

**ELIF GOZDE UTKU TÜRK**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**



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

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**ALFA GLUKOSİL HESPERİDİNİN TOPIKAL  
FORMÜLASYOLARININ HAZIRLANMASI VE  
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ELİF GÖZDE UTKU TÜRK**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. GÜLGÜN YENER**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI /  
KOZMETOLOJİ BİLİM DALI**

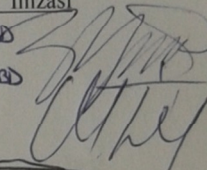
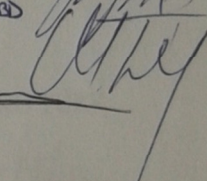
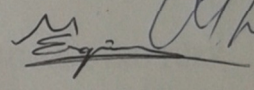
**İSTANBUL-2013**

**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknolojisi Anabilim Dalı Kozmetoloji Programında Elif Gözde UTKU TÜRK tarafından hazırlanan Alfa Glukosil Hesperidinin Topikal Formülasyonlarının Hazırlanması ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

18 / 07 / 2013

**Tez Sınav Jürisi**

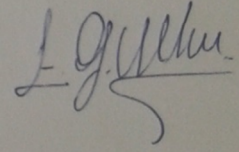
- | <u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>             | <u>İmzası</u>   |
|---|---|
| 1. Prof. Dr. Gülşin YENER İstanbul Üniv. Eczacılık Fak. Farmasötik Tekno. ABD |  |
| 2. Doç. Dr. Melike ÜNER İstanbul Üniv. Eczacılık Fak. Farmasötik Tekno ABD    |  |
| 3. Yard. Doç. Dr. Nene ERGÜVEN İstanbul Aydın Üniv.                           |  |
| 4.  |   |
| 5.  |   |



**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 olmadığını beyan ederim.

Elif Gözde UTKU TÜRK



## İTHAF

*“Herşeyden çok sevdiğim aileme ve birtanecik eşime ithaf ediyorum...”*

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında bilgi, beceri ve deneyimleri ile bana her zaman yol gösteren, beni her zaman olumlu yönde motive eden ve desteğini hiç bir zaman esirgemeyen sevgili danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gülgün Yener'e,

Bu çalışmayı gerçekleştirme olanağı sağlayan Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Araman'a,

Çalışmalarım boyunca karşılaştığım her türlü sorunun çözülmesinde gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Melike Üner'e ve Sayın Doç. Dr. Ümit Gönüllü'ye,

Yüksek lisans eğitimim sırasında tanıdığım ve çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma,

Çalışmamda kullandığım alfa glukosil hesperidin maddesinin teminindeki yardımları nedeniyle Kale Kimya Grubu'na ve Hayashibara Co. Ltd.'ye,

Çalışmamda ürünlerin mikrobiyolojik testlerini yürüten İ.Ü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Doç. Dr. A. Seher Birteksöz ve doktora öğrencisi Sayın Mayram Tüysüz'e,

Çalışmamda istatistiksel hesaplamalarda bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Kimyager Aslı Barla'ya,

Beni ben yapan, her konuda beni destekleyen ve her zaman yanımda olan canım aileme ve hayatıma girdiği ilk andan itibaren her zaman yanımda olan, yapmak istediğim her işte beni yüreklendiren hayat arkadaşım birtanecik eşim Özgür'e teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 28315

## İÇİNDEKİLER

TEZ	ONAYI
.....	<b>ERROR!</b>
<b>BOOKMARK NOT DEFINED.</b>	
BEYAN	
.....	<b>ERROR!</b>
<b>BOOKMARK NOT DEFINED.</b>	
İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XVIII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	
.....	XVIIIIV
ÖZET.....	XXVII
ABSTRACT.....	XXVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Deri.....	3
2.1.1. Derinin Yapısı.....	3
2.1.1.1. Epidermis.....	4
2.1.1.2. Dermis.....	6
2.1.1.3. Hipodermis (Subkütan).....	13
2.1.2.Deskuamasyon.....	13
2.1.3. Doğal Nemlenme Faktörü.....	13
2.1.4. Derinin Görevleri.....	18
2.1.5. Derinin Diğer Bileşenleri.....	18
2.1.5.1. Yağ Bezleri.....	18
2.1.5.2. Ter Bezleri.....	18
2.1.5.3. Tırnaklar.....	18
2.1.5.4. Kıllar.....	19
2.2. Deri Yaşlanması.....	19

2.2.1. İntrensek (Kronolojik ) Yaşlanma.....	20
2.2.2. Ekstrensek (Foto Yaşlanma) Yaşlanma .....	22
2.2.3. İntrensek ve Ekstrensek Yaşlanma Arasındaki Farklılıklar .....	24
2.3. Deri Hiperpigmentasyonu .....	24
2.3.1. Melazma.....	25
2.3.2. Fototoksik Dermatit .....	25
2.3.3. Periorbital Hiperpigmentasyon .....	25
2.3.4. Efelidler.....	26
2.3.5. Göz Altı Morlukları .....	26
2.4. Serbest Radikaller .....	26
2.4.1. Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizmaları .....	27
2.4.1.1. Otooksidasyon.....	27
2.4.1.2. Geçiş Metal İyonlarının Etkisi .....	29
2.4.1.3. Fotooksidasyon .....	29
2.4.1.4. Enzimatik Oksidasyonları .....	29
2.4.1.5. Halojenlenmiş Hidrokarbonlar .....	29
2.5. Oksidatif Stres.....	30
2.6. Antioksidanlar .....	31
2.6.1. Enzimatik Antioksidanlar .....	32
2.6.1.1. Süperoksit Dismutaz .....	32
2.6.1.2. Glutasyon ve Glutasyon Peroksidaz .....	33
2.6.1.3. Katalaz ve Peroksidaz .....	33
2.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	34
2.6.2.1. E Vitamini .....	34
2.6.2.2. C Vitamini .....	35
2.6.2.3. Koenzim Q10 .....	37
2.6.2.4. Ürik Asit .....	37
2.6.2.5. Albumin.....	37
2.6.2.6. Fenolik Bileşikler .....	37
2.7. Flavanoidler .....	38
2.7.1. Flavanoidlerin Etki Mekanizmaları .....	39
2.7.2. Flavonoidlerin Serbest Radikal Yakalama ve Antioksidan Özellikleri .....	40
2.8. Hesperidin .....	40

2.9. Alfa Glukosil Hesperidin .....	41
2.10. Penetrasyon .....	44
2.10.1. Penetrasyon Arttırıcılar .....	45
2.10.2. Penetrasyon Arttırıcıların Etki Mekanizmaları .....	46
2.10.3. Çeşitli Penetrasyon Arttırıcılar .....	47
2.11. Jeller .....	47
2.11.1. Polimerler .....	47
2.11.1.1. Doğal Polimerler .....	48
2.11.1.2. Sentetik Polimerler .....	48
2.11.2. Jellerin Tanımı .....	49
2.11.3. Jel Yapıcı Maddeler .....	49
2.11.3.1. Proteinler .....	49
2.11.3.2. Polisakkaritler .....	49
2.11.3.3. Yarı Sentetik Polimerler .....	50
2.11.3.4. Sentetik Polimerler .....	50
2.12. Emülsiyonlar .....	51
2.12.1. Emülsiyonların Bileşenleri .....	51
2.12.1.1. Su Fazı .....	51
2.12.1.2. Yağ Fazı .....	51
2.12.1.3. Emülgatör .....	51
2.12.2. Hidrofilik-Lipofilik Balans .....	52
2.12.3. Emülsiyonların Avantajları .....	54
2.12.4. Emülsiyon Tipleri .....	55
2.12.4.1. Su içinde yağ tipi (yağ/su; y/s) emülsiyonlar .....	55
2.12.4.2. Yağ içinde su tipi (su/yağ; s/y) emülsiyonlar .....	55
2.12.4.3. Çok fazlı (çoklu, multipl, çift) emülsiyonlar .....	56
2.13. Emüljeller .....	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	58
3.1. Gereç .....	58
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler .....	58
3.1.2. Kullanılan Cihazlar .....	60
3.2. Yöntem ve Deneyler .....	62
3.2.1. Alfa Glukosil Hesperidin Üzerinde Yapılan Çalışmalar .....	62

3.2.1.1. Teşhisi .....	62
3.2.1.1.1. Ultraviyole (UV) Spektroskopisi .....	62
3.2.1.1.2. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi .....	62
3.2.1.2. Miktar Tayini .....	62
3.2.1.3. Miktar Tayini Validasyonu.....	63
3.2.1.3.1. Kesinlik .....	63
3.2.1.3.2. Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik .....	63
3.2.1.3.3. Seçicilik .....	64
3.2.1.4. Alfa Glukosil Hesperidinin Çözünürlük Çalışması.....	64
3.2.1.5. Alfa Glukosil Hesperidinin Antioksidan Aktivite Tayini.....	64
3.2.2. Formülasyon Çalışmaları.....	66
3.2.2.1. Formülasyonların Hazırlanması .....	66
3.2.2.1.1. $\alpha$ -GH İçermeyen Formülasyonların Hazırlanması.....	66
3.2.2.1.1.1. Jel Formülasyonların Hazırlanması.....	66
3.2.2.1.1.2. Emülsiyon Formülasyonların Hazırlanması.....	70
3.2.2.1.1.2.1. Y/S Tipi Emülsiyon Formülasyonların Hazırlanması.....	70
3.2.2.1.1.2.2. S/Y Tipi Emülsiyon Formülasyonların Hazırlanması.....	72
3.2.2.1.1.2.3. Çoklu Emülsiyon Formülasyonların Hazırlanması....	74
3.2.2.1.1.3. Emüljel Formülasyonların Hazırlanması.....	76
3.2.2.1.2. $\alpha$ -GH İçeren Formülasyonların Hazırlanması.....	76
3.2.2.1.2.1. Jel Formülasyonların Hazırlanması.....	77
3.2.2.1.2.2. Emülsiyon Formülasyonların Hazırlanması.....	77
3.2.2.1.2.2.1. Y/S Tipi Emülsiyon Formülasyonların Hazırlanması. ....	77
3.2.2.1.2.2.2. S/Y Tipi Emülsiyon Formülasyonların Hazırlanması. ....	79
3.2.2.1.2.2.3. Çoklu Emülsiyon Formülasyonların Hazırlanması ...	80
3.2.2.1.2.3. Emüljel Formülasyonların Hazırlanması.....	82
3.2.2.1.3. Seçilen Bir Penetrasyon Arttırıcı İle Hazırlanan Formülasyonlar.....	82
3.2.2.1.3.1. Jel Formülasyonları.....	83
3.2.2.1.3.2. Emülsiyon Formülasyonları.....	84
3.2.2.1.3.2.1. Y/S Tipi Emülsiyon Formülasyonu.....	84
3.2.2.1.3.2.2. S/Y Tipi Emülsiyon Formülasyonu.....	85
3.2.2.1.3.2.3. Çoklu Emülsiyon Formülasyonları.....	86
3.2.2.1.3.3. Emüljel Formülasyonları.....	88

3.2.2.2. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	88
3.2.2.2.1. Organoleptik Kontroller.....	89
3.2.2.2.2. Viskozite Ölçümleri.....	89
3.2.2.2.3. pH Ölçümleri.....	89
3.2.2.2.4. Mikroskopik İncelemeler.....	89
3.2.2.2.5. Santrifüj Testi .....	90
3.2.2.2.6. Stabilite Testleri .....	90
3.2.2.2.7. Franz Hücresi Geçiş Çalışmaları.....	90
3.2.2.2.8. Mikrobiyolojik Çalışmalar.....	91
3.2.2.2.8.1. Mikrobiyoloji Limit Testi.....	91
3.2.2.2.8.2. Koruyucu Etkinlik Testi.....	92
3.2.2.3. Seçilen Bir Formülasyonla Yapılan Yama Testi.....	92
3.2.2.4. Seçilen Bir Formülasyonla Yapılan Girişimsel Olmayan Etkinlik Testler.....	92
3.2.2.4.1. Gönüllülerin Seçimi.....	92
3.2.2.4.2. Test Ortamının Hazırlanması.....	93
3.2.2.4.3. pH Metre İle Yapılan Ölçümler.....	93
3.2.2.4.4 Korneometre ile Yapılan Ölçümler.....	94
3.2.2.4.5 Sebumetre ile Yapılan Ölçümler.....	95
3.2.2.4.6 Aramo TS Kullanılarak Yapılan Ölçümler.....	97
3.2.2.4.7 Meksametre Kullanılarak Yapılan Ölçümler.....	98
3.2.2.5 Gönüllüler Üzerinde Yürütülen Subjektif Çalışmalar (Anket Testi).....	98
4. BULGULAR.....	99
4.1. Alfa Glukosil Hesperidin Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular.....	99
4.1.1. Teşhisi.....	99
4.1.1.1. Ultraviyole (UV) Spektroskopisi .....	99
4.1.1.2. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi .....	100
4.1.2. Miktar Tayini .....	101



4.1.3. Miktar Tayini Yönetimi Validasyonu .....	101
4.1.3.1. Kesinlik .....	101
4.1.3.2. Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik .....	102
4.1.3.2. Seçicilik .....	102
4.1.4. Alfa Glukosil Hesperidinin Çözünürlük Çalışması .....	102
4.1.5. Alfa Glukosil Hesperidinin Antioksidan Aktivite Tayini .....	103
4.2. Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular .....	105
4.2.1. Organoleptik Kontrollere Ait Bulgular .....	105
4.2.2. Viskozite Ölçümlerine Ait Bulgular .....	112
4.2.3 pH Ölçümleri Ait Bulgular .....	116
4.2.4. Mikroskopik İncelemelere Ait Bulgular .....	117
4.2.5. Santrifüj Testleri .....	117
4.2.6. Stabilite Testleri Ait Bulgular .....	118
4.2.7. Franz Hücresi Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular .....	119
4.2.8. Mikrobiyolojik Çalışmalarına Ait Bulgular .....	124
4.2.8.1. Mikrobiyoloji Limit Testi Sonuçlarına Ait Bulgular .....	124
4.2.8.2 Koruyucu Etkinlik Testi Sonuçlarına Ait Bulgular .....	126
4.3. Seçilen Bir Formülasyonla Gönüllüler Üzerinde Yapılan Yama Test .....	126
4.4. Seçilen Bir Formülasyonla Yapılan Girişimsel Olmayan Etkinlik Testleri .....	126
4.4.1. pH Metre İle Yapılan Ölçümler .....	126
4.3.2. Korneometre ile Yapılan Ölçümler .....	134
4.3.3. Sebumetre ile Yapılan Ölçümler .....	141
4.3.4. Aramo TS Kullanılarak Yapılan Ölçümler .....	148
4.3.4.1. Derinin Elastikiyetinde Saptanan Değişikliklere Ait Bulgular .....	148

4.3.4.2. Derinin Gözenek Sayısında Saptanan Değişikliklere Ait Bulgular .....	155
4.3.4.2. Derinin Pürüzsüzlüğünde Saptanan Değişikliklere Ait Bulgular .....	162
4.3.5. Meksametre Kullanılarak Yapılan Ölçümler .....	169
4.4.Gönüllüler Üzerinde Yürütülen Subjektif Çalışmalar .....	174
5. TARTIŞMA.....	176
KAYNAKLAR.....	180
HAM VERİLER.....	187
FORMLAR.....	191
ETİK KURUL KARARI.....	192
PATENT HAKKI İZİNİ.....	195
TELİF HAKKI İZİNİ.....	196
ÖZGEÇMİŞ.....	197

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: İntrensek ve ekstrinsek yaşlanma arasındaki farklar.....	24
Tablo 2-2: Hesperidin ve alfa glukosil hesperidin karşılaştırma tablosu.....	42
Tablo 3-1: Standart Antioksidanların Antioksidan Aktiviteleri (TE/100 g).....	66
Tablo 3-2: Carbapol 940 içeren ve $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar.....	68
Tablo 3-3: HEC içeren ve $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar.....	68
Tablo 3-4: CMC içeren ve $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar.....	69
Tablo 3-5: HPMC içeren ve $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar.....	69
Tablo 3-6: Ksantan zankı içeren ve $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar.....	69
Tablo 3-7: Pektin içeren ve $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar.....	70
Tablo 3-8: $\alpha$ -GH içermeyen su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonları.....	71
Tablo 3-9: $\alpha$ -GH içermeyen yağ içinde su tipi emülsiyon formülasyonları.....	73
Tablo 3-10: $\alpha$ -GH içermeyen çoklu emülsiyon formülasyonları.....	75
Tablo 3-11: $\alpha$ -GH içermeyen emüljel formülasyonları.....	76
Tablo 3-12: $\alpha$ -GH içeren Carbapol jel ve HEC jel Formülasyonları.....	77
Tablo 3-13: $\alpha$ -GH içeren su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonları.....	78
Tablo 3-14: $\alpha$ -GH içeren su içinde yağ tipi emülsiyon.....	79
Tablo 3-15: İç fazda $\alpha$ -GH içeren çoklu emülsiyon formülasyonu.....	80
Tablo 3-16: Dış fazda $\alpha$ -GH içeren çoklu emülsiyon formülasyonu.....	81
Tablo 3-17: $\alpha$ -GH içeren emüljel formülasyonu.....	82
Tablo 3-18: Oleik asitli Carbopol jel ve HEC jel formülasyonları.....	83
Tablo 3-19: Oleik asitli su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonu.....	84
Tablo 3-20: Oleik asitli yağ içinde su tipi emülsiyon formülasyonu.....	85
Tablo 3-21: İç fazında $\alpha$ -GH içeren oleik asitli çoklu emülsiyon formülasyonu.....	86
Tablo 3-22: Dış fazında $\alpha$ -GH içeren oleik asitli çoklu emülsiyon formülasyonu.....	87

Tablo 3-23: Oleik asitli emüljel formülasyonu.....	88
Tablo 3-24: Cinsiyete göre pH değerleri .....	94
Tablo 3-25: Bazı vücut bölgelerinin korneometre ile belirlenen nem içerikleri.....	94
Tablo 3-26: Deri yüzey yağı ölçülen bölgeler ve ölçüm değerleri (mg/cm <sup>2</sup> ).....	96
Tablo 4-1: $\alpha$ -GH'nin standart eğrisine ait bulgular.....	100
Tablo 4-2: $\alpha$ -GH'nin miktar tayini yönteminin gün içi kesinliğine ait bulgular.....	101
Tablo 4-3: $\alpha$ -GH'nin Miktar Tayini Yönteminin Gün Arası Kesinliğine Ait Bulgular.....	102
Tablo 4-4: $\alpha$ -GH'nin Miktar Tayini Yönteminin Doğruluğuna Ait Bulgular.....	102
Tablo 4-5: $\alpha$ -GH Çözünürlük Tayini Sonucunda Elde Edilen Absorbans Değerleri....	103
Tablo 4-6: $\alpha$ -GH maddesinin DPPH metotuna göre antioksidan aktivite tayininde elde edilen bulgular.....	104
Tablo 4-7: +4 $\pm$ 2°C'deki jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	106
Tablo 4-8: +25 $\pm$ 2°C'deki jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	106
Tablo 4-9: +40 $\pm$ 2°C'deki jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	107
Tablo 4-10: +4 $\pm$ 2°C'deki emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikler.....	107
Tablo 4-11: +25 $\pm$ 2°C'deki emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	108
Tablo 4-12: +40 $\pm$ 2°C'deki emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	108
Tablo 4-13: +4 $\pm$ 2°C'deki çoklu emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	109
Tablo 4-14: +25 $\pm$ 2°C'deki çoklu emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	109
Tablo 4-15: +40 $\pm$ 2°C'deki çoklu emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	110
Tablo 4-16: +4 $\pm$ 2°C'deki emüljel formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	110
Tablo 4-17: +25 $\pm$ 2°C'deki emüljel formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	111

Tablo 4-18: +40±2°C'deki emüljel formülasyonlarının organoleptik özellikleri.....	111
Tablo 4-19: +25±2°C'de muhafaza edilen formülasyonların viskozite ölçüm sonuçları.....	113
Tablo 4-20: +40±2°C ve %70 nem ortamında muhafaza edilen formülasyonlar viskozite ölçüm sonuçları.....	114
Tablo 4-21: +4±2°C'de muhafaza edilen formülasyonlar için viskozite ölçüm sonuçları.....	115
Tablo 4-22: pH ölçüm sonuçları.....	116
Tablo 4-23: Çoklu emülsiyonlarda santrifüj testi sonuçları.....	117
Tablo 4-24: Stabilite test sonuçları.....	118
Tablo 4-25: C3, HC3, OC3 ve OHC3 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması.....	120
Tablo 4-26: YS2-1, YS2-2, SY1, OYS2 ve OSY1 Formülasyonları İçin Selüloz Asetat Membrandan Geçiş Çalışması.....	121
Tablo 4-27:EJ4 ve OEJ4 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması.....	122
Tablo 4-28: ME5-1 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması.....	123
Tablo 4-29: Mikrobiyoloji limit testine ait bulgular.....	124
Tablo 4-30: Koruyucu etkinlik testine ait bulgular.....	126
Tablo 4-31: Plasebo kren uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen pH metre ölçüm sonuçları.....	127
Tablo 4-32: YS2-2krem uygulanan sağ kol bölgesinden elde edilen pH metre ölçüm sonuçları.....	128
Tablo 4-33: Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinden elde edilen pH metre ölçüm sonuçları.....	131
Tablo 4-34: YS2-2krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen pH metre ölçüm sonuçları.....	131

Tablo 4-35: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen korneometre ölçüm sonuçları.....	134
Tablo 4-36: YS2-2Krem uygulanan sağ kol bölgesinden elde edilen korneometre ölçüm sonuçları.....	135
Tablo 4-37: Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinden elde edilen korneometre ölçüm sonuçları.....	138
Tablo 4-38: YS2-2Krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen korneometre ölçüm sonuçları.....	138
Tablo 4-39: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen sebumetre ölçüm sonuçları.....	141
Tablo 4-40: YS2-2krem uygulanan sağ kol bölgesinden elde edilen sebumetre ölçüm sonuçları.....	142
Tablo 4-41: Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinden elde edilen sebumetre ölçüm sonuçları.....	145
Tablo 4-42: YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen sebumetre ölçüm sonuçları.....	145
Tablo 4-43: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen elastikiyet ölçüm sonuçları.....	148
Tablo 4-44: YS2-2krem uygulanan sağ kol bölgesinden elde edilen elastikiyet ölçüm sonuçları.....	149
Tablo 4-45: Plasebo krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen elastikiyet ölçüm sonuçları.....	152
Tablo 4-46: YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen elastikiyet ölçüm sonuçları.....	152
Tablo 4-47: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen gözenek sayısı ölçüm sonuçları.....	155
Tablo 4-48: YS2-2krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen gözenek sayısı ölçüm sonuçları.....	156
Tablo 4-49: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesi pürüzsüzlük değeri .....	159

Tablo 4-50: YS2-2krem uygulanan sol kol bölgesi pürüzsüzlük değerleri.....	159
Tablo 4-51: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesi pürüzsüzlük değeri.....	162
Tablo 4-52: YS2-2 krem uygulanan sol kol bölgesi pürüzsüzlük değerleri.....	163
Tablo 4-53: Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesi pürüzsüzlük değeri.....	166
Tablo 4-54: YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesi pürüzsüzlük değeri.....	166
Tablo 4-55: Plasebo krem uygulanan sol göz bölgesi eritem miktarı .....	169
Tablo 4-56: YS2-2 krem uygulanan sağ göz bölgesi eritem miktarı.....	169
Tablo 4-57: Plasebo krem uygulanan sol göz bölgesi melanin miktarı .....	169
Tablo 4-58: YS2-2 krem uygulanan sağ göz bölgesi melanin miktarı .....	170

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Derinin katmanlarının gösterimi.....	3
Şekil 2-2: Epidermis'inyapısı.....	4
Şekil 2-3: Dermisin Yapısı.....	7
Şekil 2-4: İnsan cildindeki elastic fiberlerin mikroskoptaki görüntüsü.....	8
Şekil 2-5: Kollajenin yapısı.....	9
Şekil 2-6: Kollajen sentezi aşamaları.....	10
Şeki 2-7: Hipodermisin mikroskop görüntüsü.....	13
Şekil 2-8: Normal ve kuru ciltte deskuamasyon.....	14
Şekil 2-9: Doğal nemlenme faktörünün cildi koruması.....	15
Şekil 2-10: D vitamininin güneş ışını etkisiyle deriden sentezi.....	17
Şekil 2-11: Genç ve yaşlı cilt.....	20
Şekil 2-12: İntrensek yaşlanmanın gösterimi.....	21
Şekil 2-13: Ekstrenk Yaşlanma.....	23
Şekil 2-14: Serbest radikaller ve oksidatif stres.....	30
Şekil 2-15: Antioksidanlar İş Başında.....	31
Şekil 2-16: Antioksidan savunma ağının şematik gösterimi.....	32
Şekil 2-17: Tokoferollerin yapıları.....	34
Şekil 2-18: C Vitaminin Kimyasal Yapısı.....	36
Şekil 2-19: Flavonoidlerin Yapısı.....	38
Şekil 2-20: Flavonoid Türleri.....	39
Şekil 2-21: Quercetinin kimyasal yapısı.....	40
Şekil 2-22 Hesperidinin kimyasal yapısı .....	41
Şekil 2-23: Alfa Glukosyl Hesperidin'in Kimyasal Yapısı.....	42
Şekil 2-24: $\alpha$ -GH ve hesperidinin suda %0,5 oranında çözündürülmesi ile elde edilen çözelti görünümü.....	42



