

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**SEBOREİK DERMATİTLİ HASTALARA YÖNELİK
KOZMETİK NANOEMÜLSİYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ,
KARAKTERİZASYONU VE ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

FEDA DALO

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLGÜN YENER**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
KOZMETOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2017

TEZ ONAYI

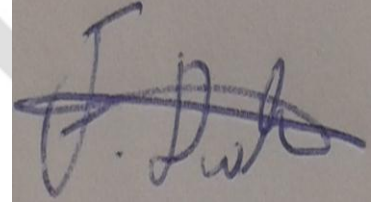
(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

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

Feda DALO



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında, başta kozmetoloji olmak üzere tüm akademik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimle ilgili tüm sorunlarımla yakından ilgilenen, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gülgün YENER'e,

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesine imkan sunan Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet ARAMAN'a,

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını ve katkılarını her daim gösteren Sayın Prof. Dr. Melike ÜNER'e ve Sayın Doç. Dr. Ümit GÖNÜLLÜ'ye,

Mikrobiyolojik çalışmayı gerçekleştiren, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ilgisini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Sibel DÖŞLER ve Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üye ve yardımcılara,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve yardımcı olan Sayın Dr. Ecz. Ebru ALTUNTAŞ ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri ve lisanüstü öğrencilerine,

Etkinlik çalışmasının gerçekleştirilmesinde yardımcı olan ve her zaman ilgi gösteren Sayın Uzm. Dr. Gülden KÖKÜMER'e,

Çalışmamda kullandığım Neolone™ PE temininde yardımlarından dolayı Kale Kimya Kimyevi Maddeler Sanayi ve Ticaret A.Ş.'ye,

Hayatımın her aşamasında beni destekleyen ve hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili aileme teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:22373

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Deri	5
2.1.1. Derinin Anatomik Yapısı	6
2.1.1.1. Epidermis	7
2.1.1.1.1. Epidermal Proliferasyon ve Farklılaşmanın Düzenlenmesi	12
2.1.1.1.2. Dermal-epidermal Bağlantı Bölgesi.....	13
2.1.1.2. Dermis	13
2.1.1.3. Hipodermis	15
2.1.1.4. Deri Ekleri	16
2.2. Seboreik Dermatit	17
2.2.1. Epidemiyoloji.....	17
2.2.2. Etyoloji.....	17
2.2.2.1. Mikrobiyal Etkenler	17
2.2.2.2. Hormonlar ve Ciltte Bulunan Lipitler	19
2.2.2.3. İmmün Cevap	20
2.2.2.4. Seboreik Dermatit ve HIV	21
2.2.2.5. Nörojenik Faktörler	23
2.2.2.6. Genetik Faktörler	24
2.2.2.7. Diğer faktörler	24

2.2.3. Klinik özellikler	25
2.2.4. Seboreik Dermatitin Teşhis Edilmesi	28
2.2.5. Histopatoloji.....	29
2.2.6. Hastalığın Tedavisi ve Yönetimi.....	30
2.2.6.1. Antifungal İlaçlar	31
2.2.6.2. Kortikosteroidler	33
2.2.6.3. Metronidazol	33
2.2.6.4. Kalsinürin İnhibitörleri.....	34
2.2.6.5. Çinko Piriton	34
2.2.6.6. Lityum Tuzları	35
2.2.6.7. Selenyum Sülfid.....	35
2.2.6.8. Fototerapi	35
2.2.6.9. Sistematik Tedavi.....	36
2.2.6.10. Alternatif Terapötik Yaklaşımlar	37
2.2.7. Seboreik Dermatit Tedavisinde Kullanılan Piyasa Ürün Örnekleri.....	38
2.2.7.1. Ketoral Şampuan.....	38
2.2.7.2. Seborderm Şampuan.....	39
2.3. Nanoemülsiyonlar	40
2.3.1. Nanoemülsiyonların Avantajları	41
2.3.2. Nanoemülsiyonların Dezavantajları.....	43
2.3.3. Nanoemülsiyonların Hazırlama Yöntemleri	44
2.3.3.1. Düşük Enerji Gerektiren Yöntemler	44
2.3.3.2. Yüksek Enerji Gerektiren Yöntemler.....	46
2.3.4. Nanoemülsiyon Stabilitesini Etkileyen Formülasyon Faktörleri	49
2.3.5. Nanoemülsiyonların Karakterizasyonu.....	50
2.3.6. İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Nanoemülsiyonların Uygulanması.....	52
2.3.6.1. Nanoemülsiyonların Kozmetikte Uygulama Alanları.....	52
2.3.6.2. Antimikrobiyal Nanoemülsiyonlar.....	54
2.3.6.3. Aşı Olarak Geliştirilen Nanoemülsiyonlar	54
2.3.6.4. Hücre Kültür Çalışmalarında Kullanılan Nanotemülsiyonlar	55
2.3.6.5. Çözünürlüğü Az Olan Oral İlaçların Geliştirilmesinde Nanoemülsiyonlar	55
2.3.6.6. Transdermal Nanoemülsiyonlar	56

2.3.6.7. Kanser Tedavisinde ve Hedeflendirilmiş İlaç Taşınmasında Nanoemülsiyonlar	57
2.3.6.8. Nanoemülsiyonlar ve Parenteral Uygulama.....	57
2.3.6.9. Fitofarmasötik Nanoemülsiyonlar.....	58
2.4. Çalışmada Kullanılan Doğal Maddelerin Biyolojik Özellikleri	59
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	64
3.1. Gereç	64
3.1.1. Kullanılan Alet ve Malzemeler	64
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	65
3.2. Yöntem ve Deneyler	66
3.2.1. Formülasyon Çalışmaları	66
3.2.1.1. Y/S Tipi Nanoemülsiyon Bileşenlerin Seçimi	66
3.2.1.2. Y/S Tipi Nanoemülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması.....	67
3.2.2. Formülasyonlar Üzerinde Yürütülen Çalışmalar	75
3.2.2.1. Santrifüj Testi.....	75
3.2.2.2. Termal Test	75
3.2.2.3. pH Ölçümleri.....	75
3.2.2.4. İletkenlik Ölçümleri	75
3.2.2.5. Viskozite Ölçümleri	76
3.2.2.6. Damlacık Boyutu, Zeta Potansiyeli ve Polidispersite İndeksi Ölçümleri	76
3.2.2.7. Organoleptik İncelemeler	76
3.2.2.8. Formülasyonlar Üzerinde Gerçekleştirilen Mikrobiyolojik Çalışmalar	77
3.2.3. Girişimsel Olmayan Objektif Testler İle Yapılan Cilt Analizleri	77
3.2.3.1. Test Ortamının Hazırlanması	78
3.2.3.2. Gönüllülerin Seçimi	78
3.2.3.3. pHmetre ile Ciltte pH Ölçümü	79
3.2.3.4. Korneometre ile Ciltte Nem Ölçümü	79
3.2.3.5. Sebumetre ile Ciltte Sebum Ölçümü	80
3.2.3.6. Mexametre ile Ciltte Kızarıklık Ölçümü.....	80
3.2.3.7. Anket Testi ile Sübjektif Değerlendirme	81
4. BULGULAR.....	82
4.1. Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	82
4.1.1. Santrifüj Testine Ait Bulgular.....	82

4.1.2. Termal Teste Ait Bulgular	83
4.1.3. pH Ölçümlerine Ait Bulgular.....	84
4.1.4. İletkenlik Ölçümlerine Ait Bulgular	84
4.1.5. Viskozite Ölçümlerine Ait Bulgular	85
4.1.6. Damlacık Boyutu, Zeta Potansiyeli Ve Polidispersite İndeksi Ölçümlerine Ait Bulgular.....	89
4.1.7. Organoleptik İncelemelere Ait Bulgular.....	91
4.1.8. Mikrobiyolojik Testlere Ait Bulgular	93
4.2. Girişimsel Olmayan Testlere Ait Bulgular	94
4.2.1. Cildin pH Değerindeki Değişikliklere Ait Bulgular	94
4.2.2. Cildin Nem Değerindeki Değişikliklere Ait Bulgular	95
4.2.3. Cildin Sebum Değerindeki Değişikliklere Ait Bulgular	96
4.2.4. Cildin Kızarıklık Değerindeki Değişikliklere Ait Bulgular	97
4.3. Anket Testine ait Bulgular	97
5. TARTIŞMA	99
KAYNAKLAR	104
FORMLAR	123
ETİK KURUL KARARI	129
ÖZGEÇMİŞ	130

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Tez çalışmasında kullanılan alet ve malzemeler listesine ait tablo.....	64
Tablo 3-2: Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler listesine ait tablo.....	65
Tablo 3-3: Önformülasyon aşamasında hazırlanan ve yüzey etken madde olarak Cremophor A 25 içeren formülasyon bileşenlerine ait birinci tablo	69
Tablo 3-4: Önformülasyon aşamasında hazırlanan ve yüzey etken madde olarak Cremophor A 25 içeren formülasyon bileşenlerine ait ikinci tablo.....	70
Tablo 3-5: Önformülasyon aşamasında hazırlanan ve yüzey etken madde olarak Pluronic® F 68 içeren formülasyon bileşenlerine ait birinci tablo	71
Tablo 3-6: Önformülasyon aşamasında hazırlanan ve yüzey etken madde olarak Pluronic® F 68 içeren formülasyon bileşenlerine ait ikinci tablo	72
Tablo 3-7: Formülasyon proseslerine karşılık gelen işlemlere ait tablo.....	73
Tablo 3-8: Uzun süreli stabilite çalışmaları için seçilen formülasyon bileşenlerine ait tablo	74
Tablo 4-1: Santrifüj testi sonucunda stabil kalan formülasyonlara ait tablo	82
Tablo 4-2: Termal test sonuçlarına ait tablo	83
Tablo 4-3: pH ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (hızlandırılmış stabilite çalışmaları).....	84
Tablo 4-4: pH ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	84
Tablo 4-5: İletkenlik ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları).....	85
Tablo 4-6: Viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (hızlandırılmış stabilite çalışmaları).....	85
Tablo 4-7: F ₄ P ₃ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	86
Tablo 4-8: F ₅ P ₁ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	86
Tablo 4-9: F ₅ P ₂ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	87

Tablo 4-10: F ₆ P ₂ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	87
Tablo 4-11: F ₆ P ₃ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	88
Tablo 4-12: F ₆ P ₄ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	88
Tablo 4-13: Damlacık boyutu ve polidispersite indeksi ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (hızlandırılmış stabilite çalışmaları)	89
Tablo 4-14: Isıtma-Soğutma testine ait bulguları gösteren tablo	89
Tablo 4-15: Zeta potansiyeli ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	90
Tablo 4-16: Damlacık boyutu ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	90
Tablo 4-17: Polidispersite indeksi ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	91
Tablo 4-18: Organoleptik incelemelere ait bulguları gösteren tablo (hızlandırılmış stabilite çalışmaları)	91
Tablo 4-19: Görünüm değerlendirmesine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	92
Tablo 4-20: Renk değerlendirmesine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	92
Tablo 4-21: Koku değerlendirmesine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)	93
Tablo 4-22: Mikrodilüsyon testine ait bulguları gösteren tablo	93
Tablo 4-23: Cildin pH değerlerindeki değişimi gösteren tablo	94
Tablo 4-24: Cildin nem değerlerindeki değişimi gösteren tablo	95
Tablo 4-25: Cildin sebum değerlerindeki değişimi gösteren tablo	96
Tablo 4-26: Cildin kızarıklık değerlerindeki değişimi gösteren tablo	97
Tablo 4-27: Anket testine ait bulgular	98

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Cilt tabakalarının anatomik görüntüsü.	6
Şekil 2-2: Epiderminin anatomik yapısı.	7
Şekil 2-3: Stratum korneumun yapısal görüntüsü.	12
Şekil 2-4: Papiller ve retiküler dermis.	15
Şekil 2-5: Bebeklerin kafa derisinde gelişen seboreik dermatit.	26
Şekil 2-6: Kafa derisinde tipik deskuamasyon.	26
Şekil 2-7: Temporal alanda saç çizgisi boyunca eritematöz plaklar.	27
Şekil 2-8: Kaş bölgesi ve saç çizgisinde gelişen seboreik dermatit.	27
Şekil 2-9: Nazolobial kıvrımlarda hafif eritem ve deskuamasyon.	28
Şekil 2-10: Göz kapağında blefaritis.	28
Şekil 2-11: Infundibulumda spongiozisin ayrıntılı görüntülenmesi ve foliküler ostiumda omuz parakeratozisi. Dermis mononükleer enflamatuvar infiltratı temsil etmektedir. ..	30
Şekil 2-12: Ketoral Şampuan.	38
Şekil 2-13: Seboderm Şampuan.	39
Şekil 2-14: Mustela Şampuan.	40
Şekil 2-15: Nanoemülsiyon yapısı.	41
Şekil 2-16: Ultrasonik emülsifikasyon.	49
Şekil 3-1: Corneometer® CM 825.	79
Şekil 3-2: Sebumeter® SM 815.	80
Şekil 3-3: Mexameter® MX 18.	81

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

SD: Seboreik Dermatit

SD: Seborrheic Dermatitis

GRAS: Generally Recognised As Safe

HIV: Human Immunodeficiency Virus

TEM: Transmisyon elektron mikroskobu

Y/S: Su İçinde Yağ

S/Y: Yağ İçinde Su

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute

ÖZET

Dalo, F. (2017). Seboreik Dermatitli Hastalara Yönelik Kozmetik Nanoemülsiyonların Geliştirilmesi, Karakterizasyonu Ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD, Kozmetoloji BD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Seboreik dermatit (SD), kafa derisi, yüz ve gövdenin üst kısmı gibi seboreik bölgeleri etkileyen yaygın, kronik ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. SD patojenezinin tam olarak aydınlatılmamasıyla birlikte *Malassezia* maya mantarının derideki kolonizasyonunun en önemli faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir.

Bu çalışmada seboreik dermatitte antiseptik etki gösterecek, temel amacı cilt görünümünü düzgülendirmek olan, kepeklenme karşıtı, rahatlatıcı, hassasiyet giderici etkinliğe sahip, topikal yolla kullanılacak, ilaç etken maddesi yerine üzüm çekirdeği yağı, susam yağı, adaçayı yağı, tarçın yağı, kekik yağı, yulaf ekstresi, *Aloe vera* ekstresi, meyan kökü ekstresi, çay ağacı yağı ekstresi ve bal içeren kozmetik bir nanoemülsiyon geliştirilmiştir.

Ultasonikasyon yöntemi ile değişik konsantrasyonlarda nanoemülsiyonlar hazırlanmıştır.

Formülasyonlara ilk önce santrifüj ve termal test uygulanmıştır ve stabil kalan formülasyonların pH değeri, viskozitesi, damlacık boyutu ve polidispersite indeksi ölçülmüştür ve organoleptik değerlendirilmesi yapılmıştır.

Uzun süreli stabilite testinde her formülasyon 3 ay boyunca oda koşulu, etüv ve buzdolabında saklanmıştır. Belirli zaman aralıklarında pH değeri, iletkenliği, viskozitesi, damlacık boyutu, polidispersite indeksi ve zeta potansiyeli ölçülmüştür ve organoleptik değerlendirilmesi yapılmıştır. Her formülasyona ısıtma soğutma testi uygulanmıştır.

Yukarıda bahsedilen tüm testler sonucunda stabilite ve diğer değerlendirme kriterlerine göre en uygun sonucu veren F₆P₂ kodlu formülasyonun mikrobiyolojik çalışması ve etkinlik değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir.

Çalışma verileri değerlendirildiğinde F₆P₂ kodlu formülasyonun seboreik dermatitli hastaların tedavisine yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Seboreik dermatit, nanoemülsiyon, *Malassezia*, bitkisel ekstre ve yağlar, bal.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 22373

ABSTRACT

Dalo, F. (2017). Development, Characterization and Efficacy Assessment of Cosmetic Nanoemulsions for the Patients with Seborrheic Dermatitis. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Technology, Cosmetology Section, Master's Thesis, İstanbul.

Seborrheic dermatitis (SD) is a common, chronic, relapsing skin disease affecting the seborrheic areas including the scalp, face and upper part of the trunk. Although the pathophysiology of SD is not completely understood, colonization of *Malassezia* yeast in skin is accepted to be one of the most important factor of this condition.

In this study, cosmetic nanoemulsion for topical use containing grape seed oil, sesame oil, sage oil, cinnamon oil, oregano oil, oat kernel extract, *Aloe vera* extract, licorice root extract, tea tree oil extract and honey instead of active drug substance has been developed. Main objective is to improve skin conditions and to show antiseptic, antidandruff, soothing and relieving effects in SD.

Nanoemulsions with different concentrations were prepared with sonication method.

At the beginning centrifuge and thermal test were applied and pH value, viscosity, droplet size and polydispersity index of formulations remaining stable were measured and organoleptic assessment were conducted.

In the long term stability test, each formulation was kept in room condition, climate cabinet and refrigerator for three months. Measurement of pH value, conductivity, viscosity, droplet size and zeta potential and organoleptic assessment was conducted at certain period of time. Heating and cooling test was applied to each formulation.

Microbiological assay and efficacy assessment were performed on formulation F₆P₂ which was found to be most stable and compatible with all evaluation criterias.

Based on the datas obtained from all the tests performed, it was concluded that F₆P₂ formulation could be used to the help in treatment of SD.

Key words: Seborrheic dermatitis, nanoemulsion, *Malassezia*, herbal extracts and oil, honey.

This project has been supported by İstanbul University Scientific Research Project Unit.

Project No:22373.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Seboreik dermatit günümüzün en yaygın dermatolojik rahatsızlıkları arasına girmektedir ve kesin tedavi yöntemi henüz geliştirilmemiştir.

Seboreik dermatit, yağ bezlerinden zengin alanlarda yağlı pullanmalarla birlikte eritomatöz yamalar ve plaklar ile karakterize kronik bir deri rahatsızlığıdır (Stefanaki ve Katsambas 2010).

Seboreik dermatitin görülme sıklığı yaşamın üç farklı döneminde zirveye ulaşır: yaşamın ilk üç ayında, ergenlik döneminde ve 40-60 yaş aralığında (Gupta ve ark. 2004a; Schwartz ve ark. 2006; Del Rosso 2011; Sampaio ve ark. 2011). Yenidoğanlarda kafa derisi, yüz, alın, kulaklar ve bez bölgesinde görülmektedir. Ergenlerde ve yetişkinlerde seboreik dermatit kafa derisi, yüz, nazolobial kıvrımlar ve gövde gibi seboreik alanları etkiler (Schwartz ve ark. 2006). Yetişkin popülasyonda görülme sıklığı %1-3'tür (Sampaio ve ark. 2011). Seboreik dermatitin şiddeti soğuk hava şartlarında ve yoğun stres döneminde artmaktadır (Bukvić Mokos ve ark. 2012).

Hastalığın yüksek görülme sıklığına rağmen, gerçek nedeni halen kesinlik kazanmamıştır. Pek çok faktörün (*Malassezia* maya mantarı, hormonlar, sebum düzeyi, immün cevap, nörojenik faktörler, dış faktörler) seboreik dermatit etyopatogenezini oluşturma ihtimaline rağmen kesin patojenik mekanizma henüz bilinmemektedir (Bukvić Mokos ve ark. 2012). *Malassezia* maya mantarı, seboreik dermatitteki cilt değişikliklerini başlatan nonspesifik immün yanıtın sorumludur (Clark ve ark. 2015).

Malassezia cilt florasının bilinen komponentidir, fakat seboreik dermatitli kişilerde bu mantar stratum korneuma saldırır, serbest yağ asidinin oluşumuyla ve enflamatuvar proseslerin başlamasıyla sonuçlanan lipaz enzimini açığa çıkarır. *Malassezia* zengin lipit içerikli ortamlarda geliştiği için serbest yağ asitlerinin varlığı mantar gelişimini çoğaltmaktadır.

Stratum korneumda hiperproliferasyona ve tamamlanmamış korneosit ayırımına neden olan enflamasyon, stratum korneum bariyer ve fonksiyonunda hasar meydana getirmektedir. Bu hasar *Malassezia*'nın erişimini ve hücrelerden su çıkışını arttırmaktadır (Clark ve ark. 2015).

Seboreik dermatitin tedavisi hastalık belirtilerinin iyileştirilmesi ve uzun süreli tedavi ile nekahat dönemine odaklanır. Altta yatan en önemli patojenik mekanizma *Malassezia* proliferasyonunu ve lokal cilt irritasyonu ve enflamasyonunu içerdiği için en yaygın tedavi şekli topikal antifungaller ve antienflamatuvar ajanlarla tedavidir. Katran, litiyum glukonat/süksinat ve fototerapi geniş kullanımı olan diğer tedavi şekilleridir. İmmün sistem modülatörleri olan topikal kalsinürin inhibitörleri ve metronidazol gibi yeni terapötik sistemlerin ortaya çıkmasına rağmen etkileri halen tartışılmaktadır. Topikal tedavinin yanıt vermediği ve geniş lezyonların olduğu durumlarda sistemik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (Borda ve Wikramanayake 2015).

Yapılan bazı çalışmalara göre kortikosteroidleri (%0,1–1 hidrokortizon, %0,05–0,1 betametazon, %0,05 klobetazol, %0,1 mometazon, %0,01 fluokinolon asetonit) ve antifungalleri (%1–2 ketokonazol, %1 siklopiroks) içeren topikal ilaçlar plaseboya kıyasla enflamasyonu, kepeklenmeyi ve kaşıntıyı azaltarak seboreik dermatitte etkili olduğu görülmüştür (Dall'Oglio ve ark. 2015).

Fakat kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı cilt atrofisi, folikulitis, telenjiektazi, hipopigmentasyon, antifungallerin kullanımı kaşıntı, yanma, duyarlaşma, kuruluk, iritan kontakt dermatite, immünomodülatörlerin uzun süre kullanımı lenfoma gibi risklere yol açabilmektedir (Borda ve Wikramanayake 2015).

Yapılan bir çalışmada kafa derisinde gelişen seboreik dermatitin tedavisi için *Rosa centifolia* petalleri ve epigallokateşin gallat gibi antioksidan, antienflamatuvar, sebum sekresyonunu inhibe edici etkileri bulunan doğal içerikler ile antifungal ajanların etkinliği değerlendirilmiştir. Yeni geliştirilen şampuanın etkinliği %1 çinko piriton içeren şampuan ve %2 ketokonazol içeren şampuanla kıyaslanabilir düzeyde olduğu ispatlanmıştır (Kim ve ark. 2014).

Nanoemülsiyonlar damlacık büyüklüğü 50-1000 nm arasında değişen su içinde yağ (Y/S) emülsiyonları olarak tanımlanabilmektedir. Ortalama damlacık büyüklükleri 100-500 nm arasındadır. Nanoemülsiyonlar, FDA tarafından ‘Genelde Güvenli Olarak Kabul Edilen’ (‘Generally Recognised As Safe’ (GRAS)) insan tüketim ürünleri ve yaygın yiyecek maddeleri olan sürfaktanlardan hazırlanmaktadır. Bu tür emülsiyonlar, yüksek stres kullanılarak suda çözünmeyen yağ fazının su fazı içinde karıştırılmasıyla yüksek miktarlarda kolayca üretilmektedir.

Tıp ve eczacılık alanlarının yanı sıra, sahip olduğu avantajlardan dolayı nanoemülsiyonun kozmetik sektöründe kullanımı gün geçtikçe artmaktadır.

Lipofilik iç faz sayesinde, nanoemülsiyonlar lipozomlara kıyasla lipofilik maddelerin taşınmasında daha uygun sistemlerdir. Lipozomlara benzer olarak etken maddelerin cilt penetrasyonunu destekler ve bu da deride konsantrasyonun artmasını sağlar. Nanoemülsiyonlardaki geniş yüzey alanlı küçük damlacıklar sayesinde etken maddelerin deriye etkin geçişi sağlanır (Sharma ve Sarangdevot 2012).

Düşük miktarda sürfaktan içeren, koalesansa karşı yüksek stabilite gösteren, toksik ve iritan özellikleri olmayan, düşük viskoziteli, hoş görünümlü, köpük , krem, sıvı ve sprej gibi geniş ürün yelpazesini kapsayan nanoemülsiyonlar kozmetik, farmasötik, gıda ve diğer sektörlerde kullanılabilen cazip sistemlerdir .

Nanoemülsiyonların küçük damlacık büyüklüğü stratum korneum ile daha yakın temas sağladığı ve böylece istenen bölgeye daha fazla etken madde erişimi gerçekleştiği için özellikle kozmetik alanında geniş kullanımı mevcuttur (Ribeiro ve ark. 2015).

Bu tez çalışmasının amacı seboreik dermatit rahatsızlığında antiseptik etki gösterecek, temel amacı cilt görünümünü düzgunleştirmek olan, kepeklenme karşıtı, rahatlatıcı, hassasiyet giderici etkinliğe sahip, topikal yolla kullanılacak, ilaç etken maddesi yerine çoğunluğu Türkiye’de yetişen bitkisel yağlar, ekstraktlar ve bal içerecek etkin ve güvenilir kozmetik bir nanoemülsiyon geliştirmektir.

Çalışma kapsamında ultrasonikasyon yöntemi ile değişik konsantrasyonlarda nanoemülsiyonlar hazırlanmıştır.

Formülasyonlara ilk önce termal test ve santrifüj testinden oluşan önstabilite çalışmaları uygulanmıştır. Bu aşamaya kadar stabil kalan formülasyonların pH değeri, viskozitesi, damlacık boyutu ve polidispersite indeksi ölçülmüştür ve organoleptik değerlendirilmesi (renk, görünüş, koku değerlendirmesi) yapılmıştır.

Ön stabilite çalışmalarını geçen formülasyonlar şeffaf kapaklı cam tüplerde 3 ay boyunca gerçek saklama koşullarında $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 nemde; hızlandırılmış koşullarda etüvde $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nemde ve buzdolabında $5^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilmiştir. 1. günde, 1. ay, 2. ay ve 3. ayda numunelerde faz ayrımı, kremalaşma, sedimentasyon, renk, koku ve kıvam değişimi gibi herhangi bir stabilite sorunu olup olmadığını saptamak amacıyla organoleptik kontroller, damlacık boyutu, polidispersite indeksi, zeta potansiyeli, pH,

iletkenlik ve viskozite tayini gerçekleştirilmiştir. Süre sonunda kararlı ve uygun bulunan formülasyonun mikrobiyolojik ve etkinlik çalışmaları yürütülmüştür.

Mikrobiyolojik çalışmada test ürününün *Candida albicans*'a karşı etkinliği mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Etkinlik çalışmasında gönüllüler test ürününü günde iki kez seboreik dermatitli bölgeye uygulamışlardır. Çalışmanın başlangıcında ve sonunda ciltte kızarıklık, sebum, nem ve pH değeri non invazif yöntemlerle ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda anket testi yapılmıştır.

Yapılan tüm çalışmalar ve değerlendirmeler sonucunda F₆P₂ kodlu formülasyonun seboreik dermatit rahatsızlığının tedavisinde yardımcı ürün olarak aday gösterilebileceği sonucuna varılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri

Deri, yetişkin vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturan vücudun en geniş ve en büyük yaşamsal organıdır (Kanitakis 2002). Ortalama yetişkin deri alanı 1,2-2 m² genişliğindedir. Derinin kalınlığı vücut bölgesine, cinsiyete ve yaşa göre değişmektedir. Örnek verilecek olursa önkol cilt kalınlığı erkeklerde 1,3 mm, kadınlarda ise 1,26 mm'dir (Millington ve Wilkinson 1983 pp. 1, 51). Deri vücudun en dış katmanını oluşturduğu için insanlar cilt görünümüne oldukça duyarlılık, dikkat ve özen göstermektedirler.

Cilt fonksiyonları aşağıda sıralanmıştır.

Cilt aşırı su kaybını, yabancı kimyasal maddelerin ve mikroorganizmaların girişini engeller ve mekanik yüke karşı direnç sağlar.

Ciltte fiziksel, kimyasal ve immünolojik bariyer mevcuttur.

- a) Fiziksel bariyer: Dış etkenlere karşı koruma sağlayan fiziksel bariyer epitelial membrandan oluşur. Cildin en dış tabakası olan epidermis ise ölü keratinize hücrelerden meydana gelir (stratum corneum).
- b) Kimyasal bariyer: Kimyasal bariyer yağ bezlerinden salgılanan asidik sekresyondan oluşur. Düşük pH pek çok bakterinin gelişimini engeller.
- c) İmmünolojik bariyer: İmmünolojik bariyer cilt içinde bulunan immün sistem hücreleri (Langerhans hücreleri) tarafından oluşur. İmmünolojik fonksiyonları yerine getiren bu hücreler ayrıca fagositoz ile bakteri ve virüsleri yok eder.

Melanositler UV ışınlarının zararlı etkilerini karşı koruyucu rol oynar.

Sinir sistemi terlemeyi ve dermal kan akışını kontrol ederek cilt üzerindeki vücut sıcaklığını düzenler. Ter bezlerinin stimülasyonu vücudu serinleten artmış terlemeyle sonuçlanır. Dermal kan damarlarının genişletilmesi vücudun serinlemesine ve dermal kan damar yapılanması vücuttan sıcaklık kaybının azalmasına yardımcı olur.

Deri, birkaçı sinir sisteminin olmak üzere ağrı (serbest sinir uçları), basınç (Messinse ve Pacinian korpüskülleri), sıcaklık ve dokunma gibi dış uyaranların algılanmasını sağlar.

Bazı metabolik atıklar, elektrolitler ve su deriden terlemeyle atılır.

Deri altı yağ dokusu izolasyon sağlamak amacıyla lipit depolar.

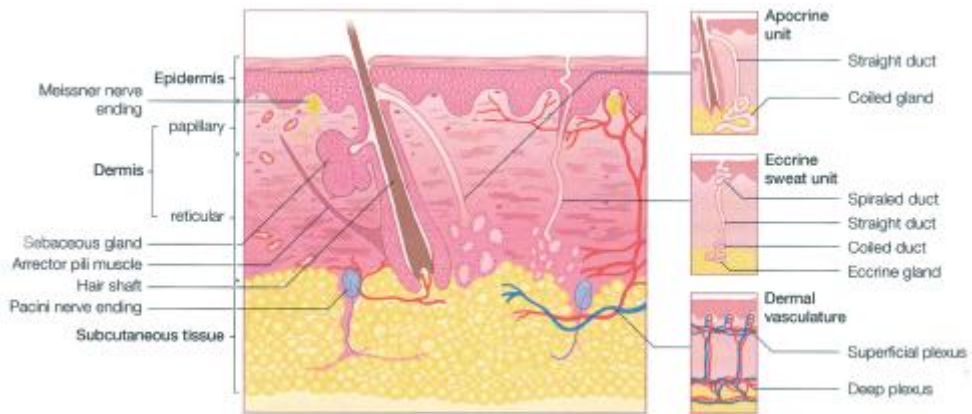
Cildin estetik fonksiyonu, iletişim ve cazibe unsuru olarak kabul edilmesine dayandırılabilir.

Cildin oksijen ve suyu absorbe edebilme yeteneği vardır. Topikal steroidler gibi topikal ilaçlar cilt aracılığıyla absorbe edilebilmektedir (Davenport 2006; Geerligs 2010; Wiles ve ark. 2011 pp. 31-32).

2.1.1. Derinin Anatomik Yapısı

Deri aşağıda belirtilen yukarıdan aşağıya doğru sıralanan üç tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2-1):

1. Epidermis
2. Dermis
3. Hipodermis (Deri altı yağ dokusu).



Şekil 2-1:Cilt tabakalarının anatomik görüntüsü (James ve ark. 2016).

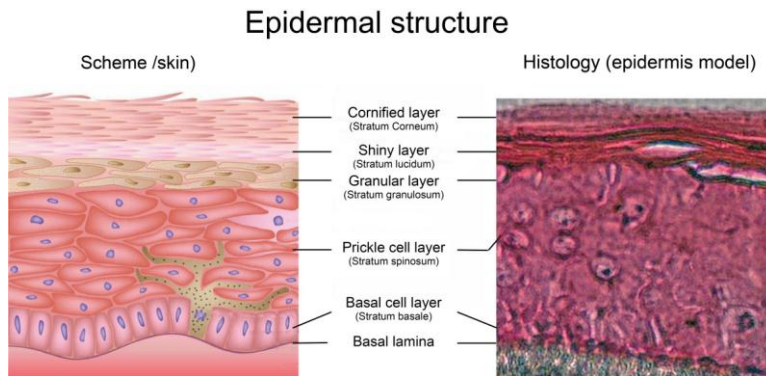
2.1.1.1. Epidermis

Epidermis, sürekli kendini yenileyen derinin en dış tabakasıdır. Kan damarları ve lenfatik sistem içermezken ağrının algılanması için bazı sinir uçları bulunur. Epidermis kalınlığı 150-180 µm arasında değişir (Değim 2007 p. 339).

Epidermis temelde iki tip hücreden oluşmaktadır: keratonisitler ve dendritik hücreler. Keratonisitler dendritik hücrelerden intrasellüler köprüler ve bol miktarda sitoplazma ile farklılık gösterir (Kolarsick ve ark. 2011). Melanositler, Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri de içeren epidermin çoğunluğunu keratonisit hücreleri oluşturmaktadır.

Epidermis bazal tabaka, spinöz tabaka, granüler tabaka, lüsidum tabaka ve korneum tabaka olmak üzere beş tabakadan meydana gelmektedir (Şekil 2-2) (James ve ark. 2016 p. 1).

Sürekli yenilenen bir tabaka olan epidermis pilosebasöz bezler, tırnaklar ve ter bezleri gibi deri eklerinin oluşmasını sağlar. Epiderminin en dış tabakasının yenilenmesi için bazal hücrelerin proliferasyon siklusünden geçmeleri gerekmektedir. Epidermiste bulunan hücreler sürekli düzensiz hareket halindedir; değişik hücre popülasyonları birbirlerinin aralarından geçerek hareket ederken Langerhans hücreleri ve melanositler ise cilt yüzeyine doğru hareket eder.



Şekil 2-2: Epiderminin anatomik yapısı- Molcare-consulting.com.

Keratinositler: Epidermiste bulunan hücrelerin en az %80'i ektodermden türeyen keratinositlerdir. Keratinositler aşınma ve su kaybına karşı koruma sağlar. Hücrelerin bazal tabakadan cilt yüzeyine doğru göçü sırasında meydana gelen farklılaşma sürecine keratinizasyon denir. Keratinizasyonda keratinositler ilk önce sentetik ardından degratif fazdan geçmektedir (Kolarsick ve ark. 2011). Sentetik fazın başlangıcında sitoplazmada keratin filamentleri oluşur ardından keratin filament demetleri birleşir ve plazma membranında desmozomları oluşturur.

Keratinizasyonun degratif fazı boyunca hücresel organeller yok olur, filamentler ve amorf hücre zarf karışımların oluşması için hücre içerikleri birleşir.

Hücre ölümüyle sonuçlanan bu programlanmış olgunlaşma süreci terminal farklılaşma olarak bilinir (James ve ark. 2016 p. 1).

Melanosit hücreler: Dendritik, pigment sentezleyen hücrelerdir ve genellikle bazal tabakada yer alır. Melanositler melanin sentezinden ve keratinositlere ulaşımından sorumludur. Melanin, yuvarlak ve membrana bağlı bir organel olan melanozomlarda üretilir. Melanin sentezi, reseptör aracılı, hormonlar tarafından stimüle edilen ve enzimlerle hızlandırılmış reaksiyonlar aracılığıyla gerçekleşmektedir (Kolarsick ve ark. 2011).

Keratinositler melanini en yüzeysel tabakada depolar. Bu lokasyonda melaninler UV ışınlarını keratinosit çekirdeklerine zarar vermesini engeller (Davenport 2006).

Merkel hücreleri: Merkel hücreleri tüysüz ve saçlı deri ve bazı mukozalarda lokalizedir. Çekirdekten zengin sekretuar granüller ve sitoskeletal filamentlerle karakterizedir. Komşu keratinositlere desmozomlarla bağlanır ve melanin içerir. Duyusal sinirlerle yakın temasta olan uyarılabilir hücrelerdir ve fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (Irmak 2010).

Langerhans hücreleri: Değişik T hücre cevaplarına dahil hücrelerdir. Bu tür hücreler antijenle uyarıldıklarında epidermisten bölgesel lenf noduna göç ederek T hücrelerini aktive eder (Raaby ve ark.2017). Bu tür dendritik hücreler komşu hücrelerle hücresel bağ oluşturmaz. Langerhans hücreleri toplam epidermal popülasyonun %2-%8'ini oluşturur ve vücudun belirli alanlarında yaklaşık sabit sayı ve dağılımlarını sürdürür. Epidermiste çoğunluğu skuamöz ve granüler tabakada, az bir kısmı bazal

tabakada yer alır. Epiderminin dışında ağız boşluğu, özofagus ve vajina gibi diğer skuamöz epitellerde, lenfoid organlarda ve dermiste de bulunur (Kolarsick ve ark. 2011).

Bazal Tabaka (Stratum Basale): Stratum germinativum olarak ta bilinen bazal tabaka, dermise dik aksisleriyle (hemidesmozom) bağlanan kolon şekilli keratinositler içerir. Bu bazal hücreler tek katman oluşturup birbirlerine ve yüzeysel skuamöz hücelere desmozomal bağlarla bağlanır (Kolarsick ve ark. 2011).

Bazal tabaka, biyokimyasal ve morfolojik değişimler sonucunda epiderminin en dış tabakasında çekirdek içermeyen boynuzsu hücreleri oluşturan epidermal hücrelerin başlıca lokasyonudur (Jones 1996).

