, K. (2013). *Hafif kognitif bozukluğun Alzheimer hastalığı ve vasküler demans temelinde araştırılması* (Tıpta Uzmanlık Tezi). Maltepe Üniversitesi. <https://tez.yok.gov.tr>
- Biessels, G. J. ve Scheltens, P. (2016). Vascular cognitive impairment. M. Husain ve J. M. Schott (Ed.), *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia* içinde (ss. 275–284). Oxford: Oxford University.
- Brown, M. B., Martin, G. P., Jones, S. A. ve Akomeah, F. K. (2006). Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. *Drug Delivery*, 13(3), 175–187. doi:10.1080/10717540500455975
- Chauhan, L. ve Vashisht, S. (2018). Formulation and evaluation of novel herbal antidiabetic transdermal patch. *Innov Pharm Pharmacother*, 6(4), 61–64.
- Chauhan ve Sharma, P. K. (2019). Optimization and characterization of rivastigmine nanolipid carrier loaded transdermal patches for the treatment of dementia. *Chemistry and Physics of Lipids*, 224, 104794. doi:10.1016/j.chemphyslip.2019.104794
- Chien, Y. W. (1991). Transdermal systemic drug delivery recent development and future prospects. *STP Pharma Sciences*, 1(1), 5–23.
- Chinchole, P., Savale, S. ve Wadile, K. (2016). A Novel Approach on Transdermal Drug Delivery System [TDDS]. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(4), 932–958. doi:10.20959/wjpps20164-6541
- Coon, E. A. ve Josephs, K. A. (2016). Corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, argyrophilic grain disease and rarer neurodegenerative diseases. M. Husain ve J. M. Schott (Ed.), *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia* içinde (ss. 413–424). Oxford: Oxford University.
- Delgado-Charro, M. B. ve Guy, R. H. (2005). *Transdermal drug delivery*. New York: Mercel Dekker Inc.
- Dhanalakshmi, S., Harikrishnan, N., Devi, M., Keerthana, V. ve Vijayalakshmi. (2019). Fabrication and evaluation of herbal transdermal flim from hibiscus rosa sinensis. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 11(5), 101–105. doi:10.22159/ijcpr.2019v11i5.35716
- Duke, J. A. (Jim). (2007). The Garden Pharmacy: Rosemary, the Herb of Remembrance for Alzheimer’s Disease. *Alternative and Complementary Therapies*, 13(6), 287–290. doi:10.1089/act.2007.13603

- Fathima, S. A., Begum, S. ve Fatima, S. S. (2017). Transdermal Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(1), 35–43. doi:10.25258/ijpcr.v9i1.8261
- Gennaro, A. R. (2000). *Remington: The science and practice of pharmacy* (20. bs.). USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., DeCarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., ... Seshadri, S. (2011). Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*, 42(9), 2672–2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
- Gülmez, Ö., Tümer, A. R., Karacaoğlu, E., Akçan, R. ve Odabaşı, A. B. (2014). Alzheimer Hastalığı'nda Fiil Ehliyeti, 23(1), 30–38.
- Gupta, V., Yadav, S. K., Dwivedi, A. K. ve Gupta, N. (2011). Transdermal drug delivery: Past, present, future trends. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences (IJPLS)*, 2(9), 1096.
- Hardainiyan, S., Chandra Nandy, B., Dut Jasuja, N., Vyas, P. ve Raghav, P. K. (2014). A Review on the Recent Innovations in Transdermal Drug Delivery for Herbal Therapy. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*, 3(3), 88–101.
- Herrmann, N. ve Gauthier, S. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *Canadian Medical Association Journal*, 179(12), 1279–1287. doi:10.1503/cmaj.070804
- Iriti, M., Vitalini, S., Fico, G. ve Faoro, F. (2010). Neuroprotective Herbs and Foods from Different Traditional Medicines and Diets. *Molecules*, 15(5), 3517–3555. doi:10.3390/molecules15053517
- Jabbar, W. A., Habubi, N. F. ve Chiad, S. S. (2010). Optical characterization of silver doped poly (vinyl alcohol) films. *Journal of the Arkansas Academy of Science*, 64.