Şekil 2-25: $\alpha$ -GH'nin cilt sıcaklığını arttırması.....	43
Şekil 2-26: $\alpha$ -GH içeren kremin göz altı morluklarına karşı etkisinin grafiksel gösterimi.....	44
Şekil 2-27: Etken maddelerin deriden geçiş mekanizmaları.....	45
Şekil 2-28: Penetrasyon arttırıcıların hücrelerarası lipid alanında hareketleri.....	47
Şekil 2-29: HLB değerleri .....	53
Şekil 2-30: HLB değerlerinin şematik gösterimi.....	54
Şekil 2-31: Su içinde yağ tipi emülsiyon.....	55
Şekil 2-32: Yağ içinde su tipi emülsiyon.....	55
Şekil 2-33: İki adımda çoklu emülsiyon hazırlama prosesi.....	56
Şekil 3-1 : Franz difüzyon hücresi.....	91
Şekil 3-2: IQ Chamber.....	92
Şekil 3-3: Sebumetre kaseti.....	96
Şekil 3-4: Aroma TS cihazı.....	97
Şekil 3-5: Meksametre cihazı.....	98
Şekil 4-1: $\alpha$ -GH'nin UV spektrofotometresi.....	99
Şekil 4-2: $\alpha$ -GH'nin max. dalga boyu.....	99
Şekil 4-3: $\alpha$ -GH'nin FT-IR spektrumu.....	100
Şekil 4-4: $\alpha$ -GH'ne ait standart eğri grafiği.....	101
Şekil 4-5: $\alpha$ -GH Maddesinin Standart Antioksidanlarla Antioksidan Aktivitesinin Karşılaştırılması.....	105
Şekil 4-6: ME5-1 Formülasyonunun hazırlandıktan hemen sonraki mikroskop görüntüsü.....	117
Şekil 4-7: C3, HC3, OC3 ve OHC3 Formülasyonları İçin Selüloz Asetat Membrandan Geçiş Çalışması.....	120
Şekil 4-8: YS2-1, YS2-2, SY1, OYS2 ve OSY1 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması.....	121

Şekil 4-9: EJ4 ve OEJ4 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması.....	122
Şekil 4-10: ME5-1 formülasyonu için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması.....	123
Şekil 4-11: Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi pH ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	129
Şekil 4-12: YS2-2 krem uygulanan sağ ön kol bölgesi pH ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	129
Şekil 4-13: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 içeren krem uygulanan bölgenin pH verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	130
Şekil 4-14: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi pH ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	132
Şekil 4-15: YS2-2 krem uygulanmış sol kol bölgesi pH ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	132
Şekil 4-16: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin pH verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	133
Şekil 4-17: Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi korneometre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	136
Şekil 4-18: YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi korneometre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	136
Şekil 4-19: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin nem verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	137
Şekil 4-20: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi korneometre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	139
Şekil 4-21: YS2-2 krem uygulanmış sağ yüz bölgesi korneometre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	139
Şekil 4-22: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin nem verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	140
Şekil 4-23: Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi sebumetre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	143

Şekil 4-24: YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi sebumetre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	143
Şekil 4-25: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin sebum verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	144
Şekil 4-26: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi sebumetre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	146
Şekil 4-27: YS2-2 krem uygulanmış sağ yüz bölgesi sebumetre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	146
Şekil 4-28: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin sebum verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	147
Şekil 4-29: Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi elastikiyet ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	150
Şekil 4-30: YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi elastikiyet ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	150
Şekil 4-31: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin elastikiyet verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	151
Şekil 4-32: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi elastikiyet ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	153
Şekil 4-33: YS2-2 krem uygulanmış sağ yüz bölgesi elastikiyet ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	153
Şekil 4-34: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 içeren krem uygulanan bölgenin elastikiyet verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	154
Şekil 4-35: Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi gözenek sayısı ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	157
Şekil 4-36: YS2-2krem uygulanmış sağkol bölgesi gözenek sayısı ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	157
Şekil 4-37: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2krem uygulanan bölgenin gözenek sayısı ölçüm verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	158

Şekil 4-38: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi gözenek sayısı ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	160
Şekil 4-39: YS2-2 krem uygulanmış sağkol bölgesi gözenek sayısı ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	160
Şekil 4-40: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin gözenek sayısı ölçüm verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	161
Şekil 4-41: Plasebo krem uygulanmış sağ kol bölgesi pürüzsüzlük ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	164
Şekil 4-42: YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi pürüzsüzlük ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	164
Şekil 4-43: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin pürüzsüzlüğü verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	165
Şekil 4-44: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi pürüzsüzlük ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	167
Şekil 4-45: YS2-2 krem uygulanmış sağ yüz bölgesi pürüzsüzlük ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	167
Şekil 4-46: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin pürüzsüzlüğü verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	168
Şekil 4-47: YS2-2 krem uygulanmış sağ göz bölgesi eritem ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	170
Şekil 4-48: YS2-2 krem uygulanmış sağ göz bölgesi melanin ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	171
Şekil 4-49: Plasebo krem uygulanmış sol göz bölgesi eritem ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	171
Şekil 4-50: Plasebo krem uygulanmış sol göz bölgesi melanin ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi.....	172
Şekil 4-51: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin eritem verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	173

Şekil 4-52: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin melanin verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....173

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

- GP: Glikoprotein  
GAG: Glikozaminoglikanlar  
DNK: Doğal nemlendirici karışım  
NMF: Natural Moisturizing Factor  
PCA: Prolidon karboksilik asit  
DEB: Dermo-epidermal bileşke  
UV: Ultraviyole  
ROT: Reaktif oksijen türleri  
 $O_2^-$  : (Süperoksit) radikali  
 $H_2O_2$  : Hidrojen peroksit  
 $HO^{\cdot}$  Hidroksil radikali  
HOCl: Hipokloröz asit  
 $R^{\cdot}$  Alkil radikali  
 $ROO^{\cdot}$  : Peroksil radikali  
 $RCOO^{\cdot}$  : Organik peroksit radikali  
 $HO_2^{\cdot}$  : Perhidroksil radikali  
 $RO^{\cdot}$  : Alkoksil radikali  
ROOH: Hidroperoksit  
LH: Yağ asidi substratı  
 $L^{\cdot}$  : Lipid radikali  
 $LOO^{\cdot}$  : Peroksi radikali  
L'H: Bir yağ asidi molekülü  
Fe: Demir  
SOD: Süperoksit Dismutaz  
GSHPx: Glutatifon Peroksidaz  
CAT: Katalaz  
Zn: Çinko  
Se: Selenyum  
GSH: Glutatifonun indirgenmiş formu  
GSSG: Glutatifonun oksitlenmiş formu  
CoQ10: Koenzim Q10

- $\alpha$ -GH: Alfa Glukosil Hesperidin  
Na~CMC: Sodyum karboksimetilselüöz  
MC: Metil selüöz  
HPC: Hidroksipropilselüöz  
HPMC: Hidroksipropilmetilselüöz  
PVA: Polivinil alkol  
HLB: Hydrophilic Lipophilic Balance  
GI: Gastrointestinal  
y/s: yağ/su  
s/y: su/yağ  
s/y/s : Su/yağ/su  
y/s/y : yağ/su/yağ  
S: Standart sapma  
RSD: Relatif standart sapma  
HAT : Hidrojen atomu transfer reaksiyonlarına dayanan aktivite testleri  
ORAC: Oksijen radikali absorban kapasitesi  
TRAP: Total radikal tutuklama antioksidan parametresi  
SET: Tek elektron transferine dayanan aktivite testleri  
FRAP: Demir iyonu indirgeyici antioksidan parametresi  
DPPH: Difenil-1-pikrilhidrazil  
IC<sub>50</sub>: %50 İnhibisyona neden olan antioksidan konsantrasyonu  
TEAC: Trolox equvalen antioksidan kapasitesi  
TE: Trolox equvalen  
CMC: Karboksimetil selüöz  
HEC: Hidroksietil Selüöz  
PG: Propilen glikol  
SLS: Sodyum lauril sülfat

## ÖZET

Utku Türk, E.G. (2013). Alfa Glukosil Hesperidinin Topikal Formülasyonlarının Hazırlanması ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD, Kozmetoloji BD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul

Hesperidin turuncgillerin kabuklarından elde edilen, pek çok faydalı özelliğe sahip bir bioflavonoiddir. Sudaki çözünürlüğü çok azdır. Alfa glukosil hesperidin, hesperidinin suda çözünen formudur ve hesperidinin sahip olduğu tüm faydalara sahiptir.

Çalışmada alfa glukosil hesperidin kullanılarak jel, emülsiyon ve emüljel formülasyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan tüm formülasyonlar kararlılık testlerine, mikrobiyolojik testlere ve Franz difüzyon hücresinden in vitro geçiş çalışmalarına tabi tutulmuştur.

Hazırlanan formülasyonların içinden YS2-2 kodlu formülasyon seçilmiş ve yaşları 40-60 arasında değişen sağlıklı kadın gönüllüler üzerinde yama testine ve plaseboya karşı girişimsel olmayan etkinlik testlerine tabi tutulmuştur. Gönüllülerin hepsinde ön kol bölgesinde, gönüllülerin 5 tanesinde yüz bölgesinde ve gönüllülerin 5 tanesinde göz bölgesinde ürün uygulanmıştır. Ürün kullanmaya başlamadan önce, ürün kullanımını takiben 3. haftada ve 6. haftada girişimsel olmayan aletlerle deri nemi, sebumu, cilt pH'ı, pürüzlülük, gözenek sayısı, cilt elastikiyeti ve cilt rengi gibi çeşitli parametreler ölçülmüştür. Sonuçlar istatistiksel olarak (Tek Yönlü Anova Testi) ve anket testi yapılarak değerlendirilmiştir. Sonuçta, YS2-2 formülasyonu ve plasebo formülasyonun cildin pH değerini değiştirmedeği, cilt nemini ve yumuşaklık hissini arttırdığı tespit edilmiştir. YS2-2 formülasyonunun plasebo formülasyona göre cildin elastikiyetini, sebum miktarını ve cildin pürüzsüzlüğünü arttırdığı, ciltteki gözenek sayısını azalttığı tespit edilmiştir. Böylelikle, ürünün 3 ve 6 haftalık kullanımının cildi yaşlanma belirtilerine karşı koruması açısından, plasebo ürün uygulanan bölgeye kıyasla anlamlı ölçüde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışma İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kozmetik, Hesperidin, Alfa Glukosil Hesperidin, Yaşlanma karşıtı etki, Etkinlik testleri

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 28315



## ABSTRACT

Utku Türk, E.G. (2013). Preparing Alfa Glukosil Hesperidin Topical Formulations and Evaluating the Effectiveness. Istanbul University Institute of Health Science, Pharmaceutical Technology ABD, Cosmetology BD. Postgraduate Thesis. Istanbul

Hesperidin is a bioflavonoid found in the peels of citrus fruits but its water solubility is insufficient. Alfa glukosil hesperidin is the derivative of hesperidin which dissolves in water and it has all the benefits that hesperidin owns.

In this study gel, emulsion and emulgel formulations were prepared by using alfa glukosil hesperidin. All formulations were experimentalised to the stability tests, microbiological tests and the Franz diffusion cell in vitro penetration tests.

From these formulations, YS2-2 formulation was chosen and the patch tests and placebo controlled non-invasive effectiveness tests were applied on healthy volunteer women aged between 40-60. The product was applied to the forearm area of all the volunteers, face area of five volunteers and eye area of five volunteers. The various parameters such as skin moisture, skin sebum, skin pH, roughness, number of pores, skin resilient and skin color have been measured before the usage of the products, in the third week and sixth week of the usage period by using non-invasive effectiveness tests. The results were evaluated statistically and also a questionnaire. Consequently, both YS2-2 formulation and plasebo formulation increased the skin moisture and pH value stayed stable. By comparison with plasebo formulation, YS2-2 formulation increased the skin resilient, sebum rate and decreased the number of pores. Thus the product has been found much more effective than the plasebo regarding the protection of the skin against the signs of aging after the third and sixth week of usage.

This study was done at Istanbul University, Pharmacy Faculty.

Key Words : Cosmetic, Hesperidin, Alfa Glukosil Hesperidin, Anti-Aging Effect, Effectiveness Testing

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 28315

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan derisi vücudun en büyük organıdır. Yetişkin bir kişide deri yaklaşık olarak 1,7 m<sup>2</sup> yüzey alanına sahiptir ve vücut kütlelerinin % 5,5'ini oluşturmaktadır (1). Deri epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere temelde üç ana katmandan oluşmaktadır. Her katmanın kendine has özellikleri ve görevleri bulunmaktadır. Deri yaşamsal fonksiyonlarımızı düzenleme özelliği dışında kozmetik açıdan da en önemli organımızdır.

Kişilere en fazla rahatsızlık veren cilt görünümü, doğal olarak gelişen kronolojik yaşlanma ve dış çevresel faktörlerle gelişen fotoyaşlanma sonucu oluşan yaşlı deri görüntüsü (2,3) ve cilde rengini veren melanin pigmentinin yapımından sorumlu melanositlerin yapı ve fonksiyonlarındaki artış ya da deriye renk veren diğer maddelerin birikimi sonucu ortaya çıkan hiperpigmentasyondur (4).

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip antioksidan denilen maddeler yaşlanma karşıtı ajanlar olarak sıkça kullanılmaktadırlar. Pek çok antioksidan madde bulunmaktadır. Flavonoidler bitkisel besinlerde bulunan polifenolik antioksidan bileşenleridir (5).

Hesperidin turunçgiller ve turunçgillerden başka Baklagiller, Huşgiller, Ballıbabagiller gibi başka pek çok bitkide de bulunan, Vitamin P olarak bilinen bir bioflavanoiddir (6). Hesperidin antihiperkolesterolemik aktivite, antianaljezik aktivite, anti inflamatuvar aktivite, anti karsinojenik aktivite (7), antioksidan aktivite, antimikrobiyal aktivite, hipolipidamik aktivite, kılcal damar kırılabilirliğini düzeltilmesi, kılcal damar geçirgenliğinin azaltılması pek çok değişik biyolojik fonksiyona sahip olduğu kanıtlanmıştır. Sudaki çözünürlüğünün az oluşu kozmetik formülasyonlarında kullanılmasını sınırlandırmıştır. Bu sebeple Alfa Glukosil Hesperidin ( $\alpha$ -GH) Japon Hayashibara Firması tarafından 1988 yılında geliştirilmiştir.  $\alpha$ -GH'in sudaki çözünürlüğü, hesperidinden 10,000 kez daha fazladır (8). Hayashibara tarafından  $\alpha$ -GH maddesi kullanılarak yapılan çalışmalarla  $\alpha$ -GH'nin kan dolaşımını hızlandırdığı, vücut sıcaklığını düzenlediği ve bir cilt hiperpigmentasyonu olan göz altı morluklarının giderilmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada  $\alpha$ -GH maddesi kullanılarak jel, emülsiyon ve emüljel formülasyonları hazırlanması, hazırlanan formülasyonların kararlılık testlerine, in vitro geçiş çalışmalarına, mikrobiyoloji çalışmalarına tabi tutulması, yapılan testler sonucunda uygun bulunan formülasyonun yaşları 40-60 arasında değişen sağlıklı 20 kadın gönüllü üzerinde yama testine ve 6 hafta boyunca 20 kadın gönüllü üzerinde plasebo kontrollü girişimsel olmayan etkinlik testleri ile denenmesi; gönüllülerde, ürün kullanılmaya başlanmadan, ürün kullanımından 3 hafta sonra ve ürün kullanımından 6 hafta sonra, korneometre, sebumetre, pH-metre, AramoTS ve meksametre cihazlarıyla, nem artışı, sebum miktarı, pH, elastikiyet, gözenek sayısı, pürüzsüzlük ve cilt rengindeki değişiklik gibi parametrelerin ölçümlerinin alınması amaçlanmıştır. Ayrıca formülasyon subjektif açıdan da anket testi ile değerlendirilecek ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak hesaplanacaktır.

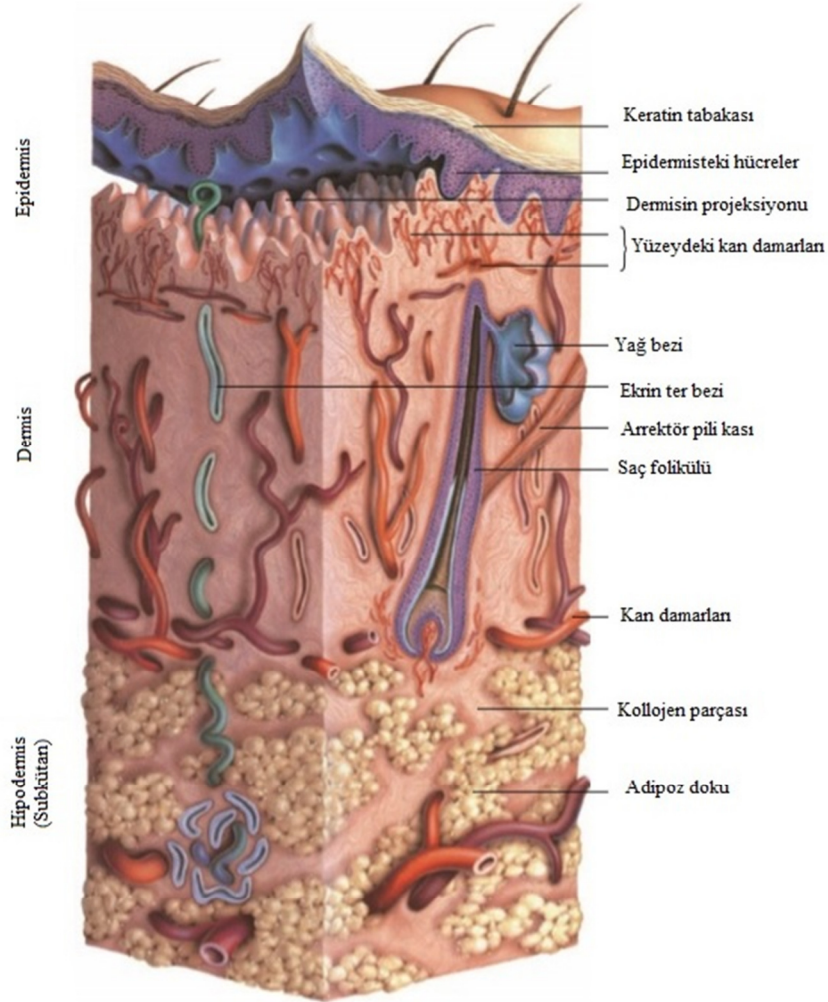
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Deri

İnsan derisi vücudun en büyük organıdır. Yetişkin bir kişide deri yaklaşık olarak 1,7 m<sup>2</sup> yüzey alanına sahiptir ve vücut kütlelerinin % 5,5'ini oluşturmaktadır (1).

#### 2.1.1. Derinin Yapısı

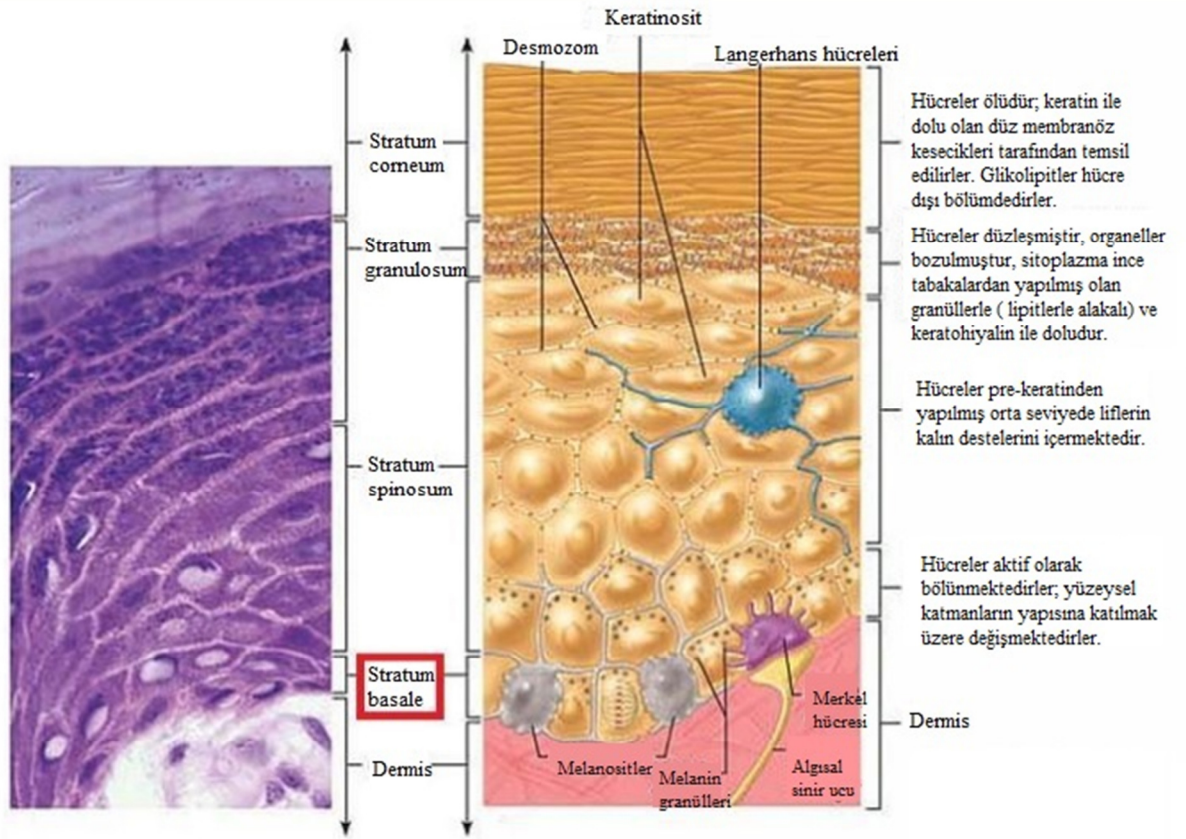
Deri epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere temelde üç ana katmandan oluşmaktadır. Bu katmanlar Şekil 2-1'de gösterilmiştir. Her katmanın kendine has özellikleri ve görevleri bulunmaktadır.



Şekil 2-1: Derinin katmanlarının gösterimi (9)

### 2.1.1.1. Epidermis

Derinin en dış tabakasıdır. Kalınlığı bölgeden bölgeye 0,1 mm'den 1,5 mm'ye kadar değişebilmektedir. Epidermis, göz kapağında ortalama 0,1 mm, avuç içi ve ayak tabanında ise 1,5 mm kalınlıktadır. Çoğunluğunu keratinositlerin oluşturduğu çok katlı epitelden oluşmuştur. Epiderminin katları yukarıdan aşağıya Stratum corneum, Stratum lucidum, Stratum granulosum, Stratum spinosum, Stratum basale şeklindedir. Şekil 2-2'de Epidermis'in yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2-2: Epidermis'in yapısı (10)

Epidermis kozmetik açıdan oldukça önemlidir. Çünkü epidermis cilde yapı ve nem verir, cildin rengini etkiler. Eğer epidermis kuru ve kaba ise cilt yaşlı gözükmektedir (11).

#### 1) Stratum Corneum

Derinin en üst tabakasıdır. Boynuzsu tabaka olarak da adlandırılmaktadır. Canlı değildir. Tümüyle keratinleşmiş, nukleuslarını kaybederek lameller halini almış keratinositlerden oluşur (12). Lipid bariyerini oluşturan seramidleri içerir. Hücre zarı

olarak bilinen protein materyalleri ile çevrilidir. Bu özellik stratum korneuma, yabancı cisimlerin vücuda girmesini ve vücuttan sıvı kaybını engelleyen bariyer özelliği kazandırır (11).

Stratum korneum tabakası derinin canlı tabakalarına göre çok daha az oranda su taşır (yaklaşık olarak % 10 - 30). Stratum korneumdaki su molekülleri hücreler arasındaki lipit karışımının hidrofilik kısımlarına ve hücreleri dolduran keratine bağlı olarak bulunur. Boynuzsu tabakanın su oranı % 10'un altına düştüğünde derinin esnek, yumuşak, parlak ve sağlıklı görüntüsünde bozulmalar başlar, ince kırışıklıklar belirgin duruma gelir. Kozmetik açıdan deri kuruluğunun en rahatsız eden belirtisi de budur (13).

## **2) Stratum Lucidum**

Sadece el içi ve ayak tabanında bulunur.

## **3) Stratum Granulosum**

Büyük ve düzensiz hücrelerden oluşur. Keratin üretimine yardımcı olan keratohiyalin granülleri içerir.

## **4) Stratum Spinosum**

6-7 sıra çok köşeli, desmozom ismi verilen hücreler arası yapışmayı ve bağlantıyı sağlayan plaklar aracılığıyla birbirine bağlı keratinositlerden oluşur. Bu tabakada antijen sunumunda görevli Langerhans hücreleri de bulunur.

## **5) Stratum Basale**

Mitotik faaliyet gösteren vertikal dizimli tek sıralı hücrelerdir. Bu hücreler arasında nöral krest kökenli melanositler bulunur. Langerhans ve merkel hücreleri bu tabakada bulunur. Bazal tabakanın da altında, epidermis ve dermisi ayıran bazal membran ismi verilen fibröz bir membran vardır. Tüm deri bölgelerinde aynı kalınlıktadır.

## **6) Epidermis Hücreleri**

*Keratinositler:* Epidermisdeki hücrelerin % 80 - 95'ini oluşturan ektodermal kaynaklı hücrelerdir. Aynı zamanda saç ve tırnakların yapısal proteini de olan keratin üretiminden sorumludur (12). Keratinositler korneositler olarak da bilinmektedirler ve epidermisin çoğunluğunu oluştururlar. Keratin iplikçikleri keratinositlerin temel

bileşenidir ve yapısal desteği sağlarlar. İki tip keratin iplikçikleri bulunmaktadır: asidik (tip I, K 10 - 20) ve bazik (tip II, K 1 - 10). Keratin iplikçikleri epidermisin bazal tabakasında bulunan kök hücreler tarafından üretilirler. Bazal hücreler bölünerek çoğalırlar ve yavaşça epidermisin üst katmanlarına doğru göç ederler. Buna keratinizasyon denir (11).

*Melanositler:* Melanositler, melanozom denilen melanin yüklü organelleri yapan ve salgılayan dendritik hücrelerdir. Epidermisteki melanosit sayısı yaşa ve ırka bakmaksızın herkeste aynıdır. Deri rengini melanozomların sayısı ve çapı belirler. Koyu renkli kişilerde ve uzun süreli güneşe maruz kalanlarda melanositler daha büyük çapta melanozom üretir.