Bazal tabakadaki epidermal kök hücreler, normal koşullar altında hücre siklüsü boyunca çok yavaş gelişen uzun ömürlü klonojenik hücrelerdir. Yaralanma gibi hiperplasiyonejik koşullar kök hücrelerin bölünmesini uyararak epidermiste döngü halinde bulunan hücrelerin sayısını artırır. Kanserojenik ajanların neden olduğu DNA hasarı hücre proliferasyon düzenini mutasyona uğratabilir ve hücre bölünme oranını da etkileyebilir. Bazal hücrelerin bazal tabakadan boynuzsu tabakaya göçü en az 14 gün sürer ve takip eden 14 günde boynuzsu tabakadan en dış tabakaya geçiş sağlanır.

Spinöz Tabaka (Stratum Spinosum): Bazal tabakanın üstünde yer alan bu epidermal tabaka 5-10 hücre kalınlığındadır ve skuamöz hücre tabakası veya stratum spinosum olarak bilinir. Skuamöz tabaka şekil ve yapı bakımından değişiklik gösteren farklı hücrelerden oluşmaktadır. Suprabazal spinöz hücreler polihedral şekillidir ve çekirdekleri bulunmaktadır. Üst tabakadaki spinöz hücreler ise genelde daha büyüktür, cilt yüzeyine doğru ilerlerken düzgünleşir ve lamelar granüller içerir. Lamelar granüller membrana bağlı organellerdir ve glikoproteinler, glikolipitler, fosfolipitler, serbest steroller ve lipazlar, proteazlar, asit fosfatazlar ve glikozidazlar dahil pek çok asit hidrolaz içerir. Hidrolitik enzimlerin bol miktarda bulunması lamelar granüllerin lizozomun bir türü olduğunu işaretlemektedir. Lamelar granüler, granüler ve boynuzsu tabaka arasındaki hücrelerde aktif olmalarının yanı sıra hücreler arası boşluğa stratum korneum lipitlerin prekürsörlerini iletme için üst spinöz tabakada da faaliyet göstermektedir.

Spinöz hücreler arasındaki boşluklar, epidermisteki hücrelerin mekanik çiftleşmesini destekleyen ve fiziksel strese karşı direnç oluşturan desmozomlar

aracılığıyla birleşmektedir. Çekirdek etrafında organize olmuş ve sitoplazmada yer alan keratin filamentleri desmozomal plaklarla bir uçtan bağlanırken çekirdeğe yakın diğer uçta serbest kalır.

Boşluk bağlantıları epiderm hücreleri arasındaki bir diğer bağlanma türüdür. Esasında hücrelerarası gözenekler oluşturan bu bağlantılar hücre metabolizması, gelişimi ve farklılaşması için gerekli olan kimyasal sinyaller aracılığıyla fizyolojik iletişime izin verir (Kolarsick ve ark. 2011).

Granüler Tabaka (Stratum Granulosum): Epidermin canlı hücre içeren en dış tabakası olan granüler tabaka veya stratum granulosum, sitoplazmalarında bol miktarda keratohiyalin granülleri içeren düzleşmiş hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler keratinizasyon sürecinde yer alan proteinlerin modifikasyonu ve ileri sentezinden sorumludur (Kolarsick ve ark. 2011). Çekirdek parçalanması bu tabakada başlamasına rağmen halen çekirdek bulunmaktadır (Değim 2007 p. 340). Granüler tabakanın kalınlığı bulunduğu yere göre değişim göstermektedir. İnce ve boynuzsu tabakanın altında bir-üç hücre katmanı kalınlığındayken, avuç içi ve ayak tabanı altında on kat daha kalın olabilmektedir. Granüler tabakanın olmaması veya çok ince olması, psöriazisle sonuçlanan ve hücrelerin stratum korneuma hareketi sırasında keratinosit çekirdeklerin hareketsiz olduğu parakeratozise yol açabilir (Kolarsick ve ark. 2011).

Keratohiyalin granülleri bazofiliktir, şekil ve boyut bakımından düzensizdir ve keratin filamentlerini bir arada tutan interfibriler matriks ve boynuzsu hücrelerin iç tabakasının oluşumunda gereklidir. Keratohiyalin granüllerin enzimatik aktiviteleri, keratin filamentlerinin dönemsel kısaltmalarını sağlayarak yumuşak keratin oluşumuyla sonuçlanır. Buna karşı saç ve tırnaklar keratohiyalin granülleri içermez ve hücre sitoplazmasında sert keratin üreten disülfid bağların birleşmesi hücre sitoplazmasının içinden geçen tonofibril filamentlerinin sertleşmesine yol açacaktır.

Bazal ve spinöz tabakada az miktarda bulunan lizozomal enzimler, epidermin keratojen alanı olduğu için granüler tabakada yüksek miktarda mevcuttur (Kolarsick ve ark. 2011).

Granüler tabakanın üstündeki katmanda ölü hücrelerin bulunması iki nedene dayanmaktadır: plazma membranının kalınlaşması ve granüllerin parçalanması.

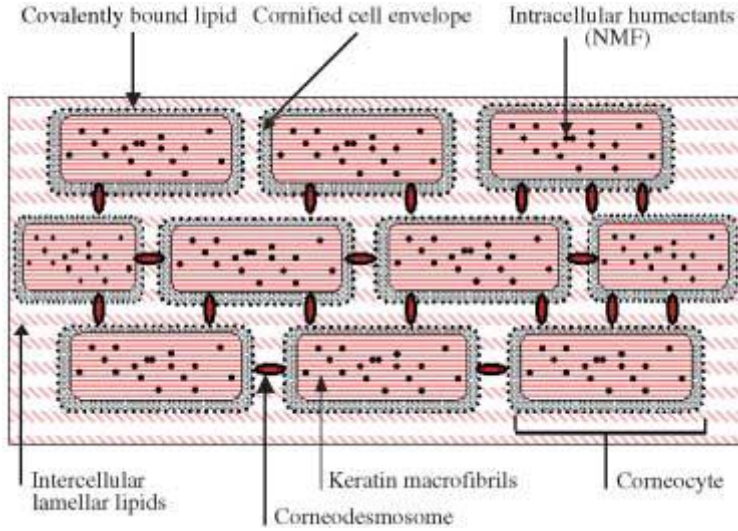
Lusidum Tabaka (Stratum Lucidum): Bu tür hücreler sadece avuç içi, parmak ucu ve ayak tabanı gibi derinin çok kalın olduğu bölgelerde görülebilir. Stratum lucidum ölü ve ince keratinositlerin tabakasıdır (Davenport 2006).

Korneum Tabaka (Stratum Corneum): Stratum korneum epidermisin en dış tabakasıdır (Şekil 2-3). Korneositler ve lipit içeriğinden zengin ekstrasellüler lamelar membrandan meydana gelmektedir. Dış çevreyle temas halinde olan bu tabaka hücreler ve dokuları eksternal faktörlerin zararlı etkilerinden koruyarak bariyer görevi üstlenir (Uchida ve Park 2016 p. 16).

Yaklaşık 15 korneosit katmanı içeren stratum korneumun kalınlığı 20 µm civarındadır. Avuç içi ve ayak katmanında yaklaşık 200 korneosit katmanı bulunur (Uchida ve Park 2016 p. 17).

Proteince zengin ve lipit içeriği az olan korneositler devamlı bir ekstrasellüler lipit matrisi ile çevrelenmiştir. Büyük, düzgün, polihedral şekilli boynuzsu hücreler terminal farklılaşma sırasında çekirdeklerini kaybedip teknik açıdan ölü hücreler olarak kabul edilir. Boynuzsu tabakadaki hücrelerin fiziksel ve biyokimyasal özellikleri deskuamasyonu dışarı atmak için pozisyona uygun olarak değişim göstermektedir. Örnek olarak orta kısmın sitoplazmasında yüksek konsantrasyonda serbest amino asit bulunduğu için buradaki hücreler alt kısımdaki hücrelere göre daha fazla su bağlama potansiyeline sahiptir. Alt katman hücreleri daha fazla sıkıştırılmıştır ve pek çok yüzeysel tabakaya nazaran daha çok intersellüler bağlantı içerir. Hücrelerin dışarıya doğru ilerleyişi sırasında desmozomların proteolitik degradasyondan uğraması deskuamasyon sürecinde korneositlerin dökülmesine katkı sağlar (Kolarsick ve ark. 2011). Stratum korneum tabakası 15 günde bir kendini yeniler (Değim 2007 p. 340).

Stratum korneum ve canlı epidermisin mekanik özellikleri relatif nem ve sıcaklık gibi çevresel koşullardan etkilenir. Buna ek olarak saf su, nemlendirici ve emolienlerin topikal uygulanması stratum korneum hidrasyonunu değiştirerek mekanik özelliklerini etkiler (Geerligs 2010).



Şekil 2-3: Stratum korneumun yapısal görüntüsü- Harding (2004).

2.1.1.1.1. Epidermal Proliferasyon ve Farklılaşmanın Düzenlenmesi

Sürekli yenilenen bir doku olarak epiderminin yaklaşık belli sayıda hücreyi bir arada tutması ve epidermal hücreler arasındaki bağlantıyı ve etkileşimi düzenlemesi gerekmektedir.

Keratinositler arasındaki bağlantı, keratinositler ve göç hücreleri arasındaki etkileşim, bazal lamina ve alttaki dermis arasındaki bağlantı ve korneosit üretimi için terminal farklılaşma prosesi hücrelerin yaşam süreci ve gelişimleri boyunca yer değişiminde bulduklarından düzenlenmesi gerekmektedir. Epidermal morfojenesis ve farklılaşma, doğum sonrası yapı ve işlevlerin devamlılığında önemli rol oynayan dermis tarafından kısmen regüle edilmektedir. Epidermal-dermal arayüz epidermal eklerin gelişiminde kilit rol oynamaktadır. Sabit epidermal kalınlığının devamlılığı, apoptozise uğrama kabiliyeti olan programlı hücre ölümü gibi epidermal hücrelerin iç özelliklerine de bağlı bulunmaktadır. Apoptozis, komşu hücrelere zarar vermeden hücre ölümüyle sonuçlanan bir dizi morfolojik ve biyokimyasal değişimleri takip eder. Bu büyük homeostatik mekanizma hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinlerin de dahil edildiği hücrel sinyal molekülleri tarafından düzenlenmektedir.

Ciltte apoptozis hücre sayısının düzenlenmesinde, gelişimsel yeniden modellemede ve mutasyona uğramış, virüsle enfekte, zarar görmüş hücrelere karşı koruma sağlanmasında oldukça önemlidir. Apoptozisin bir türü olan terminal

farklılaşma keratinositleri koruyucu korneositlere dönüştürmektedir (Kolarsick ve ark. 2011).

Sabit epidermal kalınlığın devamlılığını sağlayan dinamik dengenin bozulması psöriazisle sonuçlanırken apoptozisin işlevlerinde aksamada genellikle cilt tümörlerinde görülmektedir (Kolarsick ve ark. 2011).

2.1.1.1.2. Dermal-epidermal Bağlantı Bölgesi

Epidermis ve dermis arasında bulunan bağlantı bölgesi iki tabakayı bir arada tutan bazal membran alandan oluşmaktadır. Bu alan hemidesmozomla bağlantılı bazal hücrelerin plazma membranları, lamina lucida, lamina densa (bazal lamina) ve fibröz bileşenler (dermal mikrofibriller, kolajen fiberleri) tarafından oluşmaktadır. Bazal lamina epidermisteki bazal hücreler tarafından sentez edilmektedir. Tip IV kolajen bazal laminanın majör komponentidir.

Bazal membran alan, epidermis ve dermis arasında hücre ve sıvı geçişine izin veren yarı geçirgen poröz bir filtre olarak kabul edilmektedir. Epidermise yapısal destek sağlar ve epidermis ve dermisi bir arada tutar. Bu tabaka ayrıca apoptozis, keratinositler ve fibroblastların gelişim, adezyon ve hareketlerinin regülasyonuna yardımcı olmaktadır (James ve ark. 2016 p. 4).

2.1.1.2. Dermis

Dermis, epidermis ile hipodermis arasında bulunan bir tabakadır. Dermisin kalınlığı bulunduğu bölgeye göre değişir; göz kapaklarında kalınlığı 1 mm'den az iken sırt bölgesinde bu kalınlık 5 mm'ye ulaşır (Venus ve ark. 2010).

Dermis cilt kütleini oluşturmaktadır, cilde esneklik ve mekanik kuvvet sağlamaktadır. Vücudu mekanik yaralanmalardan korur, su bağlar, termal regülasyona yardım eder ve duyuşal reseptörler içerir. Her iki dokunun devamlılığı için dermis epidermisle etkileşmektedir. İki bölge de epidermal eklerin, dermal-epidermal bağlantının morfojenik gelişimi sırasında ve yaraların iyileşmesi sürecinde cildin yeniden şekillenmesi için birlikte faaliyet gösterir (Kolarsick ve ark. 2011).

Bir bağ dokusu olan dermis hücreler, ana maddeler ve fibrillerden oluşmaktadır. Ana madde olarak polisakkarit ve protein içermektedir. Hücreler ise kolajen ve elastin içeren fibroblastlardır. Fibroblastlar dışında mast hücreleri, fagositler ve melanositler bulunmaktadır (Venus ve ark. 2010).

Dermiste ayrıca derin ve yüzeysel kan damarları , lenfatik kanallar, serbest sinir uçları ve korpuskulumlar da yer almaktadır (Lai-Cheong ve McGrath 2009).

Kan damarları ve lenfatik damarlar içerdiği için ilaç ve toksik maddelerin sistemik dolaşıma ve daha derin bölgelerde yer alan dokulara taşınması bu tabakada gerçekleşir (Annisimov ve ark. 2013).

Kolajen dermisen ana bileşeni ve tüm vücudun ana proteindir. Fibröz protein ailesinden gelen kolajenin insan derisinde en az 15 farklı türü mevcuttur. Tendonlar, ligamentler, kemik çizgilerinde de bulunmaktadır. Glisin, hidroksiprolin ve hidroksilizin gibi aminoasitler kolajenin ana bileşenleri arasındadır. Kolajen dermisen kuru ağırlığının %70'ini, hacminin ise %30'unu oluşturmaktadır. Ciltte bulunan fibriler kolajenler en büyük grubu temsil eder ve vücutta en bol miktarda bulunur. Kolajenlerin %75'i tip I kolajen, %15'i ise tip III kolajendir. Tip IV kolajen bazal membranda yer alırken karatinositler tarafından üretilen tip VII kolajen bağ fibrilerinin bir bileşenini oluşturmaktadır.

Kolajen derinin strese dirençli maddesidir. Kan damarlarını, sinirleri, uzantıları ve derideki diğer yapıları destekler. Kolajenin kalitatif ve kantitatif özellikleri yaş ile değişim göstermektedir.

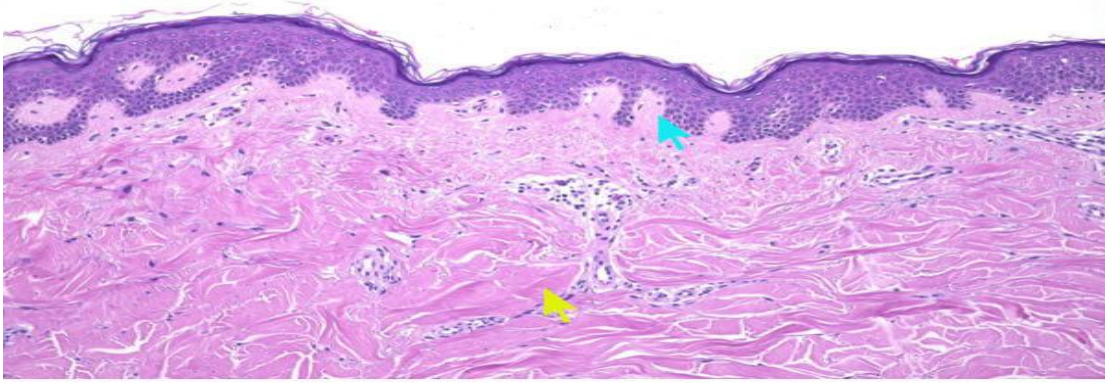
Elastik fibriller yapısal ve kimyasal bakımdan kolajenden farklıdır, protein filamentleri ve amorf protein olan elastin içerir. Bu fibriller papiler dermiste ince, retiküler dermiste ise kalın haldedir. Elastik fibriller ciltte esnekliğin sürdürülmesinde ana rol oynar fakat cildin deformasyon ve yırtılmaya karşı korumasında önemli bir bariyer oluşturmaz.

Hyaluronik asit normal dermisen minör komponenti olmasının yanı sıra patolojik durumlarda biriken major mukopolisakkarittir (Venus ve ark. 2010; James ve ark 2016 p. 9).

Dermis papiler dermis ve retiküler dermis olarak bilinen iki katmandan oluşur (Şekil 2-4). Papiler dermis, dermisen ince ve üst katmanıdır. Epidermise bağlı bulunur. Gevşek bağlarla bağlanmış bağ dokuları, kolajen demetleri ve elastin içerir. Papiler tabakanın yüzeyi dermal papil olarak bilinen yapılara dönüşmüştür. Dermal papilla epidermis ve dermis arasındaki yüzey alanını genişletir. Yüzey alanının genişlemesi dermis ve epidermisen güçlü bağlarla bağlanmasını sağlar, avasküler epidermisi

desteklemek için kan damar sayısını, sinir uçları ve duyu reseptörlerinin yoğunluğunu artırır ve cilt yüzeyini sertleştirir.

Bu tabakanın altında ise retiküler dermis bulunur. Retiküler dermiste daha büyük ve ağır kolajen demetleri ve daha kalın elastin demetleri bulunmaktadır. Cilde mekanik kuvvet ve esneklik sağlar (Davenport 2006; Venus ve ark. 2010).



▶ Papillary dermis

▶ Reticular dermis

Şekil 2-4: Papiller ve retiküler dermis- Ucsf.edu.

2.1.1.3. Hipodermis

Dermisin altında bulunan hipodermis yağ dokusu katmanı olarak tanımlanır. Yağ hücreleri olarak ta bilinen adipositler adipoz dokuların üçte birini oluştururken, kalan kısım fibroblastlar, küçük kan damarları, sinir uçları ve preadipositlerden meydana gelmektedir (Avram ve ark. 2005).

Obez olmayan kişilerde tüm vücut yağının yaklaşık %80'i bu tabakada yer almaktadır (Lai-Cheong ve McGrath 2009).

Adipoz dokular vücutta enerjinin depolanmasını sağlar. Adipositlerde üretilen leptin hormonu hipotalamus aracılığıyla vücut ağırlığını düzenler (James ve ark. 2016 p. 10).

Adipoz dokular ikiye ayrılmaktadır: Beyaz adipoz dokular ve kahverengi adipoz dokular. Beyaz adipoz dokular enerji fazlalığının olduğu durumlarda trigliseritleri depolayarak vücut enerji homeostazının devamlılığını sağlar, enerji eksikliğinde serbest yağ asitlerini yakıt olarak salıverir, lipid ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli olan adipokinezi salgılar.

Kütlesi vücut kitle indeksi ve yaşa göre değişen kahverengi adipoz dokular ise yağ depolarını parçalayıp yakarak enerjiye dönüştürülmesini sağlar (Feng ve ark. 2013).

2.1.1.4. Deri Ekleri

Yağ bezleri, ter bezleri, saç ve tırnaklar deri ekleri arasında yer almaktadır.

Yağ bezleri: Avuç içi ve ayak tabanı dışında vücudun diğer tüm bölgelerinde bulunmaktadır. Yağ bezlerinde üretilen sebum cilde yağlılık kazandırır ve bakteri gelişiminin önlenmesinde yardımcı olur .

Ter bezleri: Ekrin ve apokrin ter bezleri olmak üzere ikiye ayrılır.

Ekrin ter bezleri en çok ayak tabanı, avuç içi ve koltuk altında bulunmaktadır . Vücut sıcaklığını ayarlar. Ter salgısı su, elektrolitler, aminoasitler, üre ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır.

Apokrin ter bezleri çoğunlukla koltuk altı ve genital bölgede bulunur. Bu bezden gerçekleşen ter salgısı üretimi vücut sıcaklığının düzenlenmesinde önemli rol oynamaz (Davenport 2006).

Tırnaklar: El ve ayak parmaklarının uç kısımlarının dış yüzünde yer alan keratinize katmanlardır (Değim 2007 p. 341). Tırnaklar parmak uçlarını korur, duyarlılığı artırır ve küçük objelerin tutulmasını sağlar. El tırnakları ayak tırnaklarına nazaran 2-3 kat daha hızlı büyür (günde/0,1 mm). Tırnaklarda görülen abnormaliteler kutanöz ve sistemik rahatsızlıkların göstergesi olabilmektedir ve aylar önce geçirilen rahatsızlık veya maruz kalınan toksik maddeler hakkında bilgi sağlayabilmektedir (James ve ark. 2016 p. 8).

Saçlar: Keratinden türeyen yapılar olup kıl folikülünde oluşmaktadır. Kıl folikülü sebasöz bezler, ter bezleri ve erekteör pil kaslarla bütünleşik olan saç kökü ve papilladan meydana gelmektedir. Saçın üç büyüme fazı vardır: anajen, katajen ve telojen faz. Anajen fazda saçlarda aktif büyüme görülür. Anajen faz erkeklerde 1000

gün, kadınlarda ise 2-5 yıl sürer. 2-3 hafta süren katajen fazda saçlar dejenerasyona uğrar. Telojen fazda ise saçlar dökülür ve folikül 3-4 aylık dinlenme sürecine girer. Saçların %10'u bu fazda bulunur ve günlük 50-100 saç dökülmesi gerçekleşir (Venus ve ark. 2010).

2.2. Seboreik Dermatit

2.2.1. Epidemiyoloji

Seboreik dermatit kafa derisi, yüz (nazolobial kıvrımlar, kulaklar ve kaşlar) ve gövdenin üst kısmı gibi seboreik alanları etkileyen yaygın, kronik ve tekrarlayıcı bir cilt rahatsızlığıdır. Bazı seboreik dermatitli hastalarda enflamatuvar eritomatöz folikülitis (muhtemel *Malassezia* kaynaklı) ve blefaritis gelişebilmektedir (Dessinioti ve Katsambas 2013).

Sağlıklı popülasyonun %1-3'ünü etkilemektedir. Seboreik dermatitin görülme sıklığı yaşamın ilk üç ayında, ergenlik döneminde ve 40-60 yaş aralığında zirveye ulaşmaktadır. Bu rahatsızlıktan erkekler kadınlara nazaran daha fazla etkilenir (Gupta ve ark. 2004a; Schwartz ve ark. 2006; Del Rosso 2011; Sampaio ve ark. 2011).

Dawson (2007) seboreik dermatit gelişiminin sebum üretimi, mikrobiyal metabolizasyon (özellikle *Malassezia* metabolizasyonu) ve kişisel duyarlılığa bağlı olduğunu ileri sürmüştür .

Seboreik dermatit yüz ve vücudun görünür kısımlarında geliştiğinden dolayı hastaların kendilerine olan güveni azalır, psikolojik stres yaşarlar ve yaşam kalitesinde azalma görülür (Bickers ve ark. 2006).

Seboreik dermatit ve/veya kepek rahatsızlığı bulunan 3000 hastayı içeren bir çalışmada, seboreik dermatit veya seboreik dermatitle birlikte kepek sorunu olan hastalara nazaran sadece kepek sorunu olan hastaların daha yüksek yaşam kalitesine sahip oldukları görülmüştür. Bu durumdan en çok bayanlar, genç yetişkinler ve eğitimli kişiler etkilenir (Szepletowski ve ark. 2009).

2.2.2. Etiyoloji

2.2.2.1. Mikrobiyal Etkenler

Seboreik dermatit gelişiminde başlıca faktörün *Malassezia* türleri olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Antifungal tedavinin ardından cilt lezyonlarındaki

azalmayla birlikte *Malassezia* türlerinin sayısı da azalmaktadır. Bu durum, *Malassezia* türlerinin seboreik dermatit gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu gösteren güçlü bir ispattır. *Malassezia* türleri, cilt florasında yaygın bulunan lipofilik maya mantarlarıdır. Büyük bir çoğunluğu lipitçe zengin anatomik alanlara yerleşmiş bulunmaktadır (Gupta ve ark. 2004b).

Malassezia yoğunluğu ve seboreik dermatit şiddeti arasındaki korelasyon rapor edilmiş olmasına rağmen normal kontrole kıyasla seboreik dermatitli hastalarda *Malassezia* sayısında artmış olup olmadığı konusu halen aydınlatılmamıştır (McGinley ve ark. 1975; Bergbrant ve Faergemann 1989; Heng ve ark. 1990).

Günümüzde 11 *Malassezia* türü teşhis edilmiştir ve bunların yedi tanesi insan cilt florası ve seboreik dermatitle ilişkilendirilmiştir. *Malassezia furfur*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia sympodialis*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa* ve *Malassezia slooffiae* hastalıktan etkilenmiş ciltte belirlenmiştir (Gupta ve ark. 2004b). *Malassezia furfur*, ciltte bulunan diğer ortakçı canlılar gibi elverişli koşullar altında patojenik forma dönüşmek için değişim sürecinden geçebilen nonpatojenik bir maya mantarıdır. Yüksek konsantrasyonlarda bu fırsatçı canlılar cildin koruyucu bariyerini azaltır ve enflamasyon kontrolüne etki eder (Ryu ve ark. 2011).

Değişik çalışmalarla seboreik dermatitte en sık görülen *Malassezia* türünün belirlenmesi hedeflenmiştir. Yapılan bir çalışmada seboreik dermatitli hastaların yüzlerinde gelişen lezyonlarında %35 oranında *Malassezia furfur* ve %22 oranında *Malassezia globosa* izole edilmiştir (Nakabayashi ve ark. 2000). Rendic ve ark. (2003) seboreik dermatitli hastalarda *Malassezia furfur* (%16,5) ve *Malassezia sympodialis* (%16,5) tarafından takip edilen %67 oranında *Malassezia globosa* tespit etmişlerdir. Maya mantarı sayısı ve lezyonların şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Nakabayashi ve Sei (2001) sağlıklı yenidoğanlara kıyasla seboreik dermatiti bulunan yenidoğanlarda yüksek miktarda *Malassezia furfur* ve *Malassezia globosa* saptamışlardır.

Malassezia lipazları non spesifiktir ve herhengi bir trigliseridi parçalayabilmektedir. Doymuş yağ asitleri *Malassezia* tarafından tüketilirken bol miktarda doymamış yağ asidi ciltte birikmektedir. Deneysel olarak sebum bileşimindeki değişimlerin *Malassezia* metabolizmasından kaynaklandığı ispat edilebilmektedir.

Stratum korneumda *Malassezia* türlerinin lipaz aktivitesi sonucu sebum lipitlerinden salıverilen oleik ve araşidonik asit gibi doymamış yağ asitleri ile enflamatuvar cevap başlar (Bukvić Mokos ve ark. 2012). Bu metabolitler parakeratozis, intersellüler lipit organizasyonunda düzensizlik, intrasellüler lipit damlaları ve düzensiz korneosit zarflarıyla sonuçlanan anormal keratinosit farklılaşmasına neden olur (Warner ve ark. 2001). Görünür lokal enflamasyonun eşlik ettiği veya etmediği bu tür değişimler sonucu epidermal bariyer fonksiyonu zarar görür ve enflamatuvar cevap tetiklenir. Bu tür metabolitler keratonisitlerde IL-1 α , IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyerek enflamatuvar cevabın uzamasına neden olur (Borda ve Wikramanayake 2015). Buna ek olarak siklooksijenaz tarafından metabolize edilen araşidonik asit, stratum korneumda hasar ve inflamasyonun sürecini başlatan proinflamatuvar eikozanoitlerin (özellikle prostaglandinler) kaynağı rolündedir.

Malassezia lipazları tarafınca salıverilen doymuş yağ asitleri bu mayalarda ‘‘proliferatif yakıt’’ olarak kullanılması *Malassezia* kaynaklı patojenetik kısır döngünün sürekliliğini sağlamaktadır (Bukvić Mokos ve ark. 2012).

Seboreik dermatit ayrıca maymun ve keçi gibi hayvanlarda rapor edilmiştir (Newcomer ve ark. 1984; Pin 2004).

2.2.2.2. Hormonlar ve Ciltte Bulunan Lipitler

Yağ bezlerinden salgılanan sebum trigliseritler, yağ asitleri, mum esterleri, sterol esterleri, kolesterol, kolesterol esterleri ve skualenin kompleks bir karışımıdır. İnsan sebumu doymuş ve doymamış yağ asitleri içerir. Doymamış yağ asidi miktarca en fazla bulunmaktadır.

Sebum üretimi hormonların kontrolü altında gerçekleşir ve doğumda maternal androjenlerin denetimi altında aktif sebasöz bezlere rastlanmaktadır. Ergenlik dönemine kadar sebum bezlerinde küçülme ve sebum üretiminde azalma görülür. Kişinin ergenlik dönemine girmesiyle sebasöz bezler tekrar aktif hale geçer ve bu dönemde bezler sirkülasyonda bulunan androjenlerin kontrolü altındadır. Sebum salgılanma oranı ergenlikte artar, 20’li ve 30’lu yaşlarda sabitleşir ve sonrasında yaşlanmayla azalır.

Sebum epidermal yapının oluşturulmasında, epidermal permeabilite bariyerinin devamlılığında ve cilt yüzeyine antioksidan maddelerin taşınmasında rol oynamaktadır.

Epidermal farklılaşma ve cildin ultraviyole radyasyondan korunmasında sebumun da yer aldığı açıklanmıştır (Ro ve Dawson 2005).

Sebasöz bezlerin aktivitesi seboreik dermatitle güçlü bir korelasyon göstermesine rağmen seboreik dermatit her zaman sebumun aşırı salgılanmasıyla ilişkilendirilememektedir. Bazen seboreik dermatitli hastalarda normal sebum üretimi devam ederken bazen de aşırı sebum üretimi olan kişilerde seboreik dermatit gelişmeyebilir (Borda ve Wikramanayake 2015).

Yapılan bir çalışmada ise seboreik dermatitli erkeklerde cilt yüzeyindeki lipit içeriği sağlıklı gönüllülerden farklı bulunmuştur (Ostlers ve ark. 1996).

Yukarıda bahsedilenlere rağmen hastaların %50'si yağlı ve sebum bakımından zengin cilde sahiptirler. *Malassezia* proliferasyonu ve başlangıç proinflatuvar faktörlerin sentezinde sebum gerektiğinden dolayı, seboreik dermatitte gerekli koşulların sağlanması için belli miktarda sebuma her zaman gerek duyulmaktadır. Bu yüzden seboreik dermatit lezyonları genellikle yağ bezlerince zengin cilt alanlarında bulunmaktadır. Seboreik dermatite sebum salgılanmasının en yüksek olduğu ergenlik döneminde en sık rastlanmaktadır. Hastalığın ergenlik döneminde meydana gelmesinin yanı sıra, seboreik dermatitin kadınlara kıyasla erkeklerde daha sık rastlanması piloseböz birimlerindeki androjen etkisini ileri sürmektedir. Bu durumda rahatsızlık ile hormonlar arasında muhtemel bir bağ bulunması mümkündür (Bukvić Mokos ve ark. 2012).

2.2.2.3. İmmün Cevap

Seboreik dermatit, *Malassezia*'nın varlığıyla ilişkilendirilen enflamatuvar bir durum olduğundan dolayı uygun olmayan immün cevabın patojenezde katkıda bulunduğu varsaymak mümkündür. Seboreik dermatit gelişiminde yer alan immünopatojenik mekanizmanın tam olarak aydınlatılamamasına rağmen pek çok çalışma seboreik dermatit hastalarında immün disfonksiyonunu göstermektedir.

Etyolojik bir faktör olarak immünoyetmezliğin en güçlü kanıtı, seboreik dermatit prevalansının genel popülasyona (%3) kıyasla HIV ve AIDS'li hastalarda daha yüksek olduğunu (%34-83) gösteren bulgulardır (Bukvić Mokos ve ark. 2012).

Seboreik dermatitli hastalarda artmış total serum IgA ve IgG antikorları olmasına rağmen *Malassezia* antijenlerine spesifik antikorlarda yükselme olmaması,

artmış immunoglobulin üretimini maya metaboliterine cevap olarak geliştiğini öne sürmektedir. *Malassezia* antikorlarında artış görülmemesi humoral yanıt yerine hücrel immün yanıtta değişimlerin işaretidir.

Lenfositlerin spesifik rolü ise tartışma konusudur (Borda ve Wikramanayake 2015).

Faergemann ve ark. (2001), proenflamatuvar sitokin indüksiyonu ve komplemanların eşlik ettiği lokal aktivasyonla birlikte seboreik dermatitli hastaların gövde ve yüzlerinde gelişen lezyonlarında doğal öldürücü hücrelerin ve makrofajların infiltrasyonunu bulmuştur ve bu durumların tümü epidermal hasarla sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir.

Bergbrant ve ark. (1991) tarafından yürütülen çalışmada ise seboreik dermatitli hastalarda T hücrelerin bastırılmış fonksiyonları ve doğal katil hücrelerin artışı görülmektedir. Aynı çalışma, diğer pek çok çalışma tarafından da onaylanan seboreik dermatitli hastalarda artmış total serum IgA ve IgG antikorlarını göstermektedir.

Malassezia'nın immün reaksiyon veya enflamasyona neden olmadan ciltten faydalanabildiği göz önünde bulundurulursa, kişisel immün yanıtı değiştirebilen veya yönetebilen diğer patojenetik faktörlerin karşılıklı tesirinden etkilenen seboreik dermatitli hastaların mayalara karşı anormal immün yanıt geliştirdiği sonucuna varılabilir (Bukvić Mokos ve ark. 2012).

2.2.2.4. Seboreik Dermatit ve HIV

Einstat 1984 yılında edinilmiş immünnoyetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalarda seboreik dermatitin daha sık görüldüğünü ve daha şiddetli seyrettiğini belirtmiştir. HIV (Human Immunodeficiency Virus-İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) pozitif kişilerde seboreik dermatitin görülme sıklığı farklı yazarlar tarafından değişik şekillerde bildirilmiştir. Berger ve ark. (1988) seboreik dermatitin AIDS'li hastalarda görülme sıklığını %36 ve Blanes ve ark. (2010) %31 olarak açıklamışlardır.

Malassezia hastalık gelişiminde rol alan bir diğer faktördür. Yapılan bir çalışmada AIDS'li olan ve olmayan hastaların cilt yüzeğinde *Malassezia* sayısı ve *Malassezia* karşı gelişen antikor sayısında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca *Malassezia* sayısı ve AIDS'li hastaların immün durumları arasında bir korelasyona rastlanmamıştır (Hakansson ve ark. 1988).

Rincon ve ark. (2005), pitiriyazis versikolor rahatsızlığı bulunan hastalarda *Malassezia globosa* oranının %67, HIV pozitif seboreik dermatitli hastalarda %85, *Malassezia furfur* ve *Malassezia restricta*'nın ise HIV negatif atopik dermatit veya seboreik dermatitli hastalardaki oranının sırasıyla %72 ve %26 olduğunu rapor etmişlerdir.

Vidal ve ark. (1990) AIDS'li hastaların ciltteki lipit profillerinin AIDS'i olmayan hastalara göre farklılık gösterdiğini açıklamıştır. Fakat bu farklı lipit profilinin seboreik dermatit gelişimiyle ilgili olmayıp HIV enfeksiyonuyla bağlantılı olduğu sonucuna varmışlardır.

Passi ve ark. (1991) HIV pozitif ve HIV negatif seboreik dermatit hastalarının ciltteki total lipit konsantrasyonun benzer olduğunu belirtmişlerdir; fakat HIV pozitif hastalarda skualen miktarında azalma, kolesterol ve kolesterol esterleri miktarında artış olduğunu rapor etmişlerdir.

AIDS'li hastalarda seboreik dermatitin CD4 pozitif hücre sayısı ile olan korelasyonunu belirlemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada HIV pozitif ve seboreik dermatitli hastalarda toplam 201-500 hücre/mm³ CD4 pozitif hücreye rastlanmıştır ve AIDS'in erken cilt belirtisi olarak kabul edilmiştir (Nnoruka ve ark. 2007).

Histopatoloji açısından ise HIV pozitif hastalarda genellikle parakeratozis, epidermin içinde birkaç nekrotik keratinosit ve dermiste plazma hücrelerine rastlanmaktadır (Schwartz ve ark. 2006).

Seboreik dermatitin klinik belirtileri tipiktir, sebasöz bezlerle zengin alanları etkiler ve kaşıntı eşlik edebilir veya etmeyebilir. Rahatsızlığın ilk defa görülmesi veya AIDS'ten önce orta derece şiddetli seboreik dermatiti bulunan hastalarda rahatsızlığın şiddetlenmesi durumunun latent fazdan semptomatik faza doğru serokonversiyonunu işaretleyebilir (Sampaio ve ark. 2011).

AIDS'li çocuklarda da seboreik dermatit görülebilir. Sağlıklı çocuklara kıyasla AIDS'li çocuklarda bu tür hastalıklar daha şiddetli seyreder ve tedavilere de daha az yanıt verirler (Prose 1991).

Seboreik dermatit ayrıca daha geniş kapsamlı, şiddetli ve geleneksel tedaviye dirençli olabilir. Bu durumdaki hastalar oral antifungal ajanlar veya antifungal ajanların

topikal, düşük etkinlik potansiyeline sahip kortikosteroidlerle olan kombinasyonundan yararlanabilir (Sampaio ve ark. 2011).