- Jonker, C., Geerlings, M. I. ve Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(11), 983–991. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5
- Kaestli, L.-Z., Wasilewski-Rasca, A.-F., Bonnabry, P. ve Vogt-Ferrier, N. (2008). Use of transdermal drug formulations in the elderly. *Drugs & Aging*, 25(4), 269–280. doi:10.2165/00002512-200825040-00001
- Kamipatch, F. ve Quan, Y. (2006). *Polimers in transdermal delivery system*. Kyoto: Kyoto Pharmaceutical University.
- Kanjani, B., Rai, G., Gilhotra, R., Kohli, S., Pandey, V. ve Khalsa, R. (2018). Formulation design, optimization and characterization of herbal bioactive loaded transdermal patch: The state of the art. *SGVU Journal of Pharmaceutical Research & Education*, 3(1), 279–288.
- Karakaşlı, A. A. (2019). *Farklı öznel bilişsel bozukluk tanımlarında Alzheimer hastalığı biyobelirteçleri* (Tıpta Uzmanlık Tezi). Hacettepe Üniversitesi. <https://tez.yok.gov.tr>
- Kaye, A. (2011). German Chamomile – *Matricaria recutita*.

- <https://herberowe.wordpress.com/2011/07/14/german-chamomile---matricaria-recutita/> adresinden erişildi.
- Khan, M. A. (2016). Introduction and importance of medicinal plants and herbs. https://www.nhp.gov.in/introduction-and-importance-of-medicinal-plants-and-herbs_mtl adresinden erişildi.
- Khayra, Z. S., Djebli, N., Ozkan, E. E. ve Mat, A. (2016). Hypericum perforatum improve memory and learning in alzheimer's model:(experimental study in mice). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(6), 49–57.
- Kumar, M., Trivedi, V., Shukla, A. K. ve Dev, S. K. (2018). Effect of polymers on the physicochemical and drug release properties of transdermal patches of atenolol. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(4), 68–73. doi:10.22159/ijap.2018v10i4.24916
- Kwon, Y.-K., Ahn, M. S., Park, J. S., Liu, J. R., In, D. S., Min, B. W. ve Kim, S. W. (2014). Discrimination of cultivation ages and cultivars of ginseng leaves using Fourier transform infrared spectroscopy combined with multivariate analysis. *Journal of Ginseng Research*, 38(1), 52–58. doi:10.1016/j.jgr.2013.11.006
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 390(10113), 2673–2734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Malaiya, M. K., Jain, A., Pooja, H., Jain, A. ve Jain, D. (2018). Controlled delivery of rivastigmine using transdermal patch for effective management of alzheimer's disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 45, 408–414. doi:10.1016/j.jddst.2018.03.030
- Menzel, A., Estrella, N. ve Schleip, C. (2008). Impacts of Climate Variability, Trends and NAO on 20th Century European Plant Phenology. *Climate Variability and Extremes during the Past 100 Years* içinde (ss. 221–233). Dordrecht: Springer Netherlands. doi:10.1007/978-1-4020-6766-2_15
- Mirzaee, F., Kooshk, M. R. A., Rezaei-Tavirani, M. ve Khodarahmi, R. (2014). Protective effects of accompanying proteins on light-and water-mediated degradation of Curcumin. *Archives of Advances in Biosciences*, 5(1), 50–57.
- Monton, C., Sampaopan, Y., Pichayakorn, W., Panrat, K. ve Suksaeree, J. (2022). Herbal transdermal patches made from optimized polyvinyl alcohol blended film: Herbal extraction process, film properties, and in vitro study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 69. doi:10.1016/j.jddst.2022.103170
- Mueller, C., Ballard, C., Corbett, A. ve Aarsland, D. (2017). The prognosis of dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*, 16(5), 390–398. doi:10.1016/S1474-4422(17)30074-1
- O'Brien, J. T. ve Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1698–1706. doi:10.1016/S0140-6736(15)00463-8
- Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M. ve Roberts, M. S. (2015). Transdermal patches: History, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 172(9), 2179–2209. doi:10.1111/bph.13059
- Patel, D., Patel, N., Parmar, M. ve Kaur, N. (2011). Transdermal drug delivery

- systems: Review. *Int J Bio Pharm Toxicol Res.*, 1, 61–80.
- Patel, A. V. ve Shah, B. N. (2018). Transdermal drug delivery system: A review. *An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 378–390. <http://www.pharmasm.com> adresinden erişildi.