*Langerhans Hücreleri:* Kemik iliğinden köken alır. Spinal tabakadaki hücrelerin % 3-5'ini oluştururlar. Dendritik hücrelerdir. Deri yüzeyindeki bakterilerin sindirimi ve yıkımından sorumludurlar.

*Merkel Hücreleri:* Deride dokunma ve hissetme işlevine sahip hücrelerdir. Dokunmaya yüksek derecede duyarlı bölgelerde yerleşme eğiliminde olup özellikle uçlardaki kılsız deride ve ayrıca kıl folikülleriyle ilişkili olmak üzere, epidermisin bazal tabakasında bulunurlar (12).

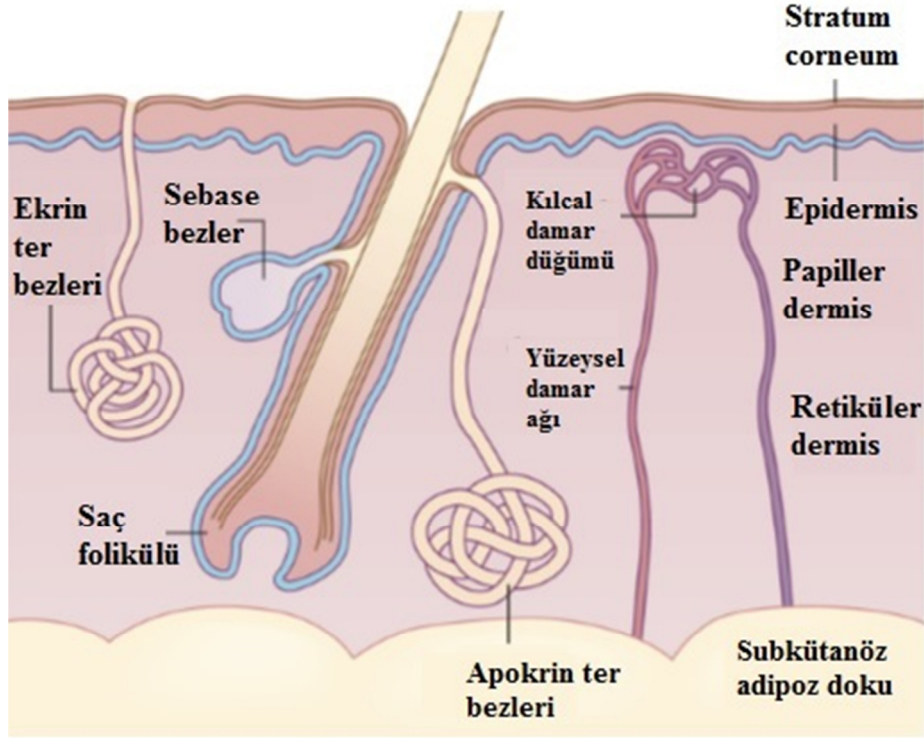
### **2.1.1.2. Dermis**

Dermis tabakası epidermis ve subkütanöz yağ tabakası arasındadır. Cildin kalınlığından sorumludur ve cildin kozmetik görünüşünde çok önemli bir rol oynamaktadır. Dermisin kalınlığı vücudun değişik bölgelerine göre değişmektedir. Boyutu 3 ile 7 yaşları arasında ve ergenlik döneminde iki katına çıkmaktadır. Yaş ilerledikçe, bu temel tabakanın kalınlığında ve neminde azalma meydana gelmektedir. Dermiste sinirler, kan damarları, ter bezleri bulunmaktadır. Dermis temel olarak kollajen ve elastinden oluşmaktadır. Epidermis içine papillalar şeklinde uzanan komşu üst kısmına papiller dermis, subkutan dokuya komşu alt kısmına ise retiküler dermis denir.

Fibroblastlar dermisin temel hücre tipidir. Kollajen, elastin ve diğer proteinleri, kollajenaz, stromelisin gibi enzimleri üretmektedirler. Bu yapısal bileşenler tek tek ele alınmalıdır çünkü her biri cildin fonksiyonlarını etkileyen çok önemli karakteristik

özellikler sergilemektedirler. Mast hücreleri, polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve makrofajlar gibi immun hücreler dermiste bulunmaktadır (11,12).

Dermisin yapısı Şekil 2-3'de gösterilmiştir.



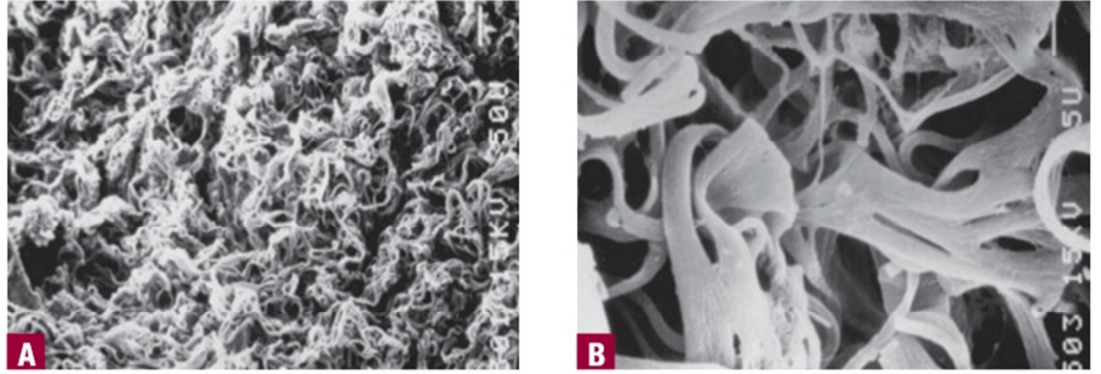
Şekil 2-3: Dermisin Yapısı (14)

### 1) Elastin

Elastin ekstraselüler matrikste bulunan yapısal proteindir. Cilt, tendonlar, alterler, bağ doku ve kıkırdak gibi elastik dokuların fonksiyonunda, elastikliğinde ve dayanıklılığında gerekli olan mekanik özellikleri elastik fiberleri ile elastin proteinleri sağlamaktadır. Elastin, spesifik biyokimyasal mekanizma yolu sayesinde hücreler ile etkileşim içindedir.

Elastin proteini tropoelastin proteininin çapraz bağlanması ile oluşmaktadır. Tropoelastin monomeri yumuşak kas hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar ve kondroblastlar gibi elastojenik hücreleri tarafından perinatal gelişim sırasında elastin geninin ekspresyonundan üretilir (15). Şekil 2-4'de insan cildindeki elastik fiberlerin mikroskoptaki görüntüsü verilmiştir.





**Şekil 2-4: İnsan cildindeki elastik fiberlerin mikroskoptaki görüntüsü (11)**

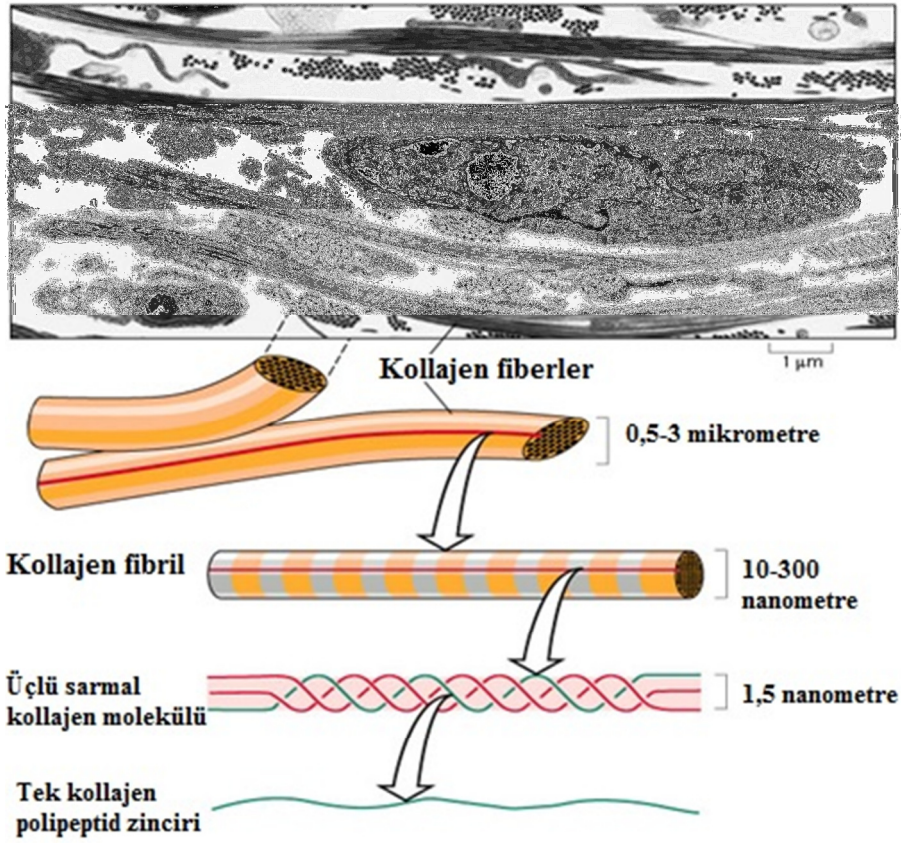
Elastogenesis fetal hayat ile başlar ve doğum ve yeni doğan periyodunun başında maksimum seviyeye ulaşır. Ardından önemli ölçüde azalır ve yetişkin hayatında neredeyse hiç olmaz (11).

## 2) Kollajen

Kollajen en güçlü doğal proteinlerden bir tanesidir. Bağ dokunun temel bileşenidir. Cildin sağlamlığını ve dayanıklılığını sağlar. Pek çok yaşlanma karşıtı araştırmada kollajenin etkisi incelenmiştir. Glikolik ve askorbik asitler gibi kollajenin sentezini arttıran maddeler yaşlanma karşıtı ürünlerde topikal ajan olarak kullanılmaktadır. CO<sub>2</sub> lazer ve dermabrazyon gibi cilt yenileme teknikleri kollajen yapısını değiştirerek cildin yapısını düzeltirler. Kollajenin çeşitli formları zarar görmüş kollajenin yerini alması ve yaşlılık belirtilerini geri çevirmesi için dermise enjekte edilir. Topikal retinoidlerin güneşe maruziyetin sebep olduğu kollajen hasarını azalttığı belirtilmiştir.

Kollajen lifleri papiler dermiste vertikal doğrultuda ve gevşek demetler halinde, retiküler dermiste ise horizontal şekilde uzanır.

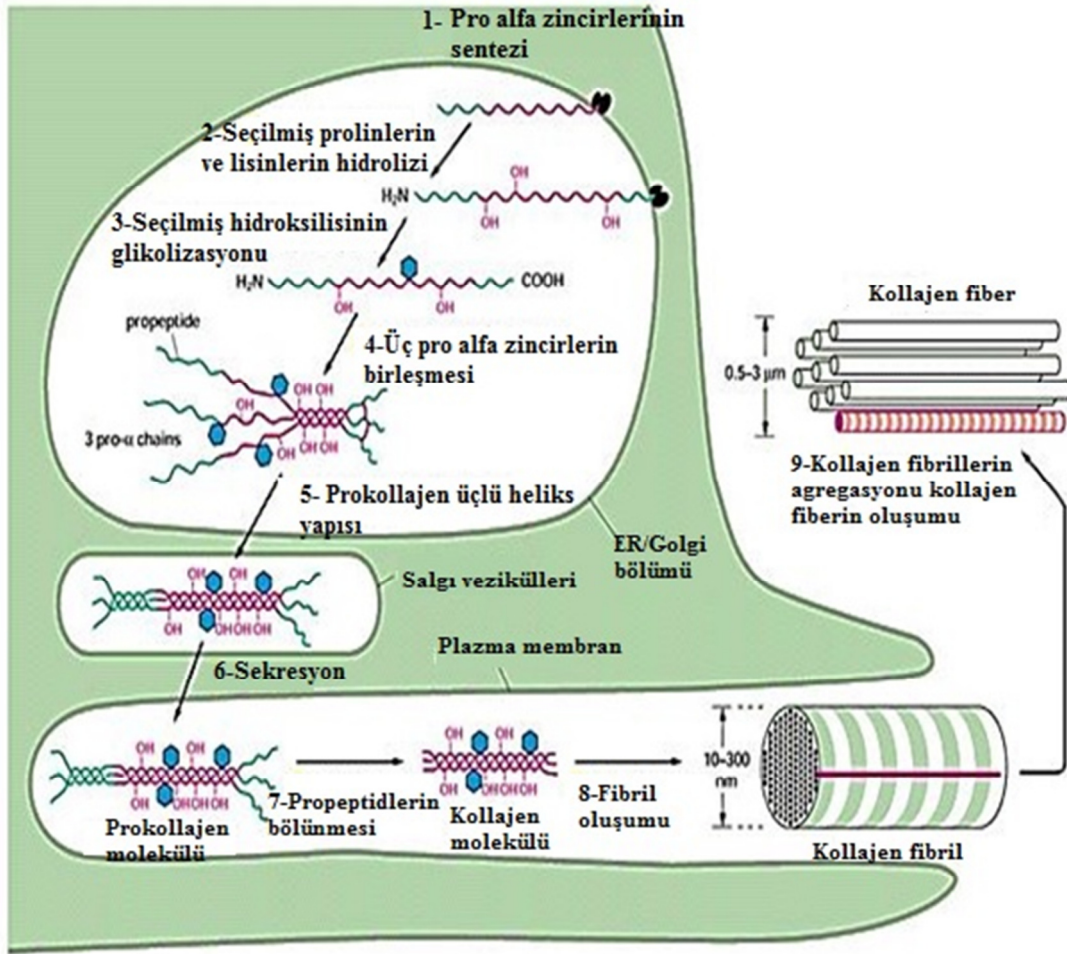
Kollajenler fibroblastlardan, osteoblastlardan, kondroblastlardan, retiküler hücre, epitel hücre, endotel hücresi, düz kas hücresi ve schwann hücresi tarafından sentezlenmektedir. Kollajen monomerleri hücrelerde sentezlenip ekstraselüler matrikse salgılanır. Ekstraselüler matrikste enzimatik modifikasyon sonucunda monomerleri birleşip çapraz bağ oluşturarak kollajen liflerini (Şekil 2-5) meydana getirir (11).



**Şekil 2-5: Kollajenin yapısı**

Kollajen proteini üç polipeptid zincirinden oluşur. Polipeptid zincirleri H bağları ile bir arada tutulurlar. Kollajen sentezi (Şekil 2-6) özetle şu aşamalardan oluşur:

- 1) Pro  $\alpha$ -zincirlerinin oluşumu (Preprokollajen)
- 2) Hidroksilasyon
- 3) Glikozilasyon
- 4) Birleşme (prokollajen)
- 5) Triple helix
- 6) Sekresyon
- 7) Ekstrasellüler matriksin parçalanması ve kollajen liflerin oluşumu
- 8) Çapraz bağ oluşumu
- 9) Kollajen fiberlerinin oluşumu



Şekil 2-6: Kollajen sentezi aşamaları (16)

### 3) Glikoproteinler

Glikoproteinler (GP), bakteriden insana kadar pek çok canlıda bulunur ve farklı işlevlere sahiptir. Kısa oligosakkarit zincirlerine sahip bu proteinler pek çok hücrel olayda hormonlar, virüsler ve başka maddeler tarafından hücre yüzeyinin tanınmasında görev alırlar. Ayrıca hücre yüzey antijenleri, hücre dışı matriksin elemanı, gastrointestinal ve ürogenital yolun müsin salgısı olarak görev yaparlar. Bunların yanında albümin hariç plazmadaki globuler proteinlerin hemen hepsi, salgılanan enzimler ve proteinler glikoprotein yapısındadırlar.

GP'ler polipeptid iskeletlerine kovalent olarak bağlı oligosakkarit (glikan) zincirlerini içeren proteinlerdir.

GP'lerin hücre membranlarının önemli ve aktif komponentleri olduğu bilinmektedir. Hücre membranlarının glikoproteinleri iki lipid tabakası arasında

yerleşmiştir (17). GP molekülü membranın bir ya da her iki yüzeyi ile temas edebilmesine karşın karbonhidratlar hemen hemen yalnızca dış yüzeyde bulunurlar (18). Yaşamın temel birimi olan hücreler dokulara yerleşmiş olup çoğunlukla bağ dokusu adı verilen bir hücre dışı yatakla çevrelenmişlerdir. Hücre dışı yatak üç büyük biyomolekül sınıfı içerir: Bunlar; yapısal proteinler (kollajen, elastin, fibrillin) özgülleşmiş proteinler (fibronektin, laminin), proteoglikanlar (kondroitin sülfat, keratan sülfat, dermatan sülfat, heparin) dır.

Birçok enzim GP yapısında olup bunlardan bazıları; oksidoredüktazlar (glioksidazlar, seruloplazma peroksidaz, kloroper-oksidad), transferazlar ( $\alpha$ -glutamil transpeptidaz, ribonükleaz), hidrolazlar (lipaz, kolinesteraz, atropinesteraz,  $\alpha$  galaktozidaz, alkalin fosfataz, deoksi ribonükleaz, amilaz,  $\beta$  fruktofuranosidaz, N-asetil  $\beta$  glukozaminidaz,  $\beta$  glukuronidaz, hyaluronidaz, oksitosinaz, kallikrein, bromelain, enterokinaz ) ve pepsinojendir (17).

Fibronektin, telaskin, vitronektin, thrombospondin ve epibolin dermiste bulunan GP'lerdendir (11).

#### 4) Glikozaminoglikanlar

Glikozaminoglikanlar (GAG) Tekrarlayan disakkarid ünitelerinden oluşmuş, lineer polimer olan heteropolisakkaridlerdir. GP'lerin karbonhidrat kısmı genelde nötr yapılariken GAG'lar üzerlerinde çok fazla negatif yük taşıyan yapılarıdır. Negatif yükleri yapılarındaki üronik asitlerin karbonil grubundan ve sülfat gruplarından kaynaklanır (19).

Hyalüronik asit haricindeki diğer GAG'ların hepsi golgi aygıtından sentezlenir. Hyalüronik asit ise plazma membranında enzim kompleksi tarafından sentezlenmektedir. GAG'ların her fonksiyonu tam olarak bilinmese de yüksek su bağlama özelliğinin olduğu ve tuz ve su dengesinin devamının sağlanmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Pek çok çalışma yaşa bağlı olarak GAG'ların miktarında azalma olduğunu göstermektedir.

Dermiste en çok bulunan GAG hyalüronik asittir. Hyalüronik asit su çekici özelliği ile dermise hacim verir.

Heparin sülfat, heparin, keratan sülfat, chondroitin-4 ve chondroitin-6 sülfat dermiste bulunan GAG'lardandır (11).

## 5) Dermisin Hücreleri

*Fibroblastlar:* Fibroblastlar dermisteki birincil hücre tipidir. Kollajen, elastin, diğer matriks proteinleri, kollajenaz ve stromelisin gibi enzimleri üretirler (11).

*Makrofajlar:* Tek çekirdekli olup (mononükleer), fagositik aktivite gösteren hücrelerdir. Vücudumuzda doku ve organlarda yaygın olarak bulunurlar. Makrofajlar 10-15 mikron büyüklüğünde, tek çekirdekli, geniş sitoplazmalı, sitoplazmalarında içi sindirim enzimi dolu çok sayıda lizozomları bulunan, sitoplazma zarları dalgalı olan hücrelerdir (20,21). Makrofajlar kemik iliğinde yapılır. Deride dermis tabakasında bulunmaktadır ve bakterilerin sindirilmesinden sorumludurlar (11).

*Mast hücreleri:* Mast hücreleri ilk kez Ehrlich tarafından (1878) Almanca “mastzellen-yiyen hücre” anlamında büyük granüllere sahip bağ doku hücreleri olarak tanımlanmıştır. Bu hücrelerin dolaşım kanındaki bazofillerle benzer yapısal özellikler göstermesinden dolayı mast hücrelerinin dokudaki bazofiller olduğu düşünülmüştür. Ancak her iki hücre kemik iliğindeki farklı kök hücrelerinden köken alırlar. Mast hücreleri vücuttaki dokularda kan damarları, sinirler ve deri gibi dış çevre ile ilişkide olan yüzeylerde yerleşik olarak bulunurlar (22). Mast hücrelerinin aktivasyon gösterdikleri bölgelere lökosit infiltrasyonu sağladıkları bilinmektedir. Mast hücresi proteazlarının dokudaki humoral ve hücreyel olayların düzenlenmesinde önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Mast hücreleri vazopermeabilite, inflamatuvar hücre cevabı, koagülasyon, doku yıkımı, intersellüler protein ve peptid işlenmesi ve inflamatuvar mediatörlerin hidrolizi gibi önemli görevler üstlenmektedir. Mast hücreleri insan ve hayvanda pek çok alerjik ve kronik inflamatuvar hastalıklarda, konak hücrenin neoplazi ve parazite karşı korunmasında görev yapar (23).

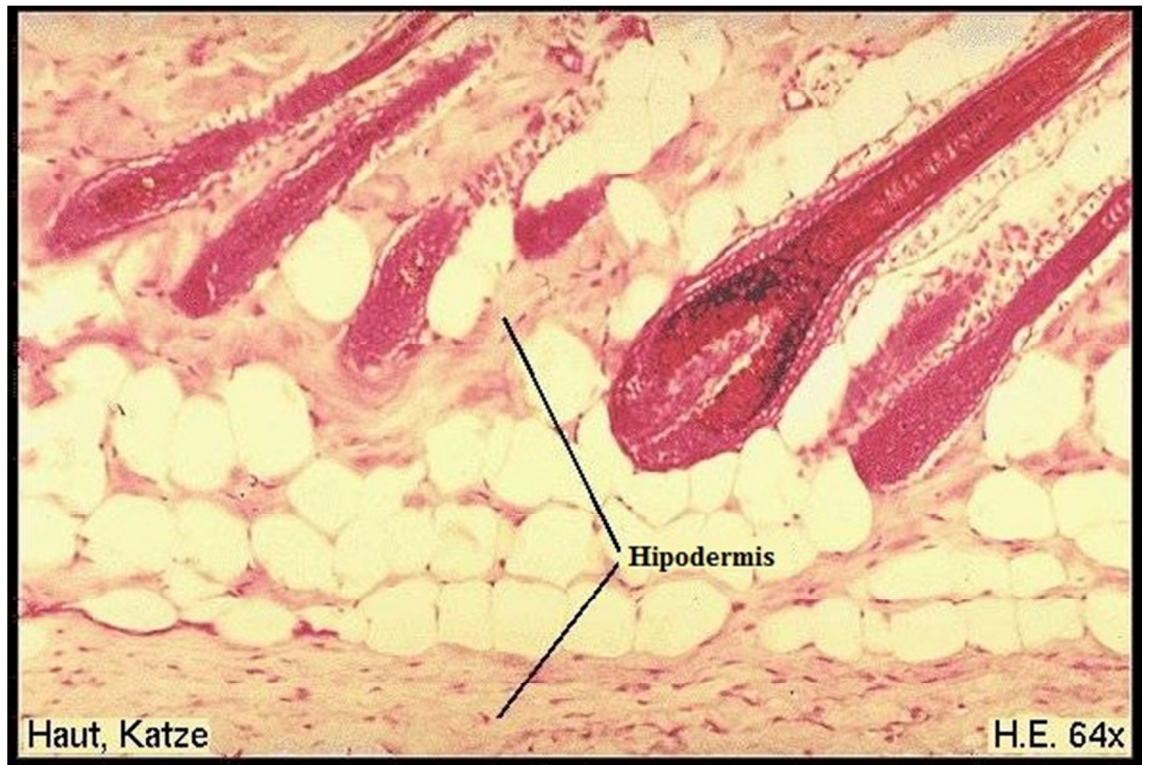
*Lenfositler:* İmmün sistemin çok önemli hücreleridir. Kemik iliğindeki kök (stem) hücrelerden gelişirler. Santral lenfoid organlarda (Timus veya kemik iliği) olgunlaşırlar. Kan yoluyla periferik lenfoid doku ve organlara giderek özel bölgelerine yerleşirler. Erişkin bir insanda yaklaşık  $10^{12}$  (~ 1 trilyon) lenfosit bulunur ve hergün  $10^9$  (~ 1 milyar) lenfosit yapılarak kana verilir. Kandaki lökositlerin %20-30'unu lenfositler oluşturur. Lenfositler 8-12 mikron çapında, iri çekirdekli, dar sitoplazmalı hücrelerdir (21).



### 2.1.1.3. Hipodermis (Subkütan)

Fibröz septumlarla bölünmüş yağ dokusundan oluşur. Isı izolasyonu görevi yanında, besin deposu görevi de bulunmaktadır (12).

Hipodermis subkütan doku olarak da bilinmektedir ve dermisin altında lokalizedir. Bileşiminin çoğunluğunu vücut için önemli bir enerji kaynağı olan yağ oluşturur. Bunun dışında hipodermis tabakasının bileşiminde kollajen tip I, III ve VI da bulunmaktadır. Yaşın ilerlemesi ile beraber subkütan yağ tabakasında kayıplar veya istenmeyen bölgelere yağ tabakasının dağılması gibi durumlar meydana gelmeye başlar. Bu süreç beraberinde yaşlı bir görüntü meydana getirmektedir (11). Şekil 2-7'de hipodermisin mikroskop görüntüsü verilmiştir.