Antiretroviral tedaviye yanıt değişkendir ve literatürde çelişkili raporlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada antiretroviral tedavinin oral kandidiyazis ve seboreik dermatite karşı etkinliği araştırılmıştır. Çalışma sonunda HIV pozitif hastalarda klasik antimikrobiyal tedaviye kıyasla antiretroviral tedavinin her iki rahatsızlıkta da daha etkin olduğu görülmüştür (Dunic ve ark. 2004). Bir diğer çalışma ise akut retroviral sendrom için antiretroviral tedavinin başlatılmasıyla şiddetli seboreik dermatitle birlikte alopesinin görüldüğü bir vaka sunmuştur (Hardcastle ve ark. 2005).

2.2.2.5. Nörojenik Faktörler

Parkinsonlu hastalarda özellikle *Malassezia* proliferasyonuna uygun koşullar sunan uzamış ve şiddetli durumlar olmak üzere seboreik dermatitin görülme sıklığı uzun süredir kliniksel açıdan gözlemlenmektedir.

Bilateral sebore unilateral Parkinsonlu hastalarda görüldüğünden dolayı sebum düzeyindeki değişikliklere nörolojik faktörlerden ziyade endokrinolojik faktörler neden olmaktadır.

Bu görüş, yetersiz dopaminerjik nöronal aktivite sonucu melanosit stimüle edici hormonun muhtemel eksikliğinden dolayı Parkinsonlu hastalarda artmış plazma α melanosit stimüle edici hormonun bulunmasıyla desteklenmektedir. L-dopa ile tedavi melanosit stimüle edici hormonun inhibitör faktörlerinin sentezini başarıyla düzeltir ve Parkinsonlu hastalarda sebum salgılanmasını azaltır. L-dopanin sebostatik etkisi sadece Parkinsonlu hastalarda sınırlıdır ve akne gibi diğer seboreik durumlarda L-dopanin sebum üretiminde hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

Ayrıca Parkinsonlu hastaların yüzündeki hareketsizlik artmış sebum birikimine ikincil olarak liderlik ederek seboreik dermatit gelişme olasılığını arttırabilir. Benzer mekanizma, kısmen nöroleptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, tardiv diskinezili, santral sinir sistem travmalı ve fasyal sinir felci olan hastalarda seboreik dermatitin sık görülmesinden sorumlu olabilmektedir. Depresif rahatsızlıklarda da seboreik dermatit sık gözlemlenmektedir, fakat bu durum depresif hastanın ev içinde durma eğilimine ve değişmiş temizlik alışkanlıklarına bağlı yorumlanabilir (Bukvić Mokos ve ark. 2012).

2.2.2.6. Genetik Faktörler

Seboreik dermatitin insan ve hayvan modellerinde kalıtsal dominant ve resesif formu teşhis edilinceye kadar rahatsızlığın genetik bileşenleri göz ardı edilmiştir. Otozomal resesif ‘’kalıtsal seboreik dermatit’’ rahatsızlığı farklı soylardan üreyen Him: OF1 farelerde sebore, alopesi, gelişim geriliği ve bazen homozigot mutantlarda anormal pigmentasyona neden olmaktadır .

Histolojik tetkik, epidermis ve dermiste büyümüş sebasöz bezler, hiperkeratozis, parakeratozis, akantozis ve enflamatuvar infiltratları açığa çıkarmaktadır. Maya veya dermatofit teşhis edilmemiştir. Altta yatan mutasyon nedeni tespit edilmemiş olmasına rağmen bu fareler seboreik dermatitte kalıtsal faktörlerin rolünü ortaya koyan ilk hayvan modellerini temsil etmektedir (Borda ve Wikramanayake 2015).

2.2.2.7. Diğer faktörler

Seboreik dermatitin mevsimel duyarlılığı vardır; hastalık genelde sonbahar ve kışta nükseder. Hastalık duygusal stres tarafından tetiklenebilir; seboreinin yüksek görülme oranı savaş zamanında savaşılan topluluklarda rapor edilmiştir.

Geleneksel olarak, seboreik dermatit gelişimi beslenme alışkanlıklarıyla ilişkilendirilmektedir. Akrodermatitis enteropatika ve akrodermatitise benzer durumlu hastalarda şiddetli çinko eksikliği seboreik dermatit benzeri kızarıklık oluşturabilir. Yaygın seboreik dermatit tamamlayıcı çinko tedavisine yanıt vermemektedir (Bukvić Mokoš ve ark. 2012).

Ercis ve ark. (1996), Down sendromlu 71 hastadan 22’sinde (%30,9) seboreik dermatit rapor etmiş olmalarına rağmen Daneshpazhooh ve ark. (2007) Down sendromlu 100 hastada prevalansın sadece %3 olduğunu belirtmişler .

Seboreik dermatitin görülme sıklığı yüksek olan diğer rahatsızlıklar akut kardiyak hastalıklar ve alkolizimdir (Tager ve ark. 1964; Parish ve Fine 1985). Ayrıca lenfomalı ve böbrek nakli geçiren hastalarda da sık rastlanmaktadır (Lally ve ark. 2010; Ozcan ve ark. 2013; Okada ve ark. 2014). Psöriazis rahatsızlığında ise PUVA ile tedavi edilen 347 hasta arasından 27 hastanın yüzünde seboreik dermatit gelişmiştir. Yüzdeki lezyonlar PUVA tedavisinin sonlandırılmasının ardından belirmiştir (Tegner 1983).

2.2.3. Klinik özellikler

Etkilenen yaş grubuna göre seboreik dermatit değişik özellikler göstermektedir: bebeklerde lezyonlar sınırlandırılmış durumdayken yetişkinlerde ise rahatsızlık kronik tekrarlayıcı hal alabilmektedir (Fritsch ve Reider 2004 p. 215).

Yenidoğanlarda, yaşamın ilk üç ayında bulunan bebeklerde oldukça sık görülür (erkeklerin %10'unda, kızların %9,5'inde) ve en önemli klinik belirtisi kafa derisindeki pullanmalardır (Şekil 2-5). Bu oran bebeklerin bir yaşını doldurmasıyla hızla azalmaktadır (Foley ve ark. 2003). Ayrıca yüz, retroaurikuler bölge, koltukaltı ve göğüsün üst kısmında da gelişebilmektedir. Seboreik dermatit saç dökülmesine neden olmaz. *Candida* ve *Staphylococcus aerius*'un neden olduğu enfeksiyonlar görülebilmektedir. Bebeklerde seboreik lezyonların aniden yayılması kızarıklık, anemi, gelişme geriliğiyle karakterize Leiner hastalığına yol açabilmektedir. Bu hastalık C5 eksikliği ve nötrofillerde fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (Saçar T. ve Saçar H. 2011; Borda ve Wikramanayake 2015).

Yetişkinlerde ise tipik seboreik dermatit lezyonları büyük ve yağlı pullarla karakterize eritomatöz yamalardır. Rahatsızlık kafa derisi (Şekil 2-6 ve Şekil 2-7), yüz bölgesi (kaşlar (Şekil 2-8), nazolabial kıvrımlar (Şekil 2-9), kirpikler), retroaurikel bölge ve üst göğüs gibi çok sayıda yağ bezi bulunan bölgeleri tercih eder (Borda ve Wikramanayake 2015).

Gövdede petaloid ve pitiriaziform dermatit gelişebilmektedir. Erkeklerde göğüs bölgesinde gelişen petaloid dermatit yağlı pullanmalarla kaplı küçük sarı foliküler papüllerle başlar ardından çiçek petallerine veya madalyona benzeyen yamalar gelişir. Pitiriaziform tip ise pitiriazis rozeaya benzeyen oval, papülaskamöz döküntülerle karakterizedir. Fakat pitiriazis rozeaya kıyasla lezyonlar daha yaygındır (Sehgal 2004 p. 15).

Yüzde, kaş arası ve yanak bölgesinin, nazolobial kıvrımların ve kaş bölgesinin dahil olması karakteristiktir. Göz kapağındaki seboreik dermatit bal rengi kabukla seyreden blefaritise yol açar (Şekil 2-10). Erkeklerde sakal bölgesi seboreik dermatitten etkilenebilir. Koltuk altı, göbek deliği, kasık bölgesi, meme altı ve anogenital bölgede bulunan lezyonun etrafı ve alt kısmı eritemle seyreden nemli bir görüntü kazanabilir. Lezyonlarda fissür ve ikincil enfeksiyon gelişmesiyle durum ağırlaşabilir. Presternal

alanda ise daha fazla eritomatöz yamalar ve pullanmalar mevcut olabilmektedir (Sampaio ve ark 2011).



Şekil 2-5: Bebeklerin kafa derisinde gelişen seboreik dermatit-Patient.info.



Şekil 2-6: Kafa derisinde tipik deskuamasyon-Sampaio ve ark. (2011).



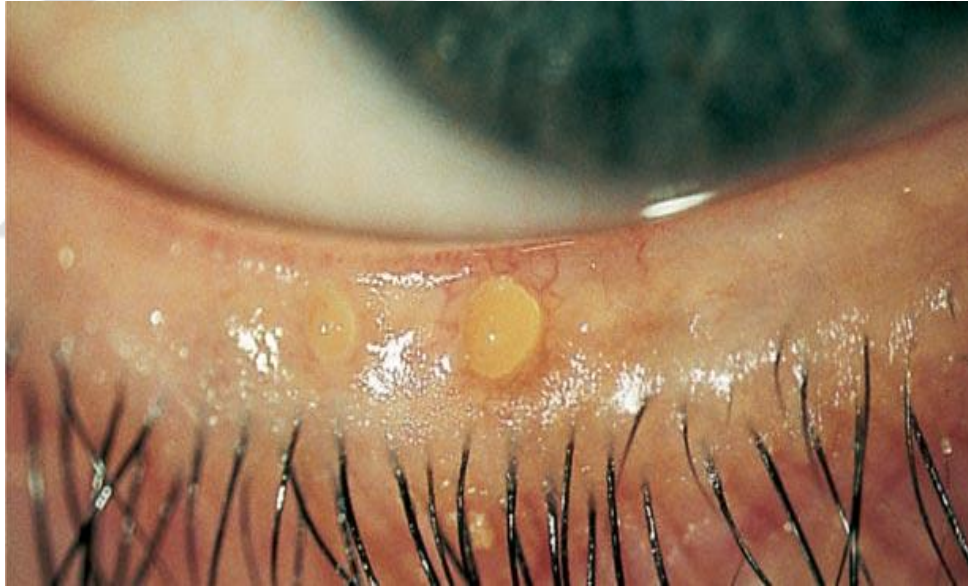
Şekil 2-7: Temporal alanda saç çizgisi boyunca eritomatöz plaklar-Sampaio ve ark. (2011).



Şekil 2-8: Kaş bölgesi ve saç çizgisinde gelişen seboreik dermatit- Getbestadvice.com.



Şekil 2-9: Nazolobial kıvrımlarda hafif eritem ve deskuamasyon-Sampaio ve ark. (2011).



Şekil 2-10: Göz kapığında blefaritis-Diseasesdoctor.com.

2.2.4. Seboreik Dermatitin Teşhis Edilmesi

Günlük uygulamada seboreik dermatit genelde ilk görüşte teşhis edilebilse de, hastalar cilt lezyonları, kronik ekzamatöz ve papuloskamöz lezyonlarla seyreden daha ciddi dermatolojik rahatsızlıklar açısından tüm detaylarıyla değerlendirilmelidir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, etkilenen bölge, eşlik eden durumlar ve rahatsızlıklar, aile geçmişi ve günlük alışkanlıkları farklı teşhislerde dikkate alınmalıdır.

Kafa derisi, nazolabial kıvrımlar, kaşlar ve retroauriküler bölgelerde eritomatöz ve pullu plakları bulunan hastalarda yüksek ihtimalle seboreik dermatit bulunmasına rağmen bu klinik özellikler psöriazisle karıştırılarak yanlış teşhise yol açabilir. Ayırımın kolaylaştırılmasında psöriatik hastalarda sık görülen, sınırları belirgin, kafa derisi plakları, tırnak delinmesi ve distal onkolizis gibi ayırıcı tanılar yardımcı olabilmektedir (Bukvić Mokos ve ark. 2012).

Retrospektif gözlemsel bir çalışmada kafa derisi psöriazisi ve seboreik dermatit arasındaki klinik ayırımın belirlenmesinde dermoskopinin uygun bir yöntem olduğu belirlenmiştir (Kim ve ark. 2011).

Yüzde gelişen seboreik dermatit lezyonları sistemik lupus eritomatosisin kelebek şeklindeki lezyonlarına ve rozasenin erken fazına benzerlik göstermektedir. Seboreik dermatit ve akne rozase sıklıkla birlikte görülmektedir. Vücut kıvrımlarında gelişen seboreik dermatit invers psöriazis, eritrazma, kandidiazis ve nadiren Langerhans hücre histiositosisinden ayırt edilmelidir (Fritsch ve Reider 2004 p. 217).

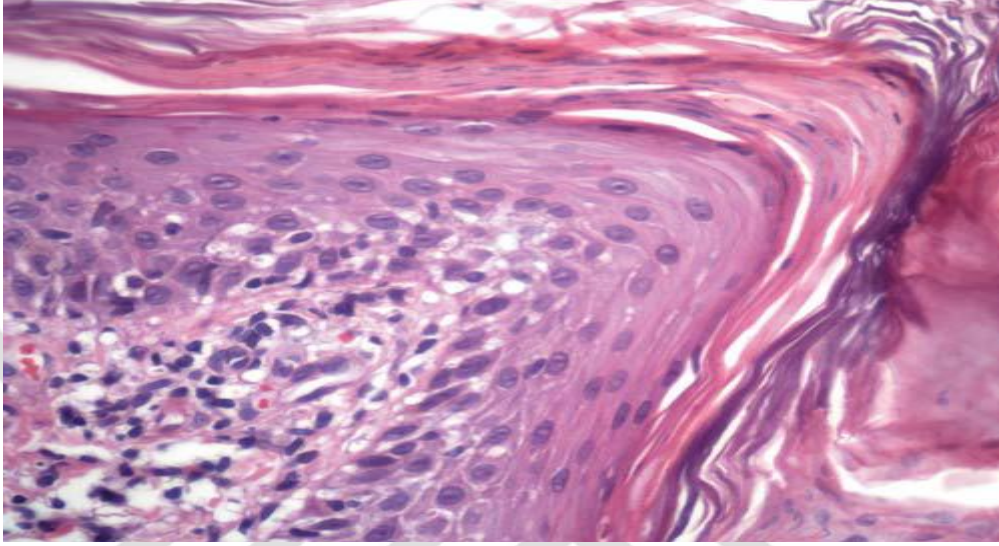
Renal hücre karsinomunda rekombinant IL-2 ile sistemik immünotedavi sırasında seboreik dermatit benzeri döküntü ve ödemin görüldüğü bir vaka sunulmuştur. Rekombinant IL-2 ile tedavi sırasında hastanın yüzünde kaşıntılı eritem gelişmiştir. Gövde, ekstremiteler ve oral mukozada eritem görülmemiştir. Tedavinin sonlandırılmasının ardından topikal steroid merhemle semptomların iyileştiği görülmüştür. Remisyonun ardından tedaviye tekrar geri dönülmüştür. Tedavi dozunun arttırılmasıyla nazolobial kıvrımlarda hafif eritem oluşmuştur. Topikal steroidlerle semptomların hafifletilmesinin ardından hiçbir yan etki görülmeden tekrar rekombinant IL-2 uygulanmıştır. Challenge test ile bu yan etkilerin rekombinant IL-2 tedavisiyle indüklendiği kanıtlanmıştır (Yamamoto ve Tsuboi 2008).

Vücut kıvrımları ise bebeklerde görülen bez bölgesi dermatiti tarafından etkilenmez fakat seboreik dermatitin en önemli etki alanlarından birini oluşturur. Yenidoğan psöriazisi seboreik dermatite oldukça benzemektedir ve bu iki durum arasında ayırım yapmak neredeyse imkansızdır (Sampaio ve ark. 2011).

2.2.5. Histopatoloji

Seboreik dermatitin histopatolojik özellikleri rahatsızlığın klinik dönemine göre değişir. Akut ve subakut fazda, çoğunlukla lenfositler ve histiositlerden oluşan

enflamatuvar infiltrat, foliküler ostia etrafında parakeratozisin eşlik ettiği (“omuz parakeratozisi”) psoriaziform hiperplazi ve hafif-orta derece spongiozis ile birlikte bulunur (Şekil 2-11).



Şekil 2-11: Infundibulumda spongiozisin ayrıntılı görüntülenmesi ve foliküler ostiumda omuz parakeratozisi. Dermis mononükleer enflamatuvar infiltratı temsil etmektedir-Sampaio ve ark. (2011).

Diğer tarafta ise kronik faz boyunca, yukarıda bahsedilen bulguların yanı sıra yüzeysel pleksuslardaki kapiller ve venüllerin dilatasyonu ile beraber psoriaziform hiperplazi bulunabilir ve bu durum psoriazisle oldukça benzerlik göstermektedir. Psoriazis vulgariste, spongiozis dışında benzer histopatolojik bulgular mevcuttur (Sampaio ve ark. 2011).

2.2.6. Hastalığın Tedavisi ve Yönetimi

Seboreik dermatit tedavisi, bu rahatsızlıkta görülen eritem, kaşıntı, pullanma gibi semptomların hafifletilmesi, azaltılmasının yanı sıra hasara uğramış cildin yapı ve bariyer fonksiyonunun eski sağlıklı durumuna getirilmesini de hedeflemektedir (Schwartz ve ark. 2013). Seboreik dermatit hastanın yaşam kalitesini önemli derecede negatif yönden etkilediğinden dolayı tedavi cilt semptomlarını iyileştirmeye ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaya odaklanır (Szepletowski ve ark. 2009).

Tedavide asıl hedef enflamasyon, mikroorganizma proliferasyonu ve yağlı cildin kontrol altına alınmasıdır (Sampaio ve ark. 2011).

En iyi klinik sonuçların alınabilmesi amacıyla tedavi yöntemi seçiminde etkinlik, güvenlik, kullanım kolaylığı, uyunc ve hastanın yaşı gibi faktörlere dikkat edilmelidir. Semptomatik tedavide keratolitikler (topikal üre, laktik asit, propilen glikol) etyolojik tedavide topikal kortikosteroidler ve antifungaller kullanılmaktadır. Tedaviye cevap alınmadığı durumlarda topikal kalsinürin inhibitörleri, metronidazol ve antimikrobiyal peptitler uygulanır (Dessinioti ve Katsambas 2013). Tedavinin ilk kuralı hastaları seboreik dermatit rahatsızlığının kronik ve tekrarlayıcı özellikleri hakkında bilgilendirmektir. Seboreik dermatitin ilerleme sürecini bilen hastaların tedaviye uyuncu daha yüksektir (Sampaio ve ark. 2011).

2.2.6.1. Antifungal İlaçlar

Eski tedavi yaklaşımları antiinflamatuvar ajanlara odaklanmış olmasına rağmen seboreik dermatitin başlangıç tedavisinin topikal antifungallere dayandırılması gerektiği kabul edilmektedir (Peter ve Richarz-Barthauer 1995).

Antifungal ajanların azol sınıfı (lanosterol 14 alfa-demetilaz inhibitörleri) seboreik dermatitle ilgili *Malassezia* gelişiminde en etkili ajan olduğu kanıtlanmıştır. Azoller arasında bulunan ketokonazol değişik şekillerde uygulandığında üstün etkiler gösterdiği için seboreik dermatitin birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır. Ketokonazolün şampuan, krem ve jeller gibi değişik OTC ürünleri mevcuttur. Yapılan bir çalışmada kafa derisinde gelişen seboreik dermatit ve kepek tedavisinde haftada iki defa uygulanan %2 ketokonazol şampuanın oldukça etkili olduğu görülmüştür. Haftada bir kez kullanıldığında ise profilaktik etki sağlamaktadır (Peter ve Richarz-Barthauer 1995).

%2 ketokonazol kremin günde bir kez kullanıldığında seboreik dermatit lezyonlarını iyileştirmede etki gösterdiği ispatlanmıştır (%1 hidrokortizon krem kadar etkilidir) (Stratigos ve ark. 1988).

Südürebilir tedavi için uzun süre ketokonazol kullanımını değerlendiren bir çalışmada %2 ketokonazollü köpükte zamanla etkinlikte azalmanın görülmediği bildirilmiştir (Draeos ve ark. 2013). %2 ketokonazol jel etkin madde içermeyen jele

kıyasla eritem, kaşıntı ve kepeklenme gibi semptomları önemli derecede azaltmıştır (Elewski ve ark. 2006).

Yenidoğanlarda seboreik dermatitin yönetimi, pullanmaların yumuşaması için bebek şampuanlarıyla kafa derisinin düzenli temizlenmesi veya nazikçe fırçalanması gibi basit uygulamaları kapsar. Beyaz vazelin gibi emoliyanların günlük kullanımı bu plakların yumuşamasını sağlayabilir. Gece boyunca kafa derisinde bitkisel yağların bekletilmesi ve sabah şampuanla temizlenmesi bir diğer etkili yöntemdir. Bu önlemlerin etkili olmadığı durumlarda, rahatsızlık iyileşinceye kadar %2 ketonazollü şampuan kullanılabilir (Brodell ve ark. 1998; O'Connor ve ark. 2008).

Kafa derisinde gelişen seboreik dermatitte haftada üç kez kullanılan bifonazol şampuanın plaseboya kıyasla daha etkili olduğu görülmüştür (Segal ve ark. 1992). Bir diğer çalışmada gece %1 bifonazol ve %40 üre içeren merhem, sabah ise kafa derisinin %1 bifonazol şampuanla yıkanmasının ardından %1 bifonazol solüsyonun uygulanması kafa derisinde gelişen seboreik dermatit semptomlarının hafiflemesine yardımcı olduğu bildirilmiştir (Shemer ve ark. 2000).

Mikonazol, monoterapi şeklinde veya hidrokortizonla kombine seboreik dermatitin etkin tedavisinde ve profilaksisinde kullanılabilir (Faergemann 1986).

Siklopiroks geniş spektrumlu antifungal ajandır. Siklopiroks jel günde iki defa kullanıldığında kafa derisinde meydana gelen seboreik dermatit semptomlarının hafiflemesini sağlar. Siklopiroksun antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikleri bulunmaktadır (Gupta ve Bluhm 2004b). %1,5 siklopiroksolamin ve %1 çinko piriton içeren şampuanın seboreik dermatit tedavisinde %2 ketokonazol içeren jel kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Lorette ve Ermosilla 2006).

Etkinlik, düşük yan etki profili, iyi tolere edilebilirliği, kullanım kolaylığı ve kozmetik üstünlüğü göz önünde bulundurulduğunda antifungal ilaçlar kepek, vücut ve yüzde gelişen seboreik dermatitin akut ve uzun süreli tedavisinde tercih edilen terapötik ajanlar arasında yer almaktadır ve etkinlikleri kortikosteroidlerle kıyaslanabilir düzeyde bulunmaktadır (Katsambas ve ark. 1989; Faergemann 1990; Piérard-Franchimont ve ark. 2001; Shuster ve ark. 2005).

2.2.6.2. Kortikosteroidler

Seboreik dermatitin şiddetli durumlarında ve rahatsızlıkla ilgili semptomların hızlı tedavisinde düşük-orta düzey potansiyele sahip topikal kortikosteroidlerin etkili olduğu bilinmektedir (Del Rosso 2011).

Topikal kortikosteroidler losyon, saç tonikleri, köpük ve şampuan şeklinde bulunabilir. Topikal kortikosteroidler tek başına veya antifungallerle kombine kullanılabilir. Cilt atrofisi ve telenjektazis gibi yan etkilere neden olabileceği için sık ve uzun süreli kullanımı tavsiye edilmez. Sürdürülebilir tedavi gerektiğinde bahsedilen yan etkilerin oluşmaması için aralıklı ve dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar terapötik ürünü tavsiye edilen süreden daha uzun kullanmamalıdır (Del Rosso 2009).

Malassezia sayısının azaltılmasında ve semptomların hafifletilmesinde %0,05 betametazon dipropionat losyonun %2 ketakonazol jelden daha az etkili olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (Ortonne ve ark. 1992).

Yapılan bir diğer çalışmada ise %0,1 betametazon valerat köpüğün seboreik dermatit lezyonlarını iyileştirdiği ve iyi tolere edilebildiği görülmüştür. Klinik etkinliği 2 ay kullanılmadığı dönem boyunca devam etmiştir (Milani ve ark. 2003).

Topikal kortikosteroidlerin antienflamatuvar aktivitesini tamamlayan antifungal etkinin sağlanması amacıyla topikal kortikosteroidler antifungal ilaçlarla kombine kullanılabilir (Del Rosso 2009).

Kafa derisinde orta-şiddetli seboreik dermatit görülen 326 hastayla yapılan rastgele bir deneyde iki hafta boyunca haftada iki kez olmak üzere %0,05 klobetazol propionat şampuan uygulamasını yine iki hafta boyunca haftada iki kez olmak üzere %2 ketakonazol şampuanın uygulaması takip etmiştir. Kombine tedavi sadece ketakonazolla yapılan tedaviden daha etkin sonuçlar ortaya koymuştur (Ortonne ve ark. 2011).

2.2.6.3. Metronidazol

Topikal metronidazolün etkinliğine dair çelişkili veriler bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada plaseboya kıyasla %1 metronidazolün jelin daha etkili olduğu görülmüştür (Prasad ve ark. 2001).

Fakat Koca ve ark. (2003) yaptıkları rastgele, plasebo kontrollü ve çift körlü çalışma sonucunda seboreik dermatitli hastalarda %0,75 metronidazol jelin plaseboyla benzer etkinlik gösterdiğini kaydetmişlerdir.

2.2.6.4. Kalsinürin İnhibitörleri

Topikal kalsinürin inhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus seboreik dermatit tedavisinde etkili ajanlardır. Her iki ilaç sitokin üretimini engelleyerek antienflamatuvar özellik gösterir (Berk ve Scheinfeld 2010).

Seboreik dermatit tedavisinde topikal pimekrolimus ve takrolimusun etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda iyileşmenin 2 hafta içinde geliştiği ve tedavinin sonlandırılmasının ardından seboreik dermatit tekrarlasa bile semptomların daha az şiddetli olduğu görülmüştür (Cook ve Varshaw 2009).

4 hafta süren rastgele, çift körlü bir çalışmada %1 pimekrolimus krem günde iki kez 96 hastaya uygulandığında yüzde gelişen seboreik dermatitte etkinlik ve iyi tolere edilebilirlik göstermiştir. İki randomize klinik çalışmada ise %1 pimekrolimusun %1 hidrokortizon asetat krem ve %0,1 betametazon 17-valerat krem kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır (Stefanaki ve Katsambas 2010).

Bir diğer çalışmada yüz bölgesinde dirençli seboreik dermatit gelişen 16 hasta 2 hafta boyunca %1 pimekrolimus kremi günde iki kez uygulamıştır. Çalışma sonunda %1 pimekrolimus kremin yüz bölgesinde gelişen dirençli seboreik dermatit tedavisinde başarı gösterebileceği sonucuna varılmıştır (Ozden ve ark. 2010). Ayrıca topikal betametazonla kıyasla topikal takrolimusun daha uzun süren bir nekahat dönemi indüklediği görülmüştür (Shin ve ark. 2009).

Yine de topikal kalsinürin inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda lenfoma gibi yan etkiler görülmüştür. Bu durumdan dolayı uzun süreli kullanımı tavsiye edilmemektedir ve uygulama seboreik dermatitli bölgelerle sınırlandırılmalıdır (Berk ve Scheinfeld 2010).

2.2.6.5. Çinko Piriton

Çinko piriton kepeğe karşı kullanılan OTC şampuanların içinde yaygın bulunan bir etken madde olup fungostatik ve antimikrobiyal etkiler içermektedir. Etki mekanizması bilinmemektedir. Bu ajanlar şampuanlarda %1 ve %2, kremlerde ise %1 konsantrasyonda bulunmaktadır (Berk ve Scheinfeld 2010).

Kafa derisinde seboreik dermatit veya kepek sorunu olan hastalarda %2 ketokonazol ve %1 çinko piriton şampuanın kullanıldığı 4 hafta süren çalışmada ketokonazolün tedavide üstünlük sağladığı kaydedilmiştir. Her iki formülasyonda iyi tolere edilebilmektedir (Pierard-Franchimont ve ark. 2002).

Seboreik dermatit tedavisinde kullanılan ürünün etkinliğinde zaman içinde azalma olabileceği inancı yaygın olmasına rağmen yapılan bir çalışmada çinko piriton şampuanın 48 hafta sonunda etkinliğini kaybetmediği bildirilmiştir (Schwartz ve ark. 2009).

2.2.6.6. Lityum Tuzları

Topikal lityum suksinat ve lityum glukonat muhtemelen antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı kafa derisi dışındaki alanlarda gelişen seboreik dermatit tedavisinde etkili ajanlardır. 12 hastayla yapılan rastgele, çift körlü ve plasebo kontrollü bir çalışmada, %8 lityum suksinat merheminin yüz bölgesinde seboreik dermatit gelişen HIV pozitif hastalarda etkili olduğu görülmüştür. Lityumun bu etkiye katkı sağlayabilecek pek çok farmakolojik özellikleri bulunmaktadır (Langtry ve ark. 1997).

Yüzde lezyonları bulunan 129 hastayı kapsayan 8 haftalık bir çalışmada %8 lityum glukonat merheminin, günde iki kez kullanıldığında plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (Dreno ve Moyse 2002).

2.2.6.7. Selenyum Sülfid

Orta derece-şiddetli kepek sorunu olan 246 hastayı içeren bir çalışmada %2,5 selenyum sülfid şampuanın etkinliği %2 ketokonazol şampuan ve plaseboya karşı test edilmiştir. Her iki şampuanın da plaseboya kıyasla daha etkili olduğu kanıtlanmasına rağmen ketokonazolün daha iyi tolere edildiği görülmüştür (Danby ve ark. 1993).

2.2.6.8. Fototerapi

Pek çok hasta yaz ayları boyunca iyileşme kaydeder. Güneşe maruziyet seboreik dermatitte pozitif etkilidir. Yaz boyunca UVA ve UVB ışını *Malassezia furfur* çoğalmasında inhibisyon yaparak lezyonlarda önemli düzelmeler sağlamaktadır (Saçar T. ve Saçar H. 2011).

UVB ışınlarıyla yapılan fototerapi bazen şiddetli veya tedaviye yanıt vermeyen seboreik dermatit için alternatif kabul edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada şiddetli

seboreik dermatiti olan 18 hasta, haftada üç kez dar bantlı UVB ile tamamen iyileşme sağlanıncaya kadar veya maksimum 2 ay tamamlanıncaya kadar tedavi edilmiştir. Tedavide maruziyetin median sayısı 23 ve median kümülatif dar bantlı UVB doz $9 \times 8 \text{ J/cm}^2$ olarak belirlenmiştir. Özellikle şiddetli semptomları bulunanlar olmak üzere tüm hastalarda iyileşme gözlemlenmiştir (Pirkhammer ve ark. 2000).

2.2.6.9. Sistemik Tedavi

Oral yolla kullanılan antifungal ilaçlar seboreik dermatitin geniş bir alana yayıldığı ve topikal ilaçlara yanıt verilmeyen durumlarda kullanılır. Kullanılan antifungal ilaçların dozları aşağıdaki gibidir:

Ketokonazol 200 mg/gün 14 gün ,

İtrakonazol 100 mg/gün 21 gün,

Terbinafin 250 mg/gün 4 hafta (Sampaio ve ark. 2011).

Sistemik antifungallerin etkinliğine dair veriler arasında tutarsızlık bulunmaktadır. Rastgele, çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmada 6 hafta boyunca seboreik dermatitli 174 hasta 250 mg terbinafin veya plaseboyla tedavi edilmeye çalışılmıştır. Yüzde gelişen seboreik dermatitte oral terbinafin plasebodan daha etkili bulunmamıştır, fakat diğer alanlarda (kafa derisi, saç çizgisi, sternum) plaseboya kıyasla lezyonlarda daha fazla iyileşme sağlamıştır (Vena ve ark. 2005).

63 seboreik dermatitli hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada haftalık 300 mg oral flukonazolün hiçbir önemli etki sağlamadığı görülmüştür (Cömert ve ark. 2007)

Sistemik antifungallerin muhtemel hepatotoksik etkilerinden dolayı oral antimikotik seçiminde yarar zarar oranına dikkat edilmelidir.

Oral izotretinoinin sebore düzenleyici etkileri savunulduğu için bu maddenin seboreik dermatit kontrolünde kullanımı önerilmiştir. Yürütülen çalışmada çok düşük kullanılan dozda (2,5 mg/haftada üç kez veya 2,5 ve 5 mg/gün) etki gözlemlenmiştir. Sebum üretiminde ve mikrokomedon sayısında azalma, akne lezyonlarında iyileşme kaydedilmiştir. Ayrıca Propionibacterium acnes sayısında da azalma görülmüştür (Geissler ve ark. 2003). Yüzde gelişen ve sarı papüllerle karakterize sebasöz hiperplazi durumunda alternatif tedavi olarak kullanılan izotretinoine cevabın iyi olduğu rapor edilmiştir (Yu ve ark. 2010).

2.2.6.10. Alternatif Terapötik Yaklaşımlar

Nonsteroidal topikal bir kremin antiseboreik aktivitesi üç aşamalı bir çalışmayla değerlendirilmiştir.

Siklopiroks olamin kremin (%0,77) pozitif kontrol olarak kullanıldığı çalışmanın ilk aşamasında etkin madde içermeyen nonsteroidal topikal kremin antiseboreik etkileri değerlendirilmiştir ve her iki ajanın da *Malassezia furfur* sayısının azaltılmasında aynı etkinlik gösterdikleri ispatlanmıştır. Çalışma kobay fareleri üzerinde yapılmıştır (Vijendra ve ark 2009).

Çalışmanın ikinci aşaması sağlıklı gönüllülerde yürütülmüştür. 7 günlük çalışma sonucunda göğüs bölgesine uygulanan test ürünü *Malassezia* sayısında %94 azalma sağlarken ürünün uygulanmadığı bölgede %49 azalma kaydedilmiştir (Leon 2009).

Çalışmanın üçüncü aşamasında ise yüzde görülen hafif-orta derece şiddetli seboreik dermatit tedavisinde nonsteroidal kremin etkinliği düşük potensli %0,05 topikal desonit kremin etkinliği ile kıyaslanmıştır. Araştırmacılar her iki test ürününün etkinliğinin esasında aynı olduğu ve her iki grupta bulunan gönüllülerde önemli klinik düzelmeler sağlandığı sonucuna varmışlardır (Boni 2009).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada pirokton olamin, Vitis vinifera, laktik asit, laktoferrin, dipotasyum glisirizat ve telmestein (Sebclair® şampuan, Sinclair Pharmaceuticals Ltd., Godalming, UK) içeren kombine şampuanın etkinliği %1 ketokonazol şampuanına (Triatop® %1 şampuan, Janssen Cilag SpA) karşı değerlendirilmiştir. 4. haftanın sonunda her iki ürünün de kepeklenmeyi azaltmasına rağmen, kaşıntı kombine şampuanla önemli derecede azalmıştır. 8. haftanın sonunda ise her iki ürün de kepeklenme ve kaşıntıda önemli derece azalma sağlamıştır (Dall'Oglio ve ark. 2015).

Bir diğer çalışmada ise kafa derisinde gelişen seboreik dermatitin tedavisi için *Rosa centifolia* petalleri ve epigallokateşin gallat gibi antioksidan, antienflamatuvar, sebum sekresyonunu inhibe edici etkileri bulunan doğal içerikler ile antifungal ajanların etkinliği değerlendirilmiştir. Yeni geliştirilen şampuanın etkinliği %1 çinko pirition içeren şampuan ve %2 ketokonazol şampuanla kıyaslanabilir düzeyde bulunmuştur (Kim ve ark. 2014).

Rastgele, çift körlü, plasebo kontrollü ve çok merkezli bir çalışmada üre, propilen glikol ve laktik asit içeren topikal keratolik bir ürün kafa derisinde gelişen orta-şiddetli seboreik dermatit tedavisi için 4 hafta boyunca 88 gönüllüye uygulanmıştır. Çalışma sonunda eritem ve deskuamasyonda önemli iyileşmeler kaydedilmiştir (Emtestam ve ark. 2012).

14 gün süren prospektif, çift körlü bir çalışmada ise 2 hafta-1 yaş aralığında seboreik dermatit sorunu olan 72 bebekte %0,025 likokalkon içeren nemlendiricinin etkinliği %1 hidrokortizonla kıyaslanmıştır. Her iki tedavi de benzer cevaplar oluşturmuştur. Likokalkon Glycyrrheiza inflata'dan elde edilen bir ekstredir. Antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkilere sahip doğal bir üründür (Wananukul ve ark. 2012).

2.2.7. Seboreik Dermatit Tedavisinde Kullanılan Piyasa Ürün Örnekleri

2.2.7.1. Ketoral Şampuan

%2 ketokonazol içerir (Şekil 2-12). Haftada iki-dört kez rutin şampuan yerine kullanılabilir.



Şekil 2-12: Ketoral Şampuan-Sacilaclari.com.

2.2.7.2. Seboderm Şampuan

%1 klimbazol ve çinko piriton içerir (Şekil 2-13). Seboreik dermatit tedavisinde kapeğe karşı etkilidir. Bebeklerdeki konakların giderilmesine de etkilidir. Günlük kullanıma uygundur.



Şekil 2-13: Seboderm Şampuan-Hairpharma.com.

2.2.7.3. Mustela Pullanmalara Karşı Yenidoğan Şampuan

Klimbazol, avokado ekstresi ve salisilik asit içerir (Şekil 2-14). Yenidoğan bebeklerde konakların önlenmesinde ve bakımında kullanılır.



Şekil 2-14: Mustela Şampuan-Mustela.com.tr.