- Paudel, K. S., Milewski, M., Swadley, C. L., Brogden, N. K., Ghosh, P. ve Stinchcomb, A. L. (2010). Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Therapeutic Delivery*, 1(1), 109–131. doi:10.4155/tde.10.16
- Prausnitz, M. R. ve Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261–1268. doi:10.1038/nbt.1504
- Prince, M., Ali, G.-C., Guerchet, M., Prina, A. M., Albanese, E. ve Wu, Y.-T. (2016). Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 23. doi:10.1186/s13195-016-0188-8
- Quan, P., Jiao, B., Shang, R., Liu, C. ve Fang, L. (2021). Alternative therapy of rheumatoid arthritis with a novel transdermal patch containing Siegesbeckiae Herba extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 265(103), 1–7. doi:10.1016/j.jep.2020.113294
- Ramadon, D., McCrudden, M. T. C., Courtenay, A. J. ve Donnelly, R. F. (2021). Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Delivery and Translational Research*. doi:10.1007/s13346-021-00909-6
- Rasika, M., Bhalerao, A., Bhalekar, M. R. ve Damle, M. C. (2019). Formulation and Evaluation Transdermal Patch of Hesperidin. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(4), 311–317. doi:10.22270/jddt.v9i4.3048
- Rubio, J., Qiong, W., Liu, X., Jiang, Z., Dang, H., Chen, S.-L. ve Gonzales, G. F. (2011). Aqueous Extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on Memory Impairment Induced by Ovariectomy in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1–7. doi:10.1093/ecam/nen063
- Sachan, R. ve Bajpai, M. (2013). Transdermal drug delivery system: A review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, 3(1), 773–790.
- Sadowsky, C. H., Dengiz, A., Olin, J. T., Koumaras, B., Meng, X. ve Brannan, S. (2009). Switching from donepezil tablets to rivastigmine transdermal patch in alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, 24(3), 267–275. doi:10.1177/1533317509333037
- Şaki, D. (2011). *Noretisteron içeren topikal formülasyonların hazırlanması üzerine çalışmalar* (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. <https://tez.yok.gov.tr>
- Saleem, M. N. ve Idris, M. (2016). Formulation Design and Development of a Unani Transdermal Patch for Antiemetic Therapy and Its Pharmaceutical Evaluation. *Scientifica*, 2016. doi:10.1155/2016/7602347
- Sandhu, J., Shah, B., Shenoy, S., Padhi, M., Chauhan, S. ve Lavekar, G. (2010). Effects of Withania somnifera (Ashwagandha) and Terminalia arjuna (Arjuna) on physical performance and cardiorespiratory endurance in healthy young

- adults. *International Journal of Ayurveda Research*, 1(3), 144. doi:10.4103/0974-7788.72485
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Bang, W. ve Bennett, D. A. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, 69(24), 2197–2204. doi:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24
- Seeley, W. W. ve Miler, L. B. (2013). Alzheimer's disease and other dementias. S. L. Hauser ve S. A. Josephson (Ed.), *Harrison's Neurology in Clinical Medicine* içinde (3. bs., ss. 310–332). New York: McGraw-Hill.
- Sengupta, P., Agarwal, A., Pogrebetskaya, M., Roychoudhury, S., Durairajanayagam, D. ve Henkel, R. (2018). Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility. *Reproductive BioMedicine Online*, 36(3), 311–326. doi:10.1016/j.rbmo.2017.11.007
- Shi, J., Cong, W., Wang, Y., Liu, Q. ve Luo, G. (2012). Microemulsion-based patch for transdermal delivery of huperzine A and ligustrazine phosphate in treatment of Alzheimer's disease. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(6), 752–761. doi:10.3109/03639045.2011.625031
- Singhal, A. K., Bangar, O. P. ve Naithani, V. (2012). Medicinal plants with a potential to treat Alzheimer and associated symptoms. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 2(2), 84. doi:10.4103/2231-0738.95927
- Singhal, P., Singhal, R., Kumar, V., Goel, K. K., Jangra, A. K. ve Yadav, R. (2012). Transdermal Drug Delivery System: a novel technique to enhance therapeutic efficacy and safety of drugs. *American Journal of Pharmtech Research*, 2, 106–125.