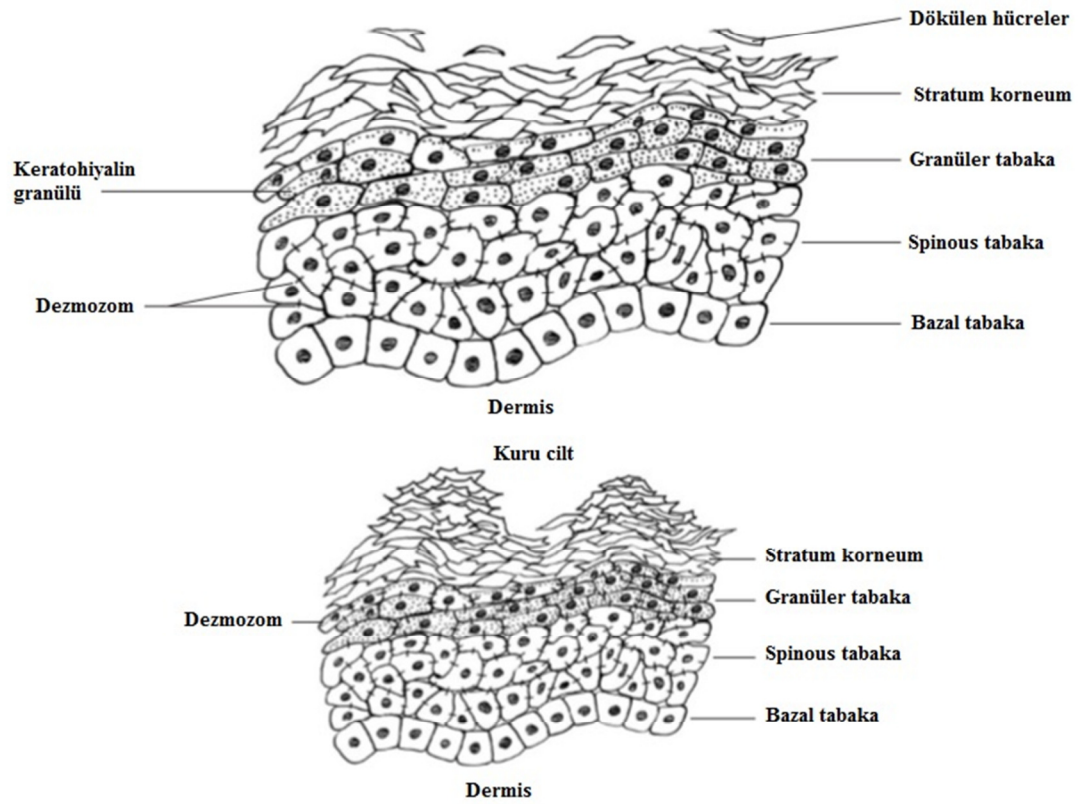
Şeki 2-7: Hipodermisin mikroskop görüntüsü (24)

### 2.1.2. Deskuamasyon

Cilt hücrelerinin cildin en dış katmanı olan stratum korneumdan dökülmesine deskuamasyon denilmektedir. Deskuamasyon cildin bütünlüğü ve pürüzsüzlüğü için oldukça önemlidir. Deskuamasyon protein köprülerinin yıkımını sağlayan enzimatik süreçleri içermektedir. İntraselüler bölgeye lokalize olan proteolitik enzimler deskuamasyondan sorumludurlar. Proteolitik enzimler iyice nemlenmiş stratum korneum tabakasında fonksiyon gösterirler. Suyun eksikliği ile hücreler normal

deskuamasyon sürecini geçiremezler ve cilt pürüzlü, kuru, kalın ve pul pul gözükür. Sağlıklı bir ciltte korneositlerin üretimi ve deskuamasyonu dengededir. Psöriyazis gibi cilt rahatsızlıklarında korneosit üretiminin artması ve deskuamasyonun azalması sonucunda hücreler ciltte birikirler ve cilt kuru, pürüzlü gözükür (25).

Bazal tabakayı terkeden bir hücrenin deskuame olarak tamamen atılımı 28 gündür (12). Deskuamasyonla atılamayan hücreler cilt yüzeyinde birikirler. Özellikle kuru ciltlerde bu durumla sıklıkla karşılaşılır (Şekil 2-8).

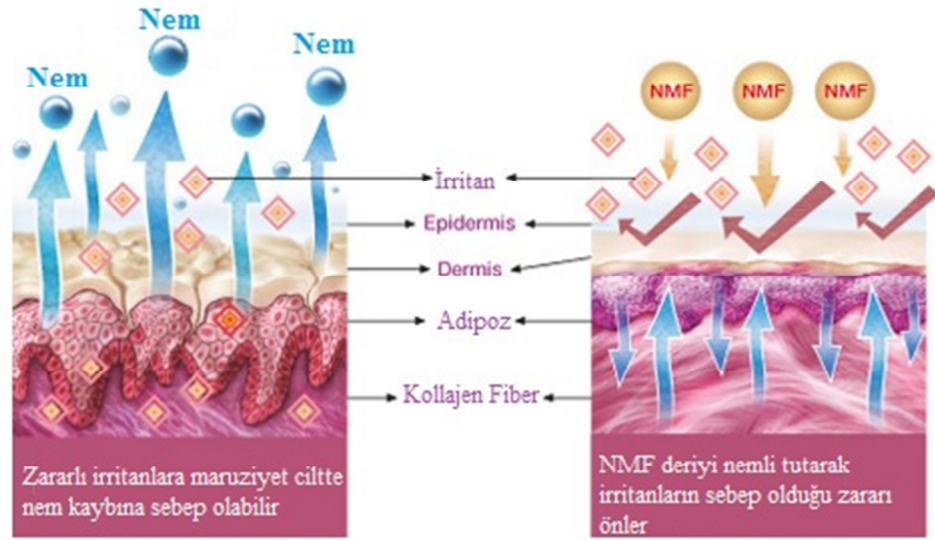


Şekil 2-8: Normal ve kuru ciltte deskuamasyon (11)

### 2.1.3. Doğal Nemlenme Faktörü

Sağlıklı bir deride boynuzsu tabakanın %15-20 kadarı doğal nemlendirici karışım (DNK)'dan (Natural Moisturizing Factor, NMF) meydana gelmektedir. Bu karışım temel olarak aminoasitler, piroolidon karboksilik asit (PCA), laktat ve üreden gelir ve nem çekici özelliktedir. Suda çözünebilen maddelerden oluşan bu karışımın meydana gelmesi boynuzsu tabakanın taşıdığı nem tarafından kontrol edilir. Oranın azalması özellikle PCA miktarındaki azalma, boynuzsu tabakanın su bağlama kapasitesini önemli derecede azaltmaktadır. Karışımda PCA, sodyum tuzu halinde

bulunur. Değişik nedenlerden dolayı doğal nemlendirici karışım oranı azalabilir. Bu, deriden su kaybının artmasına ve sonuçta derinin kurumasına sebep olan önemli bir etkidir. Bu yüzden günümüzde cilt bakım ürünleri, bu maddelerden bir veya birkaçını yapısında bulunduracak şekilde üretilmektedir (13). Doğal nemlenme faktörünün cildi koruma prensibi Şekil 2-9’da gösterilmiştir.



Şekil 2-9: Doğal nemlenme faktörünün cildi koruması

#### 2.1.4. Derinin Görevleri

Derinin görevlerini şu şeklide sıralayabiliriz:

##### 1) Derinin Koruyucu Görevi

Deri vücudu kaplayarak hem kendisini hem de altında bulunan organları korumakla görevlidir. Derinin koruyucu görevini temel olarak iç etkenlere karşı koruma ve dış etkenlere karşı koruma olmak üzere ikiye ayrılır.

##### a. İç Etkenlere Karşı Koruma Görevi

Derinin iç etkenlere karşı koruma görevi iki kısımda incelenir.

- *Detoksifikasyon görevi:* Deri, metabolizma sonucu ortaya çıkan toksik maddelerin özellikle ter bezleri aracılığı ile vücuttan atılmasına yardımcı olur.
- *Vücut ısısının düzenlenmesi görevi:* Derinin vücut ısısını düzenleme görevinde kıl yağ bezi birimi, deri altı yağ tabakası, damarlar, ter bezleri görev almaktadır.



## **b. Dış Etkenlere Karşı Koruma Görevi**

Derinin dış etkenlere karşı koruma görevi üç kısımda incelenir.

- *Biyolojik etkenlere karşı koruma görevi:* Cilt yüzeyinde pek çok mikroorganizma yaşamaktadır. Deri sağlıklı ve keratin tabakası sağlam olduğunda mikroorganizmalar ciltten penetre olamazlar. Epiderminin sağlam yapısı mikroorganizmaların derinin alt taraflarına geçmesini engeller. Derinin sürekli kendini yenilemesi sonucu gelişen deskuamasyon da kolonize olan bakterilerin atılmasını sağlar. Ekrin ter bezlerinin salgıları ile oluşan asit manto bakterilerin ve yağ salgısının oluşturduğu lipid manto mantarların çoğalmasına kısmen engel olur. Deri yüzeyinin göreceli kuruluğu da gram negatif bakterilerin üremesini kısıtlar. Ayrıca insan derisinde, normalde hastalığa neden olmayan çok sayıda saprofit mikroorganizma bulunur. Bu bakteriler derinin florasını yaparlar ve patojen bakterilerin çoğalmalarını önlerler.
- *Fiziksel etkenlere karşı koruma görevi:* Stratum korneum örtücü tabaka özelliği ile mekanik etkenler, travmalar, ışık, UV ışınları, ısı, elektrik ve nem gibi fiziksel etmenlere karşı koruyucudur.
- *Kimyasal etkenlere karşı koruma görevi:* Epiderminin yüzeyinde bulunan lipitler ve keratin kimyasal maddelerden korunmada önemli rol oynarlar (2, 26, 27).

### **2) Depolama Görevi**

Deri karbonhidrat, yağ, su ve kan deposudur (27).

### **3) Emilim Görevi**

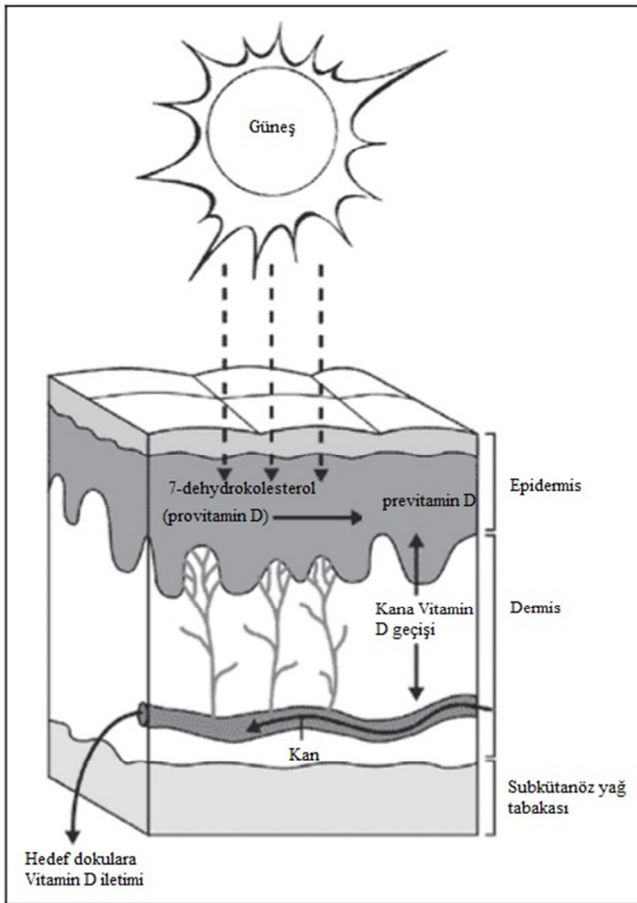
Deri bariyer özellik gösteren yapısından dolayı maddelerin emiliminde güçlük çıkartmaktadır. Yağlar ve yağda eriyebilen maddeler deriden daha kolay emilmektedirler. Epidermis vücudun çeşitli bölgelerinde farklı geçirgenlik özelliklerine sahiptir. Genel olarak derinin ince olduğu bölgelerde geçirgenlik fazla, kalın olduğu bölgelerde geçirgenlik azdır.

### **4) Duyu Görevi**

Deri bir duyu organıdır. Dermisden epidermise kadar sokulmuş serbest sinir uçları, özelleşmiş son yapıları, duyu sinirleri sayesinde duyuları algılar (2, 27, 28).

### 5) D Vitamini Sentezi Görevi

D vitamini, yağda eriyen, sekosteroid hormon olup, kalsiyum ve fosfatın barsaklardan emilimini artırarak ve osteoidin olgunlaşmasını ve mineralizasyonunu uyararak kemik yapımında rol alır. D vitaminin temel görevi çocuklarda büyüyen kemik dokusunun, erişkinlerde ise kemik yeniden yapımı; mineralizasyonu için gerekli kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu idame ettirmektir. Bir ön hormon olan D vitaminin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin % 90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Özellikle içine katılmadıkça besinlerle alınan D vitamininin büyük bir önemi yoktur (29). Güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave D vitamini almaya gerek yoktur. Şekil 2-10'da güneşin etkisi ile deriden D vitamini sentezi gösterilmiştir.



Şekil 2-10: D vitamininin güneş ışını etkisiyle deriden sentezi (25)

## 2.1.5. Derinin Diğer Bileşenleri

### 2.1.5.1. Yağ Bezleri

Yağ bezi, epidermisin girintisidir (invajinasyon). Androjenik hormonlarla uyarılırlar ve trigliseritleri, mum esterleri, skualen, kolesterol ve esterlerini içeren ve sebum denilen yağlı maddeyi salgırlar. Sebum hem kılları, hem de deri yüzeyini örter (31).

### 2.1.5.2. Ter Bezleri

Ekrin ve apokrin olmak üzere iki tür ter bezi vardır:

*Ekrin Ter Bezleri:* Ekrin ter bezleri, dudaklar ve dış genital bölge gibi bir kaç özel bölge hariç, vücuttaki tüm deri yüzeyine dağılmışlardır. Kıl folikülü ile ilişkili değildirler. Hatta kılsız ve derinin kalın olduğu bölgelerde sayıları özellikle daha fazladır. pH'sı 5 olan, düşük protein içerikli, değişik miktarlarda sodyum klorür, laktat, üre, ürik asit ve amonyak içeren sulu bir salgı üretirler.

*Apokrin Ter Bezleri:* Apokrin ter bezleri hayvan türlerinde daha yaygındır. Ancak insanlarda dağılımı sınırlıdır. Ergenlik çağında gelişirler. Cinsiyet hormonlarıyla uyarılırlar. Koltuk altı, meme başı, anal bölge ve dış genital bölge çevresinde bulunurlar. Yağ bezlerinin ağızlarının üzerindeki kıl folikülüne çıkış veren aynı epidermis girintisinden gelişirler. Protein içeren sıvı salgırlar. Kulak kanalındaki (serimînöz bezler) ve göz kapağındaki apokrin ter bezleri (Moll bezleri) özel tip bezleridir (31, 32).

### 2.1.5.3. Tırnaklar

Tırnaklar el ve ayak parmaklarının uç kısımlarının dış yüzünü kaplayan hafifçe kıvrılmış keratinize plaklardır (3). El ve ayak fonksiyonlarında destekleyici ve koruyucu bir göreve sahip olan tırnaklar, proksimal tırnak kıvrımının hemen altındaki tırnak matriksinden gelişirler. Tırnak plağı cansız keratinize bir dokudur ve tırnak yatağının üstünü örter (33). Tırnak plağını proksimal tırnak kıvrımı ve lateral tırnak kıvrımı sarar. Distaldeki tırnağın serbest kenarına ise hiponişyum adı verilir. Proksimalde deri ile birleştiği yerde kutikula vardır. Proksimalde kutikulanın hemen önündeki daha açık renkli alana lunula denir. Lunula, matriksin distal kısmına karşılık gelmesi bakımından önemlidir. Tırnak bozuklukları deri ve sistemik hastalıklar açısından önemli ipuçları

verebilir. El tırnakları günde 0,1 mm uzar, bir tırnak plağı 4-5 ayda yerine gelir. Ayak başparmak tırnağında bu süre 12-18 ay arasında değişmektedir (12).

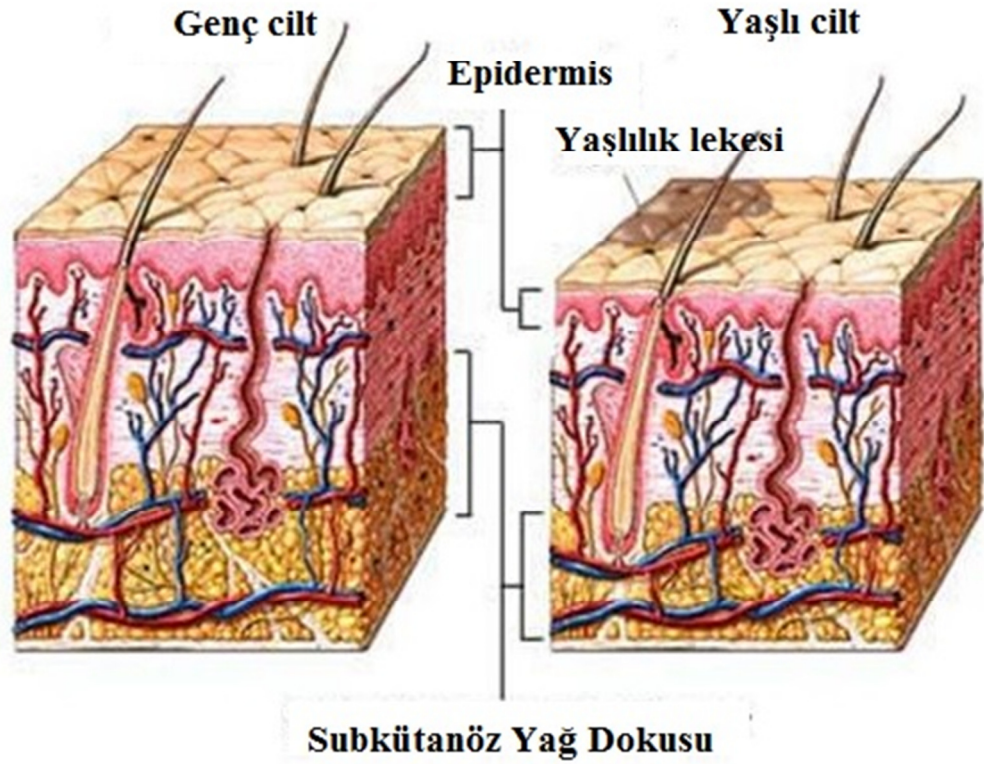
#### **2.1.5.4. Kıllar**

Kıllar, avuç içi ve ayak tabanı, parmakların ventral yüzü, prepusyumun iç yüzü, glans penis, kadın dış genitalinin iç kısımları dışında bütün deriyi kaplar. Fetüsteki yumuşak az pigmentli kıla lanugo, çocuk ve erişkinde gövdeyi kaplayan kıllara vellus, uzun pigmentli kalın kıllara terminal kıl denilir. Hormon durumuna göre bu tipler birbirine dönüşebilirler. Kıllar derideki folliküllerinden gelişirler. Uzunlamasına kesitte kıl follikülü alt ve üst segmente ayrıldığında; üst segmenti infundibulum (huni şeklinde sebace kanala kadar olan bölüm) ve istmusun (sebace kanal ile erekteör pili kasına kadar olan kısım), alt segmenti ise matriksin (dermal papillayı içerir) oluşturduğu gözlenir . Bir kılın hayat siklusu 3 aşamadan ibarettir: Aktif büyümenin olduğu anagen faz; folikülün büzüşme gösterdiği katagen faz; ve dinlenme dönemi olan telogen faz. Döngü vücudun farklı bölgelerinde değişkenlik göstermektedir. Örneğin kirpiklerde dört ay iken, saçlı deride bu süre dört yıldır (12).

#### **2.2. Deri Yaşlanması**

Yaşlanma, insan organizmasında tüm yaşam boyunca gözlenen değişiklikleri kapsayan karmaşık bir işlemdir (2).

Yaşlanma iki kategori altında incelenebilir: intrinsek (kronolojik) yaşlanma ve ekstrinsek (foto yaşlanma) yaşlanma. Genç ve yaşlı cilt arasındaki bazı farklar Şekil 2-11'de gösterilmiştir.

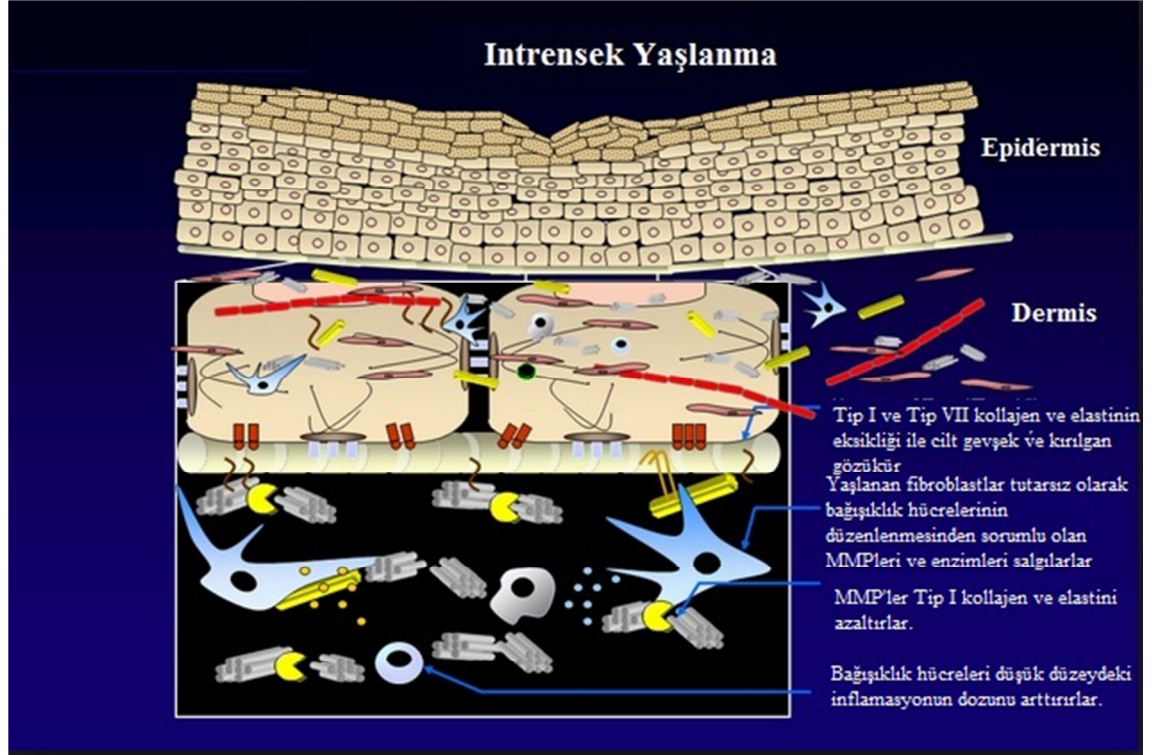


Şekil 2-11: Genç ve yaşlı cilt (34)

### 2.2.1. İntrensek (Kronolojik) Yaşlanma

İntrensek yaşlanma pek çok eş zamanlı mekanizmanın olmasıyla birlikte doğal olarak gelişen yaşlanmadır. Kollajen ve elastin üretimi yavaşlar. Yeni cilt hücrelerinin oluşumu ve buna bağlı olarak deskuamasyon süreci yavaşlar ve ölü cilt hücreleri cilt yüzeyinde kalır. Cilt incelmeye başlar.

İntrensek yaşlanmanın sonucunda cilt kuru, pul pul gözükür, ince çizgiler ve kırışıklıklar oluşmaya başlar. Ciltte sarkmalar ve gevşemeler meydana gelir (3). İntrensek yaşlanma şematik olarak Şekil 2-12'de verilmiştir.



Şekil 2-12: İntrensek yaşlanmanın gösterimi (35)

### 1) Epidermal Değişiklikler

Deri yaşlanması sinsi ve progresif seyreden dejeneratif bir süreçtir. Epidermiste en göz alıcı değişiklikler dermo-epidermal bileşke (DEB) nin düzleşmesi ve dermal papillalar ile epidermal rete çizgilerinin silinmesidir. DEB'in düzleşmesi sonucu epidermis ve dermis arasındaki bağlantı yaklaşık olarak % 35 oranında azalır böylece iletişim ve besin transferi yeterince sağlanamaz. Epidermis kalınlığının birçok deri bölgesinde yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir.

Yaşlanan deride bir diğer değişiklik melanositlerde görülmektedir. 30 yaşından sonra her 10 yılda deride birim alandaki enzimatik aktivite gösteren melanositlerin sayısı % 10-20 azalır. Bu nedenle, ileri yaşlarda ultraviyole (UV) hasarı daha kolay ve fazla olarak ortaya çıkar. Yıllar içerisinde aktivitesini kaybeden melanositler özellikle saç folikülünde birikirler. Buna bağlı olarak saçlarda beyazlaşma görülür. Kronolojik yaşlanmada Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitesinde ve dentritik yapılarında azalma ortaya çıkar. Bu kayıp deri maligniteleri ve enfeksiyon riskinde artma, buna karşılık alerjik kontakt dermatitte azalmaya yol açar.

## 2) Dermal Değişiklikler

Dermal kollajen ve elastik ağdaki değişikliklere ve dermal hücrelerin proliferatif kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak dermis kalınlığı azalır. Elastik liflerde kalınlaşma, küçük kistik oluşumlar ve daha sonra tam parçalanma görülür. Yaşla bağlantılı olarak normal elastin fibrillerin azalması kırışıklık oluşumuna neden olur.

Kronolojik yaşlanmada fibroblastların biyosentetik kapasitesinde ve sayısında azalma olup bu da yara iyileşmesinin gecikmesine sebep olmaktadır.