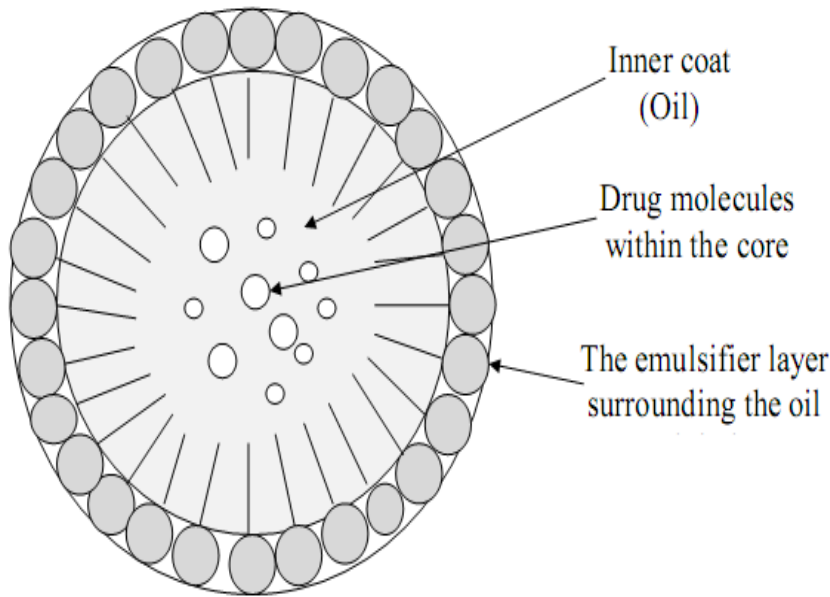
2.3. Nanoemülsiyonlar

Emülsiyonlar birbirleriyle karışmayan iki fazdan oluşan heterojen sistemlerdir. Emülsiyonlar, diğer dispers sistemler gibi iç faz yüzeyiyle birlikte serbest enerji fazlalığından dolayı termodinamik açıdan stabil olmayan sistemlerdir (Abolmaalia ve ark. 2011).

Nanoemülsiyonlar, damlacık boyutu 50-1000 nm arasında değişen, yağ fazı, sürfaktan/kosürfaktan ve su fazından oluşan emülsiyon tipi taşıyıcı sistemlerdir (Şekil 2-15). Genellikle ortalama damlacık boyutu 100-500 nm arasındadır, yağ içinde su veya su içinde yağ emülsiyonun su veya yağdan oluşan çekirdeği bulunmaktadır. Nanoemülsiyonlar mini emülsiyonlar, çok ince emülsiyonlar ve submikron emülsiyonlar olarak ta bilinir. Nanoemülsiyonlar genellikle güvenilir olarak kabul edilen (GRAS-Generally Recognised As Safe) farmasötik sürfaktanlardan hazırlanmaktadır (Lovelyn ve Attama 2011). Sürfaktanlar su ve yağ fazı arasında adsorbe olarak arayüzey basıncını azaltabilmektedir. Emülsifiye edici ajanlar lipofilik kuyrukla yağ fazına hidrofilik baş ile su fazına bağlanır (Ganta ve ark. 2014).

Çözünürlüğü az olan ilaçları yüksek miktarda çözmesi, ilaçları hidroliz ve enzimatik bozulmadan koruması gibi özelliklerle nanoemülsiyonlar ideal ilaç taşıyıcı sistem haline gelmektedir (Kotta ve ark. 2012).

Nanoemülsiyonlar değişik yollarla kullanılacak ilaç taşıyıcı sistemler olarak formüle edilir. Nanoemülsiyonlar oral ve topikal aktif ilaçların hedeflendirilmesinde deri ve mukozal membran tarafından iyi tolere edilebilmektedir. Çok küçük boyutlar epitelyal membran veya deride penetrasyonu ve çözünürlüğü kolaylaştıran daha geniş yüzey alanlar sağlamaktadır. Herpes labialis, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar, vajinitis gibi rahatsızlıklara karşı kullanılan etken maddelerin taşıyıcısı olabilmektedir. Nanoemülsiyon damlacıkları lipit içerikli organizmaların membranlarıyla birleşerek penetrasyon ve transferi kolaylaştırabilmektedir. Küçük damlacıklar membranı kolaylıkla geçebilecekleri için az çözünür maddelerin biyoyararlanımı artabilir. Diğer sistemlere kıyasla nanoemülsiyonlarda daha az miktarda yüzey etken maddeye ihtiyaç duyulmaktadır (Sutradhar ve Amin 2013).



Şekil 2-15: Nanoemülsiyon yapısı-Debnath ve ark. (2011).

2.3.1. Nanoemülsiyonların Avantajları

- Küçük damlacık boyutu substratlarda homojen olarak depolanmasını sağlar. Tüm sistemin düşük yüzeyel gerilimi ve Y/S damlacıklarının düşük ara gerilimi sonucunda ıslanabilirlik, yayılma ve penetrasyonun artması mümkündür.

- Çok küçük damlacık boyutu yerçekimi kuvvetinde önemli azalmaya neden olmaktadır ve Braun hareketleri yerçekimini önlemek için yeterli olabilmektedir. Bu durum depolama sırasında kremalaşma veya flokülasyonun oluşmayacağını ifade eder.
- Çok küçük damlacık boyutu ayrıca flokülasyonu da önlemektedir. Zayıf flokülasyonun önlenmesi sistemin ayrışmadan dispers halde kalmasını sağlamaktadır.
- Elastik damlacıklar yüzeyel dalgalanmaları engeller ve sistemde koalesans görülmez.
- Nanoemülsiyonlar deriden aktif maddelerin etkin taşınmalarında uygun sistemlerdir. Emülsiyon sistemlerin geniş yüzey alanları aktif maddelerin hızlı penetrasyonunu sağlar. Toksik ve iritan olmadığı için deri ve mukoza membranına kolayca uygulanabilmektedir.
- Sistemin transparan olması, akışkanlığı (uygun yağ konsantrasyonunda) ve kıvam verici içermemesi hoş bir esestetik karakter ve deri hissiyatının oluşmasını sağlar.
- Mikroemülsiyonlardan farklı olarak (genelde %20 veya üstü sürfaktan konsantrasyonu gerekmektedir) nanoemülsiyonlar makul miktarda yüzey etken madde kullanıp hazırlanabilmektedirler. %20 Y/S nanoemülsiyonlarda %5 sürfaktan yeterli olmaktadır. Nanoemülsiyonlar genellikle insan tüketimi için onay almış ve enterik yolla uygulanabilen GRAS (Generally Recognised As Safe) sürfaktanlarla hazırlanmaktadır.
- Lipozom ve vezikül gibi düşük stabiliteli sistemlerin yerine nanoemülsiyon uygulanabilmektedir ve nanoemülsiyon damlacıklarının etrafında lamellar sıvı kristalin faz oluşabilmektedir.
- Krem, sıvı, sprey ve köpüklerin nanoemülsiyon formu hazırlanabilmektedir.
- Nanoemülsiyonlar kişisel bakım ürünlerine eklenebilen parfümlerde taşıyıcı sistem olarak kullanılmaktadır. Bu şekilde alkol içermeyen parfümler hazırlanabilir.
- Sağlıklı birey ve hayvan hücrelerine zarar vermedikleri için nanoemülsiyonlar terapötik amaçlar için uygun formülasyonlardır.

- Absorbsiyon oranı, biyoyararlanımı arttırmaktadır ve absorpsiyondaki farklılıkları elemektedir.
- Lipofilik ilaçların çözünürlüğüne yardım eder ve bazı ilaçların hoş olmayan tadını maskeler.
- Ürün topikal, oral ve intravenöz yolla uygulanabilmektedir.
- Hücre kültüründe yağda çözünen maddelerin alımı artar. Hücre kültürünün canlılığını ve gelişmesini iyileştirir. Hücre kültüründe yağda çözünen ilaçların toksisite araştırmalarını mümkün kılar.
- Nanoemülsiyonlar kimyasal açıdan stabil olmayan bileşenleri oksidatif ve ışık degradasyonundan koruyarak stabilitelelerini arttırabilmektedir.
- Kontrollü ilaç salımı ve hedeflendirilmesine ve pek çok terapötik aktif maddenin bir araya gelmesine olanak sağlar (Chime ve ark. 2014 pp. 88-89).

2.3.2. Nanoemülsiyonların Dezavantajları

- Damlacık boyutu küçültülmesinin çok zor olması ve özel aletler ve işlemler gerektirmesi nanoemülsiyon formülasyonunu pahalı bir proses haline getirmektedir. Örnek olarak homojenizatörün ayarlanması pahalı bir süreçtir. Mikrofluidizasyon ve ultrasonikasyon için büyük finansal destek gerekmektedir.
- Nanoemülsiyonlarla ilgili bir diğer problem ise stablitedir. Her ne kadar genelde bu sistemlerin yıllarca stabil kaldığı kabul edilse de çok küçük damlacık boyutundan dolayı Ostwald olgunlaşmasının nanoemülsiyonlara hasar vererek uygulanmalarını kısıtladığı rapor edilmiştir. Bu yüzden çoğunlukla nanoemülsiyonların kullanımlarından kısa bir süre önce hazırlanmaları talep edilir.
- Eriyebilirlikleri yüksek maddeler için kısıtlı çözünme kapasitesi mevcuttur.
- Nanoemülsiyon stabilitesi pH ve sıcaklık gibi çevre koşullarından etkilenebilir.
- Submikron damlacıkların üretim mekanizmalarının ve sürfaktan ve kosürfaktan rolünün açıklanmasında eksiklikler vardır.
- Nanoemülsiyon üretimine dahil ara yüzey kimyasının açıklanmasında eksiklikler görülmektedir (Chime ve ark. 2014 pp. 89-90).

2.3.3. Nanoemülsiyonların Hazırlama Yöntemleri

Nanoemülsiyonlar düşük ve yüksek enerji gerektiren yöntemlerle hazırlanabilmektedir. Her iki yöntemle de stabil nanoemülsiyonlar elde edilebilmektedir.

Yüksek enerji gerektiren emülsifikasyon yöntemlerinde yüksek basınçlı homojenizasyon, mikrofluidizasyon ve ultrasonikasyon metodlarıyla nanoemülsiyon hazırlanabilmektedir.

Faz değişim sıcaklığı ve emülsiyon dönüşüm noktası nanoemülsiyon hazırlanmasında düşük enerji gerektiren yöntemleri temsil etmektedir.

2.3.3.1. Düşük Enerji Gerektiren Yöntemler

İsminden de anlaşılacağı üzere bu teknikte nanoemülsiyon oluşumu için düşük enerji seviyesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yöntemde nano boyuttaki damlacıkların elde edilmesi sürfaktan, yardımcı sürfaktan ve yağın fizikokimyasal özelliklerinin ve arayüzey olayları/faz değişiminin modülasyonuna dayanmaktadır. Yoğunlaştırma metodu olarak ta bilinen bu metod emülsifikasyon sırasında fazların değişimine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu tür bir faz değişimi sürfaktanın spontan eğimindeki değişiminin sonucudur ve iki şekilde gerçekleşebilmektedir:

- Faz değişim sıcaklığı olarak bilinen sabit bileşimde sıcaklık ile non iyonik sürfaktanların spontan eğimini değiştirerek.
- Emülsiyon dönüşüm noktası olarak bilinen sabit sıcaklıkta sistem bileşenlerini değiştirerek.

Diğer bir ifadeyle düşük enerji gerektiren emülsifikasyon yöntemi, çok küçük damlacıkların oluşumunu desteklemek için faz davranışları ve bileşenlerin özelliklerine göre geliştirilmiştir.

Küçük damlacıkların meydana gelmesi için sistemin depo enerjisinden yararlanan bu metod oldukça ilgi uyandırıcıdır. Parametrelerin değişimi ile elde edilen bu emülsiyon sıcaklık, formülasyon bileşenleri gibi sistemin hidrofilik ve lipofilik dengesini etkileyebilmektedir (Chime ve ark. 2014 pp. 92).

Faz Değişim Sıcaklığı Metodu: Bu metod, polietoksilenmiş sürfaktanlar gibi non iyonik sürfaktan sıcaklığının bir fonksiyonu olan su ve yağa karşı ilgilerini

değiştirmek için sıcaklığa göre değişen çözünlüklerinden yararlanır. Sıcaklığın artmasıyla polioksietilen grupların dehidrasyonundan dolayı polioksietilenmiş sürfaktanlarda lipofilik olma eğilimi gözlemlenmiştir. Bu olgu faz değişim sıcaklığı metodu kullanılarak nanoemülsiyon hazırlanmasının temelini oluşturmaktadır.

Faz değişim sıcaklığı metodunda yağ, su ve noniyonik sürfaktanlar oda sıcaklığında karıştırılır. Bu karışım fazla yağ ile birlikte Y/S mikroemülsiyonunu içermektedir ve tek katmanlı sürfaktan pozitif eğim sergilemektedir. Bu mikroemülsiyon yavaş yavaş ısıtıldığında polietoksillenmiş sürfaktan yüksek sıcaklıkta lipofilik hale geçer, sürfaktan tamamen yağ fazında çözünür ve başlangıçtaki Y/S emülsiyonu faz değişimine uğrayarak S/Y (yağ içinde su) emülsiyonuna dönüşür. Bu aşamada tek katmanlı sürfaktanın negatif eğimi gözlemlenmektedir.

Hidrofilik lipofilik denge sıcaklığı olarak te bilinen ara sıcaklıkta non iyonik sürfaktan yağ ve su fazına karşı aynı afiniteyi göstermektedir, bu üçlü sistemin çok düşük ara yüzey basıncı vardır (10^{-2} - 10^{-5} mNm⁻¹) ve bu spontan eğim tipik olarak sıfıra ulaşır. Bu aşamada üçlü sistem genellikle D-faz sünger tip mikroemülsiyon veya D-faz sünger tip mikroemülsiyon ve lamellar sıvı kristal karışımından meydana gelmektedir.

Çok küçük damlacık boyutuna ve polidispersite indeksine sahip nanoemülsiyonların faz dönüşüm sıcaklığı veya daha yüksek bir sıcaklıktaki (geçici faz değişimi) tek veya çok fazlı sünger tip mikroemülsiyonun hızlı soğutulmasıyla elde edilebileceği gözlemlenmiştir.

Ayrıca S/Y veya Y/S tipi nanoemülsiyonların elde edilmesi için tek katmanlı sünger tip mikroemülsiyonlar su veya yağ fazıyla seyreltilebilmektedir (katastrofik faz değişimi).

Nanoemülsiyon özelliklerinin çoğunlukla hidrofilik lipofilik denge sıcaklığındaki sürfaktanın yapısına ve yağ/su oranına bağlı olduğu gözlemlenmiştir.

Başlangıçta faz değişim sıcaklığı metodunun sadece Y/S nanoemülsiyonların eldesinde kullanılabileceği düşünölmüştür. Fakat son zamanlarda bu metodun ayrıca S/Y emülsiyon ve nanoemülsiyon için de kullanılabileceği ispatlanmıştır. Lipofilik polietoksillenmiş sürfaktanların kullanımı ve faz değişim sıcaklığı protokolünde uygun modifikasyonlar S/Y nanoemülsiyonların elde edilmesi için gereklidir (Chime ve ark. 2014 pp. 93).

Puglia ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada gliseritik asit yüklü Y/S nanoemülsiyon faz değişim sıcaklığı metoduyla hazırlanmıştır ve damlacık boyutu ve stabilitesi değerlendirilmiştir. Ayrıca in vivo ve in vitro çalışmaları yürütülmüştür. Faz değişim sıcaklığı metoduyla hazırlanan nanoemülsiyonların 210 nm olan damlacık boyutları 5 hafta boyunca oda sıcaklığında farkedilir bir değişim kaydetmiştir. İn vitro ve in vivo sonuçlar nanoemülsiyonun kontrole kıyasla transdermal geçişi arttırdığını göstermiştir.

Emülsiyon Dönüşüm Noktası Yöntemi: Bu metod ile sıcaklık veya organik çözücü kullanmadan oda sıcaklığında nanoemülsiyon oluşmaktadır. Spontan nanoemülsifikasyon yöntemi emülsifikasyon süresi boyunca faz değişimiyle ilgilidir ve proses boyunca lamelar sıvı kristal veya D-tip sünger mikroemülsiyon içermektedir (Chime ve ark. 2014 pp. 93-94). Li ve ark. (2015) sıvı sisitemlerde stabil olmayan, doğal antimikrobiyal ve kemopreventif özelliklere sahip alil izotiyosiyanatın emülsiyon dönüşüm noktası metoduyla Y/S nanoemülsiyonunu hazırlamışlardır. 6. ayın sonlarında partikül büyüklüğünde az bir değişim gözlemlenmesi hedeflenen stabiliteye ulaşıldığını işaretlemektedir. Ayrıca hazırlanan nanoemülsiyon alil izotiyosiyanatın degradasyona uğramasını engellemiştir. İlk defa hazırlanan alil izotiyosiyanat nanoemülsiyonuyla istenen kimyasal stabiliteye ulaşılmıştır.

2.3.3.2. Yüksek Enerji Gerektiren Yöntemler

Yüksek enerji gerektiren yöntemler, yüksek kinetik enerji içeren nanoemülsiyonları meydana getirmek için yüksek mekanik enerji ile çalışan cihazlardan yararlanmaktadır. Yüksek enerji gerektiren metod, nano boyutta damlacık oluşturma aşamasında yağ ve su fazı arasındaki gerilimi yok eden yoğun parçalayıcı güç oluşturmak için mekanik cihazlardan faydalanır. Ultrasonikatörler, yüksek basınçlı homojenizatörler ve mikrofluidizerler bu amaç için kullanılan cihazlardır.

Buradaki damlacık boyutu kullanılan cihazın tipine, bileşenlerin özellikleri ve içeriğiyle birlikte zaman ve sıcaklık gibi cihazın çalışma presiplerine de bağlıdır.

Bu metodlar arasında yüksek basınçlı homojenizasyon, mikrofluidizasyon ve ultrasonik emülsifikasyon yer almaktadır.

Yüksek basınçlı homojenizasyon sırasında kaba makroemülsiyonlara 500-5000 psi basınç uygulanır. İşlem sırasında uygulan laminar akış, yoğun türbülans ve

kavitasyon, çok küçük damlacık boyutlu nanoemülsiyonları elde etmek için birlikte hareket eder. İstenen damlacık boyutu ve polidisperite indeksine sahip nanoemülsiyonlar oluşuncaya kadar siklüs birkaç defa tekrarlanabilir (Chime ve ark. 2014 pp. 94).

Yuan ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada β -carotene yüklü Y/S nanoemülsiyonu yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemiyle hazırlamışlardır. Emülsifiyer tipi ve konsantrasyonu, homojenizasyon basıncı, sıcaklık ve siklüs sayısı gibi faktörlerin nanoemülsiyon stabilitesi ve özellikleri üzerindeki etkisi Zetasizer ve Turbiscan Lab ile değerlendirilmiştir. Tween 20 ile üretilen nanoemülsiyonların daha küçük damlacık boyutu ve daha dar boyut dağılımı bulunmaktadır. Homojenizasyon basıncı ve siklüs sayısının artmasıyla ve sıcaklığın yükselmesiyle damlacık boyutu küçülmüştür. Fiziksel stabilite sıcaklığın artmasıyla azalmıştır fakat basıncın 100 MPa'ya ve siklüs sayısını 3'e yükselmesiyle artmıştır.

Mikrofluidizasyon yönteminde basıncı 20000 psi'ye kadar yükselebilen yüksek basınçlı pompa kullanılır. Bu pompa makroemülsiyon damlacıklarını mikrokanal serilerinden oluşan haznelere geçişi için zorlar. Mikrokanallar içinde akan makroemülsiyon tabakalarının çok yüksek hızda sıkışma odasında çarpışmaları çok ince nanoemülsiyon oluşumuyla sonuçlanır.

İstenen boyut aralığına ve dağılıma sahip nanoemülsiyonlar, basınç ve interaktif haznelere boyunca geçiş sayısını değiştirerek elde edilebilmektedir (Chime ve ark. 2014 pp. 94).

Goh ve ark. (2015) yürüttükleri çalışmada palmiye bazlı tokotrienolden zengin fraksiyonların nanoemülsiyonu geliştirilmiştirler. Bu çalışmada basıncın sürekli arttığı 10 siklüsten sonra damlacık boyutu 120 nm'den 65,1 nm'ye düşmüştür. Yalnızca Tween serisiyle veya Brij 35: Span 80 (0,6:0,4 a/a) ile stabilize edilen nanoemülsiyonlara 10 siklüs ve 25000 psi basınç uygulandıktan sonra damlacık boyutu 100 nm'nin altına düşmüştür ve 0,2 değerinde polidispersite indeksi elde edilmiştir. Tween ve Span kombinasyonunda ise damlacık boyutu 200 nm'den büyük nanoemülsiyonlar elde edilmiştir. Bu çalışma yüksek kayma kuvveti kullanan mikrofluidizasyon yöntemi ile nano boyutta palmiye bazlı tokotrienolden zengin nanoemülsiyonların, homojenizasyon basıncını ve siklüs sayısını değiştirerek elde

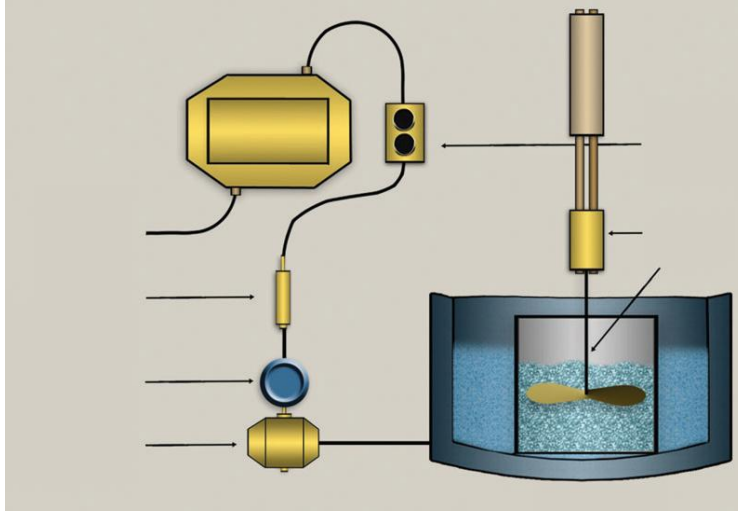
edilebileceğini göstermiştir. 25000 psi basınç ve 10 siklüs uygulanarak damlacık boyutu 100 nm'in altında tokotrienolden zengin nanoemülsiyon elde edilmiştir.

Ultrasonik emülsifikasyon, kavitasyon kuvveti aracılığıyla makroemülsiyonları parçalamak için ultrasonik dalgalar yayan prob kullanılmaktadır (Şekil 2-16). Ultrasonik enerji girdisi ve zamanı değiştirerek istenen özellikteki nanoemülsiyonlara ulaşılmaktadır (Chime ve ark. 2014 pp. 94).

Li ve Chiang (2012) gerçekleştirdikleri çalışmada d-limonenin sulu nanoemülsiyonunu ultrasonik emülsifikasyon yöntemi ve sorbitan trioleat ve polioksietilen 20 oleil eter kullanılarak hazırlamışlardır. Yüzeysel metodolojisinin kullanıldığı araştırmada 0,6-0,7 S0 oranında (d-limonen oranının sürfaktan karışımına oranı) hazırlanan, 18 W güç uygulanan ve 120 saniye süren işlem sonucunda damlacık boyutu 100 nm'nin altında olan nanoemülsiyonun elde edildiği rapor edilmiştir.

Bir diğer çalışmada nanoemülsiyon üretiminde sonikasyon ve mikrofluidizasyonun etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada d-limonen yüklü Y/S nanoemülsiyonun hazırlanması amaçlanmıştır. Sonikatör ve mikrofluidizer cihazı nanoemülsiyon üretiminde kullanılmıştır. Sonuçlar her iki yöntemin 150-700 nm aralığında nanoemülsiyon üretebildiğini göstermiştir. Mikrofluidizerle daha dar boyut dağılımına sahip nanoemülsiyon üretilebilirken sonikasyonun işlem ve temizleme açısından daha uygun olduğu görülmüştür. Genel olarak emülsiyon boyutu sonikasyon zamanının, mikrofluidizasyon basıncı ve süresinin artmasıyla azalmıştır (Jafari ve ark. 2006).

Yüksek basınçlı homojenizasyon ve mikrofluidizasyon yöntemi nanoemülsiyonların laboratuvar ve endüstriyel ölçekteki üretimi için kullanılırken ultrasonik emülsifikasyon genellikle laboratuvar düzeyindeki üretim için tercih edilmektedir. Buna ek olarak yüksek enerjili yöntemler sofistike aletler ve yüksek miktarda enerji girdisine ihtiyaç duydukları için nanoemülsiyonların maliyeti oldukça artmaktadır. Bu özellikler farmasötik bilimlerde büyük önem arz etmektedir (Chime ve ark. 2014 pp. 94).



Şekil 2-16: Ultrasonik emülsifikasyon-Sutradhar ve Amin (2013).

2.3.4. Nanoemülsiyon Stabilitesini Etkileyen Formülasyon Faktörleri

Her ne kadar nanoemülsiyonlar ilaçların fiziksel ve kimyasal stabilitelelerini arttırsalar da ilacın stabilitesi nanoemülsiyonların geliştirilmesiyle ilgili önemli bir sorundur.

Yapılan stabilite çalışmalarında nanoemülsiyonlar birkaç ay buzdolabında ve oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir. Saklama süreleri boyunca viskozite, refraktif indeks ve damlacık boyutu ölçülmüştür. Önemli olmayan değişimler formülasyon stabilitesini işaretlemektedir.

Hızlandırılmış stabilite çalışmaları nanoemülsiyonlara da uygulanabilmektedir. Örnek olarak nanoemülsiyon hızlandırılmış sıcaklıkta bekletilmiştir ve belirli zaman aralıklarda alınan örnekte ilaç içeriğinin stabilitesi değerlendirilmiştir. Her zaman aralığında çözünen ve çözünmeyen ilaç miktarı belirlenmiştir.

Sürfaktan ve kosürfaktan tipi ve konsantrasyonu, yağ fazı tipi, kullanılan metodlar, prosesler ve katkı maddelerinin ilavesi gibi faktörlerle nanoemülsiyon formülasyonunun stabilitesi artabilir.

Genel olarak nanoemülsiyonlar etkin, güvenilir ve hastanın uyum gösterdiği ilaç taşıyıcı sistemler olarak kabul edilmektedir.

Nanoemülsiyonların hazırlanması sırasında aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

- Nanoemülsiyon üretiminde yağ su ara fazında çok düşük ara yüzey gerilimine erişilmesi gerektiği için sürfaktanlar çok dikkatli seçilmelidir.
- Nano damlacıkları stabilize etmek için sürfaktan konsantrasyonu yeterli sayıda sürfaktan molekülü sağlamalıdır.
- Nanoemülsiyon oluşumunu desteklemek için ara yüzey esnek olmalıdır (Chime ve ark. 2014 pp. 95).

2.3.5. Nanoemülsiyonların Karakterizasyonu

Nanoemülsiyon değerlenmesinde pek çok parametre kullanılır. pH değeri, iletkenlik, viskozite, morfoloji, damlacık boyutu, polidispersite indeksi, zeta potansiyeli, refraktif indeks ölçümü, morfolojik değerlendirme, in vitro/in vivo ve termodinamik çalışmalar nanoemülsiyonların karakterizasyonunda yer almaktadır (Mishra ve ark. 2014).

Morfoloji: Nanoemülsiyonların morfolojisi transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve taramalı elektron mikroskobu ile belirlenir. Transmisyon elektron mikroskobuyla damlacıkların morfolojisi ve yapısı incelenir. Artan büyüme açısında parlak alan görüntülenmesinin difraksiyon modlarıyla kombinasyonu nanoemülsiyon damlacıklarının şekil ve boyutunun belirlenmesinde kullanılır (Mishra ve ark. 2014).

Taramalı elektron mikroskobunda dispers fazın yüksek çözünürlükteki görüntüleri elde edilir. Damlacıkların şekil ve yüzey özellikleri hakkında bilgi verir. Bu tür mikroskoplar düşük maliyetlidir ve kısa sürede geniş alanların incelenmesini sağlar (Hatziantoniou ve ark. 2007).

X-ray veya nötron saçılımı, atomik güç mikroskopisi veya kriyo elektron mikroskopisi gibi daha sofistike yöntemler ile nanoemülsiyonların yapı ve davranışları değerlendirilebilmektedir (Chime ve ark. 2014 pp. 96).

Damlacık Boyutu, Polidispersite İndeksi ve Zeta Potansiyeli: Nanoemülsiyonların damlacık boyu, polidispersite indeksi ve zeta potansiyeli damlacık boyutu analiz eden cihaz kullanılarak foton korelasyon spektroskopisi ile değerlendirilebilir. Bu cihaz ayrıca dinamik ışın saçılımının kümülatif analizinden türeyen boyut dağılım genişliğinin ölçümü olan polidispersite indeksini de belirleyebilmektedir. Polidispersite indeksi dispersiyon kalitesi veya homojenitesinin bir göstergesidir.

Foton korelasyon spektroskopisi z ortalama damlacık çapını verir. Laser difraksiyonu damlacık ölçümünde kullanılan bir diğer metottur (Lovelyn ve Attama 2011).

Viskozite: Viskozimetreyle ölçüm gerçekleştirir. Nanoemülsiyon viskozitesi sürfaktan, yağ ve su fazı bileşiminin ve bunların konsantrasyonlarının bir fonksiyonudur. Su içeriğinin artması viskoziteyi azaltırken sürfaktan ve kosürfaktan miktarının azaltılması su ve yağ arasındaki arayüzey gerilimini arttırdığı için viskozite de artmaktadır. Viskozite stabilite ve etkin ilaç salımı için çok önemli bir faktördür. Nanoemülsiyonlar genellikle Y/S tipi oldukları ve S/Y nanoemülsiyonlara kıyasla daha az yağlılık içerdikleri için düşük viskozite değerlerine sahiptir. Bu yüzden Y/S nanoemülsiyonlarda salımın daha hızlı olması ve cilde uygulandıktan sonra kolaylıkla uzaklaştırılması beklenir. Viskozite değişikliklerin gözlemlenmesi nanoemülsiyonlar da dahil sıvı ve yarı katı formülasyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir metottur (Lovelyn ve Attama 2011).

İn vitro deriden salımı: Transdermal uygulama için hazırlanan nanoemülsiyonlarda salım profili Franz difüzyon hücresiyle incelenir. Salınan içerikten cilt penetrasyonunun genişliği veya derinliği konfokal tarama lazer mikroskopuyla görüntülenir. İn vitro ilaç salımı, membran bariyer içeren Franz hücresinin donör kompartmanına hazırlanan formülasyonun bir kısmını dağıtarak, reseptör kısmında enkapsüle ilacın görünümünü gözetleyerek ve magnetik karıştırıcıda 100 rpm ve $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de karıştırarak tespit edilebilir. Belirli zaman aralıklarında dispersiyonun 1ml'lik örnekleri reseptör ortamdan alınır ve ortamın eşdeğer miktarlarıyla değiştirilir. Alınan örnekler 0,22-50 μm 'lik filtrelerden süzülür ve ilaç salımı HPLC veya UV-Vis spektroskopiyile ilacın en fazla absorbe edildiği dalga boyunda incelenir.

Difüzyon hücre kullanımı ex vivo salım çalışmasının alternatif ve popüler bir metodudur. Deri kulak veya abdomen kısımdan kesilir ve alttaki kıkırdak ve yağ dikkatlice uzaklaştırılır. Cildin uygun boyutu kesilir ve önceden reseptör solüsyonuyla doldurulmuş difüzyon hücresine yerleştirilir. Ardından veziküler formülasyon örnekleri cildin dorzal alanına yerleştirilir ve cihaz çalıştırılır. 24 saate kadar uzayan zaman aralıklarında reseptör ortamdan örnekler alınır, ortamın eşdeğer miktarıyla değiştirilir ve HPLC veya UV-Vis spektroskopiyile alınan örneklerden ilaç permeasyonu incelenir.

Rejenere selüloz gibi yarı geçirgen membranlar in vitro salım çalışmaları için cilt bölgelerinde kullanılabilir (Lovelyn ve Attama 2011).

İn vivo biyoyarlanım çalışmaları: İn vivo salım çalışmaları canlı hayvana formülasyonun uygulanmasıyla gerçekleştirilmektedir. Çalışmalarda genellikle sıçan kullanılmaktadır. Belli zaman aralıklarında alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra proteinlerden arındırılmış plazmada HPLC ile ilaç içeriği analiz edilir ve etkin maddenin biyoyarlanımı tayin edilir (Zhao ve ark. 2013).

2.3.6. İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Nanoemülsiyonların Uygulanması

2.3.6.1. Nanoemülsiyonların Kozmetikte Uygulama Alanları

Nanoemülsiyonlar kozmetiklerin kontrollü taşınmasını sağlamaktadır ve belirli cilt katmanlarına aktif maddelerin dağılımını optimize etmektedir. Nanoemülsiyonlar, lipozomlara benzer şekilde aktif maddelerin cilt penetrasyonunu destekledikleri için ciltteki konsantrasyonlarını arttırmaktadır. Diğer avantajları arasında cilde aktif maddelerin etkin transportuna izin veren geniş yüzey alanlı küçük damlacık boyutuna ve biyoaktif etkilere sahip olması ve transepidermal su kaybını azaltabilmesi gibi özellikler yer almaktadır. Bu etkiler sayesinde nanoemülsiyonlara gün geçtikçe artan bir ilgi mevcuttur.

Mikroemülsiyonlarda var olan kremalaşma, flokülasyon, koalesans ve sedimentasyon gibi problemler nanoemülsiyonlarda gözlemlenmediği için bu tür sistemler kozmetik sektöründe kabul görmektedir.

Üretim esnasında yüksek enerjili cihazlar kullanılarak formülasyonun yüksek iritan özellikli sürfaktan içermesi engellenebilir (Debnath ve ark. 2011).

Hu ve ark. (2012) silikon yağı, Tween 80 ve Span 80 gibi noniyonik sürfaktanlar içeren ve saça uygulanan Y/S nanoemülsiyonu geliştirmişlerdir. Bu nanoemülsiyonun geleneksel emülsiyona kıyasla silikon yağının saçta depolanma kapasitesini arttırdığı görülmüştür.

Diğer çalışmalarda lipit içeriğin ve nanoemülsiyon yükünün cilt hidrasyonu, esnekliği ve kızarıklığı üzerindeki etkisi incelemiştir (Yılmaz ve Borchert 2005; Yılmaz ve Borchert 2006).

Stratum korneum lipitleri içeren pozitif yüklü nanoemülsiyonlar, stratum korneum lipitleri içermeyen pozitif yüklü nanoemülsiyonlar ve stratum korneum lipitleri içeren negatif yüklü nanoemülsiyonlar 14 sağlıklı kadın gönüllü üzerinde değerlendirilmiştir. Formülasyonlar yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemiyle hazırlandıktan sonra Carbopol 940 ile jel haline dönüştürülmüştür. Formülasyonlar fitosfingozin ve miristik asit kosürfaktanlar sayesinde stabil kalıp damlacık boyutu ve viskozitede anlamlı bir değişim görülmemiştir. Stratum korneum lipitleri içeren pozitif yüklü nanoemülsiyonlar, benzer içeriğe sahip Physiogel® krem ile kıyaslanmıştır. Her iki formülasyon için cilt nemi ve esnekliği Corneometer® 825 ve Cutometer® SEM 575 ile belirlenmiştir. Stratum korneum lipitlerini içeren ve içermeyen formülasyonlar kıyaslandığında lipit içeren formülasyonun tüm değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu durum ciltte bariyer fonksiyonunu geliştirerek nem düzeyinin ve esnekliğin artması için lipit ihtiyacını işaretlemektedir. Pozitif yüklü nanoemülsiyonların negatif yüklülere kıyasla tüm değerlerinin daha yüksek olması, pozitif yükü indükeyen formülasyonun cilt neminin ve esnekliğinin artmış etkisi için gerekli olduğunu göstermektedir. Kombine sonuçların pozitif yüklü nanoemülsiyonların diğer formülasyonlara göre daha etkili olduğunu göstermesi, pozitif yükü, stratum korneum lipitlerini ve seramit 3B'yi indükleyen fitosfingozinin ciltte hidrasyonun ve viskoelastisitenin artmış etkilerinde esas olduğunu açıklamaktadır.

Zhou ve ark. (2009) topikal taşıyıcı sistem olarak sentetik sürfaktan içermeyen lesitin nanoemülsiyonunu geliştirmiş ve topikal taşıma potansiyelini değerlendirmişlerdir. Deneysel sonuçlar soya fasulyesi lesitin ve gliserolün artan konsantrasyonlarının daha küçük nanoemülsiyon damlacıkların oluşmasıyla ve viskozite artışıyla sonuçlanacağı kanıtlamıştır. Y/S kreme lesitin nanoemülsiyonu eklendiğinde kremin cilt hidrasyon kapasitesi önemli derecede artmıştır. Lesitin nanoemülsiyon konsantrasyonu %10'a ulaştığında bu kapasite yaklaşık 2,5 kat artar. Ayrıca abdominal sıçan derisine in vivo uygulanan, Y/S kreme eklenen Nile-kırmızı-yüklü lesitin nanoemülsiyonun dermis tabakasında Nile kırmızı rengin penetrasyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir. Özellikle Nile-kırmızı-yüklü lesitin nanoemülsiyonu içeren kremi absorbe eden dermisteki floresansın rastgele birimlerinin Nile-kırmızı-yüklü geleneksel kreme kıyasla 9,9 kat fazla olduğu görülmüştür. Bu gözlemler lipofilik bileşimler için lesitin nanoemülsiyonun umut vaat edici topikal taşıyıcı olabileceğini ileri sürmektedir.