- Sugibayashi, K. ve Morimoto, Y. (1994). Polymers for transdermal drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 29(1–2), 177–185. doi:10.1016/0168-3659(94)90134-1
- Suksaeree, J. (2018). Mechanical properties of herbal patches from chitosan-based polymer blends for medical applications. *Materials Science Forum*, 917, 52–56. doi:10.4028/www.scientific.net/MSF.917.52
- Sutheesh, T. (2017). *Formulation and evaluation of transdermal patch of aqueous extract of Azadirachta indica a juss* (Master of Pharmacy). The Tamilnadu Dr. M.G.R. Medical University. <http://repository-tnmgrmu.ac.in/id/eprint/6482>
- Thong, H.-Y., Zhai, H. ve Maibach, H. I. (2007). Percutaneous Penetration Enhancers: An Overview. *Skin Pharmacology and Physiology*, 20(6), 272–282. doi:10.1159/000107575
- Trofimiuk, E., Walesiuk, A. ve Braszko, J. J. (2005). St John's wort (*Hypericum perforatum*) diminishes cognitive impairment caused by the chronic restraint stress in rats. *Pharmacological Research*, 51(3), 239–246. doi:10.1016/j.phrs.2004.08.007
- Tsai, R. M. ve Boxer, A. L. (2014). Treatment of frontotemporal dementia. *Current Treatment Options in Neurology*, 16(11), 319. doi:10.1007/s11940-014-0319-0
- Tsuang, D., Larson, E. B., Bolen, E., Thompson, M. Lou, Peskind, E., Bowen, J.,

- ... Leverenz, J. B. (2009). Visual hallucinations in dementia: A Prospective Community-Based Study With Autopsy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(4), 317–323. doi:10.1097/JGP.0b013e3181953b9a
- Tuntiyasawasdikul, S. ve Sripanidkulchai, B. (2022). Development and clinical trials on anti-inflammatory effect of transdermal patch containing a combination of Kaempferia parviflora and Curcuma longa extracts. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 68. doi:10.1016/j.jddst.2022.103093
- van der Flier, W. M. ve Scheltens, P. (2005). Epidemiology and risk factors of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76. doi:10.1136/jnnp.2005.082867
- Venkatraman, S. ve Gale, R. (1998). Skin adhesives and skin adhesion. *Biomaterials*, 19(13), 1119–1136. doi:10.1016/S0142-9612(98)00020-9
- Verma, P. R. P. ve Iyer, S. S. (2000). Controlled transdermal delivery of propranolol using hpmc matrices: Design and in-vitro and in-vivo evaluation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52(2), 151–156. doi:10.1211/0022357001773797
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., ... Masters, C. L. (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(4), 357–367. doi:10.1016/S1474-4422(13)70044-9
- Walters, K. A. (1990). Transdermal drug delivery. E. G. Salole ve A. T. Florence (Ed.), *Routes of drug administration* içinde (1. bs., ss. 114–116). London: Pub. Jhon Wright.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H. ve Salmon, D. P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4). doi:10.1101/cshperspect.a006171
- Willaims, A. C. (2003). *Transdermal and topical delivery*. London: Pharmaceutical Press.
- Wirz, A. (2005). “*In vitro*” study of the mode of action of antidepressants in cell culture models: comparison of the effects of" *Hypericum perforatum L.*" extracts and classical synthetic compounds on the [beta]-adrenergic signal pathway. https://edoc.unibas.ch/386/1/DissB_7197.pdf adresinden erişildi.
- Woo, F. Y., Basri, M., Masoumi, H. R. F., Ahmad, M. B. ve Ismail, M. (2015). Formulation optimization of galantamine hydrobromide loaded gel drug reservoirs in transdermal patch for Alzheimer's disease. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 3879–3886. doi:10.2147/IJN.S80253
- Yan, Q., Wang, W., Weng, J., Zhang, Z., Yin, L., Yang, Q., ... Yang, G. (2020). Dissolving microneedles for transdermal delivery of huperzine A for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Delivery*, 27(1), 1147–1155. doi:10.1080/10717544.2020.1797240
- Yavral, F. ve Güngör, H. A. (2016). Demansta Klinik Bulgular. *Nükleer Tıp Seminerleri*, 3, 134–138. doi:10.4274/nts.018

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Gül, E. M., Uçar, M. A., Pişkin, M. B., & Derun, E. M. (2023). “Polivinil alkol matrisli bitkisel transdermal formülasyon sentezlenmesi”, 9. Bilim Günleri Kongresi, 9-11 Mayıs 2023.