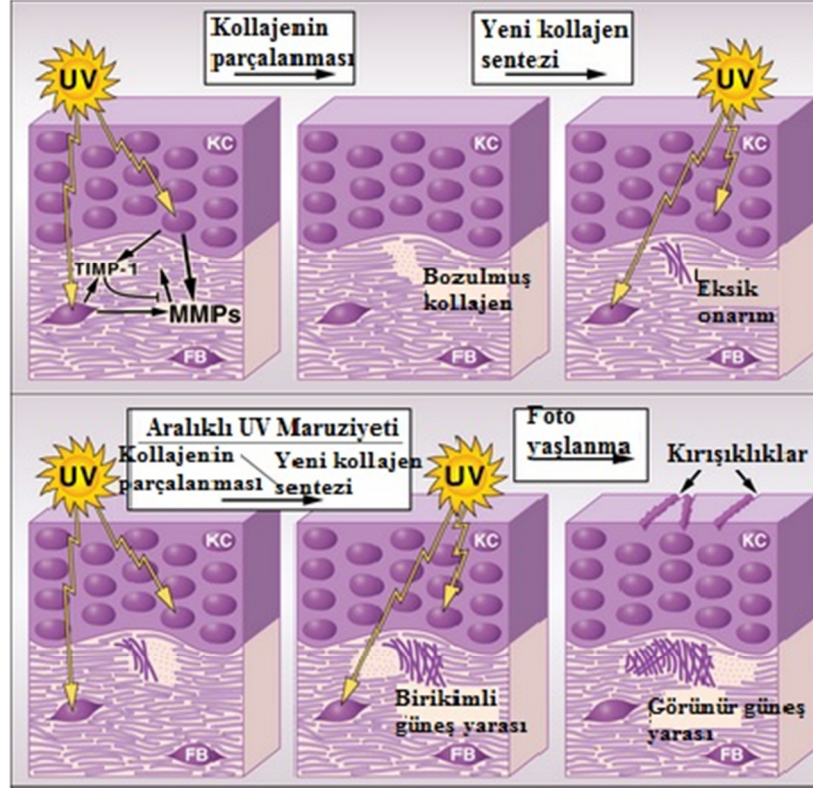
Dermal değişiklikler içerisinde ekrin, apokrin ve sebace glandların sayısında ve aktivitesinde azalma da görülür (36).

### 2.2.2. Ekstresek (Foto Yaşlanma) Yaşlanma

Ekstresek yaşlanma sigara dumanı, egzoz ve kirlilik gibi dış çevresel faktörlerle gelişen yaşlanmadır. Ancak en önemli eksentrenk yaşlanma nedeni UV radyasyonuna maruziyettir. Güneşe devamlı maruz kalmak yalnızca cildin kendini yenilemesini engellemekle kalmaz aynı zamanda yeni kollajen sentezini de yavaşlatır. UV radyasyonu cilt esnekliğinden sorumlu elastin fiberlerini bozmaktadır.

Ekstresek yaşlanmanın (Şekil 2-13) sonucunda hiperpigmentasyon, kayışimsı cilt görünüşü, kuru cilt, derin kırışıklıklar gözlenmektedir (3).





Şekil 2-13: Ekstresek Yaşlanma

### 1) Epidermal Değişiklikler

Foto hasarlı deride epidermis kalınlığı hiperplazi ve atrofiye bağlı olarak artabilir veya azalabilir . UV hasarı önce hiperplazi yönünde değişikliklere neden olur. Bunun ardından öncelikle açık tenli kişilerde atrofik değişiklikler başlar. Fotoyaşlanmaya uğrayan deride keratinositlerin çaplarında çeşitli derecelerde büyüme görülür.

### 2) Dermal Değişiklikler

Foto yaşlanmada da kronolojik yaşlanmada olduğu gibi dermis etkilenir ancak değişiklikler kronolojik yaşlanmadakinden daha erken dönemde ortaya çıkar. Dermiste kollajen dejenerasyonu ve anormal elastik materyal birikimi görülür. Bu klinik olarak kırışıklık ve derinin sararması şeklinde gözlenir. Foto yaşlanmış deride histopatolojik olarak dermal kollajenin kaybı ile birlikte kollajende kalınlaşma, katılaşma ve çözünürlüğünde azalma gözlenir (36).



### 2.2.3. İntrensek ve Ekstresek Yaşlanma Arasındaki Farklılıklar

İntrensek ve ekstresek yaşlanma arasındaki farklılıklar Tablo 2-1’de özetlenmiştir.

**Tablo 2-1: İntrensek ve ekstresek yaşlanma arasındaki farklar (9)**

<b>İntrensek Yaşlanma</b>	<b>Ekstresek Yaşlanma</b>
İnce, atrofik deri yapısı gözlenir	Ciltte düzensiz kalınlaşmalar gözüktür, epidermal hücrelerin sayısında artış söz konusudur.
Kollajen ve elastin fiberlerde bozulma söz konusudur.	Kollajen ve elastin fiberlerin bozulması hızlanmıştır.
Cilt tümörlerinin gelişme olasılığı yüksektir.	Foto yaşlanmanın tipik bir sonucu olarak cilt tümörlerinin oluşma ihtimali yüksektir.
Melanin üretiminin azalmasını takiben cilt renginde açılmalar görülebilir.	Yaşlılık lekeleri olarak bilinen düzensiz cilt pigmentasyonu gözüktür.
Kuru cilt, saç ve tüylerin uzamasında değişiklik, sebace bezlerde genişleme görülür.	Ciltteki kan damarlarında genişleme yani telanjiektazi görülebilir.

### 2.3. Deri Hiperpigmentasyonu

Normal deri rengi büyük oranda keratinositler ve melanositlerdeki melanin pigmentinin tip ve miktarına bağlı olmakla birlikte deri renginde stratum korneumun kalınlığı, damar yapısı, karotenoid gibi eksojen pigmentlerin varlığı da etkilidir. Deri hiperpigmentasyonu melanositlerin sayı ve fonksiyonlarındaki artış ya da deriye renk veren diğer maddelerin birikimi sonucu ortaya çıkar.

Fasiyal hiperpigmentasyon epidermis ve/veya dermisdeki melanin miktarındaki artışı yansıtan, deri renginde koyulaşmayı ifade eden genel bir terimdir. Pigmentteki artış yerel ve sınırlı kalabileceği gibi, diffüz ve yaygın dağılımlı da olabilir. Genellikle orta yaşta ve kadınlarda sık rastlanır. Hormonlar gibi endojen, ultraviyole maruziyeti ve kozmetikler gibi eksojen faktörlerle ilişkilidir.

### 2.3.1. Melazma

En sık karşılaşılan fasiyal hiperpigmentasyon nedenidir. Güneş gören bölgelerde ortaya çıkan çoğunlukla yüzü, nadiren de boyun ve ön kolları etkileyen yaygın edinsel bir hiperpigmentasyon hastalığıdır. Etiyolojide en önemli iki faktör güneşe maruziyet ve genetik yatkınlıktır. Ayrıca gebelik, hormon tedavileri, kozmetikler, fototoksik ilaçlar, tiroid fonksiyon bozukluğu, emosyonel faktörler, antikonvülzan ilaçlar da sorumlu tutulur.

Melazma tedavisinde fenolik bileşikler (hidrokinon, monobenzen, izopropil katekol vs) ile tretinoin, azelaik asit, tazaroten, adapalen, topikal izotretinoin, kojik asit, vitamin C ve E kullanılabilir. Daha dirençli olgularda kimyasal soyma tedavisi ve lazer fototermoliz uygulanabilir.

### 2.3.2. Fototoksik Dermatit

Fototoksik bir maddenin güneş ışınlarıyla fotokimyasal reaksiyonu sonucunda ortaya çıkar. Fototoksik ajanla karşılaşma sonrası güneşe maruziyetle eritem oluşur, daha sonra da kalıcı bir postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişir.

Parfüm ya da kozmetiklerde bulunan fototoksik bergamot yağının topikal uygulanması sonucunda güneşe maruziyetle yüz ve boyunda gelişen hiperpigmentasyondur. Eritem ya hiç yoktur ya da çok azdır. Bazı meyve ve sebzelerle (limon, lime, incir yaprağı, kereviz, dereotu, yaban havucu, havuç suyu) temas sonucunda da yerinde pigmentasyon bırakan fitofotodermatit tablosu gelişir Vazelin gibi lubrikan yağlarla uzun süreli temas sonrasında güneşe maruz kalan yerlerde düzensiz sınırlı kahverengi morumsu pigmentasyon oluşumu görülebilir.

### 2.3.3. Periorbital Hiperpigmentasyon

Yaygın görülen kozmetik bir sorundur. Göz etrafında dairesel hiperpigmente yama şeklindedir. Dermal melanin birikimi içerir. Atopik ve alerjik kontakt dermatite bağlı post inflamatuvar bir hiperpigmente durum olarak ortaya çıkabilir. İnfraorbital ödem ve gevşek deri nedeniyle gölgelenme mevcuttur.

Her iki cinste de görülmesine rağmen kadınlarda ve esmer tenlilerde daha sıktır. Çoğunlukla ailesel ve otozomal dominant geçişli olup etkili bir tedavisi yoktur.

### 2.3.4. Efelidler

Efelid yada çiller genellikle açık tenli ve kızıl saçlı bireylerde yüz, boyun, göğüs ve kol gibi güneş gören bölgelerde ortaya çıkan 1-2 mm'lik tekdüze renkte keskin sınırlı, kahverengi maküler lezyonlardır. Histolojik olarak melanosit sayısında artış mevcuttur. Tedavi gerekmeyp, kozmetik sorun olarak algılanırsa hidrokinon, azaleik asit, glikolik asit peeling, lazer, kriyoterapi gibi ajan ve uygulamalar yapılabilir (37).

### 2.3.5. Göz Altı Morlukları

Göz altı morlukları hem kadınlarda hem de erkeklerde görülen ortak bir sorundur. Gözaltı morluklarının oluşum nedeni çok fazla bilinmemektedir. Gözün altındaki derinin çok ince olduğu, bu sebeple kan damarlarının bu bölgede görünür olduğu düşünülmektedir. Herhangi bir inflamasyon veya damar genişlemesi morluk görünümünü arttırmaktadır.

Göz altı morlukları için lazer yönteminin kullanıldığı bazı anekdotsal raporlar bulunmaktadır ancak bu terapilerin gelişmesine yönelik herhangi bir veri yayınlanmamıştır. Pek çok kozmetik bilimcisi göz altı morluklarının uygun formüle edilmiş kremlerle giderileceğine inanmaktadır. Göz altı morluklarına karşı formüle edilen kremler depigmentasyon ajanları içerirler.

Göz altı morluklarının kesin nedeninin aşırı melanin üretiminden kaynaklandığı kanıtlanmamıştır. Bazı doktorlar morlukların hemosiderin birikiminden olduğunu kabul etmişleridir.

Ne yazık ki göz altı morluklarının sebebini ve en iyi tedavi yöntemini açıklayan bir çalışma yayınlanmamıştır. Şimdilik en iyi terapötik yaklaşımlar güneşten koruyucu kullanımı ve dinlenme süresinin uzatılması olarak kabul edilmiştir. Etkisi kesin olarak kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (11).

## 2.4. Serbest Radikaller

Oksijen insan yaşamı için çok elzem olmasına karşın, normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda yoğun bir zarar verme potansiyeline sahiptir. Çoğunu serbest radikallerin oluşturduğu reaktif oksijen türleri normal oksijen molekülüyle karşılaştırıldığında, kimyasal reaktivitesi daha yüksek olan oksijen formlarıdır (35,36). Reaktif oksijen türleri (ROT);  $O_2^-$  (Süperoksit) radikali,  $H_2O_2$  (Hidrojen peroksit),  $HO\cdot$  (Hidroksil) radikali,  $HOCl$  (Hipokloröz asit), tekli  $O_2$  ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ ), R.

(Alkil radikali), ROO· (Peroksil radikali), RCOO· (Organik peroksit radikali), HO<sub>2</sub>· (Perhidroksil radikali), RO· (Alkoksil radikali) olarak sıralanabilir (37).

Serbest radikaller dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır (36). Bu çiftlenmemiş elektron serbest radikallere büyük bir reaktiflik kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır. Bu zararın yaşlanmayı teşvik ettiği ve ayrıca kalp-damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri, katarakt, bağışıklık sisteminde zayıflama, sinir sistemi dejeneratif hastalıkları gibi birçok hastalığa sebep olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır (38,39).

Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (39). Bilim insanları yavaş yavaş biriken oksijen serbest radikallerinin ciltte dahil olmak üzere vücudun değişik sistemlerinde yaşlanma sürecini hızlandırdığına inanmaktadırlar. Aynı zamanda güneşin cilde verdiği zararında da oksijen serbest radikallerinin etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir (9).

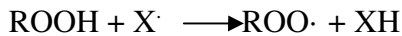
#### **2.4.1. Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizmaları**

Serbest radikallerin oluşum mekanizmaları başlıca şunlardır:

##### **2.4.1.1. Otooksidasyon**

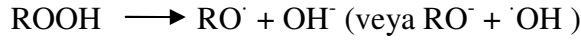
Otooksidasyon, atmosferik oksijenin katalizlediği tipik bir serbest radikal zincir reaksiyonudur. Otooksidasyonda ilk oluşan ana ürünlerin hidroperoksit (ROOH) ürünleri olduğu düşünülmektedir. Hidroperoksitlerin bir zincir reaksiyonunu başlatabilmesi için üç temel mekanizma önerilmektedir.

1) Hidroperoksit, zincir reaksiyonuna katılabilecek bir peroksi radikalini (ROO·) oluşturmak üzere bazı kaynaklardan gelen başlatıcı bir radikal (X·) ile reaksiyona girebilir.



2) Hidroperoksit, bir metal iyonu veya farklı bir indirgenle alkoksi (RO·) radikalini (veya daha az bir ihtimalle hidroksi (·OH) radikalini) oluşturmak üzere indirgenebilir.

[H]

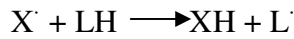


3) Diğer mekanizmalara göre daha az önemli olmakla birlikte, yüksek sıcaklıklardan daha ziyade oda sıcaklıklarında hidroperoksitteki O-O bağı parçalanarak alkoksi ve hidroksi radikallerine dönüşebilmektedir (38).

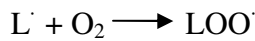


Kozmetik ürünlerin havadaki oksijen ile teması oluşabilecek otooksidasyon reaksiyonları sebebiyle önlenmelidir (2).

Lipit oksidasyonu; aşağıda gösterildiği şekilde, başlangıç, ilerleme ve sonuç aşamalarından oluşmaktadır. Oksidasyonun başlangıç aşamasında, başlatıcı bir radikal ( $X^\cdot$ ) ile yağ asidi (LH) substratının reaksiyonu sonucu H atomu transferi yoluyla bir lipid radikali ( $L^\cdot$ ) oluşmaktadır. İlerleme aşamasında, oluşan  $L^\cdot$  radikaline oksijen eklenmesiyle peroksi radikali ( $\text{LOO}^\cdot$ ) meydana gelmekte ve bu peroksi radikali diğer bir yağ asidi ( $L'H$ ) molekülünden ayrılan bir hidrojen atomu ile birleşerek tekrar hidroperoksitlere ve yeni lipid radikallerine dönüşmektedir. Sonuç aşamasında ise oluşan radikaller birbiriyle reaksiyona girerek radikal olmayan ester, eter, aldehit, keton ve alkol gibi stabil bozunma ürünlerine dönüşmektedir.



BAŞLANGIÇ

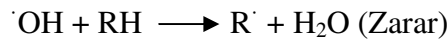
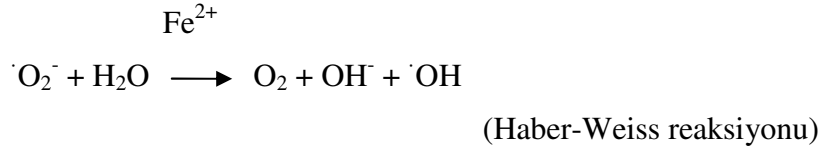


İLERLEME

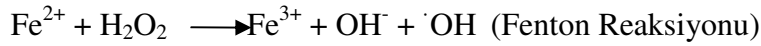


### 2.4.1.2. Geçiş Metal İyonlarının Etkisi

Demir ve bakır gibi geçiş metal iyonları da canlı sistemde serbest radikal oluşturan güçlü birer oksidatif katalist olarak görev yapmaktadırlar. Süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ),  $Fe^{2+}$  katalizörlüğünde  $H_2O$  ile reaksiyona girdiği zaman zararlı hidroksi ( $\cdot OH$ ) radikallerini oluşturan “Haber-Weiss reaksiyonu” meydana gelmektedir.



Fe iyonları, hidroperoksitlerin zararlı hidroksi radikaline dönüştüğü “Fenton-tip reaksiyonları” da katalizlemektedir. Hidroksi radikali ise oldukça reaktif bir tür olup, hızlı bir şekilde lipid radikallerini oluşturarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını başlatmaktadır.



### 2.4.1.3. Fotooksidasyon

Fotokimyasal iz yolları, oksidasyonlarda başlatıcı olarak rol oynayan peroksitlerin oluşumu için oldukça önemlidir. Işığın bir molekül tarafından direkt olarak absorpsiyonu, süperoksit anyonu üretebilen elektron transfer proseslerine neden olabilmektedir.

### 2.4.1.4. Enzimatik Oksidasyonlar

Reaktif oksijen türleri, vücutta lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz ve sitokrom P-450 gibi birçok enzimin aktivitesinin bir sonucu olarak da üretilmektedir.

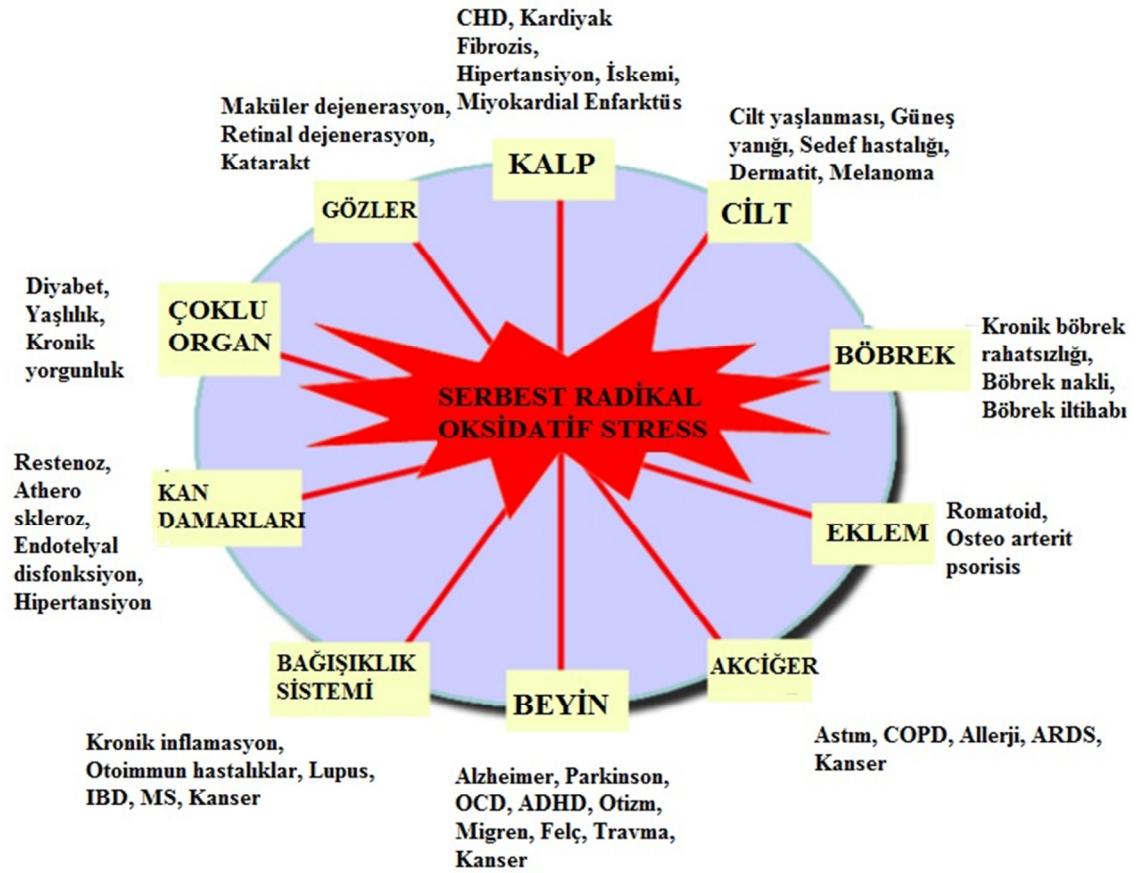
### 2.4.1.5. Halojenlenmiş Hidrokarbonlar

Serbest radikal meydana getiren diğer olaylar ise; kontamine içme sularında bulunan toksik etkili halojenlenmiş hidrokarbonlar ve hava kirleticileri olarak bilinen azot oksitleridir (38).

## 2.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (39).

Serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres (Şekil 2-14); normal fonksiyon gösteren hücre ve organizmalardaki moleküllerde enzimatik olmayan oksidatif hasarın birikimi ile karakterize olmuş durumu ifade etmektedir (40,41).



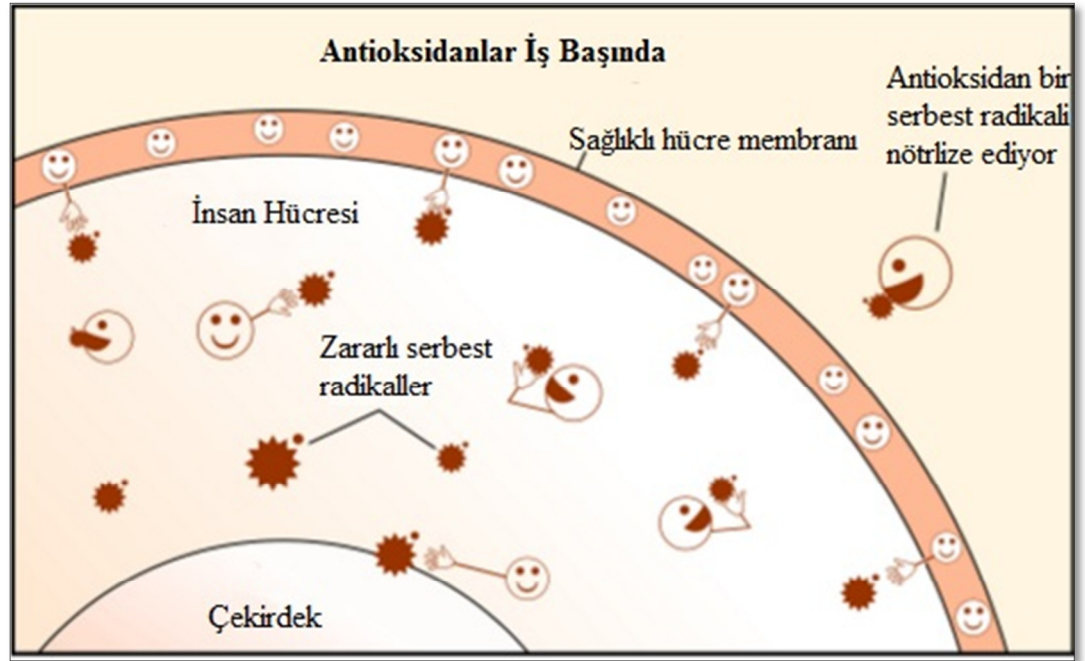
Şekil 2-14: Serbest radikaller ve oksidatif stres (42)

Oksidatif stres oksidanların sayısının artmasına sebep olur. Örneğin sigara içmenin ve UV radyasyonuna maruziyetin sonucunda, antioksidan eksikliğinde oksidanların sayısı artar. Oksidan sayısının artışı ateroskleroz, cilt kanseri ve fotoyaşlanma gibi rahatsızlıklara sebebiyet vermektedir. Bundan dolayı oksidatif stresin insanlarda görülen ciddi rahatsızlıkların en önemli nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir.

Oksidatif strese sebep olan oksidanların kaynakları endojen kaynaklar ve eksojen kaynaklar olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Endojen kaynaklar normal metabolik yollarla ortaya çıkan kaynaklardır. Örneğin; mitekondrial solunum süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturmaktadır; lipoksigenaz, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz enzimleri hidroperoksitleri ve süperoksidi üretmektedir. Eksojen kaynaklar ise sigara, duman, UV radyasyonu ve beslenme gibi çevresel sebeplerdir. Bu oksidanlara karşılık olarak, lipitler, DNA ve proteinler gibi makromoleküllere zarar veren reaktif oksijen türlerini temizleyen birtakım sistemik antioksidanlar bulunmaktadır (28).

## 2.6. Antioksidanlar

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere “antioksidan” adı verilir.

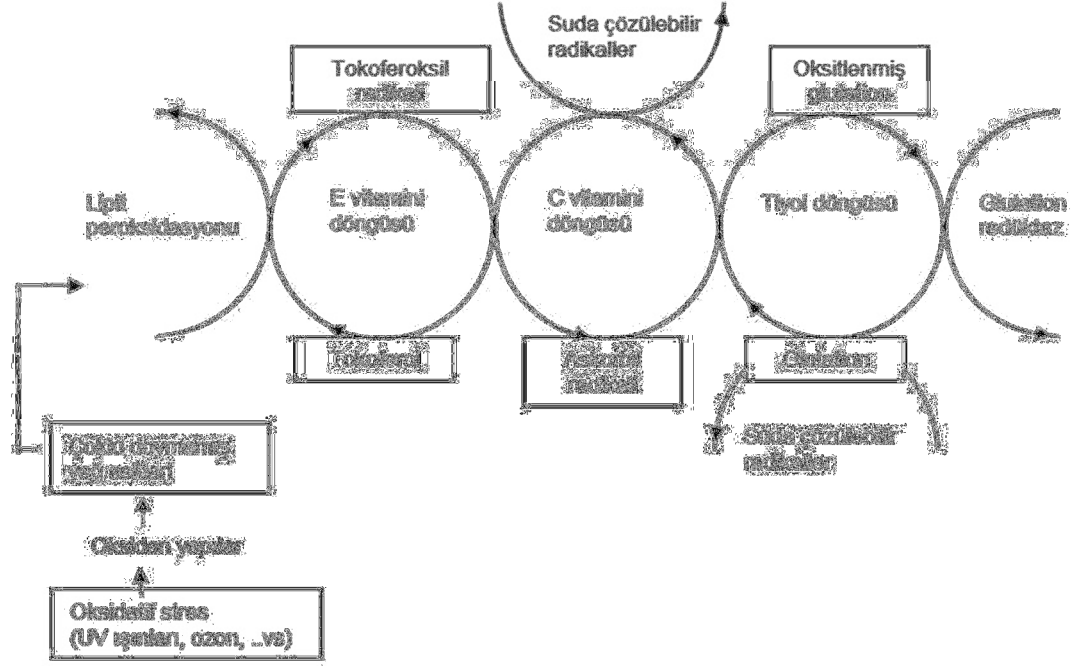


Şekil 2-15: Antioksidanlar İş Başında (43)

Antioksidanlar, oksidatif strese karşı etkilerini dört farklı şekilde gösterirler. Örneğin  $\alpha$ - tokoferol, lipit faz zincir kıran bir antioksidan olarak zincirleme şekilde ilerleyen lipit peroksidasyonu gibi serbest radikal üreten basamaklara etki ederek reaksiyonları adeta kırar. Glutatyon gibi antioksidan moleküller ise direk olarak ROS konsantrasyonunu azaltırlar. Süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler serbest radikal üretimini başlatan ilk radikali etkisiz hale getirirler. Bazı maddeler ise geçiş metalleri ile şelat oluşturarak etkilerini gösterirler. Bu yolla laktoferritin, transferrin ile



ferritin demirle; seruloplazmin ve albumin ise bakır ile uyarılan oksidan stresi engellerler (41). Antioksidan savunma mekanizması Şekil 2-16'da gösterilmiştir.