2.3.6.2. Antimikrobiyal Nanoemülsiyonlar

Antimikrobiyal nanoemülsiyonlar damlacık boyutu 200-600 nm olan Y/S emülsiyonlardır. Yağ ve sudan oluşan bu sistemler sürfaktan ve alkol ile stabilize edilmektedir.

Nanoemülsiyonlar *E. coli*, *Salmonella*, *S. aureus* gibi bakterilere; HIV, *Herpes simplex* gibi zarf virüslere; *Candida*, dermatofitler gibi mantarlara ve antraks gibi sporlara karşı geniş aktivite spektrumuna sahiptir. Nanoemülsiyon damlacıkları lipit içeren organizmalarla birleşir. Bu birleşme emülsiyonun katyonik yükü ve patojenin anyonik yükü arasındaki elektrostatik çekim ile artar. Yeterli miktarda nanodamlacık patojen ile birleştiğinde emülsiyon içine hapsolmuş bir miktar enerji açığa çıkar. Aktif maddeler ve açığa çıkan enerji patojen lipit membranını destabilize eder ve bu durum hücre parçalanması ve ölümüyle sonuçlanır. Nanoemülsiyonların bir diğer özelliği cilde veya mukoz membranına iritan olmayan konsantrasyon aralığında mikroplara karşı gösterdikleri yüksek seçici toksisiteleridir.

Nanoemülsiyonların güvenilirliği, birlikte hareket ettiklerinde bile her bir damlacığın az miktarda sürfaktan içermesinden kaynaklanır. Bu damlacıkların sağlıklı hücreleri etkilemeden hedef mikropları destabilize etmeye yeterli miktarda enerji ve sürfaktanları bulunmaktadır.

Yıllar önce sadece sistemik antibiyotiklerle ulaşılabilen antimikrobiyal aktivite artık topikal nanoemülsiyonlarla da sağlanabilmektedir (Debnath ve ark. 2011).

2.3.6.3. Aşı Olarak Geliştirilen Nanoemülsiyonlar

Bu terapötik taşıyıcı sistemler insan bağışıklık yetmezlik virüsünü (HIV) aşılama nanoteknolojiyi kullanır. HIV'in mukozal immün sistemi iltihapladığına dair kanıtlar vardır. Bu yüzden nanoemülsiyon aracılığıyla mukozal immünitinin geliştirilmesiyle HIV'e karşı savaşta büyük önem kazanılabilir.

Geleneksel aşılamaya yollarından farklı olarak yağ bazlı nanoemülsiyonlar buruna uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalar nazal mukozaya uygulanan aşı ile genital mukoza immünitine ulaşılabileceğini işaretlemektedir.

İmmün cevap üretmek için mukozal alana aktif olmayan mikroorganizmaların taşınmasında nanoemülsiyonlar kullanılmaktadır. İnfluenza aşısı veya HIV aşısı olarak ilk uygulamalar klinik deneylerle devam edilebilmektedir.

İnfluenzayla yapılan bir çalışma nanoemülsiyonla karışık virüse tek bir mukozal maruziyetten sonra hayvanların influenzadan korunabileceğini göstermiştir. Araştırma ayrıca nazal mukozalarında rekombinant gp 120 içeren, nanoemülsiyonlara maruz kalan hayvanlarda HIV'e karşı önemli bir cevabın oluşması bu maddenin HIV aşısı olarak kullanımının temelini oluşturacağını göstermiştir. Bir diğer deney Antrax ve Hepatit B gibi diğer aşılar için hayvan çalışmalarını sürdürmektedir (Chime ve ark. 2014 pp. 99-100).

2.3.6.4. Hücre Kültür Çalışmalarında Kullanılan Nanotemülsiyonlar

Hücre kültürleri in vitro deneyler veya rekombinant proteinler veya antikor gibi biyolojik bileşenler üretmek için kullanılır. Hücre büyümesini optimize etmek için kültür ortamına kan serumu veya çok sayıda molekül eklenebilir. Hücreler için elverişli olan yağda çözünen maddeleri içeren ortamın sağlanması çok zordur ve az miktarda lipofilik bileşenler hücre tarafından absorbe edilebilir.

Nanoemülsiyon insan hücre kültürlerine yağda çözünen maddelerin taşınmasında kullanılan yeni bir methodur. Sistem fosfolipitlerle stabilize edilen nanoemülsiyonlara dayanır. Bu nanoemülsiyonlar transparandır ve sterilizasyon için 0,1 mm'lik filtrelerden geçirilir. Nanoemülsiyon yağ damlacıkları kolayca hücre içine alınır. Bu yüzden enkapsüle yağda çözünen maddelerin kültürde hücrelere karşı büyük bir biyoyararlanımı vardır.

Hücre kültür teknolojisinde nanoemülsiyon kullanımı aşağıda sıralanan avantajları içermektedir:

- Yağda çözünen maddelerin hücre kültüründe absorpsiyonunun artması,
- Kültür hücrelerinde gelişim ve canlılığın artması,
- Hücre kültürlerinde yağda çözünen ilaçların toksisite çalışmalarının yürütülmesi (Chime ve ark. 2014 pp. 101).

2.3.6.5. Çözünürlüğü Az Olan Oral İlaçların Geliştirilmesinde Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar hidrofobik ilaçların oral biyoyararlanımını arttırmak için geliştirilmiştir. Paklitaksel model hidrofobik ilaç olarak seçilmiştir. Y/S nanoemülsiyonlarda iç yağ fazı çamfıstığı yağı, dış faz olarak su ve ana sürfaktan yumurta lesitini seçilmiştir. Stearilamin ve deoksikolik asit emülsiyona pozitif ve

negatif yük vermek için katılmıştır. Hazırlanan nanoemülsiyonun damlacık boyutu aralığı 100-120 nm, zeta potansiyel aralığı ise 34-245 mV arasında bulunmuştur. Nanoemülsiyonun oral uygulanmasının ardından kontrol sıvı solüsyona kıyasla sistemik dolaşımda daha yüksek paklitaksel konsantrasyonu kaydedilmiştir. Bu çalışma sonuçları nanoemülsiyonların hidrofobik ilaçların oral biyoyaralanımını arttırabilecek, yeni umut vaat eden formülasyonlar olduğunu önermektedir (Chime ve ark. 2014 pp. 101).

2.3.6.6. Transdermal Nanoemülsiyonlar

İlaçlar biyoyaralanımlarını sınırlandıran ve geniş çapta absorpsiyonlarını kısıtlayan stratum korneum boyunca cilde penetre olur. İlaç farmakokinetiğinin ve hedeflendirilmesinin arttırılması için ilk aşamada cilt bariyeri aşılmalıdır. Nano boyutlu emülsiyonlar kolayca cilt porlarından penetre ve sistemik dolaşıma ulaşip etkin taşıma için kanalize olmaktadır .

İlaç taşıyıcı sistemlerde transdermal ilaçlarda nanoemülsiyon kullanımı önemli bir araştırma alanını temsil etmektedir. Transdermal nanoemülsiyonlar yan etkiye neden olmadan terapötik etkinliği ve biyoyaralanımı arttırır. Yüksek saklama stabilitesi, düşük maliyeti, termodinamik stabilitesi, organik çözücülerini içermemesi gibi avantajlarıyla umut vaat edici teknik olarak görülmektedir (Chime ve ark. 2014 pp. 102-103).

Barakat ve ark. (2011), transdermal uygulama için indometazinin nanoemülsiyon formülasyonunu hazırlamışlardır. Spontan emülsifikasyon yöntemiyle hazırlanan, değişik sürfaktan:kosürfaktan oranı içeren nanoemülsiyonların morfolojik özellikleri, partikül boyutları ve viskozite özellikleri değerlendirilmiştir. Nanoemülsiyon formülasyonlarının sabit akı, permeabilite katsayısı gibi permeabilite parametrelerinde geleneksel indometazin jele kıyasla artış gözlemlenmiştir. Ödemli sıçanlarda nanoemülsiyonların antienflamatuvar etkinliği geleneksel indometazin jele kıyasla 4 saat sonra önemli bir artış sağlamıştır. Nanoemülsiyon formülasyonlarının permeabilite parametrelerinde artış görülmüştür ($P < 0,05$). Indometazin jele kıyasla optimize formülasyonun artış oranı 8,939 bulunmuştur. Bu sonuçlar oral dozdan kaynaklanan yan etkileri önlemek amacıyla indometazinin gelişmiş transdermal uygulaması için muhtemel taşıyıcı olarak nanoemülsiyonun kullanılabilceğini önermektedir.

Pratap ve ark. (2012) biyoyaralanımını ve sudaki çözünürlüğünü arttırmak için karvedilolün transdermal nanoemülsiyonunu geliştirmişlerdir. Y/S nanoemülsiyonu

spontan emülsifikasyon yöntemiyle hazırlanmıştır. Yağ fazı olarak oleik asit ve IPM (3:1), sürfaktan ve kosürfaktan olarak ise Tween 20 ve karbitol seçilmiştir. Termodinamik stabilite, damlacık boyutu ve in vitro sıçan cilt permeasyonu değerlendirilmiştir. Piyasa formlarına kıyasla uygulama sonrası plazma karvedilol oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma transdermal uygulanan nanoemülsiyonların karvedilolün biyoyarlanımını arttırdığını ve ilk geçiş etkisini eledeğini öne sürmektedir.

2.3.6.7. Kanser Tedavisinde ve Hedeflendirilmiş İlaç Taşınmasında Nanoemülsiyonlar

Kanser tedavisinde nanoemülsiyonlar submikron boyutları sayesinde kolaylıkla tümör alanına hedeflendirilebilmektedir. Nanoemülsiyonlar başlıca suda çözünmeyen ilaçların uygulanmasında taşıyıcı olmalarına rağmen değişik antikanser ilaçların, fotoduyarlaştırıcıların, nötron yakalayıcı terapötik ajanların veya teşhis edici ajanların hedeflendirilmiş transportunda koloidal taşıyıcılar olarak dikkat uyandırmaktadır. Megnetik nanoemülsiyonların geliştirilmesi kanser tedavisinde yeni bir yaklaşımdır. Bunlar Foscan® gibi fotoduyarlaştırıcıları cilt boyunca daha derin dokulara taşıyabilir ve böylece sonraki serbest radikaller için hipertermiyi indükleyebilir. Bu metodoloji fotodinamik terapi formunda kanser tedavisinde kullanılabilir (Chime ve ark. 2014 pp. 105).

2.3.6.8. Nanoemülsiyonlar ve Parenteral Uygulama

Parenteral uygulama, düşük biyoyarlanım ve dar terapötik indekse sahip etkin maddelerin uygulanması için kullanılan en yaygın ve etkin yoldur. Büyük miktarda hidrofobik madde çözebilme yeteneği, ilaçları hidroliz ve enzimatik bozulmadan koruma kapasitesi nanoemülsiyonları ideal parenteral taşıyıcı sistemler haline getirmektedir. Ayrıca bu tür emülsiyonlar uzun süreli zamanlarda sürdürülebilir ve kontrol edilebilir ilaç salımı sağladıklarından dolayı tedavi için gerekli enjeksiyon sıklığı ve dozu azaltılabilmektedir. Ayrıca flokülasyon, kremalaşma, sedimentasyon gibi problemlerin görülmemesi, geniş yüzey alanları ve serbest enerjileri sayesinde nanoemülsiyonlar büyük damlacıklı emülsiyonlara kıyasla bu tür bir uygulama yolu için bariz avantajlar sunmaktadır (Chime ve ark. 2014 pp. 105).

Araujo ve ark. (2011) talidomitin intravenöz uygulaması için spontan emülsifikasyon yöntemiyle nanoemülsiyon geliştirmişlerdir. Partikül boyutu, zeta potansiyeli ölçülmüştür ve ilaç kristalizasyonu değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda

talidomidin 25 mg'lık parenteral uygulamasıyla terapötik plazma konsantrasyonuna ulaşılabileceği öne sürülmüştür.

Karbamazepin, geniş kullanımı olan antikonvülsan ilaç, zayıf suda çözünürlüğünden dolayı parenteral tedavisi bulunmamaktaydı. Kelmann ve ark. (2007) spontan emülsifikasyon yöntemiyle karbamazepinin intravenöz yolla uygulanabilen nanoemülsiyonunu geliştirmişler. Damlacık boyutu, zeta potansiyel, viskozite ve ilaç içeriği incelenmiştir. En iyi formülasyonun 3 ay boyunca stabil kaldığı ve uygun in vitro salım özelliği gösterdiği belirtilmiştir.

2.3.6.9. Fitofarmasötik Nanoemülsiyonlar

Son zamanlarda bitkisel ilaçlar için yeni taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi önem kazanmıştır.

Bitkisel biyoaktiflerin yüksek pH'da stabil olmamaları ve karaciğerde metabolizasyonları, kanda ilaç düzeyinin terapötik konsantrasyonun altında olmasına neden olmaktadır ve bu durum terapötik etkinin azalması veya tamamen yok olmasıyla sonuçlanmaktadır.

Bu yüzden bitkisel ekstre veya biyoaktiflerin enkapsülasyonu parçalanmalarını, presistemik metabolizasyonlarını, ilaçların hedeflenmemiş bölgede birikmelerinden kaynaklanan ciddi yan etkileri engeller, çocuk ve yaşlı hastalarda uygulama kolaylığı sağlar.

Tıbbi bitkiler veya hidrofobik ilaçlardan elde edilen yağları içeren lipit nanoemülsiyonlar geleneksel emülsiyonlara kıyasla ilaç çözünürlüğünü geliştirdikleri, değişik potent ilaçların yan etkilerini azalttıkları, ilaç biyoyararlanımını arttırdıkları ve farmakolojik etkileri uzattıkları gösterilmiştir.

Fitoaktif içeren nanoemülsiyon formülasyonları rapor edilmiştir.

Kolşisin absorpsiyonunda nanoemülsiyonun etkisi in vivo değerlendirilmiştir. Kolşisin nanoemülsiyonu izopropil miristat, eugenol (yağ fazı), Tween 80, etanol ve suyla hazırlanmıştır. Elde edilen sonuçlar kolşisinin intestinal absorpsiyonunun nanoemülsiyonla arttığını işaretlemektedir.

Değişik deneysel sistemlerde genisteinin antikanser aktivitesi görülmesine rağmen düşük çözünürlüğünden dolayı aynı etkiler klinik düzeye aktarılamamaktadır.

Araştırmacılar yumurta lesitini, orta zincirli trigliserit veya oktildodekanol ve su içeren, spontan emülsifikasyonla hazırlanan ve aktivitesi gelişmiş olan topikal nanoemülsiyona genisteinin eklenmesi gibi değişik nano yaklaşımlar denemiştirler (Chime ve ark. 2014 pp. 110).

2.4. Çalışmada Kullanılan Doğal Maddelerin Biyolojik zellikleri

***Aloe vera* (*Aloe vera L.*) ekstresi:** *Aloe vera* yaprakları pek çok vitamin, mineral, enzim, aminoasit ve polisakkarit içermektedir. Bu tür biyoaktif bileşenler emolijan, prgatif, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antioksidan, antihelmentik, antifungal, antiseptik ve kozmetik özelliklere sahiptir. Bu bitki güneş yanıkları, minör kesikler ve cilt kanserini tedavi etme potansiyeline sahiptir. Kozmetikte eksternal kullanımı cilt problemlerinde iyileşme sağlar, akneyi tedavi eder ve cilde genç bir görünüm kazandırır (Sahu ve ark 2013).

Polisakkaritlerden zengin *Aloe vera* ekstresi kozmetik formülasyonlara nemlendirme özelliği kazandırabilen bir ekstredir. Yapılan iki haftalık bir çalışmada %0,10 %0,25 ve %0,50 *Aloe vera* ekstresi içeren trilauret 4-fosfat bazlı karışım 20 kadın gönüllünün nkoluna uygulanmıştır. Corneometer CM 825 ve Tewameter TM 210 alınan ölçümler sonucunda ürünün stratum korneumda su miktarını arttırdığı ve transepidermal su kaybında bir değişim oluşturmadığı gözlemlenmiştir (Dal'Belo ve ark. 2006).

Yapılan bir diğer çalışmada *Aloe vera* yaprak ekstresinin ve yağının antifungal etki göstererek Sabouraud dekstroz agarda *Malassezia furfur*'un gelişimini engellediği kanıtlanmıştır (Vijayakumar ve ark. 2006).

Meyan (*Glycyrrhiza glabra L.*) kökü ekstresi: Meyan bitkisi likuiritigenin, likuiritin gibi flavonlar ve glisiretinik asit ve glisirizin gibi triterpenoitleri içermektedir. Likuiritigen, disodyum gliseritinik asit ve glisirizin gibi bileşenlerin antienflamatuvar etkileri kanıtlanmıştır (Pisanty ve Segal 1987; Khaksa ve ark. 1996; Yuan ve Lin 2000).

Yapılan bir çalışmada meyan ekstresinin topikal formülasyonları atopik dermatitli hastalarda denenmiştir. %2 meyan ekstresi içeren topikal jelin %1 meyan ekstresi içeren jele kıyasla 2 hafta içinde eritem, dem ve kaşıntıyı daha fazla azalttığı gözlemlenmiştir ($p<0,05$) (Saeedi ve ark. 2003).

Yulaf (*Avena sativa*) ekstresi: Yulaf içeriğinde protein, vitaminler, mineraller, yağlar (yüksek miktarda linoleik asit bulunur), tokoferol, alk(en)ilrezorsinol, fenolik asit ve türevleri, avenantramit ve β -glukan gibi maddeler yer almaktadır (Mattila ve ark. 2005; Ahmad ve ark. 2014).

Yulaf fraksiyonları güvenilirdir, iritan değildir ve kozmetik açıdan stabildir. Doğal yenilenilebilir kaynaklardan türeyen bu bileşikler cildi ve saçı UVA/UVB radyasyonu, sigara, bakteri, serbest radikaller gibi çevresel faktörlerin zararlarından korur, bu faktörlerin neden olduğu hasarları tamir eder, enflamasyon ve irritasyonu azaltır (Aburjai ve Natsheh 2003).

Yapılan bir çalışmada yulaf ekstresinin antiinflamatuvar ve antioksidan özellikler test edilmiştir. Çalışma sonunda ekstrelerin proenflamatuvar sitokinleri azalttığı ve koloidal yulaf cilt koruyucusunun cilt kuruluğu, pullanma, kaşıntı gibi belirtilerde önemli klinik gelişmeler sağladığı kaydedilmiştir (Reynertson ve ark. 2015).

Bal: Süperdoymuş bir çözelti olan balın büyük bir kısmını glukoz ve fruktozun oluşturmasının yanı sıra protein, amino asitler, vitaminler, mineraller, enzimler ve diğer minör bileşenleri de içermektedir. Tarihsel kaynaklar balın eski uygarlıklarda terapötik amaç için kullanıldığını göstermektedir. Dermatolojik uygulamalarda antimikrobiyal özellikleri önemli bir yer tutmaktadır. Yanıklarda, yara tedavisinde, pitiriazis, tinea, sebore, kepek, bez dermatitis, psoriasis, hemoroit ve anal fissür gibi rahatsızlıklarda kullanımı vardır. Kozmetik formülasyonlarda emolijan, hümektan, yatıştırıcı ajan, cilt kondisyoneri olarak kullanılır, cildi genç tutar, kırışıklıkları geciktirir, pH'ı dengeler ve patojen enfeksiyonlara karşı koruma sağlar (Burlando ve Cornara 2013).

Yapılan 4 haftalık bir çalışmada balın etkisi yüz, kafa derisi ve göğüs bölgesinde gelişen seboreik dermatitte değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda kepeklenme, kaşıntı, lezyonlar ve saç kaybında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ayrıca çalışma sonrasında 6 ay boyunca haftada bir uygulamaya devam eden hastalarda seboreik dermatitin tekrarlanmadığı görülmüştür (Al Waili 2001).

Çay ağacı (*Melaleuca alternifolia*) yağı: Çay ağacı yağının çoğu bileşeni hastalığa neden olan mantarlara karşı etkilidir ve aralarında en aktif ajan terpinen-4-ol bulunmuştur (Hammer ve ark. 2003).

Bakterilerde ve mantarlarda araştırılan bu yağın etki mekanizmasında intraselüler maddelerin salımıyla birlikte görülen membran bütünlüğünün ve fonksiyonlarının kaybolması, selüler respirasyonun inhibisyonuyla açıklanabilmektedir (Carson ve ark. 2006).

Yapılan bir çalışmada çay ağacı yağı, terpen-4-ol, γ -terpinen ve 1,8-cineole (ökaliptol) gibi bileşenlerin antimikotik etkileri *Fusarium graminearum*, *Fusarium culmorum*, *Pyrenophora graminea* ve *Blumeria graminis*'te in vitro değerlendirilmiştir. Tüm test edilen mantarların çay ağacı yağı ve bileşenlerine duyarlı olduğu görülmüştür (Terzi ve ark. 2007).

Yapılan rastgele, çift körlü, paralel grup çalışmasında %5 çay ağacı yağının ve plasebonun etkinliği orta-şiddetli kepek sorunu olan hastalarda değerlendirilmiştir. Hastalar plasebo veya %5 çay ağacı yağı içeren şampunu 4 hafta boyunca günde 1 defa uygulamıştır. %5 çay ağacı yağı içeren şampunu kullanan hastalarda kuadrant alan skorunda %41 gelişme görülürken plasebo grubunda bu gelişme ise %11 olarak rapor edilmiştir (P < .001). Hastalar tarafından yapılan değerlendirmede hastalığın şiddetinde, kaşıntı ve yağlılıkta azalma olduğu görülmüştür. Pullanmada azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır. Yan etki görülmemiştir. Çalışma sonucunda kepek tedavisinde %5 çay ağacı yağının etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu görülmektedir (Satchel ve ark. 2002).

Kekik (*Origanum vulgare L.*) yağı: Yiyeceklere tat verici ajan olarak katılan kekik yağı karvakrol ve timol gibi fenolik bileşenlerin yüksek konsantrasyonları sayesinde geniş antimikrobiyal etki göstermektedir.

Kekik yağının 0,25 mg/ml konsantrasyonunun kültürde *Candida albicans*'ın gelişimini tamamen durdurduğu görülmüştür (Manohar ve ark. 2001).

Ayrıca kekik yağının *Aspergillus niger* ve *Aspergillus flavus*'un miseler gelişimini, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhimurium*'un gelişimini inhibe ettiği görülmüştür (Paster ve ark. 1990).

Esansiyel yağların antifungal etkisinin disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlendiği ve en aktif esansiyel yağların gaz kromatografisi kütle spektrometrisi ile analiz edildiği bir çalışmada kekik yağının *Malassezia furfur*'a karşı etkili olduğu görülmüştür (Lee, J.H. ve Lee, J.S. 2010).

Adaçayı (*Salvia officinalis L.*) yağı: Adaçayı yağının \leq %2 konsantrasyonda *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas veronii biogroup sobria*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica ssp. enterica serotip typhimurium*, *Serratia marcescens* ve *Staphylococcus aureus*'u inhibe ettiği görülmüştür (Hammer ve ark. 1999).

Tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*) yağı: Tarçın analjezik, antispazmodik, astrenjan, hipoglisemik, karminatif, hemostatik, insektisit ve antiparazitik gibi özelliklere sahiptir. Farmasötiklerde tatlandırıcı olarak kullanılabilir.

Klinik çalışmalarda mantar, bakteri ve virüslere karşı antimikrobiyal etki gösterdiği rapor edilmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada tarçın yağının *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'nin gelişimini önlediği görülmüştür (Probst ve ark. 2011).

Antimikrobiyal etkisinin yanında antioksidan etkisi sinamaldehit ve öjenolden kaynaklanır (El- Barotyl ve ark. 2010).

Üzüm (*Vitis vinifera*) çekirdeği yağı: Üzüm çekirdeğinin ana bileşenleri proantosiyanidinler, yağ asitleri, E, C ve D vitaminidir. Flavonoit ailesinin üyesi olan proantosiyanidinler radikal kovucu, radikal giderici ve enzim inhibisyon aktivitesi ile etki gösteren antioksidanlardır. Sıvı sistemlerde proantosiyanidin antioksidan etkisinin E ve C vitamininden daha güçlü olduğu görülmüştür.

İnsan epidermal keratinositlerinde üzüm çekirdeği proantosiyanitleri doğal antioksidan koruyucuların zayıflamalarını engelleyerek UVB foto hasarını azaltmaktadır.

Cilt nemlendirici ve antioksidan özellikleri üzüm çekirdeği yağının kozmetik ürünlerde aktif madde olarak kullanımını sağlamaktadır. Üzüm çekirdeği yağı linoleik, oleik, palmitik, stearik, alfa linolenik, palmitoleik asitler içerir. Bu yağ asitleri hasarlı cildin iyileşmesine, göz çevresindeki kırışıklıkların azalmasına yardımcı olur, gerilme sağlar ve bu özellikleri sayesinde yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerde yer alır (Montenegro 2014).

Susam (*Sesamum indicum*) yağı: Binyıllarca üretilen susam yağı safsızlık içermemesi ve stabilitesinden dolayı 'yağların kraliçesi' olarak kabul edilmektedir. Sesamin, sesamol, sesamolin ve fitosterol gibi doğal antioksidanlar susam yağına

oksidatif stabilite kazandırır. Susam yağı antioksidan özelliğini formülasyon içeriğindeki diğer kozmetik maddelere sunarak doğal koruyucu özellik sağlar. Sabunlaşmayan içeriği rejeneratif aktivite sağlamaktadır. Ekzama, seborea, psoriasis ve güneş yanığı gibi dermatolojik durumlarda iyileştirici etkisi bulunmaktadır (Alvarez ve Rodriguez 2000). Susam yağı bileşenlerinin antienflamatuvar etki, kan lipit ve araziidonik asit değerlerinin azaltılması ve antioksidan etki gibi fizyolojik özellikleri vardır (Sadeghi ve ark. 2009).

Fondötenler, rujlar, göz makyaj malzemeleri, el kremleri, vücut kremleri ve losyonlarda yer alır. Susam yağı içeren bazı parenteral ürünler de mevcuttur (Alvarez ve Rodriguez 2000).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan Alet ve Malzemeler

Tablo 3-1’de tez çalışmasında kullanılan alet ve malzemelere ait liste verilmiştir.

Tablo 3-1: Tez çalışmasında kullanılan alet ve malzemeler listesine ait tablo

Cilt pH Metresi	Courage&Khazaka	Almanya
Cilt Sebümetresi	Courage&Khazaka, Almanya	Almanya
Cilt Korneometresi	Courage&Khazaka, Almanya	Almanya
Cilt Meksümetresi	Courage&Khazaka, Almanya	Almanya
İklimleme kabini	Nüve ve san. malz. im. ve tic. A.Ş.	Türkiye
Damlacık büyüklüğü ölçüm aleti	ZetaSizer Nano ZS	Malvern Inst., İngiltere
Santrifüj cihazı	Nüve ve san. malz. im. ve tic. A.Ş.	Türkiye
pH Metre	InoLab WTW 82362	İnoLab/USA
İletkenlik ölçüm cihazı	HANNA	ABD
Hassas terazi	AND GR-200	Japonya
Su banyosu	WiseBath®	DAIHAN Scientific Co, Ltd., Güney Kore
Mekanik karıştırıcı	Wise Stir® HS-100D	DAIHAN Scientific Co, Ltd., Güney Kore
Ultrasonikatör	Vibra-Cell™, SONICS	Sonics & Materials, Inc., ABD
Viskozimetre	Brookfield DV-II	Brookfield Engineering Lab., ABD.

Distile su cihazı	PureLab UV/UF Ionpure	ABD
Buzdolabı	Indesit	İtalya
Mikropipet	Ependorf	Almanya
Parafilm	American Can Co	ABD
Cam malzemeler	Lamtek	İtalya

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 3-2’de tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddelere ait liste verilmiştir.

Tablo 3-2: Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler listesine ait tablo

Üzüm çekirdeği yağı	Zade Naturel	Türkiye
Susam yağı	Zade Naturel	Türkiye
Adaçayı yağı	Vitarom-kimya	Türkiye
Kekik yağı	Arifoğlu Baharat	Türkiye
Tarçın yağı	Arifoğlu Baharat	Türkiye
Çay ağacı yağı ekstresi	Via Kozmetik ve Gıda Ürünleri İml. Paz. Ltd. Şti.	Türkiye
Aloe vera ekstresi	Via Kozmetik ve Gıda Ürünleri İml. Paz. Ltd. Şti.	Türkiye
Yulaf ekstresi	Via Kozmetik ve Gıda Ürünleri İml. Paz. Ltd. Şti.	Türkiye
Meyan kökü ekstresi	Via Kozmetik ve Gıda Ürünleri İml. Paz. Ltd. Şti.	Türkiye
Bal	Balparmak Altıparmak Gıda San. ve Tic. Koll. Şti.	Türkiye
Distile su	PureLab UV/UF Ionpure	ABD
Alfa tokoferol asetat	Asuka Kimya	Türkiye
Cremophor A 25	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre

Pluronic® F 68	Sigma Aldrich Chemistry	İsviçre
Neolone™ PE	Kale Kimya	Türkiye
Transcutol® HP	Gattefosse	Fransa
Labrafac™ CC	Gattefosse	Fransa
Ketoral Şampuan	Bilim İlaç San.ve Tic.A.Ş.	Türkiye

3.2. Yöntem ve Deneyler

3.2.1. Formülasyon Çalışmaları

Bu tez çalışmasında seboreik dermatit belirtilerine etki göstermesi beklenen *Aloe vera* ekstresi, yulaf ekstresi, meyan kökü ekstresi, çay ağacı yağı ekstresi, adaçayı yağı, tarçın yağı, kekik yağı, üzüm çekirdeği yağı, susam yağının ve balın kullanılmasıyla Y/S tipi nanoemülsiyon formülasyonları hazırlanmıştır.

3.2.1.1. Y/S Tipi Nanoemülsiyon Bileşenlerin Seçimi

- **Yağ Fazı ve Miktarının Belirlenmesi**

Hazırlanan formülasyonlarda çay ağacı yağı ekstresi, adaçayı yağı, tarçın yağı, kekik yağı, üzüm çekirdeği yağı ve susam yağı %2,5, %4, %7,5 oranlarında kullanıldı ve yürütülen hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite çalışmaları sonucunda %2,5 oranında yağ içeren formülasyonun kullanılması belirlendi.

- **Yüzey etken madde ve yardımcı yüzey etken maddelerin türü ve miktarının belirlenmesi**

Çalışmalarda Pluronic® F 68 + Transcutol® HP ve Cremophor A 25 + Transcutol® HP yüzey etken madde ve yardımcı yüzey etken madde karışımları 1:1 ve 1:2 oranında kullanıldı ve yürütülen hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite çalışmaları sonucunda Pluronic® F 68 + Transcutol® HP kombinasyonunun 1:2 oranında kullanımının uygun olduğuna karar verildi.

- **Nanoemülsiyon hazırlama yöntemi, karıştırıcı türü, karıştırma hızı ve süresinin belirlenmesi**

Çalışmalarda yüksek enerji gerektiren ultrasonikasyon yönteminin kullanılmasına karar verildi. Ön karıştırıcı olarak mekanik karıştırıcı ve karıştırıcı olarak

ultrasonikatör kullanıldı. Formülasyonların yarısına sadece %50 bant genişliğine sahip ultrasonikasyon yöntemi, diğer yarısına ise 8100 rpm hızda ön karıştırma ve ultrasonikasyon yöntemi uygulandı. Her formülasyondan 4 örnek hazırlanmasına ve her örneğe farklı bir proses uygulanmasına karar verildi. 20 dakika ultrasonikasyon, 30 dakika ultrasonikasyon, 5 dakika ön karıştırma + 20 dakika ultrasonikasyon ve 5 dakika ön karıştırma + 30 dakika ultrasonikasyon uygulanan prosesler arasında yer aldı.

3.2.1.2. Y/S Tipi Nanoemülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Y/S tipi nanoemülsiyonlar aşağıda belirtilen şekilde hazırlanmıştır:

- Hazırlanacak ürün kozmetik bir nanoemülsiyon olacağından dolayı bitkisel ve doğal içerikli maddeler kullanıldı.

- Yağ fazını oluşturan çay ağacı yağı ekstresi, kekik yağı, tarçın yağı, adaçayı yağı, üzüm çekirdeği yağı, susam yağı, E vitamini (alfa tokoferol asetat), Transcutol HP (Ethoxydiglycol), Neolone PE (Methylisothiazolinone/Phenoxyethanol), Labrafac™ CC (Caprylic/Capric Triglyceride) ve su fazına oluşturan bal, *Aloe vera* ekstresi, yulaf ekstresi, meyan kökü ekstresi, Pluronic® F 68 (Poloxamer 188) veya Cremophor A 25 (Cetareth-25) ve distile su ayrı beherlerde hassas terazide tartıldı.

- Su fazında yer alan bal ve Pluronic® F 68 veya Cremophor A 25 iyice karıştırılıp çözündürüldükten sonra yağ fazı su fazına yavaş yavaş ilave edildi ve formülasyon cam bagetle karıştırıldı.

- Her formülasyondan 4 aynı örnek hazırlandı ve her örneğe aşağıdaki işlemlerden biri uygulandı:

- 20 dakika ultrasonikasyon
- 30 dakika ultrasonikasyon
- 5 dakika ön karıştırma + 20 dakika ultrasonikasyon
- 5 dakika ön karıştırma + 30 dakika ultrasonikasyon

Tablo 3-3, 3-4, 3-5 ve 3-6'da test formülasyonlarının bileşenleri ve Tablo 3-7'de uygulanan proseslere karşılık gelen işlemler belirtilmiştir.

- 10 gram hazırlanan formülasyonlar ilk önce santrifüj dayanım testine maruz bırakıldı. Santrifüj testini geçen formülasyonlara sıcak su banyosu testi

uygulandı. Çökme, faz ayrımı, çeperde birikme gibi stabilite sorunları göstermeyen formülasyonlarla (Tablo 3-8) diğer çalışmalara devam edildi.

- Ön stabilite testlerini geçen formülasyonların pH değeri, viskozitesi, damlacık büyüklüğü ve polidispersite indeksi ölçüldü ve organoleptik incelemesi (renk, koku, görünüş) yapıldı.

- Tüm bu çalışmaları geçen 6 adet formülasyonun 100 gramlık miktarları hazırlandı ve 4 cam tüpe eşit şekilde bölüştürülerek uzun süreli stabilite testine bırakıldı.

- Uzun süreli stabilite testindeki her formülasyon oda koşulu ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 nem), etüv ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nem) ve buzdolabında ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) bekletildi. Ayrıca her formülasyona ısıtma soğutma testi uygulandı.

- 1. gün oda sıcaklığına, 1. ay, 2. ay ve 3. ay sonunda 3 farklı koşula maruz kalan tüm formülasyonların viskozite, iletkenlik, pH değeri, damlacık boyutu, polidispersite indeksi ve zeta potansiyel ölçümü alındı ve organoleptik değerlendirilmesi yapıldı. Ayrıca ısıtma soğutma testi tamamlandıktan sonra formülasyonların damlacık boyutu, polidispersite indeksi ve zeta potansiyeli ölçümü alındı ve organoleptik kontrolleri yapıldı.

Tablo 3-7: Formülasyon proseslerine karşılık gelen işlemlere ait tablo

P1	20 dakika ultrasonikasyon
P2	5 dakika ön karıştırma + 20 dakika ultrasonikasyon
P3	30 dakika ultrasonikasyon
P4	5 dakika ön karıştırma + 30 dakika ultrasonikasyon



Tablo 3-8: Uzun süreli stabilite çalışmaları için seçilen formülasyon bileşenlerine ait tablo

Maddeler (g)	FORMÜLASYONLAR					
	F4P3	F5P1	F5P2	F6P2	F6P3	F6P4
SU FAZI						
Yulaf ekstresi	2	2	2	2	2	2
<i>Aloe vera</i> ekstresi	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Meyan kökü ekstresi	2	2	2	2	2	2
Bal	4	4	4	4	4	4
pH ayarlayıcı	k.m.	k.m.	k.m.	k.m.	k.m.	k.m.
Pluronic® F 68	5	5	5	5	5	5
Distile su	66,5	69,82	69,82	71,5	71,5	71,5
YAĞ FAZI						
Çay ağacı yağı ekstresi	1	0,56	0,56	0,33	0,33	0,33
Adaçayı yağı	1	0,56	0,56	0,33	0,33	0,33
Kekik yağı	1	0,56	0,56	0,33	0,33	0,33
Tarçın yağı	0,5	0,28	0,28	0,17	0,17	0,17
Üzüm çekirdeği yağı	2	1,11	1,11	0,67	0,67	0,67
Susam yağı	2	1,11	1,11	0,67	0,67	0,67
E vitamini	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Transcutol® HP	10	10	10	10	10	10
Neolone™ PE	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Labrafac™ CC	2	2	2	2	2	2

3.2.2. Formülasyonlar Üzerinde Yürütülen Çalışmalar

Önformülasyon aşamasında hazırlanan tüm Y/S tipi nanoemülsiyonlara ilk önce santrifüj testi uygulandı. Santrifüj testinde stabil kalan formülasyonlarda termal test gerçekleştirildi. Ön stabilite testlerini geçen formülasyonların pH değeri, viskozitesi, damlacık büyüklüğü ve polidispersite indeksi ölçüldü ve organoleptik incelemesi (renk, koku, görünüş) yapıldı. Bu testleri geçen 6 formülasyonun oda koşulu ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 nem), etüv ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nem) ve buzdolabında ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) bekletildiği uzun süreli stabilite çalışmalarında belirli zaman aralıklarında (1. gün, 1. ay, 2. ay, 3. ay) pH, iletkenlik, viskozite, damlacık boyutu, zeta potansiyeli, polidispersite indeksi ölçüldü ve organoleptik değerlendirilmesi yapıldı.