Şekil 2-16: Antioksidan savunma ağının şematik gösterimi (44)

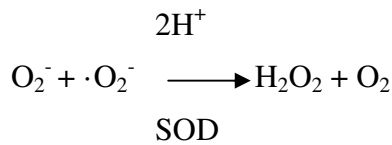
Antioksidanlar enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana sınıfa ayrılırlar.

### 2.6.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutathion ve Glutathion Peroksidaz (GSHPx), Katalaz (CAT) ve Peroksidaz bu sınıfta incelenen antioksidanlardır (4).

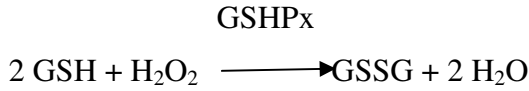
#### 2.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Bu enzim, süperoksit anyonunun ( $\cdot O_2^-$ ), hidrojen perokside ( $H_2O_2$ ) ve oksijene dönüşümünü katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır. Bu olayda SOD enziminin aktif bölgesini oluşturan Zn önemli bir mineraldir.



### 2.6.1.2. Glutatyon ve Glutatyon Peroksidaz (GSHPx)

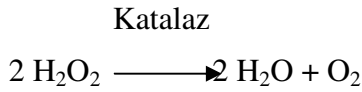
Tiyol grupları, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalamak suretiyle görev yapan hücresel antioksidanlardır. Tiyol grubu taşıyan bir tripeptid olan glutatyon, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilen bir tiyol olan ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutatyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Bu koruma, enzimatik olarak gerçekleşmektedir. Aktivitesi için Se mineraline ihtiyaç duyan GSHPx enzimi, glutatyonun indirgenmiş formunu (GSH), oksitlenmiş hale (GSSG) dönüştürmektedir.



Glutatyon aynı zamanda hücre içinde tekli oksijen ( $^1\text{O}_2$ ), süperoksit anyonu ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), hidroksi ( $\cdot\text{OH}$ ) radikalleri gibi birçok zararlı oksidanla enzim katalizi olmaksızın da reaksiyona girmektedir.

### 2.6.1.3. Katalaz (CAT) ve Peroksidaz

Bir metalloenzim olarak bilinen katalaz enzimi redoks reaksiyonunu teşvik eden en etkili protein katalistlerinden birisidir. SOD enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), “katalaz” enzimi etkisiyle su ve oksijene dönüştürülmektedir.



Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), biyolojik önemi olan moleküllerin çoğu ile spesifik olarak reaksiyona girmemekle birlikte  $\cdot\text{OH}$  radikali gibi daha reaktif oksidanların oluşumunda bir ön madde olarak rol oynamaktadır. Peroksidazlar da katalaz enzimiyle aynı özelliklere sahiptir (38).

Katalaz enzimi ROS detoksifikasyonuna katkı sağlamaktadır (4).

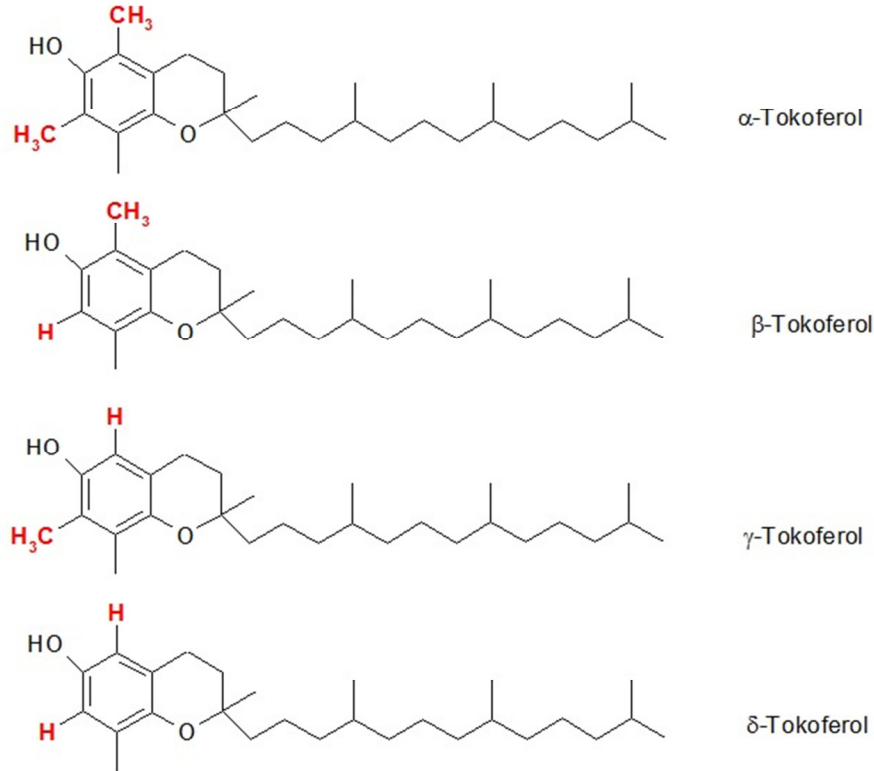
## 2.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

E vitamini, C vitamini, Koenzim Q10 (CoQ10), ürik asit, albumin, fenolik bileşikler bu grupta sayılmaktadır.

### 2.6.2.1. E Vitamini

E vitamini ciltteki ana lipofilik antioksidandır. Topikal formülasyonlarda doğal antioksidan olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Cildin tüm bölümlerinde, dermis, epidermiste özellikle stratum corneumda bulunmaktadır. Biyomoleküllerin oksidatif stresten korunmasında çok önemli bir rol oynamaktadır.

E vitamininin 8 doğal izoformu bulunmaktadır: dört tanesi tokoferoller ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -) ve dört tanesi tokotrienoller ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -form)'dir. E vitaminin tüm formları (Şekil 2-17) redox-aktif fenolik hidroksil grubu ve bir lipofilik kuyruk kısmını taşıyan bir kromanol çekirdeğinden oluşmaktadır.



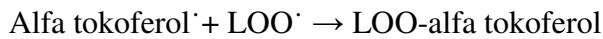
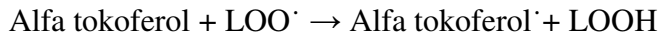
Şekil 2-17: Tokoferollerin yapıları (45)

Ciltte diğer organlara göre  $\alpha$ -tokoferolün konsantrasyonu  $\gamma$ -tokoferole göre 5-10 kat daha fazladır. E vitaminin stratum korneumdaki dağıtımını iki farklı yolla olmaktadır. İlk yolda E vitamini farklılaşan keratinositlerde depolanır ve yeni oluşmuş stratum

korneuma doğru hareket eder. İkinci yolda E vitamini yağ bezlerinden salgılanır ve stratum korneumdan dışarıya ulaşır. Yüz gibi yağ bezinden zengin bölgelerde bu mekanizma dış stratum korneumun E vitamini tarafından zenginleşmesinden sorumludur.

$\alpha$ -Tokoferol topikal formülasyonlarda sıklıkla kullanılan aktif bir maddedir. Topikal uygulamanın ardından ciltte penetre olur. E vitaminin serbest formu stabil değildir ve ışığa karşı duyarlıdır (UV-B'yi absorbe eder). Bu yüzden aktif hidroksil grubu genellikle asetat ile esterleşme reaksiyonu tarafından korunurlar. Bu reaksiyon stabiliteyi artırır ancak bileşim redoks inaktif hale gelir (28).

Ana fonksiyonu membran fosfolipitlerinin peroksidasyonunun ve hücre membranlarının hasar görmesinin önlenmesidir. Lipofilik özelliği nedeniyle hücre membranlarının bilayer yapısı içine girebilmektedir. Tokoferol-OH, bir H atomu ile serbest radikale bir elektron transfer ederek, hücre membranı proteinleri ile reaksiyona girmesini ya da lipid peroksidasyonunu başlatmasını engeller. Tokoferol-OH serbest radikal ile etkileştiğinde tokoferol-O $\cdot$  radikali meydana gelir. Eğer askorbik asit ortamda yeterli miktarda var ise tokoferol-O $\cdot$  ile askorbat reaksiyona girerek tokoferol-OH ve zayıf bir radikal olan semidehidroaskorbat meydana gelir. Böylece kuvvetli bir radikal etkisiz hale getirilirken, zayıf bir radikal (dehidroaskorbat) oluşur ve tokoferol-OH tekrar kazanılır.

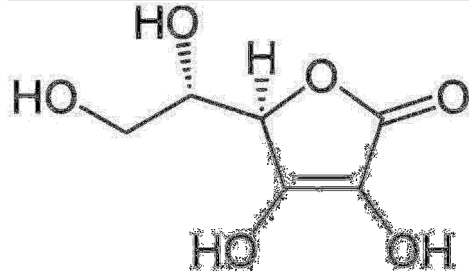


Alfa-tokoferolün ferrik iyonunu ferröz iyonuna (güçlü bir pro-oksidan) indirgeyebildiği de gösterilmiştir. Ortamda daha fazla alfa-tokoferol olması ile bu oluşan ferröz demir etkisizleştirilebilir (41).

### 2.6.2.2. C Vitamini

Askorbik asit veya C vitamini suda çözünen antioksidanların en önemlisidir. Ciltte yüksek miktarda bulunmaktadır. Pek çok tür askorbik asiti sentezleyebilmektedir. Ancak insanlarda askorbik asitin sentezi için gerekli olan enzimler bulunmamaktadır. Askorbik asitin eksikliğinde eski Yunan'lılar tarafından betimlenen iskorbüt hastalığı görülmektedir. Askorbik asit saf antioksidan fonksiyonundan başka değişik enzimler

için kofaktör olarak da gereklidir. C vitamininin antioksidan kapasitesi benzersiz yapısından (Şekil 2-18) kaynaklanmaktadır (28).



**Şekil 2-18: C vitamininin kimyasal yapısı**

Suda kolaylıkla çözünebilen C vitamini, deride yüksek miktarda bulunur. In vitro ortamda askorbik asitin, hidroksil (OH •), superoksit (O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>) ve suda çözünebilen peroksil (ROO •) gibi çok sayıdaki radikalın yanısıra diğer reaktif oksijen türevlerini de tutma özelliğine sahip olduğu ispatlanmıştır. Lipofilik radikaller üzerinde etkili değildir. Bu nedenle E vitamini ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki oluşturur. Bu vitamin in-vitro koşullarda dermal fibroblastlarda kolajen sentezini artırmakta ve deride koruyucu lipidlerin sentezinde kullanılmaktadır.

C vitamini, E vitamini gibi, derinin bütün tabakalarında bulunur. Epidermisteki miktarı dermisin 5 katı kadardır. Oksidatif stres ve UV radyasyon ile derideki miktarı üçte iki oranında azalır . Yapılan çalışmalarda oral C vitamini kullanımı ile, deride UV radyasyonu sonucu azalan C vitamini düzeyinin yükseltilemediği; uygun bir formülasyonun topikal uygulanması ile deride normal olarak bulunan C vitamini miktarının yaklaşık 20 katına çıkılabildiği bildirilmiştir.

C vitamini bütün olumlu etkilerinin yanında kimyasal olarak dayanıklı olmayan ve topikal formülasyonunun hazırlanması çok zor olan bir antioksidandır. Kozmesötik madde olarak cilt bakım ürünlerinde kullanılabilmesi, molekülün dış ortamdan korunmasına bağlıdır. C vitamini ayrıca suda çok iyi çözünen bir özelliğe sahip olması nedeni ile deriden emilimi zor olan bir maddedir (44).

### 2.6.2.3. Koenzim Q10 (CoQ10)

Yağda çözünen, vücut tarafından üretilen, enerji üretiminden sorumlu bir kinon bileşiğidir. Tüm hücrelerde bulunan elektron transfer zincirinin bir bölümünü oluşturur. Aynı zamanda serbest radikalleri nötralize eden antioksidan özelliği vardır. İndirgenmiş formu hem hücre membranında, hem de serumda düşük lipoproteinlerde; oksidatif stresi önleyici ve lipit peroksidasyonunu inhibe edici görevdedir. Son 10 yılda en popüler besin takviyesi olmuştur.

Q harfi kinon ailesinden olduğunu, 10 rakamı da zincirdeki izoprenoid sayısını belirler. Hayvan ve insanda doğal olarak bulunan CoQ10 seviyesinin yaşa bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir. CoQ10'un epidermisin derin tabakalarına penetre olabildiği, insan keratinositlerinde UV-A aracılı oksidatif strese ve DNA hasarına karşı koruyucu etkide olduğu, insan dermal fibroblastlarında UV-A radyasyonunu takiben kolajenaz ekspresyonunu süprese ettiği bildirilmiştir (47).

### 2.6.2.4. Ürik Asit

Endojen olarak serbest radikal temizleyicisi ve antioksidan olarak davranır. Vücut sıvılarında yaklaşık olarak 0.5 mmol/L kadar bulunur ve pürin metabolizmasının son ürünü olarak sentezlenir. Ürik asit güçlü şekilde singlet oksijen, peroksil radikali (ROO·) ve OH· temizleyicisidir.

### 2.6.2.5. Albumin

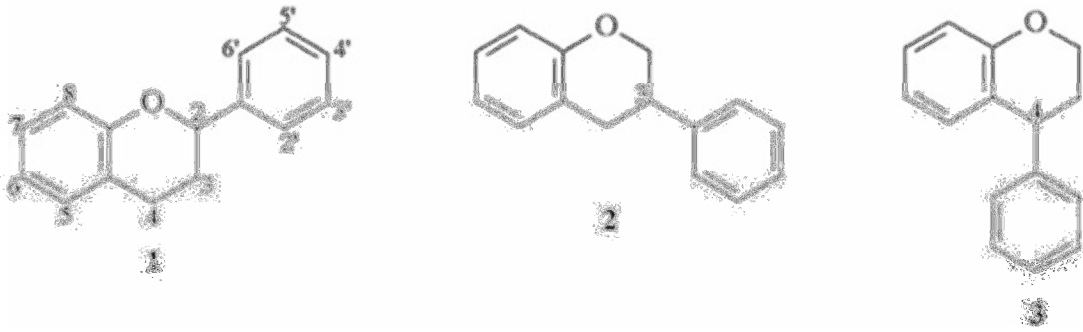
Her bir molekülünde bir tane sülfhidril grubu taşıdığı için kendi başına serbest radikallere karşı koyar ve primer olarak ekstraselüler antioksidan savunma sisteminin ana üyesidir.

### 2.6.2.6 Fenolik Bileşikler

Bu bileşikler arasında yer alan flavanoidler, tanninler, hidrokisisinamat esterleri ve lignin bitkilerin yapısında bol miktarda yer alır. Polifenollerin tokoferoller ve askorbata göre in vitro olarak daha iyi antioksidan olduğu gösterilmiştir. Antioksidan özelliklerini iyi birer hidrojen veya elektron vericisi olmaları, zincir kırıcı özellikleri ve geçiş metalleri ile şelat oluşturmaları ile gösterirler. Membranların akıcılığını azaltarak ve lipitlerin yer alış sırasını düzenleyerek de serbest radikallerin hücreye difüzyonunu engelleyerek peroksidasyon reaksiyonlarını keserler. Bitki hücrelerindeki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin temizlenmesi reaksiyonlarına da katılmaktadırlar (41).

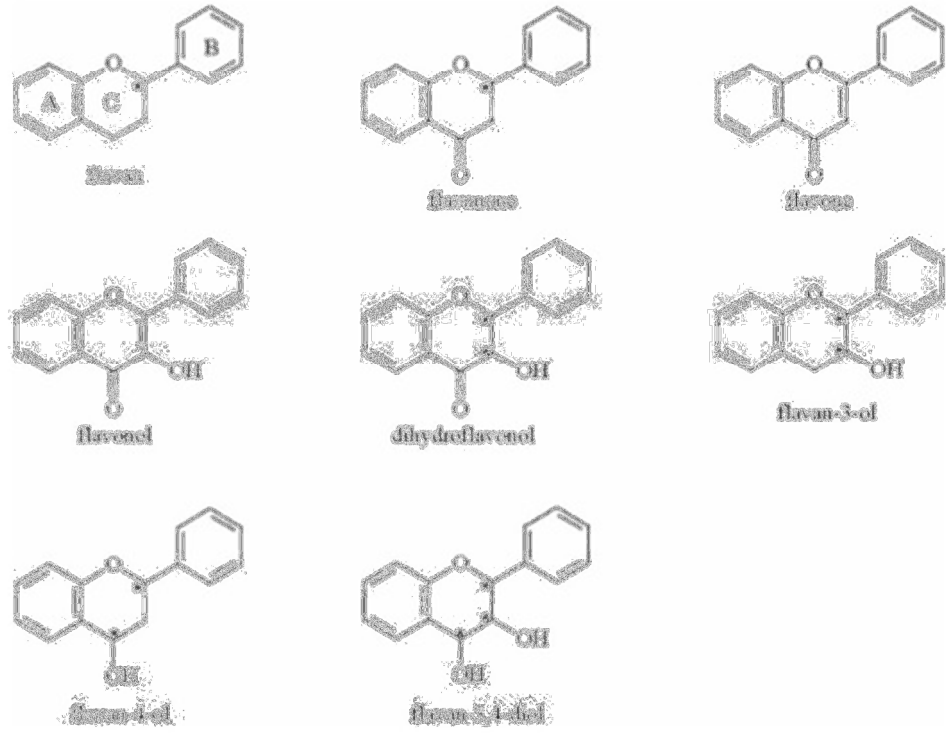
## 2.7 Flavonoidler

Flavonoidler bitkisel besinlerde bulunan polifenolik bileşenlerdir (5). Sayıları 4000' in üzerinde olduğu tahmin edilen flavonoidler sebzeler, meyveler, hububat, çay ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunmaktadır. Sarı renkli olmaları nedeniyle latince “sarı” anlamına gelen flavus sözcüğünden türetilerek “flavonoid” adını almışlardır. 15 C atomlu 2-fenil benzopiron (difenil propan) yapısı (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>) gösterirler (Şekil 2-19). Bu yapıları nedeniyle polifenolik bileşikler olarak kabul edilirler (48).



**Şekil 2-19: Flavonoidlerin Yapısı (49)**

İskelet yapılarının farklı olmasına göre flavon, flavonol, flavonon, biflavonoid, kalkon gibi türleri vardır (Şekil 2-20) (48).



**Şekil 2-20: Flavonoid Türleri (49)**

### 2.7.1. Flavonoidlerin Etki Mekanizmaları

Flavonoidler antitoksidan özelliklerini gösterebilmek için serbest radikallerle reaksiyona girerek onları etkisiz hale getirirler. Flavonoidlerin etki mekanizmalarını şu şekilde açıklayabiliriz:

- 1) Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $OH^\cdot$ ) ve singlet oksijeni ( $^1O_2$ ) temizlerler.
- 2) Peroksil radikalini ( $ROO^\cdot$ ) ve alkoksil radikalini ( $RO^\cdot$ ) yakalar, lipid peroksil ( $LOO^\cdot$ ) kırar.
- 3) Siklooksigenaz ve lipooksigenaz enzimlerini inhibe eder.
- 4) Demir ve bakır gibi geçiş metallerini şelatlar.
- 5) Enzim fonksiyonlarına bağımlı kalsiyum modülasyonu ile hücrel regülasyonda önemli rol oynayan küçük bir asidik protein olan kalmodülünü inhibe eder.
- 6) Protein kinaz enzimini inhibe eder.
- 7) Laktat transportunu engeller (48).

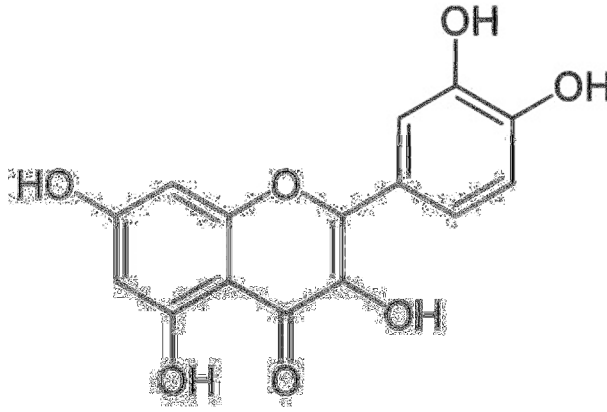


### 2.7.2. Flavonoidlerin Serbest Radikal Yakalama ve Antioksidan Özellikleri

Flavonoidlerin serbest radikal yakalama ve antioksidan özelliklerinin yapılarında bulunan şu gruplardan ileri geldiği öne sürülmektedir:

- 1) B halkasındaki o-dihidroksi (kateşol) grubu (radikal hedef yeri).
- 2) C halkasındaki 4-okzo grubu ile 2-3 çift bağı (elektron delokalizasyonu için gereklidir).
- 3) 3 ve 5 hidroksil grupları (maksimal radikal yakalama ve metal şelatlama için gereklidir).

Bu üç fonksiyonel grubu quercetin (Şekil 2-21) üzerinde görebiliriz (48).

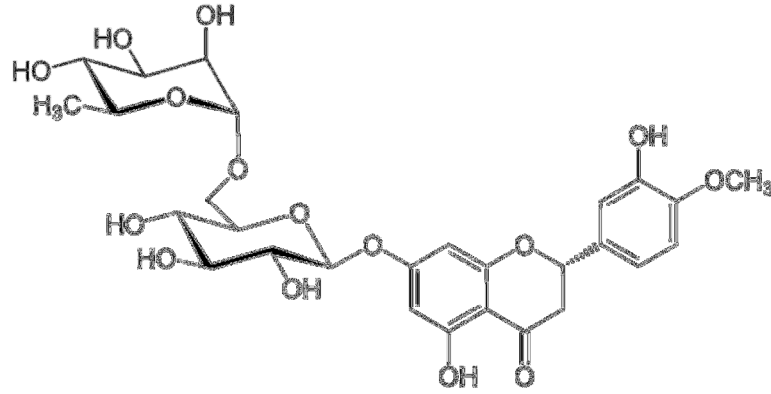


Şekil 2-21: Quercetin'in kimyasal yapısı (50)

Üç grubun hepsine sahip olan flavonoidler maksimum aktivite gösterirken, eksik gruba sahip olanların aktiviteleri daha düşüktür (49).

### 2.8. Hesperidin

Hesperidin (5, 7, 3'-trihydroxy-4'-methoxy-flavanone-7-rhamno glucoside), turunçgillerde bulunan bir bioflavonoiddir (7). CAS numarası 520-26-3, EINECS/ELINCS numarası 208-288-1'dir (51). Moleküler formülü  $C_{24}H_{34}O_{15}$  ve moleküler ağırlığı 610,57 daldondur (7). Kimyasal yapısı Şekil 2-22'de verilmiştir.



**Şekil 2-22 Hesperidin kimyasal yapısı**

Saf hesperidin kahverengiden açık sarıya toz halde katı bir maddedir. Erime derecesi 258° ile 262° derece arasındadır. Seyreltilmiş alkalide kolayca çözünür. Methanolde ve sıcak saf asetik asitte az çözünür, aseton, kloroform ve benzende ise hiç çözünmemektedir. Sudaki çözünürlüğü (hesperidin:su) 1:50'dir.

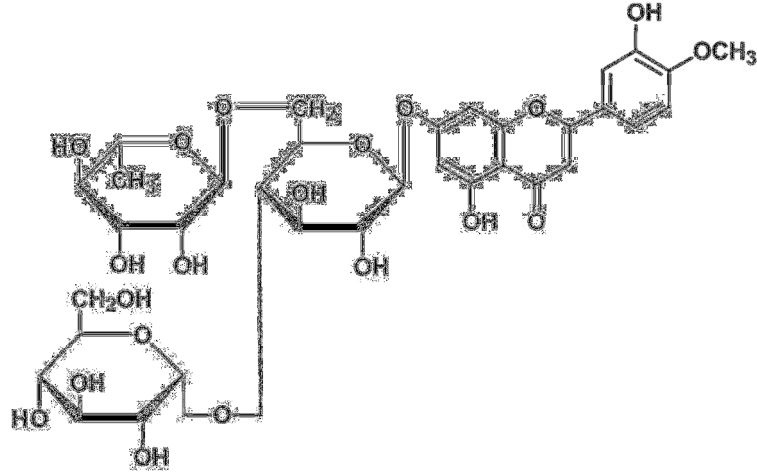
Hesperidin ilk defa 1827 yılında Lebreton tarafından keşfedilmiştir. Ancak bulunan hesperidin saf değildi.

Hesperidin büyük miktarlarda *Citrus aurantium*, *C. sinensis*, *C. unshiu* gibi portakal ve diğer turunçgillerin kabuklarından elde edilmektedir. Turunçgillerin dışında Baklagiller, Huşgiller, Ballıbabagiller gibi başka pek çok bitkide de hesperidin bulunmaktadır (6). Vitamin P olarak da bilinir. Hesperidin antihiperkoleterolemik aktivite, antianaljezik aktivite, anti inflamatuvar aktivite, anti karsinojenik aktivite (7), antioksidan aktivite, antimikrobiyal aktivite, hipolipidamik aktivite, kılcal damar kırılabilirliğin düzeltilmesi, kılcal damar geçirgenliğinin azaltılması pek çok değişik biyolojik fonksiyona sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Hesperidin sudaki çözünürlüğünün az olması kozmetik amaçlı uygulamasının sınırlı olmasına sebep olur.