3.2.2.1. Santrifüj Testi

Santrifüj testi hızlandırılmış stabilite çalışmalarında yer almaktadır. Hazırlanan nanoemülsiyonlar ilk etapta santrifüj tüpü içinde Nüve santrifüj cihazında 3500 rpm hızda 30 dakika boyunca santrifüj edildi. Süre sonunda formülasyonlar faz ayrımı, koalesans, çökme ve muhtemel diğer stabilite problemleri açısından değerlendirildi.

3.2.2.2. Termal Test

Hızlandırılmış stabilite çalışmalarının ikinci aşamasını termal test oluşturmaktadır. Santrifüj testini geçen formülasyonlar öncelikle 40°C 'lik WiseBath® su banyosuna bırakıldı. Daha sonra her yarım saatte bir sıcaklık 5°C arttırılarak maksimum 80°C 'ye kadar ısıtıldı. Çökme, faz ayrımı, çeperde birikme gibi stabilite sorunları göstermeyen formülasyonlarla diğer çalışmalara devam edildi.

3.2.2.3. pH Ölçümleri

Hazırlanan nanoemülsiyon formülasyonlarının pH değerleri InoLab WTW 82362 kullanılarak ölçüldü. Hızlandırılmış stabilite testlerini geçen formülasyonların büyük ölçekli miktarları hazırlanmadan önce pH değerleri ölçüldü. Büyük ölçekli miktarları hazırlandıktan sonra oda koşulu ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 nem), etüv ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nem) ve buzdolabında ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) bekletilen formülasyonların pH değerleri 1. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ayda ölçüldü.

3.2.2.4. İletkenlik Ölçümleri

İletkenlik ölçümü emülsiyonlarda faz değişiminin gerçekleşip gerçekleşmediğini gösteren bir stabilite testidir. Çalışmada nanoemülsiyon formülasyonlarının

iletkenlikleri HANNA iletkenlik ölçüm cihazı ile ölçüldü. Uzun süreli stabilite çalışmalarında oda koşulu ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 nem), etüv ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nem) ve buzdolabında ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) bekletilen formülasyonların iletkenlik değerleri 1. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ayda ölçüldü.

3.2.2.5. Viskozite Ölçümleri

Nanoemülsiyon formülasyonlarının viskozite ölçümleri Brookfield DV-II viskozimetresi ve CP 40 plağı ile $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de gerçekleştirildi. Formülasyonların viskoziteleri 70 rpm, 75 rpm, 80 rpm, 85 rpm, 90 rpm, 95 rpm, 100 rpm, 105 rpm, 110 rpm ve 115 rpm'de ölçüldü. Hızlandırılmış stabilite testini geçen formülasyonların büyük ölçekli miktarları hazırlanmadan önce viskozite değerleri ölçüldü. Büyük ölçekli miktarları hazırlandıktan sonra oda koşulu ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 nem), etüv ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nem) ve buzdolabında ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) bekletilen formülasyonların viskozite değerleri 1. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ayda ölçüldü.

3.2.2.6. Damlacık Boyutu, Zeta Potansiyeli ve Polidispersite İndeksi Ölçümleri

Nanoemülsiyon formülasyonlarının damlacık boyutu, polidispersite indeksi ve zeta potansiyel ölçümleri ışık saçılımı prensibine göre çalışan Malvern Zetasizer Nano ZS ile yürütülmüştür. Ölçümler 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. 3 ölçümün ortalaması alınmıştır. Formülasyonlar balonjojede 1/100 oranında seyreltilmiştir. Uygun formülasyonların ölçümleri uzun süreli stabilite çalışmalarına geçmeden önce yapılmıştır. Uzun süreli stabilite çalışmalarında ise oda koşulu ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 nem), etüv ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nem) ve buzdolabında ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) bekletilen formülasyonların ölçümleri 1. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ayda alınmıştır. Ayrıca ısıtma soğutma testi sonunda formülasyonların damlacık boyutu, polidispersite indeksi ve zeta potansiyeli ölçülmüştür.

3.2.2.7. Organoleptik İncelemeler

Nanoemülsiyonların genel görünüşü, renk ve koku gibi özelliklerinde değişim olup olmadığı değerlendirildi. Hızlandırılmış stabilite testini geçen formülasyonların büyük ölçekli miktarları hazırlanmadan önce organoleptik değerlendirilmeleri yapıldı. Büyük ölçekli miktarları hazırlandıktan sonra oda koşulu (25°C , %60 nem), etüv ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, %75 nem) ve buzdolabında ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) bekletilen formülasyonların organoleptik değerlendirilmeleri 1. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ayda yapıldı.

3.2.2.8. Formülasyonlar Üzerinde Gerçekleştirilen Mikrobiyolojik Çalışmalar

Yukarıdaki tüm deneyler sonucunda stabil kalan F₆P₂ formülasyonunun mayalar üzerine olan antimikrobiyal etkisi Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından bildirilen mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiş ve elde edilen sonuçlar aynı testin yürütüldüğü piyasa ürününün sonuçlarıyla kıyaslanmıştır. Test edilecek maya mantarı olarak *Candida albicans* ATCC 10231 standart suşu ve Grup Florans Nightingale Hastaneleri mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen deriden alınmış örneklerden izole edilmiş dört adet *Candida albicans* klinik suşu kullanılmıştır.

Çalışmada test ve piyasa ürününün *Candida albicans* suşlarına karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) değerlerinin belirlenmesi için standart ve klinik *Candida albicans* suşlarının MOPS ile tamponlanmış RPMI-1640 (Sigma) besiyerindeki 24-48 saatlik taze kültürlerinden 0,5-2,5x10³ kob/ml olacak şekilde inokulumları hazırlanmıştır. 96 kuyulu U tabanlı mikropalak içerisinde çift kat seri dilüsyonları yapılan test ve piyasa ürünlerinin üzerine hazırlanan maya süspansiyonlarından ilave edilmiş, mikropalığın kapağı kapatılarak buharlaşmayı engellemek üzere naylon bir kılıf içerisine konulmuş ve 35°C’de 48 saat inkübe edilmiştir. Mikropalığın son sütunundaki madde ilave edilmemiş birer kuyu herbir mayanın üreme kontrolü (pozitif kontrol) olarak kullanılmış, ayrıca kullanılan besiyerlerinin sterilite kontrolleri (negatif kontrol) yapılmıştır. Süre sonunda *Candida albicans* suşlarının üremesini önleyen, gözle görünür bir bulanıklığın olmadığı en düşük konsantrasyon, MİK olarak değerlendirilmiştir. Standart bir çalışmanın yürütülmesi amacıyla test edilen suşlara karşı flukonazolün MİK değerleri de belirlenmiş olup bu değerlerin, CLSI tarafından bildirilen kalite kontrol sınırları içerisinde olduğu saptanmıştır.

3.2.3. Girişimsel Olmayan Objektif Testler İle Yapılan Cilt Analizleri

Yapılan çalışmalar sonucunda en uygun bulunan nanoemülsiyon formülasyonun etkinliği seboreik dermatitli hastalar üzerinde değerlendirildi. Sabit nem ve sıcaklığa sahip bir ortamda gönüllüler üzerinde girişimsel olmayan ölçümler gerçekleştirildi. Uygulama öncesi, test edilecek ürünün cilt üzerinde kızarıklık, yanma, kaşıntı, ödem gibi herhangi bir reaksiyona sebep olup olmadığını tespit etmek için gönüllülerin önkol bölgesine dermatolojik test (yama testi) uygulandı. Çalışmaya hiçbir alerjik reaksiyon göstermeyen gönüllülerle devam edildi. Gönüllüler formülasyonu seboreik dermatitin

görüldüğü bölgeye 1 ay boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez ince bir tabaka halinde uyguladılar.

3.2.3.1. Test Ortamının Hazırlanması

Cilt parametrelerinin tüm ölçümlerinde sabit çevre koşullarının sağlanması önemlidir. Sıcaklık ve bağıl nem sabit olmalıdır. Optimal oda sıcaklığı 20°C, bağıl nem ise %40-60 arasındadır. Bu koşulların sağlanmasına dikkat edilmiştir. Isı radyasyonu ölçümlerde yanlış sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle ölçümler doğrudan ışık altında alınmamıştır.

Muhtemel fiziksel aktivitelerden sonra kan akışının normal seviyelere ulaşması için ölçümlerden önce gönüllülerin 10-20 dakika dinlenmesi sağlanmıştır.

3.2.3.2. Gönüllülerin Seçimi

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Kişiler 18-65 yaşları arasında seboreik dermatit teşhisi konmuş erkek ve kadın gönüllüler olmalıdır.
- Kişilerin cildinde seboreik dermatit dışında bir diğer hastalık bulunmamalıdır.
- Kişiler yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamayı kabul etmelidir.
- Ölçümlerden en az yedi gün önceden başka ürün kullanılmamalıdır.
- Çalışma süresince ölçüm zamanlarında mevcut bulunmalıdır.
- Çalışma süresi boyunca uygulama bölgesine farklı bir ürün uygulanmamalıdır.

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Kadınlarda gebelik ve süt verme durumundaki kişiler.
- Aynı süre içinde herhangi bir nedenle uygulama bölgesinde topikal ilaç kullanan kişiler.
- Formülasyon içeriğine daha önceden aşırı duyarlılığı bilinen kişiler.
- Majör karaciğer ve böbrek yetmezliği olan kişiler.

- Diğer klinik çalışmalarda yer alan kişiler.
- Çalışmaya uyum gösteremeyen kişiler.
- Seçilen bölgede aşırı hassasiyeti olan kişiler.

3.2.3.3. pHmetre ile Ciltte pH Ölçümü

Gönüllülerde test ürününün cilt pH değeri üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla cildin pH değeri SKIN-pH-METER 900® kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümlerin başlangıcında pH-metre distile suyla temizlenmiştir ve probdaki fazla su sallayarak giderilmiştir. Proben baş kısmı cilde uygulanmıştır ve 3 saniye boyunca cilt üzerinde tutulmuştur. 3 saniye sonra pH değeri kaydedilmiştir. pH metre ile uygulama bölgesinden 5 farklı ölçüm alınmıştır. Ölçümler ürünün uygulanmasından önce ve uygulama sonrasında alınmıştır.

3.2.3.4. Korneometre ile Ciltte Nem Ölçümü

Test ürününün ciltteki nemlendirme etkisini belirlemek amacıyla cildin nem değeri kapasitans yöntemine göre çalışan Corneometer® CM 825 ile ölçülmüştür (Şekil 3-1). Corneometer® CM 825 probunun baş kısmı düz tutularak ürünün uygulanacağı bölgeden ölçüm alınmıştır. Prob cilde temas ettikten 1 saniye sonra ekranda görülen nem değeri kaydedilmiştir. Uygulama bölgesinden 5 farklı ölçüm alınmıştır. Ölçümler ürünün uygulanmasından önce ve uygulama sonrasında alınmıştır.



Şekil 3-1: Corneometer® CM 825-Courage + Khazaka electronic GmbH.

3.2.3.5. Sebumetre ile Ciltte Sebun Ölçümü

Test ürününün ciltteki sebun salgısına etkisi Sebumeter® SM 815 ile ölçülerek belirlenmiştir (Şekil 3-2). Sebumetre, kartuşu 0,1 mm kalınlığında sentetik bir bant içermektedir. Kartuşun ölçüm başlığı 64 mm² olan bir ölçüm bandı sunmaktadır. Bir sonraki ölçüm için yeni ölçüm bandı kartuşun kenar kısmındaki tetikten ileri sarılarak sağlanır. Kullanılan kısım kartuş içinde geri sarılır. Ekrandaki ölçüm süresi geri sayıma başlayıncaya kadar kartuş ölçüm cihazında hafif basılı tutulur. Geri sayıma başlanıldığında kartuş cihazdan çıkartılıp ölçüme başlanır. 30 saniyelik zaman boyunca kartuş ciltteki ölçüm alanında düz tutulur ve mümkün olduğunca az bir basınç uygulanır. Süre sonunda kartuş cihaza yeniden takılır ve ekranda ölçüm değeri görülür. Gönüllülerden üç ölçüm alınmıştır. Ölçümler ürünün uygulanmasından önce ve uygulandıktan sonra alınmıştır.



Şekil 3-2: Sebumeter® SM 815-Courage + Khazaka electronic GmbH.

3.2.3.6. Mexametre ile Ciltte Kızarıklık Ölçümü

Test ürününün ciltteki kızarıklık üzerindeki etkisi Mexameter® MX 18 ile ölçülerek belirlenmiştir (Şekil 3-3). Mexameter® MX 18 probu uygulama bölgesinde düz tutulmuştur. 1 saniye sonra melanin ve eritem değerleri cihaz ekranında görülmüştür. Uygulama bölgesinden 3 ölçüm alınmıştır. Ölçümler ürünün uygulanmasından önce ve uygulamadan sonra alınmıştır.



Şekil 3-3: Mexameter® MX 18-Courage + Khazaka electronic GmbH.

3.2.3.7. Anket Testi ile Sübjektif Değerlendirme

Gönüllülerin bir ay boyunca günde iki kez kullandıkları test ürünü hakkındaki düşünce ve memnuniyetlerini belirtmeleri ve sübjektif değerlendirmenin gerçekleşmesi için anket testi yapılmıştır. 11 sorudan oluşan bu testte 10 soru 0-5 arası puan, 11. soru evet hayır yanıtı verilerek cevaplandırılmıştır. Puanlama sisteminde 0 hiç, 1 çok az, 2 az, 3 orta, 4 fazla, 5 çok fazla anlamına karşılık gelmektedir. Anket testi aşağıdaki sorulardan oluşmaktadır:

- 1- Kullandığımız nanoemülsiyon serum cildinizdeki kızarıklığı azalttı mı?
- 2- Kullandığımız nanoemülsiyon serum kepek miktarını azalttı mı?
- 3- Kullandığımız nanoemülsiyon serum kaşıntıyı azalttı mı?
- 4- Kullandığımız nanoemülsiyon serum cildinizde rahatlama sağladı mı?
- 5- Kullandığımız nanoemülsiyon serum cildinizi nemlendirdi mi?
- 6- Kullandığımız nanoemülsiyon serum cildinizdeki yağlanmayı azalttı mı?
- 7- Kullandığımız nanoemülsiyon serum cildiniz tarafından kolay emiliyor mu?
- 8- Kullandığımız nanoemülsiyon serum cildinize yumuşaklık hissi verdi mi ?
- 9- Kullandığımız nanoemülsiyon serum cildinizde kızarıklık, kaşıntı, yanma gibi herhangi bir alerjik reaksiyona neden oldu mu?
- 10- Kullandığımız nanoemülsiyon serumdan memnun kaldınız mı?
- 11- Nanoemülsiyon serumu tekrar kullanmayı düşünür müsünüz?

4. BULGULAR

4.1. Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

4.1.1. Santrifüj Testine Ait Bulgular

Bölüm 3.2.2.1.'de belirtildiği gibi formülasyonlar üzerinde santrifüj testi gerçekleştirilmiştir. Santrifüj testi sonucunda 17 adet formülasyon stabil kalmıştır. Tablo 4-1'de santrifüj testi sonucunda stabil kalan formülasyonlar verilmiştir.

Tablo 4-1: Santrifüj testi sonucunda stabil kalan formülasyonlara ait tablo

Cremophor A 25 içeren formülasyonlar	Gözlemlenen özellikler
F₄P₁	Stabil, çökme yok
F₅P₂	Stabil, çökme yok
F₅P₄	Stabil, çökme yok
Pluronic® F 68 içeren formülasyonlar	Gözlemlenen özellikler
F₁P₁	Stabil, çökme yok
F₁P₂	Stabil, çökme yok
F₁P₃	Stabil, çökme yok
F₁P₄	Stabil, çökme yok
F₂P₁	Stabil, çökme yok
F₄P₃	Stabil, çökme yok
F₄P₄	Stabil, çökme yok
F₅P₁	Stabil, çökme yok
F₅P₂	Stabil, çökme yok
F₅P₃	Stabil, çökme yok
F₆P₁	Stabil, çökme yok
F₆P₂	Stabil, çökme yok
F₆P₃	Stabil, çökme yok
F₆P₄	Stabil, çökme yok

4.1.2. Termal Teste Ait Bulgular

Termal testler Bölüm 3.2.2.2.'de belirtildiği gibi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-2: Termal test sonuçlarına ait tablo

Cremophor A 25 içeren formülasyonlar	Gözlemlenen özellikler
F4P₁	Çökme
F5P₂	Orta seviyede çökme ve koalesans
F5P₄	Hafif çökme ve koalesans
Pluronic® F 68 içeren formülasyonlar	Gözlemlenen özellikler
F1P₁	Koalesans
F1P₂	Koalesans
F1P₃	Koalesans
F1P₄	Koalesans
F2P₁	Koalesans
F4P₃	Homojen
F4P₄	Koalesans
F5P₁	Homojen
F5P₂	Homojen
F5P₃	Hafif çökme ve koalesans
F6P₁	Koalesans
F6P₂	Homojen
F6P₃	Homojen
F6P₄	Homojen

4.1.3. pH Ölçümlerine Ait Bulgular

Bölüm 3.2.2.3.'te belirtildiği şekilde pH ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 4-3 ve 4-4'te verilmiştir.

Tablo 4-3: pH ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (hızlandırılmış stabilite çalışmaları)

Formülasyon Kodu	pH (25°C±2°C, %60 R.N.)
F4P3	4,32
F5P1	4,19
F5P2	4,22
F6P2	4,12
F6P3	4,13
F6P4	4,04

Tablo 4-4: pH ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Formülasyon Kodu	pH									
	5°C±2°C			25°C±2°C (%60 R.N.)			40°C±2°C (%75 R.N.)			
	1.ay	2.ay	3.ay	1.gün	1.ay	2.ay	3.ay	1.ay	2.ay	3.ay
F4P3	4,33	4,42	4,51	4,48	4,24	4,32	4,37	4,31	4,04	3,89
F5P1	4,54	6,43	6,24	4,66	5,13	6,53	6,72	6,94	6,52	6,40
F5P2	4,45	4,35	4,48	4,32	4,32	4,41	4,40	4,31	4,06	3,76
F6P2	4,47	4,52	4,81	4,18	4,72	5,76	5,92	5,52	5,73	5,91
F6P3	4,47	4,52	4,68	4,25	4,51	5,57	6,76	7,01	6,09	5,82
F6P4	4,56	4,63	7,30	4,40	4,82	6,76	7,48	6,60	5,71	5,40

4.1.4. İletkenlik Ölçümlerine Ait Bulgular

İletkenlik ölçümleri Bölüm 3.2.2.4.'te belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 4-5'te verilmiştir.

Tablo 4-5: İletkenlik ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Formül	İletkenlik ($\mu\text{s}/\text{cm}$)									
	$5^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$			$25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ (%60 R.N.)			$40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ (%75 R.N.)			
	1.ay	2.ay	3.ay	1.gün	1.ay	2.ay	3.ay	1.ay	2.ay	3.ay
F₄P₃	113,8	126,4	132,8	114	126,7	154,7	159,8	186,6	224,6	228,7
F₅P₁	133,2	135,2	138,4	134,8	142,9	169,9	177,4	292,6	440	449
F₅P₂	121,6	131,1	134,9	116	131,5	170,7	173,3	178	176,8	177,1
F₆P₂	80	85	86,3	74,2	93,8	114,6	129,5	107,2	152,3	157,3
F₆P₃	79,3	100,9	101,7	75,5	102,5	156,8	164,5	258,7	299	308
F₆P₄	125,5	136,3	140,4	120,8	147,6	193,5	199,9	162,2	195	198,2

4.1.5. Viskozite Ölçümlerine Ait Bulgular

Viskozite ölçümleri Bölüm 3.2.2.5.'te belirtildiği gibi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11 ve 4-12'de verilmiştir.

Tablo 4-6: Viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (hızlandırılmış stabilite çalışmaları)

Viskozite (cP), ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, %60 R.N.)						
HIZ (rpm)	F ₄ P ₃	F ₅ P ₁	F ₅ P ₂	F ₆ P ₂	F ₆ P ₃	F ₆ P ₄
70	10,41	9,34	9,72	5,98	6,35	6,82
75	9,27	8,98	10,46	6,19	6,37	6,8
80	9,78	9,32	9,81	6,13	6,29	6,87
85	9,08	9,23	9,69	6,16	6,23	6,92
90	9,33	9,16	9,81	6,25	6,25	6,9
95	9,34	8,95	9,91	6,2	6,26	6,95
100	8,25	8,89	9,88	6,15	6,28	6,93
105	9,06	8,97	9,84	6,17	6,23	6,91
110	8,79	9,16	9,75	6,18	6,24	6,9
115	8,65	9,16	9,67	6,14	6,2	6,88

Tablo 4-7: F₄P₃ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Hız (rpm)	F ₄ P ₃ (cP)									
	1.gün	1.ay			2.ay			3.ay		
	25°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C
70	9,72	10	7,75	8,03	5,33	5,23	5,51	8,22	9,06	8,22
75	9,42	9,59	7,76	8,02	6,28	6,1	6,71	9,42	10,38	9,50
80	9,07	9,73	7,85	8,01	6,05	6,05	6,62	9,16	9,97	9,24
85	9	9,39	7,77	8	5,85	5,92	6,31	8,85	9,85	9,08
90	8,79	10,03	7,63	7,85	5,81	5,89	6,32	8,79	9,59	8,87
95	9,16	8,54	7,57	7,71	5,92	5,92	6,33	8,88	9,57	8,81
100	9,35	8,31	7,59	7,72	6,02	5,95	6,41	8,63	9,55	8,83
105	8,91	8,84	7,6	7,66	5,98	5,98	6,35	8,97	9,34	8,72
110	8,86	10,23	7,49	7,79	5,95	6	6,36	9,04	9,27	8,62
115	8,93	9,5	7,56	7,73	5,97	6,03	6,2	9,04	9,10	8,64

Tablo 4-8: F₅P₁ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Hız (rpm)	F ₅ P ₁ (cP)									
	1.gün	1.ay			2.ay			3.ay		
	25°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C
70	9,62	7,85	7,29	6,35	4,86	4,67	5,7	6,63	8,13	8,32
75	9,24	7,89	7,32	8,63	5,67	5,67	6,89	7,94	8,81	9,42
80	9,24	7,82	7,36	7,6	5,4	5,72	6,62	7,85	8,58	9,40
85	9,23	7,85	7,39	7,08	5,08	5,69	6,46	7,62	8,39	9,23
90	9,16	7,55	7,34	7,05	5,3	5,67	6,39	7,48	8,21	9,08
95	8,81	7,42	7,16	6,68	5,44	5,71	6,4	7,43	8,26	8,81
100	9,35	7,38	7,06	6,8	5,56	5,69	6,47	7,32	8,24	8,76
105	8,72	7,12	7,23	7,04	5,48	5,73	6,54	7,10	8,22	8,60
110	8,98	7,18	7,31	6,9	5,47	5,89	6,6	7,13	8,20	8,50
115	9,1	7,20	7,11	6,99	5,4	5,97	6,48	6,94	8,13	8,42

Tablo 4-9: F₅P₂ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Hız (rpm)	F ₅ P ₂ (cP)									
	1.gün	1.ay			2.ay			3.ay		
	25°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C
70	10	7,56	7,19	7,57	5,23	5,33	5,51	8,50	9,06	8,03
75	9,77	7,59	7,5	7,5	6,28	5,49	6,1	10,03	10,03	9,24
80	9,56	7,45	7,52	7,44	6,21	5,4	6,05	9,65	9,97	9,16
85	9,46	7,47	7,46	7,23	5,92	5,46	6	9,31	9,62	9,08
90	9,23	7,43	7,34	8,14	5,96	5,45	6,03	9,23	9,59	8,87
95	9,36	7,32	7,3	7,37	6,13	5,58	6,13	9,22	9,57	8,74
100	9,68	7,25	7,32	7,19	6,15	5,69	6,28	9,09	9,42	8,70
105	9,09	7,13	7,29	7,35	6,17	5,79	6,48	9,03	9,28	8,84
110	9,22	7,10	7,19	7,37	6,18	5,77	6,3	9,04	9,22	8,68
115	9,33	7,18	7,39	7,51	6,2	5,8	6,26	9,02	9,10	8,59

Tablo 4-10: F₆P₂ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Hız (rpm)	F ₆ P ₂									
	1.gün	1.ay			2.ay			3.ay		
	25°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C
70	6,63	7,01	6,45	4,76	3,46	3,64	3,74	6,45	5,42	5,98
75	6,45	6,71	6,02	5,41	4,71	4,8	4,01	8,11	6,54	7,15
80	6,62	6,54	6,38	5,4	4,66	4,74	3,92	7,85	6,21	7,03
85	6,39	6,46	6,54	5,31	4,77	4,46	3,85	7,54	6,08	6,85
90	6,39	6,25	6,25	5,3	4,87	4,29	3,92	7,34	6,10	6,69
95	6,47	6,26	6,06	5,23	4,96	4,47	3,99	7,30	5,92	6,68
100	6,28	6,41	6,54	5,1	5,04	4,51	3,99	7,06	5,89	6,67
105	6,42	6,29	6,1	5,17	5,05	4,61	4,11	7,10	5,85	6,66
110	6,42	6,18	6,18	5,17	5,05	4,76	3,98	7,08	5,83	6,60
115	6,43	6,14	5,97	5,18	5	4,61	3,92	6,99	5,52	6,65

Tablo 4-11: F₆P₃ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Hız (rpm)	F ₆ P ₃ (cP)									
	1.gün	1.ay			2.ay			3.ay		
	25°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C
70	7,1	6,63	6,26	6,63	3,83	4,3	3,83	6,17	6,91	6,73
75	6,8	7,76	6,02	6,8	4,36	5,49	4,1	7,67	7,59	8,02
80	7,03	6,79	6,05	6,62	4,33	5,31	4,01	7,28	7,44	7,85
85	6,92	6,92	6,08	6,54	4,31	5,08	4	7,00	7,16	7,69
90	6,83	7,27	5,89	6,47	4,43	5,09	4,07	6,98	7,05	7,56
95	6,75	7,16	5,85	7,16	4,61	5,09	3,99	6,82	7,02	7,57
100	6,74	6,8	5,95	7	4,84	5,17	4,12	6,67	7,13	7,52
105	6,85	6,98	5,92	7,04	4,73	5,29	4,36	6,54	7,04	7,35
110	6,9	6,9	6	6,36	4,82	5,35	4,28	6,42	6,90	7,37
115	6,82	6,71	5,91	6,31	4,89	5,35	4,15	6,31	6,88	7,11

Tablo 4-12: F₆P₄ formülasyonunun viskozite ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Hız (rpm)	F ₆ P ₄ (cP)									
	1.gün	1.ay			2.ay			3.ay		
	25°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C	4°C	25°C	40°C
70	10,28	7,47	6,82	7,01	4,76	4,11	4,86	8,32	8,88	7,29
75	9,68	7,85	6,71	8,02	5,84	4,97	6,37	9,50	9,94	8,63
80	9,89	7,85	6,7	7,44	5,48	4,99	6,29	9,32	9,73	8,50
85	10,16	8	6,69	7,31	5,23	4,85	6	8,93	9,54	8,23
90	11,7	7,85	6,83	7,41	5,38	4,8	5,96	8,72	9,23	7,99
95	9,57	8,12	6,68	6,88	5,44	4,96	5,99	8,81	9,22	7,99
100	10,4	8,31	6,61	6,47	5,56	4,97	6,02	8,83	9,22	7,85
105	9,59	8,91	6,73	6,98	5,54	5,05	6,1	8,78	9,09	7,85
110	9,87	7,79	7,02	6,9	5,47	5,23	6,12	8,74	8,98	7,79
115	9,95	7,9	11,72	6,77	5,46	5,23	6,03	8,70	8,93	7,73

4.1.6. Damlacık Boyutu, Zeta Potansiyeli Ve Polidispersite İndeksi Ölçümlerine Ait Bulgular

Damlacık boyutu, zeta potansiyeli ve polidispersite indeksi ölçümleri Bölüm 3.2.2.6.'da belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 4-13, 4-14, 4-15, 4-16 ve 4-17'de verilmiştir

Tablo 4-13: Damlacık boyutu ve polidispersite indeksi ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (hızlandırılmış stabilite çalışmaları)

Formülasyon Kodu	Ortalama Damlacık Çapı (nm), (n=3), (25°C±2, %60 R.N.)	PDI (n=3), (25°C±2, %60 R.N.)
F ₄ P ₃	113,1±1,2	0,149±0,008
F ₅ P ₁	116,1±1,5	0,198±0,005
F ₅ P ₂	135,9±1,3	0,185±0,010
F ₆ P ₂	108,4±0,9	0,195±0,07
F ₆ P ₃	118±0,7	0,215±0,010
F ₆ P ₄	123,4±1	0,267±0,015

Tablo 4-14: Isıtma-Soğutma testine ait bulguları gösteren tablo

Formülasyon Kodu	Ortalama Damlacık Çapı (nm), (n=3)	PDI (n=3)	Zeta Potansiyeli (mV), (n=3)
F ₄ P ₃	109,9±1	0,188±0,003	-27,4±1,9
F ₅ P ₁	140,7±3,3	0,200±0,007	-34,5±1,29
F ₅ P ₂	105,8±0,95	0,206±0,005	-34,2±0,9
F ₆ P ₂	128±2,3	0,165±0,01	-22,1±1,77
F ₆ P ₃	116,2±1,1	0,165±0,01	-21,4±2,76
F ₆ P ₄	112,8±0,5	0,253±0,009	-35,5±2,9

Tablo 4-15: Zeta potansiyeli ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Formülasyon	Zeta Potansiyeli (mV), (n=3)									
	5°C±2°C			25°C±2°C (%60 R.N.)				40°C±2°C (%75 R.N.)		
	1.ay	2.ay	3.ay	1.gün	1.ay	2.ay	3.ay	1.ay	2.ay	3.ay
F4P3	-30±0,9	-34,2±2,2	-32,3±1,7	-27,7±3,4	-26,2±1,1	-34,7±1,2	-33,8±5,1	-23,6±1,8	-30,6±0,3	-24,4±0,8
F5P1	-34,7±0,5	-31,4±0,3	-34,4±2,9	-29±0,6	-36±1	-32,6±1,9	-36,2±2,1	-32,2±1,4	-30,1±0,3	-27,4±1,7
F5P2	-38,3±0,8	-42,8±0,7	-36,9±1,3	-31,7±2,8	-34,4±1	-39,4±1,3	-40,3±1,5	-26,1±0,5	-29,4±0,3	-24,3±2,9
F6P2	-20,5±0,7	-23,8±1	-27,4±0,9	-21,4±1,45	-23,3±0,6	-26,4±3,1	-27,2±0,7	-22±0,9	-29,2±0,5	-25,8±0,6
F6P3	-21,2±1,05	-23,5±1	-29,8±1,6	-22,2±0,4	-20,2±0,4	-23,6±1,6	-28,8±3,5	-23,8±1,71	-36,2±2,1	-27,1±0,3
F6P4	-43,5±1	-28,1±1	-24,2±1,8	-34,1±0,6	-43,9±1,1	-27,8±1	-37,1±1	-34±0,8	-25,4±1,4	-28,1±0,4

Tablo 4-16: Damlacık boyutu ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Formülasyon	Damlacık Boyutu (nm), (n=3)									
	5°C±2°C			25°C±2°C (%60 R.N.)				40°C±2°C (%75 R.N.)		
	1.ay	2.ay	3.ay	1.gün	1.ay	2.ay	3.ay	1.ay	2.ay	3.ay
F4P3	173,7±4,5	101,9±1,1	101,7±1,3	106,4± 2,7	116,6±1,5	106,2±3,3	103,5±0,5	105,5±3,7	99,79±0,4	103,6±2,4
F5P1	115,2±2,4	126,3±2,1	116,9±1,2	112,3±2,1	114,3±1,9	118,4±1,5	111,9±1,6	132,9±1,8	117,5±2,3	117,3±2,3
F5P2	126,9±4,2	121,3±3,8	102,8±1,8	102,7±3,1	106,2±1,9	101,9±2,7	122,6±0,4	104,9±0,7	100,1±1,5	99,32±1,6
F6P2	158,9±2,1	127,4±1,6	123,1±2,1	126,3±0,9	129,8±1	125,5±2,3	123,6±0,5	125,9±2,4	120,9±0,7	125±2,8
F6P3	114,9±4,1	119,6±1,4	125,2±2,4	113,7±0,3	118,6±0,9	113,8±2,8	110,2±0,5	146,6±8,3	107,6±1,2	108,9±3,3
F6P4	121,1±1,4	148,1±0,5	113,4±1,6	126,1±1,7	128,1±0,9	114,8±2,4	145,5±4	106,3±1,6	105,4±2,3	112,5±1,4

Tablo 4-17: Polidispersite indeksi ölçümlerine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Formülasyon Kodu	PDI (n=3)									
	5°C±2°C			25°C±2°C (%60 R.N.)				40°C±2 (%75 R.N.)		
	1.ay	2.ay	3.ay	1.gün	1.ay	2.ay	3.ay	1.ay	2.ay	3.ay
F₄P₃	0,318±0,03	0,162±0,033	0,166±0,019	0,172±0,006	0,242±0,01	0,205±0,004	0,153±0,033	0,187±0,012	0,156±0,041	0,159±0,068
F₅P₁	0,206±0,012	0,204±0,025	0,249±0,020	0,215±0,004	0,210±0,003	0,209±0,08	0,230±0,030	0,304±0,027	0,212±0,003	0,167±0,044
F₅P₂	0,354±0,003	0,310±0,048	0,187±0,025	0,222±0,006	0,212±0,012	0,226±0,014	0,341±0,06	0,222±0,005	0,177±0,0207	0,180±0,032
F₆P₂	0,266±0,012	0,129±0,011	0,165±0,043	0,147±0,010	0,159±0,01	0,190±0,045	0,133±0,10	0,165±0,017	0,195±0,021	0,159±0,058
F₆P₃	0,164±0,001	0,160±0,035	0,257±0,007	0,162±0,012	0,180±0,014	0,169±0,023	0,191±0,206	0,306±0,032	0,155±0,048	0,166±0,010
F₆P₄	0,261±0,004	0,313±0,035	0,205±0,006	0,361±0,009	0,354±0,02	0,223±0,027	0,405±0,004	0,245±0,004	0,206±0,006	0,229±0,020

4.1.7. Organoleptik İncelemelere Ait Bulgular

Organoleptik incelemeler Bölüm 3.2.2.7.'de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 4-18, 4-19, 4-20 ve 4-21'de verilmiştir.

Tablo 4-18: Organoleptik incelemelere ait bulguları gösteren tablo (hızlandırılmış stabilite çalışmaları)

Formülasyon Kodu	25°C±2°C (%60 R.N.)		
	Renk	Koku	Görünüm
F₄P₃	SR	K	H
F₅P₁	SR	K	H
F₅P₂	SR	K	H
F₆P₂	SR	K	H
F₆P₃	SR	K	H
F₆P₄	SR	K	H

Renk: Saydam (S), Yarı saydam (YS), Süt rengi (SR), Sarımsı-beyaz (SB).

Koku Değerlendirme: Karakteristik (K).

Tablo 4-21: Koku değerlendirmesine ait bulguları gösteren tablo (uzun süreli stabilite çalışmaları)

Formülasyon Kodu	Koku									
	5°C±2			25°C±2				40°C±2		
	1.ay	2.ay	3.ay	1.gün	1.ay	2.ay	3.ay	1.ay	2.ay	3.ay
F ₄ P ₃	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
F ₅ P ₁	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
F ₅ P ₂	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
F ₆ P ₂	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
F ₆ P ₃	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
F ₆ P ₄	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K

4.1.8. Mikrobiyolojik Testlere Ait Bulgular

Mikrobiyolojik çalışmalar Bölüm 3.2.2.8.'de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Mikrodilüsyon testine ait sonuçlar Tablo 4-22'de verilmiştir.

Tablo 4-22: Mikrodilüsyon testine ait bulguları gösteren tablo

Mayalar	MİK değerleri (%)	
	F ₆ P ₂ test formülasyonu	Ketoral şampuan
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	6,75	0,4
Klinik izolat 1	1,6	0,02
Klinik izolat 2	0,4	0,01
Klinik izolat 3	0,8	0,02
Klinik izolat 4	3,1	0,04

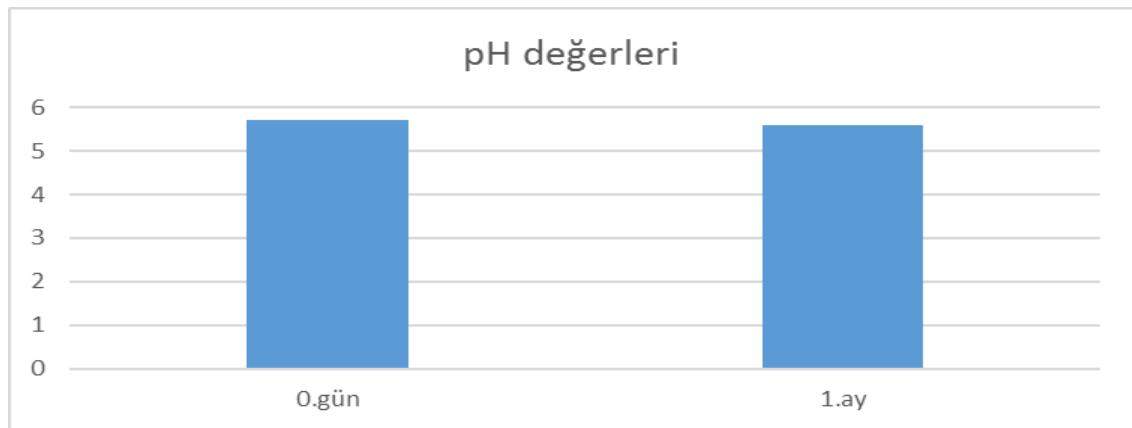
4.2. Girişimsel Olmayan Testlere Ait Bulgular

4.2.1. Cildin pH Değerindeki Değişikliklere Ait Bulgular

Cildin pH değeri ölçümleri Bölüm 3.2.3.3.'te anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Cildin nem değerindeki değişiklikler Tablo 4-23'te ve grafiksel olarak Şekil 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-23: Cildin pH değerlerindeki değişimi gösteren tablo

Denek	pH-metre (n=5)	
	0. gün	30. gün
G.B.	6±0,17	5,5±0,1
G.K.	5,4±0,17	5,6±0,1
Ş.B.	5,6±0,06	5,4±0,1
Ş.D.	5,7±0,3	5,8±0,2
T.P.	5,6±0,1	5,5±0,3
Ortalama	5,7±0,2	5,6±0,1



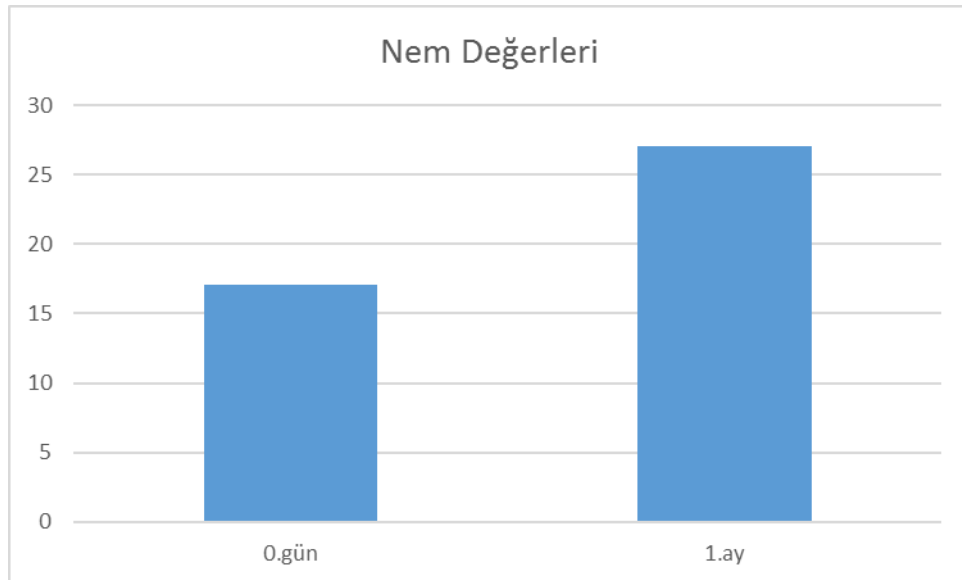
Şekil 4-1: Cilt pH değerlerine ait grafik.

4.2.2. Cildin Nem Değerindeki Değişikliklere Ait Bulgular

Cildin nem değeri ölçümleri Bölüm 3.2.3.4.'te anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Cildin nem değerindeki değişiklikler Tablo 4-24'te ve grafiksel olarak Şekil 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-24: Cildin nem değerlerindeki değişimi gösteren tablo

Denek	Korneometre (n=5)	
	0. gün	30. gün
G.B.	8±0,7	11,2±0,6
G.K.	10,2±1,1	24,7±4,4
Ş.B.	11,2±0,7	31±2,6
Ş.D.	8,6±0,9	10,7±0,4
T.P.	47,6±7,7	57,8±5,4
Ortalama	17,12±17	27,08±19,3



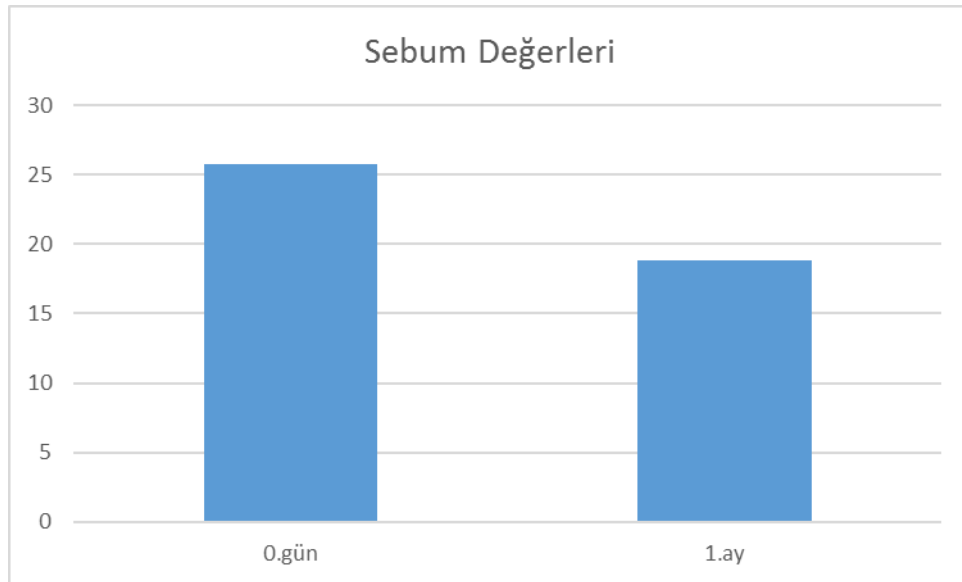
Şekil 4-2: Cilt nem değerlerine ait grafik.

4.2.3. Cildin Sebum Değerindeki Değişikliklere Ait Bulgular

Cildin sebum değeri ölçümleri Bölüm 3.2.3.5.'te anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Cildin sebum değerindeki değişiklikler Tablo 4-25'te ve grafiksel olarak Şekil 4-3'te verilmiştir.

Tablo 4-25: Cildin sebum değerlerindeki değişimi gösteren tablo

Denek	Sebumetre (n=3)	
	0. gün	30. gün
G.B.	45±5,7	25,5±3,5
G.K.	44±5,7	33,8±7,8
Ş.B.	26,5±3,5	22±1,41
Ş.D.	9,3±0,6	9±3
T.P.	4±1,41	4±1,4
Ortalama	25,76±19	18,86±12,2



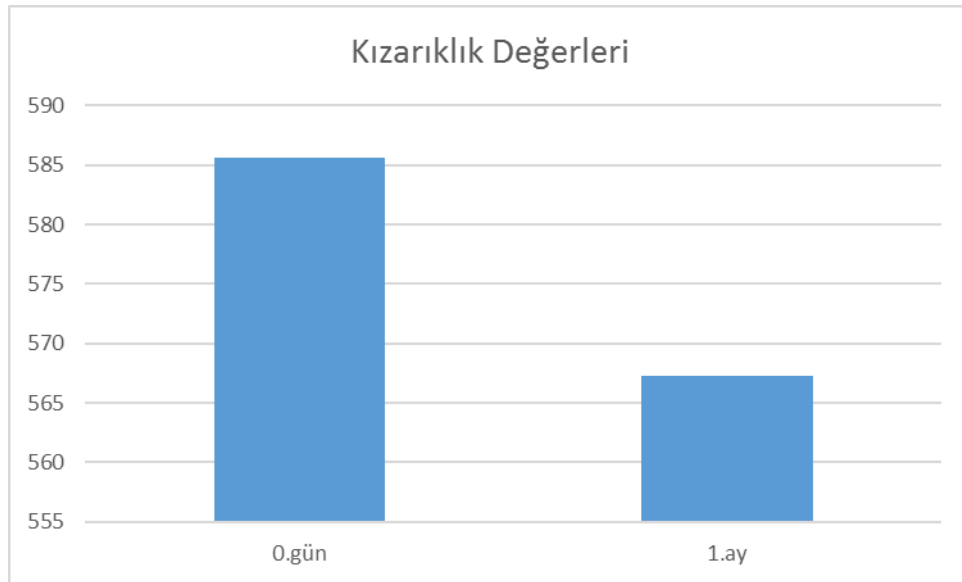
Şekil 4-3: Cilt sebum değerlerine ait grafik

4.2.4. Cildin Kızarıklık Değerindeki Değişikliklere Ait Bulgular

Cildin kızarıklık değeri ölçümleri Bölüm 3.2.3.6.'da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Cildin kızarıklık değerindeki değişiklikler Tablo 4-26'da ve grafiksel olarak Şekil 4-4'te verilmiştir.

Tablo 4-26: Cildin kızarıklık değerlerindeki değişimi gösteren tablo

Denek	Mexametre (n=3)	
	0. gün	30. gün
G.B.	544,7±3,2	531±9,8
G.K.	625±19,1	610±19,1
Ş.B.	575,3±5,5	561±2,6
Ş.D.	551,7±2,5	540,3±7,4
T.P.	631,3±13,9	594,3±13
Ortalama	585,6±40,5	567,3±34



Şekil 4-4: Cilt kızarıklık değerlerine ait grafik.

4.3. Anket Testine ait Bulgular

Anket testi Bölüm 3.2.3.7.'de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Anket testine ait bulgular Tablo 4-27'de verilmiştir.

Tablo 4-27: Anket testine ait bulgular

	1.soru	2.soru	3.soru	4.soru	5.soru	6.soru	7.soru	8.soru	9.soru	10.soru	11.soru	
Puan	4	4,2	3,6	3,4	3,6	3,2	4,8	3,2	0,2	3,8	E	4
Yüzde	80	84	72	68	72	64	96	64	4	76	H	1



5. TARTIŞMA

Seboreik dermatit, kafa derisi, yüz bölgesi ve gövdenin üst kısmı gibi çok sayıda ve oldukça aktif yağ bezlerinin bulunduğu sebasöz alanlarda görülen eritomatöz, kepeklenmeyle karakterize bir enflamatuvar cilt rahatsızlığıdır. Seboreik dermatit yağ bezlerinin en aktif olduğu dönemlerde görülmesine rağmen sebum miktarı veya bileşenleri ile rahatsızlığın ortaya çıkması arasında doğrusal bir ilişki rapor edilmemiştir.

Seboreik dermatitin etyolojik ajanları multifaktöryeldir ve sebum, *Malassezia* maya mantarı, lipaz aktivitesi, immün fonksiyon ve stres gibi etkenleri kapsamaktadır.

Cildin doğal konakçısı olan 7 *Malassezia* maya mantarının seboreik dermatitin etyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir.

Seboreik dermatitte tedavi yöntemi özellikle hastalığa neden olan üç önemli etyolojik faktörü hedef almaktadır ve keratolitikler, antifungal ve antiinflamatuvar ajanlar gibi tedavi yaklaşımlarını içermektedir. Topikal kalsinürin inhibitörleri seboreik dermatit tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Tedaviye cevap alınamayan durumlarda kısa süreli oral antifungal ilaçların kullanılmasının etkili olduğu görülmüştür (Wattanakrai 2007 pp. 180, 182-183). Bahsedilen tedavi yollarının dışında farklı yaklaşımların da seboreik dematit belirtilerinin hafifletilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir.

Nanoteknolojinin kullanımı başta tıp, eczacılık, kozmetik sektöründe gün geçtikçe artmaktadır ve pek çok bilimsel çalışma içerdikleri yenilikler ve avantajlardan dolayı bu alana yönelmiştir. Nanoemülsiyon taşıyıcı sistemler de nanoteknolojik uygulamalar arasında yer almaktadır.

Nanoemülsiyonlar, damlacık boyutu 50-1000 nm arasında değişen, yağ fazı, sürfaktan/kosürfaktan ve su fazından oluşan emülsiyon tipi yeni taşıyıcı sistemlerdir. Genellikle ortalama parikül boyutu 100-500 nm arasındadır, yağ içinde su veya su içinde yağ emülsiyonun su veya yağdan oluşan çekirdeği bulunmaktadır (Lovelyn ve Attama 2011).

Nanoemülsiyonların sedimentasyon, koalesans, flokülasyon, kremalaşma gibi stabilite sorunları göstermemesi, toksik ve iritan olmaması sahip olduğu avantajlar arasında bulunmaktadır (Chime ve ark. 2014 pp. 88-89).

Yapılan literatür incelemesinde seboreik dermatit tedavisine yardımcı olmaya yönelik bitkisel içerikli kozmetik nanoemülsiyon ile ilgili herhangi bir bilimsel çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla bitkisel ham maddelerden ve güvenilir yüzey aktif ve yardımcı yüzey aktif maddelerden hareketle geliştirilecek formülasyonun deriyle uyumlu, etkili ve güvenilir olması ve seboreik dermatitli hastalarda memnuniyet düzeyini arttırması amacıyla pek çok avantaj içeren, boyutları nanometreye ulaşan inovatif taşıyıcı bir sistem olan nanoemülsiyon içinde tasarlanması uygun bulunmuştur.

Formülasyon geliştirilmesinde kullanılan bitkisel içeriklerin seboreik dermatit belirtilerine etkili olduğuna dair bilimsel yayınlar mevcuttur (Vijayakumar ve ark. 2006; Saeedi ve ark. 2003; Aburjai ve Natsheh 2003; Al Waili 2001; Satchel ve ark. 2002; Lee J.H. ve Lee J.S. 2010; Hammer ve ark. 1999; Probst ve ark. 2011; Montenegro 2014; Alvarez ve Rodriguez 2000).

Çalışmanın başlangıç aşamasında nanoemülsiyon hazırlama yöntemi olarak yüksek enerji gerektiren yöntemler arasında yer alan ultrasonikasyon yöntemi seçilmiştir. Bu yöntemle hazırlanan bazı nanoemülsiyonlarda ön karıştırma yapıldığına dair çalışmalara rastlanmıştır (Hosseini ve ark. 2015). Ultrasonikasyon uygulama süresinde ise değişik zaman aralıklarıyla çalışılmıştır (Ghosh ve ark. 2013; Carpenter ve Saharan 2016). Araştırmalar sonucu her formülasyondan 4 örnek hazırlanmasına ve her örneğe farklı bir proses uygulanmasına karar verilmiştir. 20 dakika ultrasonikasyon, 30 dakika ultrasonikasyon, 5 dakika ön karıştırma + 20 dakika ultrasonikasyon ve 5 dakika ön karıştırma + 30 dakika ultrasonikasyon uygulanan prosesler arasında yer almaktadır.

Yüzey etken madde olarak Cremophor A 25 ve Pluronic® F 68 denenmiştir. Yardımcı yüzey etken madde olarak ise sadece Transcutol® HP kullanılmıştır. Sürfaktan ve yardımcı sürfaktan oranı 1:1 ve 1:2 olarak seçilmiştir. Bu bileşenlerin değişik çalışmalarda kullanıldığı görülmüştür (Fernandez ve ark. 2004; Wulff-Perez ve ark. 2009; Elsheikh ve ark. 2012).

Yağ fazında yer alan çay ağacı yağı ekstresi, adaçayı yağı, kekik yağı, tarçın yağı, üzüm çekirdeği yağı ve susam yağının toplam miktarı %2,5, %4, %7,5 olmak üzere üç farklı konsantrasyon üzerinde çalışılmıştır.

Stabilite çalışmaları; hızlandırılmış (ön) stabilite ve uzun süreli stabilite çalışmaları şeklinde gerçekleştirilmiştir.

Ön stabilite çalışmalarında tüm test formülasyonlarına santrifüj testi ve termal dayanım testi uygulanmıştır. Formülasyonlara ilk önce santrifüj testi uygulanmıştır. Santrifüj testini başarıyla geçen formülasyonlar üzerinde termal dayanım testi yürütülmüştür. Santrifüj ve termal dayanım testini geçen formülasyonların pH değeri, damlacık boyutu, polidispersite indeksi, viskozitesi ölçülmüştür ve organoleptik incelemesi yapılmıştır.

Ön stabilite çalışmalarında Cremophor A 25'e kıyasla Pluronic® F 68 içeren formülasyonlar ile daha stabil nanoemülsiyonların elde edildiği görülmüştür. Cremophor A 25 sürfaktanın formülasyon içeriğindeki herhangi bir maddeyle geçimsiz olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla uzun süreli stabilite çalışmalarına Pluronic® F 68 içeren 6 adet nanoemülsiyonla devam edilmiştir. Tüm formülasyonlarda sürfaktan ve kosürfaktan oranı 1:2 olarak seçilmiştir. Düşük miktarda sürfaktanla kararlı formülasyonların elde edilebileceği görülmektedir. Uygulanan proseslerde ise stabil kalan bir formülasyona 20 dakika ultrasonikasyon, bir diğer formülasyona 5 dakika ön karıştırma + 30 dakika ultrasonikasyon, iki formülasyona 5 dakika ön karıştırma + 20 dakika ultrasonikasyon, son iki formülasyona ise 30 dakika ultrasonikasyon uygulanmıştır. Dolayısıyla bu 4 farklı prosesle stabil nanoemülsiyonların elde edilebileceği görülmektedir. Yağ fazı oranı incelendiğinde hızlandırılmış stabilite testini geçen tek bir formülasyonun %7,5, iki formülasyonun %4, üç formülasyonun ise %2,5 yağ içermesi yağ fazının azalması ve su fazının artmasıyla formülasyonun stabilitesinin arttığı sonucunu vermektedir.

Uzun süreli stabilite çalışmalarında yer alan pH ölçümlerinde üç farklı koşulda muhafaza edilen formülasyonların pH değeri 1.gün, 1.ay, 2.ay ve 3.ayda ölçülmüştür. Süre sonunda pH değerlerinde genel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Formülasyonların stabilite değerlendirilmesinde bir diğer önemli parametre viskozite ölçümüdür. Yapılan ölçümler sonucunda 3 ay boyunca tüm formülasyonlarda önemli viskozite değişimlerine rastlanmamıştır. Test formülasyonları sıvı sistemler oldukarı için düşük viskozite değerleri elde edilmiştir.

İletkenlik ölçümleri nanoemülsiyonun dış fazını belirlemek ve stabiliteyi değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Y/S nanoemülsiyonların dış fazını su

oluşturduğu için bu sistemler yüksek iletkenlik değerlerine sahiptir. S/Y nanoemülsiyonların düşük iletkenlik değeri iç fazın su olmasından kaynaklanmaktadır (Da Costa ve ark. 2014). Elde edilen sonuçlara göre nanoemülsiyonun Y/S tipi olduğu görülmektedir.

Bilindiği üzere nanoemülsiyonlar ortalama damlacık boyutu 100-500 nm arasında olan sistemlerdir. 3 ay boyunca tüm formülasyonların damlacık boyutu bu aralığın dışına çıkmamıştır. Tüm formülasyonların damlacık boyutu yaklaşık 100-200 nm aralığında bulunmuştur. Polidispersite indeksi dispersiyon sistemin homojenitesinin ölçümünü sağlamaktadır ve 0-1 arasında değer almaktadır. Polidispersite indeksinin 0,3'ün altında olması sistemin homojen olduğunu göstermektedir (He ve ark. 2011). Sonuçlardan görüldüğü üzere F₆P₂ formülasyonunun polidispersite indeksi 3 ay boyunca 0,3 değerinin altında kalmıştır. Partiküllerin yüzey yükünün değerini ve koalesansın görülmesini engelleyen itme kuvvetini gösteren zeta potansiyel koloidal sistemlerin stabilitesinin öngörülmesinde yaygın olarak kullanılan bir parametredir (Teo ve ark. 2015). Zeta potansiyel değeri ise -20 ile -44 mV arasında bulunmuştur.

Isıtma soğutma testinde formülasyonların damlacık boyutu, polidispersite indeksi ve zeta potansiyeli ölçülmüştür. Ölçümler sonucunda tüm formülasyonların damlacık boyutunun 105,8-140,7 nm, polidispersite indeksinin 0,165-0,253 ve zeta potansiyelinin -21,4- -35,5 mV arasında bulunması formülasyonların bu test sonucunda stabil kaldığını ifade etmektedir.

Oganoleptik kontrolde 3 ay boyunca bekletilen formülasyonlar renk, koku ve görünüm açısından değerlendirilmiştir. Bu süre boyunca formülasyonlarda gözle görülür bir değişimin olmadığı ve homojen kaldıkları görülmüştür.

Yukarıda verilen tüm parametreler değerlendirildiğinde en uygun formülasyonun F₆P₂ olduğuna karar verilmiştir ve etkinlik çalışmalarına bu formülasyon ile devam edilmiştir.

Tezimizde hazırlanan bitkisel içerikli nanoemülsiyon formülasyonun mikrobiyolojik test sonucunda *Candida albicans* üzerinde etkili olduğu saptanmıştır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra gönüllülerde yapılan etkinlik testi çalışması girişimsel olmayan aletli yöntemler ve sübjektif anket testi ile yürütülmüştür.

Gönüllülerle yapılan çalışmada 5 gönüllü F₆P₂ test formülasyonunu günde iki kez bir ay boyunca seboreik dermatili bölgeye uygulamıştır. Çalışmaya başlamadan önce ve çalışmanın sonunda gönüllülerden Corneometre ile nem, Sebumetre ile sebum, pH metre ile pH değeri, Mexametre ile kızarıklık ölçümü alınmıştır. Sübjektif değerlendirmede kullanılan test ürünü hakkında gönüllülerin düşüncelerini ifade etmeleri için anket değerlendirilmesi yapılmıştır.

Aletli analiz testleri sonucunda gönüllülerin cilt nem oranının arttığı, sebum ve kızarıklık değerlerinin azaldığı, pH değerinde ise anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Sübjektif anket testinde kullanıcıların üründen memnun kalma yüzdesi ortalama %76 olarak bulunmuştur. Katılımcılar seboreik dermatili bölgede kepeklenmenin %84 azaldığını ifade etmiştir.

Bütün veriler değerlendirildiğinde bal, aleo vera ekstresi, yulaf ekstresi, meyan kökü ekstresi, çay ağacı yağı ekstresi, adaçayı yağı, kekik yağı, tarçın yağı, üzüm çekirdeği yağı, susam yağı içeren F₆P₂ kodlu formülasyonun stabilite ve etkinlik açısından en iyi sonucu verdiği saptanmış olup seboreik dermatit tedavisinde yardımcı olarak kullanılma potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abolmaalia, S.S., Tamaddona A.M., Farvadia, F.S., Daneshamuza, S. ve Moghimib H. (2011). Pharmaceutical Nanoemulsions and Their Potential Topical and Transdermal Applications. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(3), 139-150.

Aburjai, T. ve Natsheh F.M. (2003). Plants Used in Cosmetics. *Phytother. Res.*, 17, 987 – 100.

Ahmad, M., Zaffar, G., Dar, Z.A. ve Habib, M. (2014). A review on Oat (*Avena sativa* L.) as a dual-purpose crop. *Academic Journals*, 9(4), 52-59.

Alvarez A.M.R. ve Rodriguez M.L.G. (2000). Lipids in pharmaceutical and cosmetic preparations. *Grasas y Aceites*, 51(1-2) 74-96.

Al-Waili, N.S. (2001). Therapeutic and prophylactic effects of crude honey on chronic seborrheic dermatitis and dandruff. *Eur J Med Res.*, 6(7), 306-308.

Annisimov, Y.G., Jeeps, O.G., Dancik, Y. ve Roberts, M.S. (2013). Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport process. *Adv. Drug Del.Rev*, 65(2), 169-190.

Araujo, F.A., Kelmann, R.G., Araujo, B.V., Finatto, R.B., Teixeira, H.F. ve Koester, L.S. (2011). Development and characterization of parenteral nanoemulsions containing thalidomide. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 42(3), 238-245.

Avram, A.S., Avram, M.M. ve James, W.D. (2005). Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(4), 671-683.

Barakat, N., Fouad, E. ve Elmedany, A. (2011). Formulation design of indomethacin-loaded nanoemulsion for transdermal delivery. *Pharm. Anal. Acta*. S2:002.

Bergbrant, I.M. ve Faergemann, J. (1989). Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: a cultural and immunological study. *Acta Derm Venereol.*, 69(4), 332-335.

Bergbrant, I.M., Johansson, S., Robbins, D., Scheynius, A., Faergemann, J. ve Södeström, T. (1991). An immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.*, 16(5), 331-338.

Berger, R.S., Stoner, M.F., Hobbs, E.R., Hayes, T.J. ve Boswell, R.N. (1988). Cutaneous manifestations of early human immunodeficiency virus exposure. *J Am Acad Dermatol.*, 19, 298-303.

Berk, T. ve Scheinfeld, N. (2010). Seborrheic dermatitis. *P T.*, 35(6), 348-352.

Bickers, D.R., Lim, H.W., Margolis, D., Weinstock, M.A., Goodman, C. Faulkner, E. ve ark. (2006) The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol.*, 55(3), 490-500.

Blanes, M.B.I., Merino, E., Portilla, J., Sánchez-Payá, J. ve Betlloch, I. (2010). Current prevalence and characteristics of dermatoses associated with human immunodeficiency virus infection. *Actas Dermosifiliogr.*, 101(8), 702-709.

Boni, E. (2009). An investigator-blind, randomized, 4-week, parallel-group, multicenter pilot study to compare the safety and efficacy of a nonsteroidal cream (Promiseb Topical Cream) and desonide cream 0.05% in the twice-daily treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis of the face. *Clinics in Dermatology*, 27(6), 48–53.

Borda, L.J. ve Wikramanayake, T.C. (2015). Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Investigat Dermatol.*, 3(2), 10.

Brodell, R.T., Patel, S., Venglarcik, J.S., Moses, D. ve Gemmel, D. (1998). The safety of ketoconazole shampoo for infantile seborrheic dermatitis. *Pediatr Dermatol.*, 15(5), 406–407.

Bukvić Mokos, Z., Kralj, M., Basta-Juzbašić, A. ve Lakoš Jukić, I. (2012). Seborrheic Dermatitis: An Update. *Acta Dermatovenerol Croat.*, 20(2), 98-104.

Burlando, B. ve Cornara, L. (2013). Honey in dermatology and skin care: a review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 12(4), 306—313.

Carpenter, J. ve Saharan V.K. (2016). Ultrasonic assisted formation and stability of mustard oil in water nanoemulsion: Effect of process parameters and their optimization. *Ultrasonics Sonochemistry*, 35, 422-430.

Carson, C.F., Hammer, K.A. ve Riley, T.V. (2006). Melaleuca alternifolia (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.*, 19(1), 50–62.

Chime, S.A., Kenechukwu, F.C. ve Attama, A.A. (2014). Nanoemulsions — Advances in Formulation, Characterization and Applications in Drug Delivery. İçinde Sezer, A.D. (Ed.), *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*. 77-126. Erişim: 25.07.2014, <http://www.intechopen.com/books/application-of-nanotechnology-in-drug-delivery/nanoemulsions-advances-in-formulation-characterization-and-applications-in-drug-delivery>

Clark, G.W., Pope, S.M. ve Jaboori K.A. (2015). Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis. *Am Fam Physician*, 91(3), 185-190.

Cook, B.A. ve Warshaw E.M. (2009). Role of topical calcineurin inhibitors in the treatment of seborrheic dermatitis: a review of pathophysiology, safety, and efficacy. *Am J Clin Dermatol.*, 10(2), 103-118.

Courage + Khazaka electronic GmbH: <http://www.courage-khazaka.de/index.php/en/faq-en/faq-scientific-devices/61-corneometer>.

Courage + Khazaka electronic GmbH: <http://www.courage-khazaka.de/index.php/en/faq-en/faq-pos/67-sebum-measurement1>

Courage + Khazaka electronic GmbH: <http://www.courage-khazaka.de/index.php/en/products/scientific/130-mexameter>

Cömert, A., Bekiroglu, N., Gürbüz, O. ve Ergun, T. (2007). Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo controlled study. *Am J Clin Dermatol.*, 8(4), 235-238.

Da Costa, S., Basri, M., Shamsudin, N. ve Basri H. (2014). Stability of Positively Charged Nanoemulsion Formulation Containing Steroidal Drug for Effective Transdermal Application. *Journal of Chemistry*, 2014(2014), 1-8.

Dal'Beló, S.E., Gaspar, L.R. ve Maia Campos, P.M. (2006). Moisturizing effect of cosmetic formulations containing Aloe vera extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. *Skin Research and Technology*, 12(4), 241-246.

Dall'Oglio, F., Lacarrubba, F., Verzi, A.E. ve Micali, G. (2015). Noncorticosteroid Combination Shampoo versus 1% Ketoconazole Shampoo for the Management of Mild-to-Moderate Seborrheic Dermatitis of the Scalp: Results from a Randomized, Investigator-Single-Blind Trial Using Clinical and Trichoscopic Evaluation. *Skin Appendage Disord.*, 1(3), 126–130.

Danby, F.W., Maddin, W.S., Margesson, L.J. ve Rosenthal, D. (1993). A randomized, double blind, placebo controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol.*, 29(6), 1008-1012.

Daneshpazhooh, M., Nazemi, T.M., Bigdeloo, L. ve Yoosefi, M. (2007). Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. *Pediatr Dermatol.*, 24(3), 317-320.

Davenport, S. G. (2006). İntegumentary System. *Anatomy and Physiology Text and Laboratory Workbook*.

Dawson, T.L. (2007). *Malassezia globosa* and *restricta*: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. *J Invest Dermatol Symp Proc.*, 12(2), 15-19.

Debnath, S., Satayanarayana, J. ve Vijay Kumar, G. (2011). Nanoemulsion-a method to improve the solubility of lipophilic drugs. *Pharmanest- Int. J. Adv. Pharm. Sci.*, 2(2-3), 72-83.

Değim, T. (2007). Deriden Emilim ve Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar. İçinde Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ., Çelebi, N., Değim, T., Değim, Z., Doğanay, T., Takka, S. ve Tırnaksız, F. *Modern Farmasötik Teknoloji*. (2.nci baskı). Ankara: Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını; 337-364.

Del Rosso, J.Q. (2009). Perspectives on seborrheic dermatitis: looking back to move ahead. *Clin Dermatol.*, 27(6), 39-40.

Del Rosso, J.Q. (2011). Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management. *J Clin Aesthet Dermatol*, 4(5), 32-38.

Dessinioti, C. ve Katsambas, A. (2013). Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermat.*, 31, 343-351.

Diseasesdoctor.com:<http://diseasesdoctor.com/blepharitis-pictures-causes-symptoms-prevention-treatment/>

Draelos, Z.D., Feldman, S.R., Butners, V. ve Alió Saenz, A.B. (2013). Long-term safety of ketoconazole foam, 2% in the treatment of seborrheic dermatitis: results of a phase IV, open-label study. *J Drugs Dermatol.*, 12(1), e1–e6.

Dreno, B. ve Moyse, D. (2002). Lithium gluconate in the treatment of seborrheic dermatitis: a multicenter, randomised, double blind study versus placebo. *Eur J Dermatol.*, 12(6), 549-552.

Dunic, I., Vesic, S. ve Jevtovic, D.J. (2004). Oral candidiasis and seborrheic dermatitis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.*, 5(1), 50-54.

Eisenstat, B.A ve Wormser, G.P. (1984). Seborrheic dermatitis and butterfly rash in AIDS. *N Engl J Med.*, 311(3), 189.

El-Baroty1, G.S., Abd El-Baky1, H.H., Farag, R.S. ve Saleh, M.A. (2010). Characterization of antioxidant and antimicrobial compounds of cinnamon and ginger essential oils. *African Journal of Biochemistry Research*. 4(6), 167-174.

Elewski, B., Ling, M.R. ve Phillips, T.J. (2006). Efficacy and safety of a new once-daily topical ketoconazole 2% gel in the treatment of seborrheic dermatitis: a phase III trial. *J Drugs Dermatol.*, 5(7), 646–650.

Elsheikh, M.A., Elnaggar, Y.S.R., Gohar, E.Y. ve Abdallah O.Y. (2012). Nanoemulsion liquid preconcentrates for raloxifene hydrochloride: optimization and in vivo appraisal. *Int J Nanomedicine*, 7, 3787–3802.

Emtestam, L., Svensson, A. ve Rensfeldt, K. (2012). Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with a topical solution of urea, lactic acid, and propylene glycol (K301): results of two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Mycoses*, 55(5), 393-403.

Ercis, M., Balci, S. ve Atakan, N. (1996). Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet.* 50(5), 317-320.

Faergemann, J. (1986). Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum orbiculare*: treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with miconazole hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *Br J Dermatol.*, 114(6), 695-700.

Faergemann J. (1990). Treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with ketoconazole shampoo. A double-blind study. *Acta Derm Venereol*, 70(2), 171–172.

Faergemann, J., Bergbrant, I.M., Dohse, M., Scott, A. ve Westgate, G. (2001). Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *Br J Dermatol.*, 144(3), 549-556.

Feng, B., Zhang, T. ve Xu, H.(2013). Human adipose dynamics and metabolic health. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1281(1), 160-177.

Fernandez, P., Andre, V., Rieger, J. ve Kühnle A. (2004). Nano-emulsion formation by emulsion phase inversion. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 251, 53-58.

Foley, P., Zuo, Y., Plunkett, A., Merlin, K. ve Marks, R. (2003). The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: seborrheic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap). *Arch Dermatol*, 139(3), 318-322.

Fritsch, P.O. ve Reider N. (2004). Other Eczematous Eruptions. İçinde: Bologna J.L., Jorizzo, J.L., Rapini, R.P., Horn, T.D., Mascaro, J.M., Mancini, A.J. Salasche, S.J., Saurat, J.H. ve Stingl, G. (Ed.). *Dermatology*. Spain: Mosby; 215-226.

Ganta, S., Talekar, M., Singh, A., Coleman, T.P. ve Amiji, M.M. (2014). Nanoemulsions in Translational Research—Opportunities and Challenges in Targeted Cancer Therapy. *AAPS PharmSciTech.*, 15(3), 694–708.

Geerligts, M. (2010). Skin layer mechanics. Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven DOI: 10.6100/IR657803.

Geissler, S.E., Michelsen, S. ve Plewig, G. (2003). Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges.*, 1(12), 952-958.

Getbestadvice.com:<http://www.getbestadvice.com/makeup/eyebrow/itchy-eyebrows-meaning-superstitions-and-cause-of-dry-flaky-red-itchy-eyebrows/>

Ghosh, V., Saranya, S., Mukherjee, A. ve Chandrasekaran, N. (2013). Cinnamon Oil Nanoemulsion Formulation by Ultrasonic Emulsification: Investigation of Its Bactericidal Activity. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 13, 114–122.

Goh, P.S., Ng, M.H., Choo, Y.M., Amru, N.B. ve Chuah, C.H. (2015). Production of Nanoemulsions from Palm-Based Tocotrienol Rich Fraction by Microfluidization. *Molecules*, 20(11), 19936-19946.

Gupta, A.K., Madzia, S.E ve Batra, R. (2004a). Etiology and management of Seborrheic dermatitis. *Dermatology*, 208(2),89-93.

Gupta, A.K., Batra, R., Bluhm, R., Boekhout, T. ve Dawson, T.L. (2004b). Skin disease associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol*, 51(5), 785-798.

Gupta, A.K. ve Bluhm, R. (2004b). Ciclopirox (Loprox) gel for superficial fungal infections. *Skin Ther Lett.*, 9(7), 4-5.

Hairpharma.com: <http://www.hairpharma.com.tr/seboderm.html>

Hakansson, C., Faergemann, J. ve Lowhagen, G.B. (1988). Studies on the lipophilic yeast *Pityrosporum ovale* in HIV-seropositive and HIV-seronegative homosexual men. *Acta Derm Venereol.*, 68, 422-426.

Hammer, K.A., Carson, C.F. ve Riley, T.V. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology*, 86(6), 985–990.

Hammer, K.A., Carson, C.F. ve Riley, T.V. (2003). Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *J Appl Microbiol.*, 95(4), 853–860.

Hardcastle, N.J., Tunbridge, A.J., Shum, K.W., Dockrell, D.H. ve Green, S.T. (2005). Alopecia in association with severe seborrhoeic dermatitis following combination antiretroviral therapy for acute retroviral syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 19(5), 631-633.

Harding, C.R. (2004). The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatol Ther.*, 1, 6-15.

Hatziantoniou, S., Deli, G., Nikas, Y., Demetzos, C. ve Papaioannou, G.T. (2007). Scanning electron microscopy study on nanoemulsions and solid lipid nanoparticles containing high amounts of ceramides. *Microscopy in Nanobiotechnology*, 38(8), 819-823.

He, W., Tan, Y., Tian, Z., Chen, L., Hu, F. ve Wu, W. (2011). Food protein-stabilized nanoemulsions as potential delivery systems for poorly water-soluble drugs: preparation, in vitro characterization, and pharmacokinetics in rats. *Int J Nanomedicine*, 6, 521–533.

Heng, M.C., Henderson, C.L., Barker, D.C. ve Haberfelde, G. (1990). Correlation of *Pityrosporum ovale* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. *J Am Acad Dermatol*, 23(1), 82-86.

Hosseini, S., Tarzi, B.G., Gharachorloo, M., Ghavami, M. ve Bakhoda, H. (2015). Optimization on the Stability of Linseed Oil-in-Water Nanoemulsions Generated by Ultrasonic Emulsification Using Response Surface Methodology (RSM). *Orient J Chem.*, 31(2), 1223-1230.

Hu, Z., Liao, M., Chen, Y., Cai, Y., Meng, L., Liu, Y. ve ark. (2012). A novel preparation method for silicone oil nanoemulsions and its application for coating hair with silicone. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 5719-5724.

Irmak, M.K. (2010). Multifunctional Merkel cells: their roles in electromagnetic reception, finger-print formation, Reiki, epigenetic inheritance and hair form. *Med Hypotheses*, (75)2, 162-168.

Jafari, S.M., He, Y. ve Bhandari B. (2006). Nano-emulsion production by sonication and microfluidization- A comparison. *International Journal of Food Properties*, 9, 475–485.

James, W.D., Berger, T.G., Elston, D.M. ve Neuhaus I.M. (2016). *Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology*. (12th ed.). China: Elsevier, Inc.