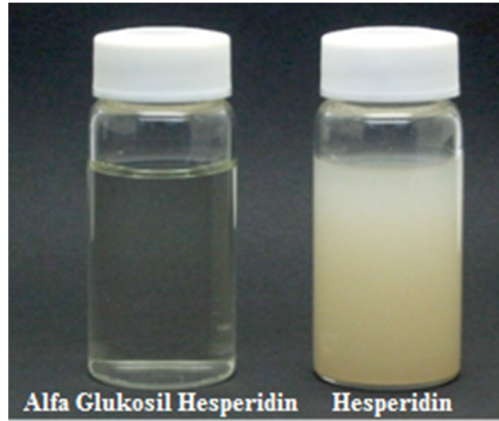
## 2.9. Alfa Glukosil Hesperidin

Hesperidin'in sudaki çözünürlüğünün az olması sebebiyle Alfa Glukosil Hesperidin ( $\alpha$ -GH) Japon Hayashibara Firması tarafından 1988 yılında geliştirilmiştir. INCI adı Glucosyl Hesperidin, Cas Numarası 161713-86-6, ELINCS Numarası 471-940-0 ve kimyasal formülü  $C_{34}H_{44}O_{20}$  olup (52) kimyasal yapısı Şekil 2-23'de gösterilmiştir.



**Şekil 2-23: Alfa Glukosyl Hesperidin'in Kimyasal Yapısı (53)**

$\alpha$ -GH'in sudaki çözünürlüğü, hesperidinden 10,000 kez daha fazladır (Şekil 2-24) (53).



**Şekil 2-24:  $\alpha$ -GH ve hesperidin suda %0,5 oranında çözündürülmesi ile elde edilen çözelti görünümü (8)**

$\alpha$ -GH'nin asidik pH aralığında ve yüksek sıcaklıkta stabil kaldığı belirtilmiştir.  $\alpha$ -GH ve hesperidin karşılaştırması Tablo 2-2'de verilmiştir.

**Tablo 2-2:  $\alpha$ -GH ve hesperidin karşılaştırması (8)**

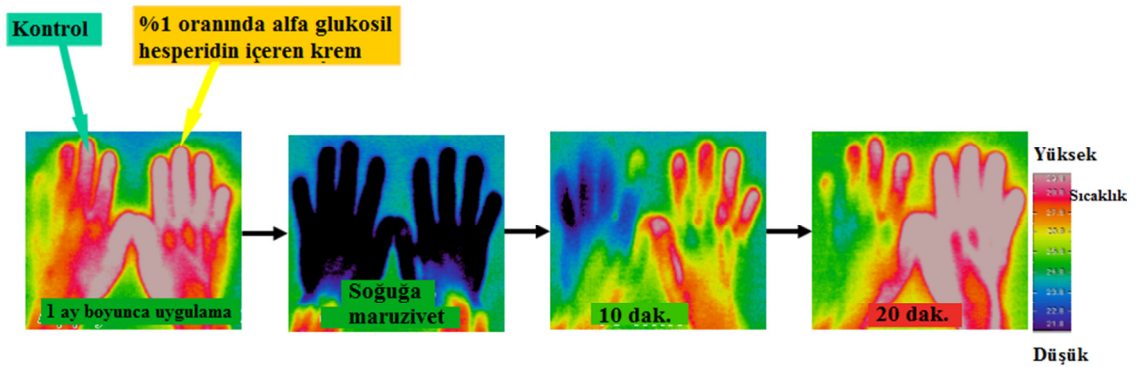
	Sudaki çözünürlük (g/100 g su)	Maximum UV Absorpsiyonu	Sıcaklık Stabilizasyonu
<b>Hesperidin</b>	0.002	284 nm	Test edilmedi
<b>Alfa Glukosil Hesperidin</b>	>20	284 nm	Stabil (100 derecede 90 dakika, pH 3-8)

$\alpha$ -GH yapılan çalışmalarla hiperlipidemik farelerde serumdaki lipit peroksit seviyesini azalttığı (54), hipertansif ratlarda antihipertansif etki gösterdiği (55,56), ratlarda pasif kutanöz anafilaksiyi bastırıldığı (57) saptanmıştır. Bu ve benzeri özellikleri ile  $\alpha$ -GH'in hesperidinin sahip olduğu tüm faydalı özelliklere sahiptir.

$\alpha$ -GH, P vitamini sınıfına girmektedir. C vitamini ile beraber kullanıldığında her iki vitaminin de fizyolojik etkisi artmaktadır.

$\alpha$ -GH kozmetik amaçlı olarak göz altı morluklarına karşı ve yaşlanma karşıtı ürünlerde kullanılması tavsiye edilmektedir. Bunların haricinde güneşten koruyucu ürünlerin, dudak kremlerinin, rujların da formülasyonlarına katılmaktadır.

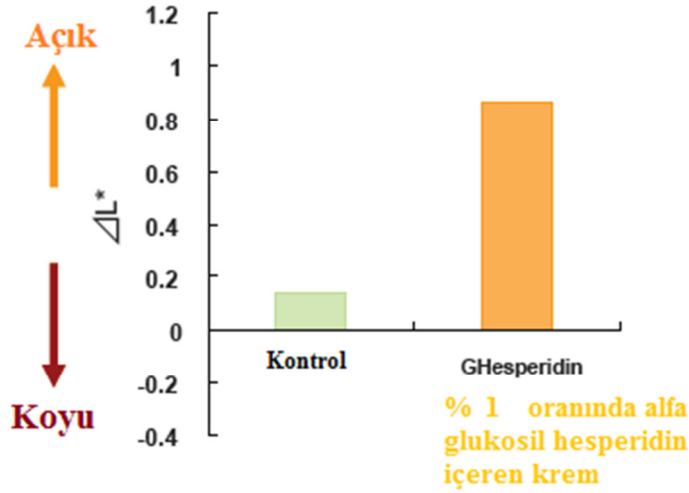
Hayashibara tarafından yapılan bir çalışmada  $\alpha$ -GH'nin kan dolaşımını hızlandırdığı ispatlanmıştır. Bu çalışmada %1 oranında  $\alpha$ -GH içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen krem bir ay boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa her bir ele uygulanmıştır. Eller cilt sıcaklığı 10°C'ye kadar soğuması için 1 dakika boyunca soğuk suda bekletilmiş akabinde oda sıcaklığında bir müddet bırakılmıştır. El cilt yüzey sıcaklığının değişimi, oda sıcaklığında termografi kullanılarak her beş dakikada bir ölçülmüştür. Sonuçlar Şekil 2-25'de gösterilmiştir (8).



**Şekil 2-25:  $\alpha$ -GH'nin cilt sıcaklığını artırması (8)**

Hayashibara tarafından yapılan başka bir çalışmada  $\alpha$ -GH'in göz altı morluklarına karşı etkisi incelenmiştir. Bu amaçla %1 oranında glukosil hesperidin içeren ve glukosil hesperidin içermeyen krem bir ay boyunca sabah ve akşam olmak

üzere günde iki defa göz altı bölgesine uygulanmıştır. Kolorimetre (CR-200) ile göz altındaki aydınlık ölçülmüştür (Şekil 2-26) (8).



Şekil 2-26:  $\alpha$ -GH içeren kremin göz altı morluklarına karşı etkisinin grafiksel gösterimi (8)

## 2.10. Penetrasyon

Deriden penetrasyonda, stratum korneumun ana bariyer olduğu gösterilmiştir. Deriye topikal formülasyon uygulandığında, etkin maddenin deriden penetre olması istenir. Bu işlemin sınırlayıcı aşaması, derinin ölü boynuzsu tabakasından olan difüzyondur. Stratum korneum hidrofobik bir membran (zar) gibi davranır.

Düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı organik ve polar olmayan maddelerin deriye uyguladıklarında çoğunlukla stratum korneum içinde kalmak istedikleri saptanmıştır.

Stratum korneum lipitleri bariyer fonksiyonda önemlidir.

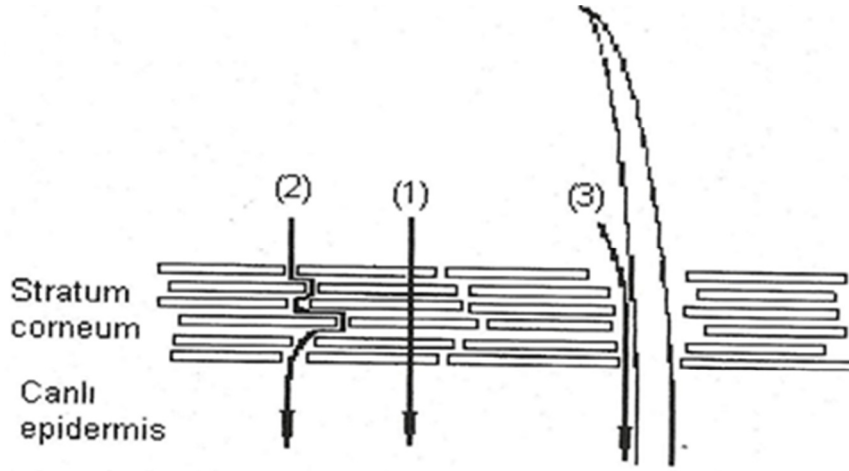
Deri bariyerini geçmek durumunda olan etkin maddeler başlıca üç yol izlerler (Şekil 2-27).

1) *Stratum korneumu delerek (Transepidermal yol)*: Hem keratinositlerin, hem de lipit çift tabakların geçilmesi söz konusudur. Yüzden fazla tabakayı delerek geçmek zorunluluğu, bu yolu “yavaş” bir geçiş yolu yapar. Sadece küçük molekül ağırlıkları için uygun olabilir.

2) *Hücrelerarası geçiş*: Bu yol, “eğri-büğrü (tortuous)” bir yoldur. Bu yolu kullanabilmek için moleküller önce; derideki lipit faza geçmeliler (partisyon) ve

sonra da, diffüze olmalıdırlar. Bu yoldan daha ziyade polar olmayan maddeler geçebilir

3) *Yan geçit yolu (shunt route)*: Etkin maddeler kıl folikülleri ve ter bezleri yoluyla deriden geçebilirler. Bu yol çok önemlidir. Özellikle yüklü moleküller bu yolu kullanırlar. Bu yol, su dolu ter kanallarına girebilen, yüksek derecede suda çözünebilen ve polar maddeler (elektrolitler gibi) için daha önemli bir geçiş yolu olabilir. Gerek ter ve yağ bezleri ve gerekse tüy kını, zengin bir kapiller ağ ile kaplanmıştır. Ayrıca tüy kını içinde de etkin maddeler depolanabilir (31).



Şekil 2-27: Etkin maddelerin deriden geçiş mekanizmaları (31)

### 2.10.1. Penetrasyon Arttırıcılar

İnsan cildi “içeridekilerin dışarı çıkmasını ve dışarıdakilerin içeri girmesini engelleyen” etkili bir bariyer görevi görmektedir. Bu bariyer özelliği terapötik ajanların transdermal dağılımlarını kısıtlamaktadır. Penetrasyon arttırıcıların kullanımı ile deriden geçemeyen veya az geçen maddelerin deriye penetre olması veya penetre olan miktarlarının artması sağlanabilmektedir. Günümüzde çok çeşitli kimyasallar penetrasyon arttırıcı olarak kullanılmaktadır. Ancak henüz topikal veya transdermal formülasyonların içerisine dahil edilmeleri çalışma mekanizmalarının tam olarak açıklanamamış olmasından ötürü sınırlıdır (58).

Penetrasyon arttırıcılar şu özelliklere sahip olmalıdırlar:

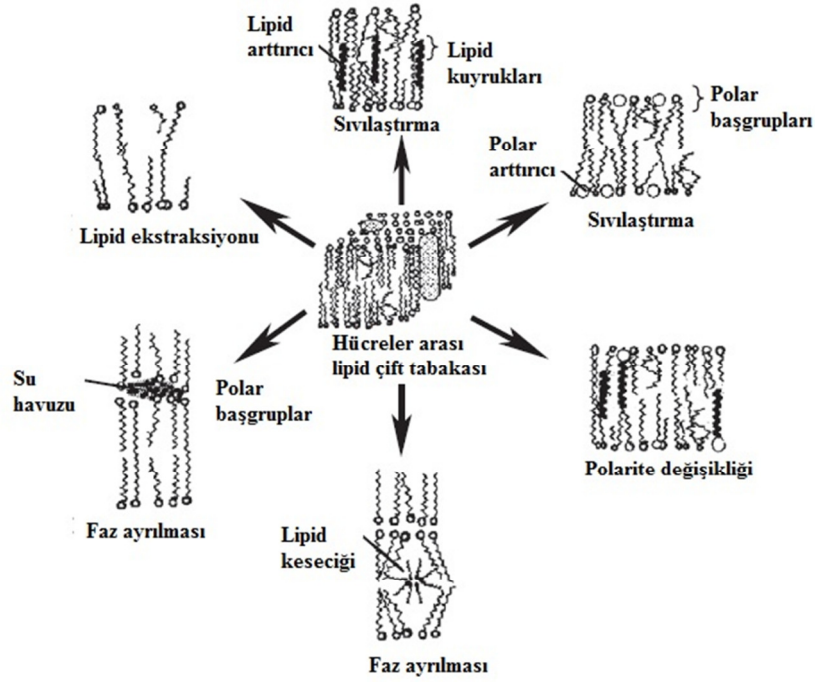
- 1) Toksik, iritan ve alerjik olmamalıdırlar.
- 2) Hızlıca etki etmelidirler, etkileri ve etki süreleri öngörülebilir ve tekrar edilebilir olmalıdır.
- 3) Vücutla hiç bir farmakolojik reaksiyona girmemelidirler. Örneğin reseptör alanlara bağlanmamalıdırlar.
- 4) Penetrasyon arttırıcılar tek yönlü çalışmalıdırlar. Örneğin terapötik ajanın vücuda girmesini sağlarken endojen materyalin vücuttan kaybını engellemelidir.
- 5) Ciltten uzaklaştırıldığında cildin bariyer fonksiyonları herhangi bir değişiklik olmadan eski haline dönmelidir.
- 6) Penetrasyon arttırıcılar formülasyona uygun olmalıdır.
- 7) Cilde uygulandıklarında kozmetik olarak kabul edilen cilt hissine uygun olmalıdırlar (59).

### **2.10.2. Penetrasyon Arttırıcıların Etki Mekanizmaları**

Penetrasyon arttırıcı maddelerin aşağıda sıralanan etki mekanizmaları ile etki ettikleri düşünülmektedir.

- 1) Membran yapısında bulunan lipitlerin polar gruplarıyla etkileşebilirler.
- 2) Membran yapısında bulunan lipitlerin alkil zincirleriyle etkileşebilirler.
- 3) Membran yapısında bulunan keratinle etkileşebilirler.
- 4) Penetrasyon arttırıcı madde, geçen maddenin stratum korneuma partiyon özelliklerini değiştirebilir ve bu nedenle geçişi artabilir (31).

Penetrasyon arttırıcıların hücrelerarası hareketleri Şekil 2-28' de gösterilmiştir.



Şekil 2-28: Penetrasyon arttırıcıların hücrelerarası lipid alanında hareketleri (59)

### 2.10.3 Çeşitli Penetrasyon Arttırıcılar

Literatürde penetrasyon arttırıcı aktivite gösteren maddeleri içeren formülasyonlar raporlanmıştır. Örneğin fosfolipitlerden yapılmış veziküllerde fosfolipitler penetrasyon arttırıcı aktivite göstermektedirler. Su; dimetilsülfoksit gibi sülfoksitler ve dimetilformamit gibi sülfoksitlere benzer maddeler; azon; pirolidonlar; oleik asit gibi yağ asitleri; etanol, propilen glikol gibi alkoller, yağ alkoller ve glikoller; sodyum lauryl sülfat ve dodesilbetain gibi sürfaktanlar; üre; ökaliptus, ylang ylang yağı gibi esansiyel yağlar, terpenler, terpenoidler, fosfolipitler penetrasyon arttırıcı olarak kullanılmaktadır (59).

## 2.11. Jeller

Jeller farmasötik ve kozmetik amaçlı hazırlanan preparatlarda sıkça kullanılırlar.

### 2.11.1. Polimerler

Polimerler en basit tanımıyla çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, başka bir ifade ile yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir.



Polimerler genellikle çok sayıda tekrarlanan “mer” veya “monomer” denilen basit birimlerden oluşur. Polimerler doğal polimerler ve sentetik polimerler olmak üzere temel olarak iki gruba ayrılabilirler.

#### **2.11.1.1. Doğal Polimerler**

Biyopolimerler olarak da adlandırılabilirler. Proteinler ile polipeptitler ile polisakkaritler bu gruptadırlar.

1) *Proteinler ve Polipeptidler*: Proteinlerin tekrarlanan grupları amino asitlerdir. Amino asitler peptid bağları ile birbirlerine bağlanırlar. Kollajen, jelatin, keratin, albumin gibi proteinler yalnızca amino asitlerden oluşmuşlardır. Glikoproteinler, lipoproteinler gibi proteinler ise yalnızca amino asit gruplarını değil karbonhidratlar, lipitler gibi başka grupları da yapılarında ihtiva eden proteinlerdir.

2) *Polisakkaritler*: Polisakkaritlerin tekrarlanan grupları asetal bağları ile birbirine bağlanmış basit karbonhidratlardır. Glukoz (nişasta, selüloz ve glikogen), mannoz (guar), kitosan ve hyaluronan gibi amino şekerleri bu gruba örnek olarak verilebilir. Polisakkaritlerin kozmetik endüstrisinde kullanımları oldukça geniştir (60).

#### **2.11.1.2. Sentetik Polimerler**

Değişik alt sınıflara ayrılmaktadırlar.

1) *Plastikler*: Polimerler işleme şekillerine göre, başka bir ifade ile ısıya karşı gösterdikleri davranışa göre termoplastikler ve termosetler olmak üzere iki grup altında incelenirler.

Termoplastik polimerler ısı ve basınç altında yumuşatılarak şekillendirilirler. Bunlar doğrusal veya dallanmış yapılardır. Tekrar tekrar eritilip şekillendirilebilirler. Polimetilmetakrilat, polivinil klorür, polietilen, polipropilen, polistiren termoplastik polimerlere örnek olarak verilebilir.

Termoset polimerler ise çapraz bağlı polimerlerdir. Bir kere şekillendirildikten sonra tekrar çözülerek veya eritilerek şekillendirilemezler. Poliüretan, fenol-formaldehit, üre-formaldehit, silikon termoset polimerlere örnek olarak verilebilir (61).

2) *Fiberler*: Rayon ve asetat gibi selülozik polimerler ve poliester ve naylon gibi selülozik olmayan polimerler bu grupta yer almaktadırlar.

3) *Kauçuklar*: Sitren-butadien kopolimeri bu gruba örnek olarak verilebilir (60).

### 2.11.2. Jellerin tanımı

Jeller, küçük anorganik partiküllerin süspansiyonu veya sıvı ile şişirilmiş büyük makromoleküllerden oluşan yarı katı sistemlerdir. Ufak anorganik partiküller jel yapısı içinde üç boyutlu şebeke oluştururlar. Diğer taraftan doğal veya sentetik polimerler olan büyük anorganik makromoleküller ise birbirlerinin zinciri ile temasta olarak jel yapısını oluştururlar. Çözücünün yapısı jelin su bazlı (hidrojel) veya su içermeyen çözücü bazlı (organojel) olacağını belirler.

Jellerin viskozitesi kayma gerilimi uygulanması veya ısı artışı ile azalır. Jeller, jel yapıcı maddenin yapısına bağlı olarak Newton tipi, plastik ve psödoplastik akış gösterebilir. Polimerin molekül ağırlığı kadar jel yapıcı maddenin konsantrasyonu da formülasyonun kıvamını etkiler. Bazı jeller su absorbe ettiğinde şişme eğiliminde iken, diğerlerinde sıvılaşma görülebilir (62).

### 2.11.3. Jel Yapıcı Maddeler

Jel oluşturmak üzere pek çok değişik madde kullanılır.

#### 2.11.3.1. Proteinler

Kollajen ve jelatin çok kullanılan protein polimerlerdendirler.

*Kollajen* hayvansal dokuların bağlayıcı ve temel dokusudur. Glisin ve pirolin türevleri gibi maddelerden oluşmuş bir kopolimerdir. Oldukça düşük konsantrasyonlarda bile (% 0.1-0.3) yeterli kıvamda jel oluşturabilirler. Şeffaf jelleri hazırlanabildiğinden, oftalmik preparatlarda kullanılabilirler.

*Jelatin* hayvansal kollajenin asit (Jelatin A) veya alkali (Jelatin B) ile hidrolizi sonucu elde edilir. Jelleşme kabiliyetlerini gösteren "bloom" sayısı ile ifade edilebilirler. % 50'ye dek çözeltileri hazırlanabilir.

#### 2.11.3.2. Polisakkaritler

*Alginatlar* deniz ürünlerinden seyreltik asit muamesesi sonucu elde edilirler. Üronik asit, mannuronik asit ve türevlerini ihtiva ederler. Poliglukuronik asit oranı arttıkça, saydamlık özelliği artar. Tek değerli iyonlarla ( $\text{Na}^+$  gibi) çözünen jeller oluştururken, iki değerlikli katyonlarla ( $\text{Ca}^{++}$  gibi) suda çözünmeyen jelleri oluştururlar.

*Agar* deniz ürünlerinden elde edilen anyonik bir polisakkarittir. Agaroz ve agaropektin içerir. Düşük konsantrasyonları yeterli kıvamda jel oluşturur (% 0.1).

*Karragen* deniz yosunlarından elde edilen ve yapısında sülfat taşıyan bir polisakkarittir.

*Kitozan*, mantar ve bakterilerin duvar hücreleri, yengeç ve böcek kabuklarında doğal olarak bulunan polisakkarit yapısındaki kitinin kısmen diasetillenmiş halidir. Düşük pH'larda jel oluşturma yeteneği vardır; bu amaçla laktik asit, borik asit ve asetik asit kullanılmaktadır. %1-2 konsantrasyonda bile jel oluşturabilirler

*Glisirizin* meyan kökünden elde edilir, glisirizik asit içerir. %2-3 konsantrasyonlarda jel oluşturur.

Arap zımkı, kitre zımkı ve pektin de bu gruptandır.

### **2.11.3.3. Yarı Sentetik Polimerler**

*Sodyum karboksimetilselüöz* (Na~CMC), bitkilerden elde edilerek yarı sentetik hale getirilir. Jeller özellikleri pH'dan fazla etkilenmez.  $Al^{+3}$  ve  $Fe^{+2}$  kanyonlarla sertliği artar.

*Metil selüöz* (MC), *Hidroksipropilselüöz* (HPC) ve *Hidroksipropilmetilselüöz* (HPMC), selüözün bir seri işleme tabi tutulması ile elde edilir. HPC soğuk suda daha fazla çözünür. Farmasötik ürünlerde viskozluğu artırmak için kullanılır. Değişik viskoziteye sahip tipleri vardır.

### **2.11.3.4. Sentetik Polimerler**

*Polivinil alkol* (PVA) hidrofilik bir polimerdir. %10-15 oranında jel özelliği gösterir.

*Poliakrilik asit kopolimerleri* (Carbopol Karbomer) suda bir süre bekleterek şişirilip, çözüldükten sonra pH 5-10 arasına getirilirse jelleşirler. Plastik akış özelliği gösterirler.

*Poliakrilamitler* hidrofilik özellik gösterirler. %4-10 konsantrasyonda jelleşirler. Pseudoplastik akış gösterirler.

*Poloksamerler* polietilen oksit ve polipropilen oksit yapısındadırlar. Sıcakta jelleşirler. Kolaylıkla yıkanabilirler. % 15-20 oranında jel özelliği gösterirler. Bunlardan başka bazı killer ve alüminyum hidroksit jelleri de inorganik jel yapıcı maddeler olarak gruplandırılmaktadır.

## 2.12. Emülsiyonlar

Emülsiyonlar birbiri ile karışmayan en az iki sıvının, birbiri içinde damlacıklar halinde dağıldığı heterojen sistemlerdir. Bu sistemler bir hidrofilik bir de lipofilik iki fazdan oluşurlar. Bu iki faz emülsiyonun iç ve dış fazı olarak anılır. Dış faz, sürekli faz olarak da isimlendirilir ve iç fazı damlacıklar halinde taşır. Birbiri ile karışmayan iki fazın kararlı olarak birlikte bulunması ise ancak bir emülsiyon yapıcı maddenin varlığı ile mümkün olabilir. Emülsiyon oluşma sürecine emülsifikasyon denir.

Emülsiyon formülasyonunun sağlıklı olarak gerçekleştirilebilmesi için en az üç bileşene gereksinim vardır. Bunlar yağlı faz, sulu faz, emülsiyon yapıcılarıdır. Bunların haricinde emülsiyona tat, koku, renk veren maddeler, aktif maddeler, koruyucu maddeler gibi bileşenler de katılmaktadır (61).

Bir emülsiyonun dış görünüşünü dispers fazın partikül büyüklüğü tayin eder (63):

- 1  $\mu\text{m}$ 'den büyük damlacıklar beyaz
- $\mu\text{m}$  damlacıklar mavi-beyaz
- 0.05-0.5  $\mu\text{m}$  damlacıklar yarı saydam
- 0.5  $\mu\text{m}$ 'den küçük damlacıklar saydam görünümündedir.

### 2.12.1. Emülsiyonun Bileşenleri

#### 2.12.1.1. Su Fazı

Su ve su ile karışabilen hidrofilik özellikteki maddelerden oluşur.

#### 2.12.1.2. Yağ Fazı

Su ile karışmayan apolar bileşiklerden oluşur. Katı ve sıvı yağlar, mumlar, yağ alkol ve asitleri, bunların esterleri, hidrokarbonları, gliseritleri ve silikonları içeren türevler yağlı faz olarak kullanılabilirler (61).