Jones, P.H. (1996). Isolation and characterization of human epidermal stem cells. *Clinical Science*, 91(2), 141–146.

Kanitakis, J. (2002). Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*, 12(4), 390–399.

Katsambas, A., Antoniou, C., Frangouli, E., Avgerinou, G., Michailidis, D. ve Stratigos, J.A. (1989). Double-blind trial of treatment of seborrhoeic dermatitis with 2% ketoconazole cream compared with 1% hydrocortisone cream. *Br J Dermatol.*, 121(3), 353–357.

Kelmann, R.G., Kuminek, G., Teixeira, H. ve Koester, L.S. (2007). Carbamazepine parenteral nanoemulsions prepared by spontaneous emulsification process. *Int. J. Pharm.*, 342(1-2), 231-239.

Khaksa, G., Zolfaghari, M.E., Dehpour, A.R. ve Samadian, T. (1996). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activity of disodium glycyrrhethinic acid and hemiphtalate. *Planta Med.*, 62(4), 326–328.

Kim, G.W., Jung, H.J., Ko, H.C., Kim, M.B., Lee, W.J., Lee, S.J., ve ark. (2011). Dermoscopy can be useful in differentiation scalp psoriasis from seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol.*, 164(3), 652-656.

Kim, Y.R., Kim, J.H., Shin, H.J., Choe, Y.B., Ahn, K.J. ve Lee, Y.W. (2014). Clinical Evaluation of a New-Formula Shampoo for Scalp Seborrheic Dermatitis Containing Extract of *Rosa centifolia* Petals and Epigallocatechin Gallate: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Ann Dermatol.*, 26(6), 733-738.

Koca, R., Altinyazar, H.C. ve Eştürk, E. (2003). Is topical metronidazole effective in seborrheic dermatitis? A double- blind study. *Int J Dermatol.*, 42(8), 632-635.

Kolarsick, P., Kolarsick, M. ve Carolyn, G. (2011). Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213.

Kotta, S., Khan, A.W., Pramod, K., Ansari, S.H., Sharma, R.K. ve Ali, J. (2012). Exploring oral nanoemulsions for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 9(5), 585-598.

Lai-Cheong, J.E. ve McGrath, J.A. (2009). Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine*, 37(5), 223-226.

Lally, A., Casabonne, D., Newton, R. ve Wojnarowska, F. (2010). Seborrheic dermatitis among Oxford renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 24(5), 561-564.

Langtry, J.A., Rowland Payne, C.M., Staughton, R.C., Stewart, J.C. ve Horrobin, D.F. (1997). Topical lithium succinate ointment (Efalith) in the treatment of AIDS-related seborrhoeic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.*, 22(5), 216-219.

Lee, J.H. ve Lee, J.S. (2010). Chemical Composition and Antifungal Activity of Plant Essential Oils against *Malassezia furfur*. *Kor. J. Microbiol. Biotechnol.*, 38(3), 315–321.

Leon, K. (2009). An open-label, single-center pilot study to determine the antifungal activity of a new nonsteroidal cream (Promiseb Topical Cream) after 7 days of use in healthy volunteers. *Clinics in Dermatology*, 27(6), 44–47.

Li, P.H. ve Chiang, B.H. (2012). Process optimization and stability of d-limonene-in-water nanoemulsions prepared by ultrasonic emulsification using response surface methodology. *Ultrason Sonochem.*, 19(1), 192-197.

Li, Y., Teng, Z., Chen, P., Song, Y., Luo, Y. ve Wang, Q. (2015). Enhancement of aqueous stability of allyl isothiocyanate using nanoemulsions prepared by an emulsion inversion point method. *J Colloid Interface Sci.*, 438, 130-137.

Lorette, G. ve Ermosilla, V. (2006). Clinical efficacy of a new ciclopiroxolamine/zinc pyrithione shampoo in scalp seborrheic dermatitis treatment. *Eur J Dermatol.*, 16(5), 558-564.

Lovelyn, Ch. ve Attama, A.A. (2011). Current state of nanoemulsions in drug delivery. *J. Biomat. Nanobiotech.*, 2, 626-639.

Manohar, V., Ingram, C., Gray, J., Talpur, N.A., Echard, B.W., Bagchi, D. ve ark. (2001). Preuss Antifungal activities of origanum oil against *Candida albicans*. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 228, 111–117.

Mattila, P., Pihlava, J.M. ve Hellström, J. (2005). Contents of phenolic acids, alkyl- and alkenylresorcinols, and avenanthramides in commercial grain products. *J. Agric. Food Chem.*, 53(21), 8290-8295.

McGinley, K.J., Leyden, J.J., Marples, R.R. ve Kligman, A.M. (1975). Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff and seborrhoeic dermatitis. *J Invest Dermatol.*, 64(6), 401-405.

Milani, M., Antonio Di Molfetta, S., Gramazio, R., Fiorella, C., Frisario, C., Fuzio, E. ve ark. (2003). Efficacy of betamethasone valerate 0.1% thermophobic foam in seborrhoeic dermatitis of the scalp: an open-label, multicentre, prospective trial on 180 patients. *Curr Med Res Opin.*, 19(4), 342–345.

Millington, P. F. ve Wilkinson, R. (1983). *Skin*. Cambridge: Cambridge University Press.

Mishra, R.K., Soni, G.C. ve Mishra R.P. (2014). A review article on nanoemulsion. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(9), 258-274.

Molcare-consulting:

<http://www.molcare-consulting.com/en/skinmodels/epidermalstructure.html>

Montenegro, L. (2014). Nanocarriers for skin delivery of cosmetic antioxidants. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 2(4), 73-92.

Mustela.com.tr: <http://www.mustela.com.tr/content/Foam-Shampoo-Newborns-Pullanmalara-Karsi-Yenidogan-Sampuani>

Nakabayashi, A., Sei, Y. ve Guillot, J. (2000). Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol.*, 38(5), 337-341.

Nakabayashi, A. ve Sei, Y. (2001). Relationship between *Malassezia* Yeast and Infantile Seborrhoeic Dermatitis. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.*, 42(4), 218-220.

Newcomer, C.E., Fox, J.G., Taylor, R.M. ve Smith, D.E. (1984). Seborrheic dermatitis in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Lab Anim Sci.*, 34(2), 185-187.

Nnoruka, E.N., Chukwuka, J.C. ve Anisuibab, B. (2007). Correlation of mucocutaneous manifestations of HIV/AIDS infection with CD4 counts and disease progression. *Int J Dermatol.*, 46(2), 14-18.

O'Connor, N.R., McLaughlin, M.R. ve Ham, P. (2008). Newborn skin. I. Common rashes. *Am Fam Physician.*, 77(1), 47–52.

Okada, K., Endo, Y., Fujisawa, A., Tanioka, M., Kabashima, K. ve Miyachi, Y. (2014). Refractory seborrheic dermatitis of the head in a patient with malignant lymphoma. *Case Rep Dermatol.* 6(3) 279-282.

Ortonne, J.P., Lacour, J.P., Vitetta, A. ve Le Fichoux, Y. (1992). Comparative study of ketoconazole 2% foaming gel and betamethasone dipropionate 0.05% lotion in the treatment of seborrheic dermatitis in adults. *Dermatology*, 184(4), 275-280.

Ortonne, J.P., Nikkels, A.F., Reich, K., Ponce Olivera, R.M., Lee, J.H., Kerrouche, N. ve ark. (2011). Efficacious and safe management of moderate to severe scalp seborrheic dermatitis using clobetasol propionate shampoo 0.05% combined with ketoconazole shampoo 2%: a randomized, controlled study. *Br J Dermatol.*, 165(1), 171-176.

Ostlers, L.S., Taylor, C.R., Harris, D.W., Rustin, M.H., Wright, S. ve Johnson M. (1996). Skin surface lipids in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol.*, 35(4), 276-279.

Ozcan, D., Seckin, D., Ada, S. ve Haberal, M. (2013). Mucocutaneous disorders in renal transplant recipients receiving sirolimus-based immunosuppressive therapy: a prospective, case-control study. *Clin Transplant.*, 27(5), 742-748.

Ozden, M.G., Tekin, N.S., Ilter, N. ve Ankarali, H. (2010). Topical pimecrolimus 1% for resistant seborrheic dermatitis of the face: an open-label study. *Am J Clin Dermatol.*, 11(1), 51-54.

Parish, L.C., ve Fine, E. (1985). Alcoholism and skin disease. *Int J Dermatol.*, 24, 300-301.

Patient info:<http://patient.info/health/seborrheic-dermatitis-in-babies-cradle-cap>

Passi, S., Picardo, M., Morrone, A., De Luca, C. ve Ippolito, F. (1991). Skin surface lipids in HIV seropositive and HIV sero-negative patients affected with seborrheic dermatitis. *J Dermatol Sci.*, 2(2), 84-91.

Paster, N., Juven, B.J., Shaaya, E., Menasherov, M., Nitzan, R., Weisslowicz, H. ve ark. (1990). Inhibitory effect of oregano and thyme essential oils on moulds and food borne bacteria. *Letters in Applied Microbiology*, 11, 33-37.

Peter, R.U. ve Richarz-Barthauer U. (1995). Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.*, 132(3), 441-445.

Piérard-Franchimont, C., Piérard, G.E., Arrese, J.E. ve De Doncker, P. (2001). Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrhoeic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments. *Dermatology*, 202(2), 171–176.

Pierard-Franchimont, C., Goffin, V., Decroix, J. ve Pierard, G.E. (2002). A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.*, 15(6), 434-441.

Pin, D. (2004). Seborrhoeic dermatitis in a goat due to *Malassezia pachydermatis*. *Vet Dermatol.*, 15(1), 53-56.

Pirkhammer, D., Seeber, A., Hönigsmann, H. ve Tanew, A. (2000). Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol.*, 143(5), 964-968.

Pisanty, S. ve Segal, R. (1987). Glycyrrhizin as a vehicle for iodoxuridine. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 12(3), 165–171.

Prasad, D., Pandhi, R., Negi, K.S. ve Kumar, B. (2001). Topical metronidazole in seborrheic dermatitis – a doubleblind study. *Dermatology*, 202(1), 35-37.

Pratap, S.B., Brajesh, K., Jain, S.K. ve Kausar, S. (2012). Development and characterization of a nanoemulsion gel formulation for transdermal delivery of carvedilol. *Int. J. Drug Dev. Res.*, 4(1), 151-161.

Probst, I.S., Sforcin, J.M., Rall, V.L.M., Fernandes, A.A.H. ve Fernandes Júnior, A. (2011). Antimicrobial activity of propolis and essential oils and synergism between these natural products. *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 17(2), 159-167.

Prose, N.S. (1991). Cutaneous manifestations of HIV infection in children. *Dermatol Clin.*, 9(3), 543-550.

Puglia, C., Rizza, L., Drechsler M. ve Bonina F. (2010). Nanoemulsions as vehicles for topical administration of glycyrrhetic acid: Characterization and in vitro and in vivo evaluation. *Drug Delivery.*, 17(3), 123-129.

Raaby, L., Rosada, C., Langkilde, A., Lauridsen, K.L., Vinter, H., Ommen, P. ve ark. (2017). Langerhans cell markers CD1a and CD207 are the most rapidly responding genes in lesional psoriatic skin following adalimumab treatment. *Exp Dermatol.*

Rendic, E., Diaz, C. ve Fich, F. (2003). Characterization of species of the gender *Malassezia* in patients with seborrheic dermatitis and subjects without skin lesions. *Rev Med Chil.*, 131(11), 1295-1300.

Reynertson, K.A., Garay, M., Nebus, J., Chon, S., Kaur, S., Mahmood, K. ve ark. (2015). Anti-Inflammatory Activities of Colloidal Oatmeal (*Avena sativa*) Contribute to the Effectiveness of Oats in Treatment of Itch Associated With Dry, Irritated Skin. *Journal of Drugs in Dermatology*, 14(1), 43-48.

Ribeiro, R.C., Barreto, S.M., Ostrosky, E.A., da Rocha-Filho, P.A., Veríssimo, L.M. ve Ferrari, M. (2015). Production and characterization of cosmetic nanoemulsions containing *Opuntia ficus-indica* (L.) mill extract as moisturizing agent. *Molecules*, 20(2), 2492-2509.

Rincón, S., Celis, A., Sopó, L., Motta, A. ve Cepero de García, M.C. (2005). *Malassezia* yeast species isolated from patients with dermatologic lesions. *Biomedica*, 25(2), 189-195.

Ro, B.I. ve Dawson, T.L. (2005). The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J Investig Dermatol Symp Proc.*, 10(3), 194 –197.

Ryu, S., Choi, S.Y., Acharya, S., Chun, Y.J., Gurley, C., Park, Y. ve ark. (2011). Antimicrobial and antiinflammatory effects of cecropin A(1-Magainin2(1-12) hybrid peptide analog P5 against *Malassezia furfur* infection in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.*, 131(8), 1677-1683.

Saçar T. ve Saçar H. (2011). Seboreik Dermatit. *J Clin Anal Med*, 2(2), 57-60.

Sacilaclari.com: <http://www.sacilaclari.com/ketoral-sampuan>

Sadeghi, N., Oveisi, M.R., Hajimahmoodi, M., Jannat, B., Mazaheri, M. ve Mansouri, S. (2009). The contents of sesamol in Iranian sesame seeds. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2), 101–105.

Saeedi, M., Morteza-Semnani, K. ve Ghoreishi, M.R. (2003). The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. *Journal of Dermatological Treatment*, 14(3), 153–157.

Sahu, P.K., Giri, D.D., Singh, R., Pandey, P., Gupta, S., Shrivastava, A.K. ve ark. (2013). Therapeutic and Medicinal Uses of Aloe vera: A Review. *Pharmacology & Pharmacy*, 4, 599-610.

Sampaio, A.L., Mameri, A.C., Vargas, T.J., Ramos-e-Silva, M., Nunes, A.P. ve Carneiro, S.C. (2011). Seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.*, 86(6), 1061-1071.

Satchell, A.C., Saurajen, A., Bell, C. ve Barnetson, R.S. (2002). Treatment of dandruff with 5% tea tree oil shampoo. *J Am Acad Dermatol.*, 47(6), 852-855.

Schwartz, J.R., Rocchetta, H., Asawanonda, P., Luo, F. ve Thomas, J.H. (2009). Does tachyphylaxis occur in long-term management of scalp seborrheic dermatitis with pyrithione zinc-based treatments? *Int J Dermatol.*, 48(1), 79–85.

Schwartz, J.R., Messenger, A.G., Tosti, A., Todd, G., Hordinsky, M., Hay, R.J. ve ark. (2013). A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis – towards a more precise definition of scalp health. *Acta Derm Venereol.*, 93(2), 131–137.

Schwartz, R.A., Janusz, C.A. ve Janniger, C.K. (2006). Seborrheic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician*, 74(1), 125-130.

Segal, R., David, M. ve Ingber, A. (1992). Treatment with bifonazole shampoo for seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. *Acta Derm Venereol.*, 72(6), 454-455.

Sehgal, V.N. (2004). *Textbook of Clinical Dermatology*. (4th ed.). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher (P) Ltd.

Sharma, S. ve Sarangdevot, K. (2012) Nanoemulsions For Cosmetics. *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences*, 2(3), 408-415.

Shemer, A., Nathanson, N., Kaplan, B., Weiss, G., Newman, N. ve Trau, H. (2000). Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with and ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol.*, 39(7), 532-534.

Shin, H., Kwon, O.S., Won, C.H., Kim, B.J., Lee, Y.W., Choe, Y.B. ve ark. (2009). Clinical efficacies of topical agents for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a comparative study. *J Dermatol.*, 36(3), 131-137.

Shuster, S., Meynadier, J., Kerl, H. ve Nolting, S. (2005). Treatment and prophylaxis of seborrheic dermatitis of the scalp with antipityrosporal 1% ciclopirox shampoo. *Arch Dermatol.*, 141(1), 47–52.

Stefanaki, I. ve Katsambas, A. (2010). Therapeutic update on seborrheic dermatitis. *Skin Ther Lett.*, 15(5), 1-4.

Stratigos, J.D., Antoniou, C., Katsambas, A., Böehler, K., Fritsch, P., Schmözl, A., ve ark. (1988). Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis: a double-blind comparative study. *J Am Acad Dermatol.*, 19, 850-853.

Sutradhar, K.B. ve Amin, M.L. (2013). Nanoemulsions: increasing possibilities in drug delivery. *Eur. J. Nanomed.*, 5(2), 97–110.

Szepietowski, J.C., Reich, A., Wesolowska-Szepietowska, E. ve Baran, E. (2009). Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: influence of age, gender and education level. *Mycoses*, 52(4), 357–363.

Tager, A., Berlin, C. ve Schen, R.J. (1964). Seborrheic Dermatitis in Acute Cardiac Disease. *Br J Dermatol.*, 76, 367-369.

Tegner, E. (1983). Seborrheic dermatitis of the face induced by PUVA treatment. *Acta Derm Venereol.*, 63(4), 335-339.

Teo, S.Y., Lee, S.Y., Ong, H.L., Ong, C.L., Gan, S.N., Rathbone, M.J. ve ark. (2015). Evaluation of Biosourced Alkyd Nanoemulsions as Drug Carriers. *Journal of Nanomaterials*, 1-8.

Terzi, V., Morcia, C., Faccioli, P., Vale, G., Tacconi, G. ve Malnati, M. (2007). In vitro antifungal activity of the tea tree (*Melaleuca alternifolia*) essential oil and its

major components against plant pathogens. *Letters in Applied Microbiology*, 44(6): 613-618.

Ucsf.edu: <http://missinglink.ucsf.edu/lm/DermatologyGlossary/dermis.html>

Uchida, Y. ve Park, K. (2016). Stratum corneum. İçinde K. Kabashima (Ed.), *Immunology of the Skin: Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses*. Japan: Springer; 15-30.

Vena, G.A., Micali, G., Santoianni, P., Cassano, N. ve Peruzzi, E. (2005). Oral terbinafine in the treatment of multi-site seborrheic dermatitis: a multicenter, double-blind placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol.*, 18(4), 745-753.

Venus, M., Waterman, J. ve McNab, I. (2010). Basic physiology of the skin. *Surgery*, 28 (10), 469-472.

Vidal, C., Girard, P.M., Domp martin, D., Bosson, J.L., Mettra, C., Gros Lambert, P. ve ark. (1990). Seborrheic dermatitis and HIV infection. Qualitative analysis of skin surface lipids in men seropositive and seronegative for HIV. *J Am Acad Dermatol.*, 23, 1106-1110.

Vijayakumar, R., Muthukumar, C., Kumar, T. ve Saravanamuthu, R. (2006). "Characterization of *Malassezia furfur* and its control by using plant extract." *Indian Journal of Dermatology*, 51, 145-148.

Vijendra, N., Ann, L., Sateesh, K., Joanne, F. ve Vishvabhavan, P. (2009). Evaluation of a nonsteroidal topical cream in a guinea pig model of *Malassezia furfur* infection. *Clinics in Dermatology*, 27(6), 41-43.

Wananukul, S., Chatproedprai, S. ve Charutragulchai, W. (2012). Randomized, double-blind, split-side comparison study of moisturizer containing licochalcone vs. 1% hydrocortisone in the treatment of infantile seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 26(7), 894-897.

Warner, R.R., Schwartz, J.R., Boissy, Y. ve Dawson, T.L. (2001) Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. *J Am Acad Dermatol.*, 45(6), 897-903.

Wattanakrai, P. (2007). Seborrheic dermatitis and dandruff. İçinde K. A. Arndt, ve J.T.S. Hsu (Ed.), *Manual of Dermatologic Therapeutics*. (7th ed.). Philadelphia, USA: LIPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 180-184.

Wiles, M.R., Williams, J. ve Ahmad, K.A. (2011). *Essentials of Dermatology for Chiropractors*. India: Jones and Barlett Publishers.

Wulff-Perez, M., Torcello-Gomez, A., Galvez-Ruiz, M.J. ve Martin-Rodriguez A. (2009). Stability of emulsions for parenteral feeding: Preparation and characterization of o/w nanoemulsions with natural oils and Pluronic f68 as surfactant. *Food Hydrocolloids*, 23(4), 1096–1102.

Yamamoto, T. ve Tsuboi, R. (2008). Interleukin-2-induced seborrhoeic dermatitis-like eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 22(2), 244-245.

Yilmaz, E. ve Borchert, H.H. (2005). Design of a phytosphingosine-containing, positively-charged nanoemulsion as a colloidal carrier system for dermal application of ceramides. *Eur J Pharm Biopharm.*, 60(1), 91-98.

Yilmaz, E. ve Borchert H.H. (2006). Effect of lipid-containing, positively charged nanoemulsions on skin hydration, elasticity and erythema--an in vivo study. *Int J Pharm.*, 307(2), 232-238.

Yu, C., Shahsivari, M., Stevens, G., Liskanich, R. ve Horowitz, D. (2010). Isotretinoin as monotherapy for sebaceous hyperplasia. *J Drugs Dermatol.*, 9(6), 699-701.

Yuan, R. ve Lin, Y. (2000). Traditional Chinese medicine: an approach to scientific proof and clinical validation. *Pharmacology & Therapeutics*, 86(2), 191–198.

Yuan, Y., Gao, Y., Zhao, J. ve Mao, L. (2008). Characterization and stability evaluation of β -carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions. *Food Research International*, 41(1), 61-68.

Zhao, L., Wei, Y., Huang, Y., He, B., Zhao, Y. ve Fu, J. (2013). Nanoemulsion improves the oral bioavailability of baicalin in rats: in vitro and in vivo evaluation. *Int J Nanomedicine*, 8, 3769-3779.

Zhou, H., Yue, Y., Liu, G., Li, Y., Zhang, J., Gong, Q. ve ark. (2009). Preparation and characterization of a lecithin nanoemulsion as a topical delivery system. *Nanoscale Res. Lett.*, 5(1), 224–230.



FORMLAR

Kullanıcı Adı Soyadı:

Tarih:

Gönüllü Anket Formu


Aşağıda kullandığınız seboreik dermatite etkili nanoemülsiyon serumuyla ilgili olarak bazı sorular bulunmaktadır. Bu sorulara 0-5 arası puan vererek ve son soruyu evet/ hayır şeklinde cevaplandırınız.

0-hiç 1-çok az 2-az 3-orta 4-fazla 5-çok fazla

- 1- Kullandığınız nanoemülsiyon serum cildinizdeki kızarıklığı azalttı mı?
- 2- Kullandığınız nanoemülsiyon serum kepek miktarını azalttı mı?
- 3- Kullandığınız nanoemülsiyon serum kaşıntıyı azalttı mı?
- 4- Kullandığınız nanoemülsiyon serum cildinizde rahatlama sağladı mı?
- 5- Kullandığınız nanoemülsiyon serum cildinizi nemlendirdi mi?
- 6- Kullandığınız nanoemülsiyon serum cildinizdeki yağlanmayı azalttı mı?
- 7- Kullandığınız nanoemülsiyon serum cildiniz tarafından kolay emiliyor mu?.....
- 8- Kullandığınız nanoemülsiyon serum cildinize yumuşaklık hissi verdi mi
?.....
- 9- Kullandığınız nanoemülsiyon serum cildinizde kızarıklık, kaşıntı, yanma gibi herhangi bir alerjik reaksiyona neden oldu mu?
- 10- Kullandığınız nanoemülsiyon serumdan memnun kaldınız mı?.....
- 11-Nanoemülsiyon serumu tekrar kullanmayı düşünür müsünüz?.....

Çalışmaya katıldığınız ve anket sorularını cevaplandığınız için teşekkür eder, saygılarımı sunarım...

Ecz. Feda DALO


	GÖNÜLLÜLER ÜZERİNDE YAPILACAK KOZMETİK ÜRÜN VEYA HAMMADDELERİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİLİK ÇALIŞMALARI İLE KLİNİK ARAŞTIRMALARI İÇİN ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 5/1
		Onaylayan:

- 1. Çalışmanın Adı:** Seboreik dermatitli hastalara yönelik kozmetik nanoemülsiyonların geliştirilmesi, karakterizasyonu ve etkinliğinin değerlendirilmesi
- 2. Çalışmanın amacı:** Seboreik dermatitin neden olduğu kızarıklık, kaşıntı ve kepeklenme gibi yan etkiler kadın ve erkeklerin karşısına önemli bir kozmetik problem olarak çıkmaktadır. Bitkisel kaynaklı formülasyonların ve yeni taşıyıcı sistemlerin kullanımı ve popülaritesi gösterdikleri etkinlik ve güvenilirlikten dolayı gün geçtikçe artmaktadır.

Bu çalışmada seboreik dermatit rahatsızlığında antiseptik etki gösterecek, kepeklenme karşıtı, rahatlatıcı, kaşıntı ve hassasiyet giderici etkinliğe sahip, topikal yolla kullanılacak, ilaç etken maddesi yerine çoğunluğu Türkiye’de yetişen bitkisel yağlar, bitkisel ekstraktlar ve bal içerecek özgün kozmetik bir nanoemülsiyon geliştirilecek ve etkinliği seboreik dermatit teşhisi konulmuş 10 gönüllü üzerinde denenecektir.
- 3. Çalışmanın Konusu:** Seboreik dermatit, kafa derisi, yüz ve gövdenin üst kısmı gibi seboreik bölgeleri etkileyen yaygın, kronik ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. Kepeklenme, kızarıklık ve kaşıntı gibi spesifik belirtileri kafa derisi, yüz, göğüs, sırt, koltukaltı ve genital bölgede görülür. Seboreik dermatit ilk üç aylık yenidoğanlarda, ergenlerde ve genç yetişkinlerde yaygındır ve 50 yaş üstü kişilerde hastalığın oranı artmaktadır. Soğuk ve kuru havalarda ve stresin arttığı dönemlerde rahatsızlık şiddetlenir.

Seboreik dermatit multifaktöryel bir rahatsızlıktır. Köken olarak rol oynayan faktörler, endojen (genetik) ve ekzojen (dış) faktörler arasındaki etkileşim ve derinin lipofilik maya mantarı olan *Malessezia*’nın birikimidir. Bu maya cinsi hastalıktan etkilenen kişilerin derisinde mevcuttur ve *Malassezia* sayısını azaltan antifungal (mantar tedavi edici) terapinin seboreik tedavisinde etkili olduğu görülmektedir. *Malessezia*’nın parçalama ürünlerinin, hastalığa yatkın kişilerde iltihabi reaksiyonu arttırdığı düşünülmektedir.

Ketokonazol gibi mantar tedavi edici ilaçların cilde uygulanması yüz ve kafa derisinde görülen seboreik dermatitin en önemli tedavi şeklidir. Muhtemel yan etkileri nedeniyle topikal kortikosteroid gibi iltihap önleyici ajanlar ve kalsinürin inhibitörleri kısa süreli olarak kullanılmalıdır. Kafa derisinde görülen seboreik dermatit için birçok şampuan mevcuttur ve hastalar bu ürünlerden birini kullanarak tedaviye başlayabilmektedir.

 <p>T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	<p>GÖNÜLLÜLER ÜZERİNDE YAPILACAK KOZMETİK ÜRÜN VEYA HAMMADDELERİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİLİK ÇALIŞMALARINI İLE KLİNİK ARAŞTIRMALARI İÇİN ASGARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ</p>	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 5/2
		Onaylayan:

- 4. Çalışmada yapılacak işlemler:** Bu çalışmada, seboreik dermatitli hastalarda topikal yolla kullanılacak, ana amacı cilt görünümünü düzgünleştirmek olan antiseptik, yatıştırıcı, kepeklenme karşıtı ve hassasiyet giderici etkinliğe sahip bitkisel nanoemülsiyon geliştirilecektir.

Yürütülen deneysel çalışmalar sonucunda en uygun bulunan formülasyonun seboreik dermatitli hastalarda etkilerinin ve güvenliliğinin saptanması için etik kurul onayı alınmasının ardından İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda 10 gönüllü üzerinde çeşitli girişimsel olmayan ölçümler alınacak ve panelist testi yapılacaktır.

Uygulama öncesi, test edilecek ürünün cilt üzerinde kızarıklık, yanma, kaşıntı, ödem gibi herhangi bir reaksiyona sebep olup olmadığını tespit etmek için gönüllülerde önkol bölgesine dermatolojik test (yama testi) uygulanacaktır. Çalışmaya hiçbir alerjik reaksiyon gönüllülerle devam edilecektir.


Topikal uygulamanın etkinliğini değerlendirmek amacıyla, gönüllüler 30 gün boyunca sabah ve akşam olmak üzere seboreik dermatitin bulunduğu bölgeye iki kez test ürününü uygulayacaktır. Uygulama öncesi (T₀) ve 30 günlük (T₃₀) uygulamanın ardından gönüllülerde panelist testi ve non-invaziv (girişimsel olmayan) aletli ölçümler yapılacaktır.

Klinik ve aletsel çalışmalar kapsamında; uygulama bölgesinin cilt kızarıklığı, pürüzlülüğü, elastikiyeti, kepek miktarı, cilt pH'sı, cilt gözenekleri, cildin nem ve sebum miktarı değerlendirilecektir. Tüm ölçümler, aynı kişi tarafından, kontrollü ısı (20°C±2) ve neme (%45-55) sahip laboratuvar ortamında alınacaktır.

Ürünün cildi nemlendirme etkisini saptamak amacıyla kapasitans yöntemine göre çalışan Corneometer CM 825 ile uygulama bölgesinden 5 farklı ölçüm alınacaktır (n=5). Aramo TS cihazıyla gönüllüler üzerinde eritem, elastikiyet, pürüzlülük ve gözenek sayısı gibi parametreler ölçülecektir. Aramo TS cihazı ile uygulama bölgesinden 5 farklı ölçüm alınarak saptanacaktır (n=5). Danduff Meter DA 20 cihazıyla kepek miktarı belirlenecektir.

Ayrıca ürünün cildin doğal pH'sında herhangi bir değişime sebebiyet verip vermediğini saptamak amacıyla cilt pH'sı, SKIN-pH-METER 900® kullanılarak ölçülecektir. Deri yüzey sebum miktarı sebumetre ile ölçülecektir. 30 günlük uygulamanın ardından gönüllülerin ürün hakkındaki düşüncelerini saptamak amacıyla, ürün ile ilgili çeşitli sorular içeren subjektif test (anket) yapılacaktır. Sonuçta elde edilen yanıtlar ile çalışma istatistiksel yöntemlerle değerlendirilecektir.

- 5. Farklı uygulamalar olması durumunda gönüllülerin çalışma veya araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığının bulunduğu:** Test ürününün in vivo etkinliğini değerlendirmek amacıyla seboreik dermatit teşhisi konulmuş 10 gönüllü üzerinde analizler yapılacaktır.

 <p>T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	<p>GÖNÜLLÜLER ÜZERİNDE YAPILACAK KOZMETİK ÜRÜN VEYA HAMMADDELERİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİLİK ÇALIŞMALARI İLE KLİNİK ARAŞTIRMALARI İÇİN ASGARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ</p>	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 5/3
		Onaylayan:

6. Çalışma sırasında izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü:

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda seboreik dermatite karşı nanoemülsiyon test ürünü geliştirildikten sonra in vivo etkinliği seboreik dermatit teşhisi konmuş 10 gönüllü üzerinde analiz edilecektir.

Test ürününün gönüllere uygulanması:

Gönüllüler, test ürünü seboreik dermatitin bulunduğu bölgenin büyüklüğüne göre sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez 30 gün boyunca sürerek uygulayacaklardır.

Değerlendirme kriterleri:

1. Gönüllüler tarafından panelist testi (anket çalışması).
2. Aramo TS cihazı ile uygulama öncesi ve sonrası cilt kızarıklığı, pürüzlülüğü ve elastikiyetinin değerlendirilmesi.
3. Corneometer® CM 825 ile uygulama öncesi ve sonrası ciltteki nem miktarının belirlenmesi.
4. Dandruff Meter DA 20 ile uygulama öncesi ve sonrası kepek miktarı tayini.
5. Skin-pH-Meter ile uygulama öncesi ve sonrası cilt yüzey pH'sının belirlenmesi.
6. Sebumetre ile cilt yüzey sebum miktarının saptanması.

7. Gönüllünün sorumlulukları:

- (1) Kişiler 18-65 yaşları arasında seboreik dermatit teşhisi konmuş erkek ve kadın gönüllüler olmalıdır.
- (2) Kişilerin cildinde seboreik dermatit dışında bir diğer hastalık bulunmamalıdır.
- (3) Kişiler yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamayı kabul etmelidir.
- (4) Ölçümlerden en az yedi gün önceden başka ürün kullanılmamalıdır.
- (5) Çalışma süresince ölçüm zamanlarında mevcut bulunmalıdır.
- (6) Çalışma süresi boyunca uygulama bölgesine farklı bir ürün uygulanmamalıdır.
- (7) Ürünü kullanım talimatında belirtildiği şekilde uygulamalıdır.

8. Çalışmanın deneysel kısımları:

Çalışmada, yeni geliştirilen test ürününün antiseptik, kızarıklık ve kepek giderici, rahatlatıcı etkinliği ve güvenliliği seboreik dermatit teşhisi konulmuş 10 gönüllü üzerinde test edilerek değerlendirilecektir.


Uygulama öncesi ve uygulama sonrası değerlendirmeler non-invaziv (girişimsel olmayan) aletli ölçümler ve panelist testi ile yürütülecektir.

Deneysel kısımlar

Ürünün etkinliğinin ve güvenliğinin tespit edilmesi amacıyla önceden hazırlanmış anket sorularının gönüllüler tarafından yanıtlanarak subjektif değerlendirmesi.

Aramo TS cihazı ile uygulama öncesi ve sonrası cilt kızarıklığı, pürüzlülüğü ve elastikiyetinin değerlendirilmesi.

Corneometer® CM 825 ile uygulama öncesi ve sonrası ciltteki nem miktarının belirlenmesi.

	GÖNÜLLÜLER ÜZERİNDE YAPILACAK KOZMETİK ÜRÜN VEYA HAMMADDELERİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİLİK ÇALIŞMALARI İLE KLİNİK ARAŞTIRMALARI İÇİN ASGARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 5/4
		Onaylayan:

Skin-pH-Meter ile uygulama öncesi ve sonrası cilt yüzey pH'sının belirlenmesi.

Sebumetre ile cilt yüzey sebum miktarının saptanması.

Dandruff Meter DA 20 ile kepek miktarı tayini.

9. Çalışma kapsamında seboreik dermatite karşı geliştirilen bitkisel nanoemülsiyonun etkinlik ve güvenliği değerlendirilecektir. Çalışma sonunda uygulama bölgesinde en etkili ve güvenilir test ürününün tespit edileceği konusunda tüm gönüllüler bilgilendirilmiş bulunmaktadır.

10. Gönüllülere ödeme yapılmayacaktır.

11. Gönüllünün çalışmaya katılımı isteğe bağlı gerçekleşmektedir ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmaksızın katılmayı reddedebilir veya çalışmadan çekilebilir.

12. Gönüllünün rızası olmadan kimlik bilgileri açıklanmayacaktır ve gönüllülere ait görseller yayımlanmayacaktır.

13. Çalışma konusuyla ilgili ve gönüllünün çalışmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü zamanında bilgilendirilecektir.

14. Gönüllünün çalışma veya araştırma hakkında; kendi haklarına, çalışma veya araştırmaya dair herhangi bir istenmeyen etkiye ilişkin daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde/kesintisiz erişebileceği telefon numaraları:

Adı-Soyadı: Ecz. Feda DALO

Telefon: 0506 940 46 98


15. Gönüllünün çalışma veya araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:

Uygulama sırasında kızarıklık, kaşıntı ve tahriş gibi istenmeyen ve öngörülemeyen yan etkilerin oluşması.

Gönüllünün kendi rızasıyla çalışmadan ayrılma talebi.

Çalışma sırasında herhangi bir rahatsızlığın gelişmesi.

16. Gönüllünün çalışma veya araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre: 30 gün

 <p>T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	<p>GÖNÜLLÜLER ÜZERİNDE YAPILACAK KOZMETİK ÜRÜN VEYA HAMMADDELERİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİLİK ÇALIŞMALARI İLE KLİNİK ARAŞTIRMALARI İÇİN ASGARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ</p>	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 5/4
		Onaylayan:

Çalışma veya araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı: 10
erkek/ kadın gönüllü

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Adres Dahil İletişim Bilgileri/Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Adres Dahil İletişim Bilgileri/ Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Adres Dahil İletişim Bilgileri/ Tarih

ETİK KURUL KARARI



HİZMETE ÖZEL
T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 58307721-512.99-44027
Konu : Etkinlik/Güvenlilik Çalışması

06.04.2016

Prof. Dr. Gülgün YENER
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
34116, Beyazıt / İSTANBUL

İlgi: 04.04.2016 tarihli, 92758 sayılı başvuru.

İlgi yazınız incelenmiş olup "Seboreik Dermatitli Hastalara Yönelik Kozmetik Nanoemülsiyonların Geliştirilmesi, Karakterizasyonu ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaya ait başvurunuz tarafımızca yapılan değerlendirmeler sonucu uygun bulunmuştur.

Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 12'inci maddesinin 4'üncü fıkrası gereği destekleyici, destekleyicinin görevlendireceği sözleşmeli araştırma kuruluşu veya sorumlu araştırmacı, çalışma veya araştırmanın bitmesini takiben çalışma veya araştırmanın sonlandığını Kuruma bildirmesi gerekmektedir.

Söz konusu çalışma kapsamında Kozmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve ilgili kılavuzlara uygun hareket edilmesi hususlarında bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Doç. Dr. Evren ALĞIN YAPAR
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman
<http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır.
Dokümanın doğrulama kodu : RG83ZmxXMOFySHY3S3k0

Sıhhiye Bakanlığı, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel : (0 312) 218 90 00 - Fax : (0 312) 218 24 60