#### 2.12.1.3. Emülgatör

Emülgatörler emülsiyonun oluşmasını sağlayan maddelerdir. İki faz arasındaki gerilimi düşürerek etki ederler. Bunun yanı sıra yüzeyler arası bölgenin reolojik, sterik ve elektrostatik özelliklerini düzelterek de emülsiyon kararlılığını arttırabilir.

Başarılı bir emülsiyon formülasyonunun geliştirilmesinde en önemli etken uygun bir emülgatör maddenin seçilmesidir. Emülgatör seçiminde, emülgatörün lipofilik karbon zincirleri ve hidrofilik asit grupları arasındaki denge, emülsiyonun raf ömrü, emülsiyonun tipi ve emülgatörün maliyeti esas alınır (64).

Emülgatörlerin taşınması gereken özellikler şunlardır:

- 1) Yüzey etkin olmalı ve yüzey gerilimini 10 dyn/ cm'nin altına düşürebilmeli,
- 2) Disperse olan damlacıklar etrafında adsorbe olmalı, ara yüzeyde film oluşturmalı ve koalesansa engel olmalı,
- 3) Emülsiyonun viskozitesini artırmalı,
- 4) Düşük derişimlerde bile emülsiyon oluşturucu etkisi olmalı,
- 5) Suyu seven polar ucu ve yağı seven non polar ucu olmalı,
- 6) Toksik olmamalı.

### **2.12.2. Hidrofilik-Lipofilik Balans**

Emülgatör seçiminde en çok kullanılan yöntem 1949 yılında Griffin tarafından önerilen hidrofilik lipofilik denge (HLB-Hydrophilic Lipophilic Balance) sistemidir.

HLB değeri emülgatörün hidrofilik ve lipofilik eğilimini göstererek numaralandırılır. Bu değer hidrofilik grubun mol yüzdesinin beşe bölünmesi ile elde edilen değer olarak ifade edilir. Sıfır ile 20 arasında derecelendirilir. 20'ye doğru yaklaştıkça hidrofilik özellik artar. Örneğin oleik asidin HLB değeri 1, potasyum oleatın HLB değeri 20'dir.

HLB değer tablosu Şekil 2-29'da verilmiştir.

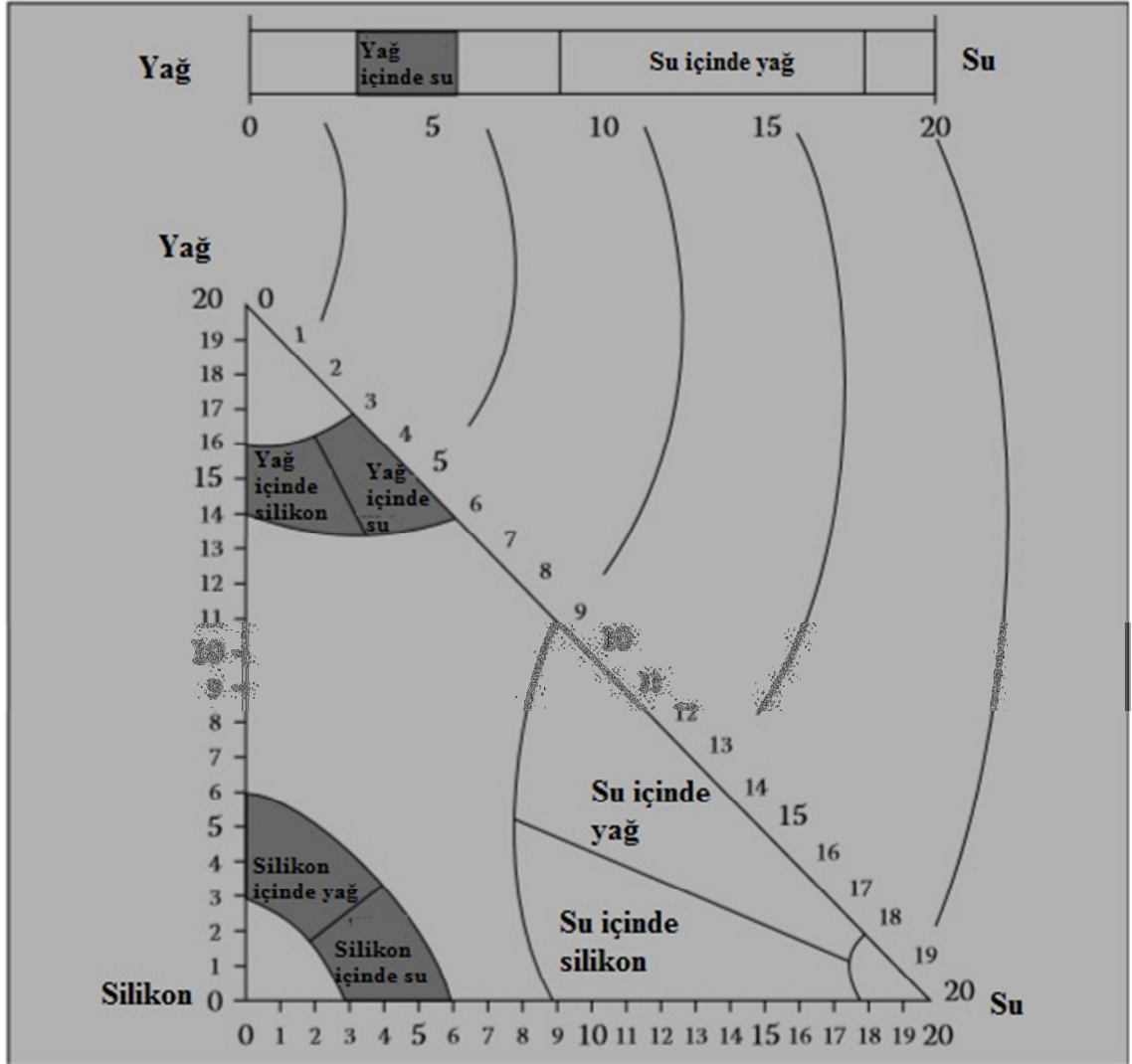
Sudaki dağılım	HLB Değeri	Uygulama	
Suda hiç dağılmaz	1	Yağ içinde su tipi emülsiyon oluşturan emülgatörler	
	2		
	3		
Suda çok az dağılır	4		
	5		
	6		
Stabil olmayan sütsü dağılım	7	Islatma ajanı	
	8		
Stabil sütsü dağılım	9	Su içinde yağ tipi emülsiyon oluşturan emülgatörler	
	10		
Yarı saydamdan saydama dağılım	11		
	12		Deterjan
	13		
Berrak çözelti	14		
	15		
	16	Çözündürücü	
	17		
	18		

**Şekil 2-29: HLB değerleri**

Emülgatörler düşük HLB değerlerinde (<6) daha çok yağ fazında çözünebilmekte ve dayanıklı S/Y emülsiyonu; yüksek HLB değerlerinde (>8) ise dayanıklı Y/S emülsiyonları oluşturmaktadırlar.

Hidrofilik ve lipofilik emülgatör karışımlarının kullanılması ile daha dayanıklı Y/S emülsiyonlar elde edilebilir (63,65, 66).

Şekil 2-30'da değişik emülsiyon formülasyonlarında emülgatör seçiminde dikkate alınacak HLB değerleri gösterilmiştir.



Şekil 2-30: HLB değerlerinin şematik gösterimi (65)

### 2.12.3. Emülsiyonların Avantajları

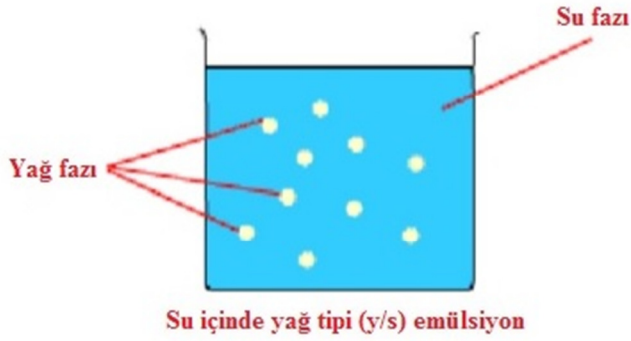
- 1) Tadı kötü olan etkin maddelerin oral yolla kullanımlarında istenmeyen tat ve kokular maskelenebilir. Örneğin hint yağı, balık yağı ve yağda çözünen vitaminler (A, E vit.) yağ/su tipi emülsiyon şeklinde hazırlandıklarında kolaylıkla içilebilirler.
- 2) Etkin maddelerin katı ilaç şekillerine göre emilimleri artırılabilir.
- 3) Etkin maddenin emilimi ve penetrasyonu kontrol edilebilir.
- 4) Peptitler (insülin, kalsitonin, v.b) ve heparin gibi makromoleküllü maddelerin gastrointestinal (GI) kanalda emilimleri artırılabilir.
- 5) Çözeltilere oranla etkin maddenin kimyasal stabilitesi sağlanabilir (64).

#### 2.12.4. Emülsiyon Tipleri

Farmasötik ya da kozmetik emülsiyon tiplerinin çoğunda fazlardan biri su, diğeri ise yağdır. Dış fazlarına göre, genel olarak emülsiyonlar 3 gruba ayrılırlar.

##### 2.12.4.1. Su içinde yağ tipi (yağ/su; y/s) emülsiyonlar

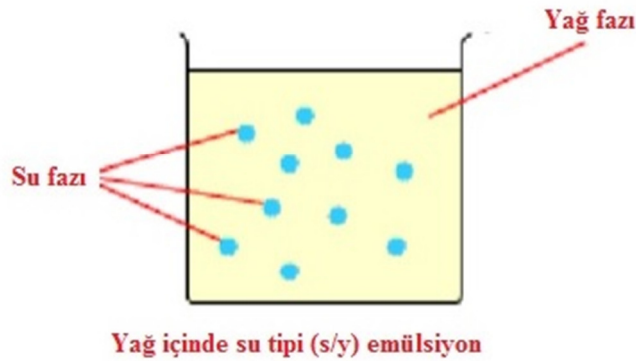
Eğer yağ damlacıkları, dispersiyon ortamı olan sulu fazda dağılmış ise emülsiyon, y/s tipi emülsiyondur (Şekil 2-31).



Şekil 2-31: Su içinde yağ tipi emülsiyon (67)

##### 2.12.4.2. Yağ içinde su tipi (su/yağ; s/y) emülsiyonlar

Eğer yağ dispersiyon ortamı ise ve su damlacıkları yağ fazında dağılıyorsa emülsiyon, s/y tipi emülsiyondur (Şekil 2-32).



Şekil 2-32: Yağ içinde su tipi emülsiyon (67)



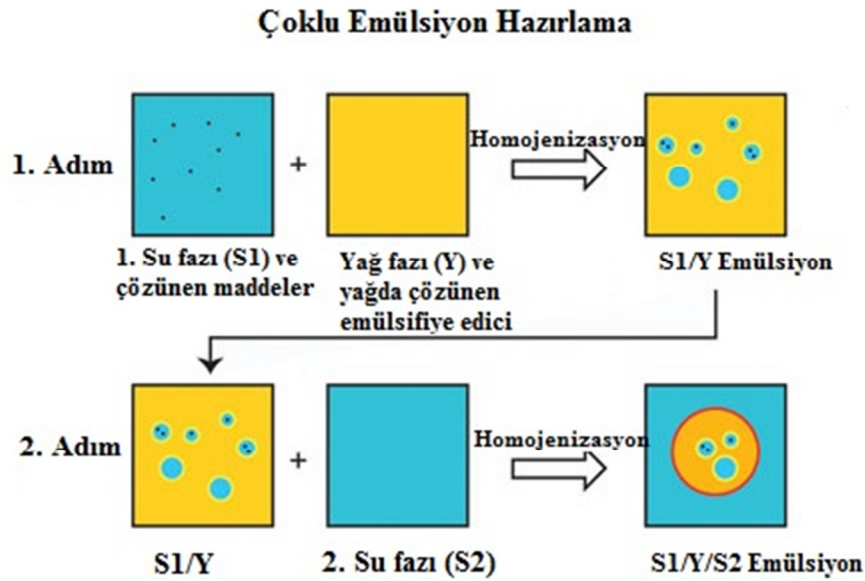
### 2.12.4.3. Çok fazlı (çoklu, multiple, çift) emülsiyonlar

Basit yağ/su ve su/yağ tipi emülsiyonlardan daha komplike olan çok fazlı emülsiyonlar aynı anda her iki emülsiyon tipini bir arada bulunduran sistemlerdir. Su/yağ/su (s/y/s) ve yağ/su/yağ (y/s/y) olmak üzere iki tipi vardır (68).

Çoklu emülsiyonlar diğer emülsiyon tiplerine göre bazı avantajlara sahiptirler. Bu avantajlar:

- 1) Etkin madde çevresel etkenlerden korunabilmektedir.
- 2) Birbiri ile geçimsiz bileşiklerin farklı fazlara konularak tek bir preparatta bir araya getirilebilmesi mümkün olmaktadır.
- 3) Etkin maddelerin sürekli ve kontrollü salımı sağlanabilmektedir.
- 4) Veziküler sistemler oldukları için hedefleme amacıyla kullanılabilirler.

Bu üstünlüklerinin yanında çoklu emülsiyonlar fiziksel ve termodinamik olarak dayanıklı olmamaları, hazırlanmalarının zor ve üretimlerinin tekrarlanabilir olmaması, salım mekanizmalarının tam olarak anlaşılmamış olması nedeniyle endüstride büyük ölçekli üretimleri sınırlıdır. Şekil 2-33'de iki adımda çoklu emülsiyon hazırlama prosesi gösterilmiştir.



Şekil 2-33: İki adımda çoklu emülsiyon hazırlama prosesi (69)

### **2.13. Emüljeller**

Jeller dermatolojik olarak tiksotropik, yağsız, kolay dağılabilen, kolay temizlenebilen, yumuşatıcı, leke bırakmayan, geçimli, yardımcı maddelerle uyumlu ve suda çözünebilme gibi pek çok faydalı özelliğe sahip olduğu için sıkça kullanılırlar. Emüljeller emülsiyonlardır. Su içinde yağ tipi veya yağ içinde su tipi emülsiyonların jelleştirici madde ile karıştırılmasıyla oluşturulurlar. Emülsiyonların ve jellerin tüm avantajlarını taşıdıkları için pek çok kişi tarafından kabul görmüşlerdir (70).

Emüljellerin stabilitesi emülsiyonlara göre daha fazladır (71).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Alfa glukosil hesperidin	Hayashibara	Japonya
Carbapol 940	Lubrizol	ABD
Hidroksietil selüloz	Merck	Almanya
Karboksimetil selüloz	Merck	Almanya
Pektin	Sigma-Aldrich	ABD
Xanthan gum	Rhodia	ABD
Likit parafin	Tıpkimsan	Türkiye
Propilen glikol	Balmumcu Kimya	Türkiye
Setil alkol	Sigma-Aldrich	ABD
Sodyum lauryl sülfat	Doğa İlaç	Türkiye
Balmumu	Doğa İlaç	Türkiye
Gliseril monostearat	Doğa İlaç	Türkiye
Oleik asit	Merck	Almanya
Trietanol amin	Sigma-Aldrich	ABD
Magnezyum sülfat heptahidrat	Lachema	Çek Cumhuriyeti
Sitrik asit	Horosan Kimya	Türkiye
Metil paraben	Sigma-Aldrich	ABD
Propil paraben	Sigma-Aldrich	ABD
Euxyl K712	Schülke&Mayer	Almanya
Tween 80	Merck	Almanya
Span 60	Merck	Almanya
Abil EM 90	Goldschmidt	Almanya

Euxyl K712	Schülke&Mayr	Almanya
Esans	Badem Esans	Türkiye
DPPH	Sigma-Aldrich	ABD
Trolox	Sigma-Aldrich	ABD

### 3.1.2 Kullanılan Cihazlar

Deri pH Metresi	Courage&Khazaka	Almanya
Deri Sebumetresi	Courage&Khazaka	Almanya
Deri Korneometresi	Courage&Khazaka	Almanya
Aramo TS	Aram Huvis Co., Ltd	Kore
Meksametre MX 16	Courage&Khazaka	Almanya
Nüve Test kabini TK120	Nüve san. malz. İm. ve tic. A.Ş	Türkiye
Hassas terazi	AND GR-200	Japonya
Terazi	Mettler PM 2000	İsviçre
pH Metre	InoLab WTW 82362	İnoLab/USA
Su banyosu	WiseBath®	DAHIAN Scientific Co, Ltd
Ultrasonik banyo	Bersonic	Türkiye
Santrifüj Cihazı	Nüve NF 200	Türkiye
Mekanik karıştırıcı	Wise Stir® HS-100D	DAHIAN Scientific Co, Ltd
Isıtcılı manyetik karıştırıcı	WiseStir	DAHIAN Scientific Co, Ltd
Viskozimetre	Brookfield DV-II	Brookfield Engineering Lab.
Distile su cihazı	PureLab UV/UF Ionpure	Amerika
Franz Difüzyon Hücresi	MS-MP 8	Wisd Laboratory

		Instruments
UV Visible Spectrophotometer	UV-1601/Shimadzu	Japonya
FT-IR Spectrometer	PerkinElmer Spectrum	ABD
Lazer mikroskobu	Olympus FV 1000	Japonya
Selüloz membran filtre	Sartorius	Almanya
IQ Chamber	Albio Alerji Ürünleri	Türkiye

### 3.2 Yöntem ve Deneyler

Bu bölümde  $\alpha$ -GH etken maddesi üzerinde yapılan çalışmalar,  $\alpha$ -GH etken maddesi kullanılarak jel, emülsiyon, emüljel formülasyonlarının hazırlanması, seçilen bir penetrasyon arttırıcı madde ile uygun bulunan formülasyonların tekrarlanması, hazırlanan formülasyonlarla yapılan stabilite çalışmaları, in vitro geçiş çalışmaları, mikrobiyoloji çalışmaları ve seçilen bir formülasyonla yapılan plasebo-kontrollü in vivo etkinlik çalışmaları anlatılacaktır.

#### 3.2.1 Alfa Glukosil Hesperidin Üzerinde Yapılan Çalışmalar

##### 3.2.1.1 Teşhisi

###### 3.2.1.1.1 Ultraviyole (UV) Spektroskopisi

$\alpha$ -GH maddesinin suda 5, 10, 15, 20 ve 25  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonunda çözeltileri hazırlandı. 150-400 nm arasında 1 cm'lik kuvarz küvetler kullanılarak kör denemeye karşı spektrofotometrede (Shimadzu UV- Visible Spectrophotometer UV-1601) spektrumları alındı ve  $\lambda_{\text{max}}$  değeri hesaplandı.

###### 3.2.1.1.2 Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi

Bu çalışma için FT-IR Spektroskoisi (PerkinElmer Spectrum) kullanıldı.  $\alpha$ -GH katı toz bir madde olduğu için FT-IR spektrumunun alınması sırasında herhangi bir ön hazırlık yapılmadı,  $\alpha$ -GH maddesi toz halde alete yerleştirildi. 650-4000  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyları arasında FT-IR spekturumu alındı.

###### 3.2.1.2 Miktar Tayini

10 mg  $\alpha$ -GH maddesi 100 ml su içinde ultrasonik banyoda (Bersonic, Türkiye) 10 dk bekletilerek çözüldürüldü. Bu şekilde 6 değişik stok çözelti hazırlandı. Her bir stok çözeltiden su ile seyretmeler yapılarak 0,5-2,5  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonunda çözeltiler elde edildi. 284 nm absorbansta UV spektrumları alındı. Spektrofotometrik miktar tayininde kullanılmak üzere standart eğri çizildi. Sonuçlar Absorbans-Konsantrasyon Eğrisine işlendi. Standart sapma (S),  $R^2$ , relatif standart sapma (RSD) değerleri bulundu.

### 3.2.1.3 Miktar Tayini Yönetimi Validasyonu

Validasyon, etken maddenin miktar tayini için yöntemin, doğru ve kesin bir şekilde sürekli olarak bekleneni gerçekleştirdiğinin kanıtlanması için gereken tüm işlemleri kapsar. Validasyon işlemleri ile maddenin miktar tayininde kullanılan yöntemin güvenilirliği kanıtlanmış olur (72,73).

#### 3.2.1.3.1. Kesinlik

Belirli çalışma koşullarında hazırlanmış olan  $\alpha$ -GH çözeltisinden birden fazla seyreltme ile elde edilen serilerin ölçüm sonuçlarının uyumlu olması, uygulanan analitik yöntemin kesinliğini belirtir. Kesinlik S yada RSD değeri ile ifade edilir.

##### 1) Gün İçi Kesinlik

Aynı gün içerisinde 10 mg  $\alpha$ -GH 100 ml suda çözünerek 6 değişik stok çözeltisi hazırlandı. Her bir stok çözeltiden 0,5-2,5  $\mu$ g/ml seyreltmeler yapılarak 284 nm absorbansta UV spektrumları alındı. Elde edilen verilerden S,  $R^2$ , RSD değerleri hesaplandı.

##### 2) Günler Arası Kesinlik

3 farklı günde 6 paralel stok çözelti hazırlanarak S,  $R^2$  ve RSD değerleri hesaplandı.

#### 3.2.1.3.2. Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik

Deneyde elde edilen değerlerin gerçek/teorik değerlere yakınlığının saptanmasıdır.  $\alpha$ -GH maddesinin 3 farklı konsantrasyonda (0,5-1,5-2,5  $\mu$ g/ml) 3 seri çözeltileri hazırlandı.  $\lambda_{max}$  284 nm absorban değerinde 6 kez art arda okundu. Okunan absorban değerleri kalibrasyon denkleminde yerine konarak % geri elde değerleri Denklem 3-1 yardımıyla bulundu.

$$\%Geri\ elde = \frac{C_{pratik}}{C_{teorik}} \times 100$$

**Denklem 3-1: % Geri elde hesabı**

$$C_{pratik} = 0,5-1,5-2,5 \mu\text{g/ml}$$

$$C_{teorik} = \alpha\text{-GH}'in\ kalibrasyon\ denkleminde\ elde\ edilen\ konsantrasyon\ değerleri$$



### 3.2.1.3.3. Seçicilik

Formülasyon içinde miktar tayini yapılacak olandan farklı maddeler bulunmasına rağmen o maddenin konsantrasyonunun tam olarak tespit edilebilmesi, analitik yöntemin seçiciliğini gösterir.

Spektrofotometrik miktar tayini yönteminin sadece  $\alpha$ -GH maddesini saptayabilmesi için formülasyona giren diğer maddelerin 150-400 nm dalga boylarında spektrumları alındı.

### 3.2.1.4. Alfa Glukosil Hesperidinin Çözünürlük Çalışması

4 flakona 7,5 ml  $\alpha$ -GH için çözünme ortamı olan su kondu. Doymuş çözelti elde edilene kadar  $\alpha$ -GH maddesi ilave edildi. Bu flakonlardan bir tanesi 30°C'ye kadar ısıtıldı. Ardından tüm flakonlar su banyosunda 25 °C'de 150 rpm'de 48 saat boyunca bekletildi. Ardından her bir flakondan alınan örnekler 25 nanolitreye seyreltildi. 284 nm dalga boyunda absorbansı okundu. Elde edilen absorbans değerleri Absorbans-Konsantrasyon doğru denkleminde yerine konarak çözünen madde miktarı bulundu. Çalışma üç defa tekrarlandı.

### 3.2.1.5. Alfa Glukosil Hesperidinin Antioksidan Aktivite Tayini

Antioksidan aktiviteyi belirlemede birçok yöntem kullanılmaktadır. In vitro antioksidan aktivite deneyleri iki kategoride değerlendirilebilir:

1) Hidrojen atomu transfer reaksiyonlarına dayanan aktivite testleri (HAT) [ORAC (oksijen radikali absorbans kapasitesi), linoleik asit oksidasyonu inhibisyonu, TRAP (total radikal tutuklama antioksidan parametresi)]

2) Tek elektron transferine dayanan aktivite testleri (SET) [FRAP (demir iyonu indirgeyici antioksidan parametresi), DPPH (difenil-1-pikrilhidrazil)] (74).

Bilinen tüm aktivite tayini protokollerinin taşınması gereken özellikler:

- biyolojik olarak bilinen bir substratı seçmeli,
- çeşitli oksidasyon koşullarını test etmeli,
- hem başlangıç, hem ikincil oksidasyon ürünlerini ölçmeli,
- antioksidanları, aynı konsantrasyondaki aktif yapıtaşları ile karşılaştırmalı,

- yüzde inhibisyonu veya IC<sub>50</sub> (%50 inhibisyona neden olan antioksidan konsantrasyonu) değerini belirlemelidir.

$\alpha$ -GH'in antioksidan aktivitesini tayin etmek için DPPH Metodu kullanıldı.

*Numunenin hazırlanması:* 0,1 g  $\alpha$ -GH numunesi tartıldı. 10 ml hacimli vidalı kapaklı cam şişeye tartılan  $\alpha$ -GH numunesi konuldu. Üzerine yaklaşık 8 ml metanol eklendi. Ağzı kapatılan cam şişe 2 saat oda sıcaklığında magnetik karıştırıcıda karıştırıldı. Bir süre beklenip çökme olup olmadığına bakıldı. Herhangi bir çökme gözlenmedi. Çözelti 10 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Hacim farkı metanol ile tamamlandı.

*DPPH çözeltisi hazırlığı:* 0,0025 g DPPH 100 ml metanolde çözüldü. Bu çözelti karanlıkta ve 4°C'de muhafaza edildi.

*Trolox çözeltilerinin hazırlanması:* 0,0025 - 0,005 – 0,01 g trolox tartılarak 100 ml'lik balon jojeye alındı. Metanol ile 100 ml'ye tamamlandı.

*Analiz işlemi:* Her bir trolox çözeltilerinden ve  $\alpha$ -GH numunesinden 0,1 ml alındı balon jojeye kondu ve üzerlerine 3,9 ml DPPH çözeltisi eklendi. 30 dakika karanlıkta bekletilen çözeltilerde 517 nm'de 1 cm ışık yollu kuartz küvet kullanılarak UV Spektrofotometre ile absorban ölçümü yapıldı.

Hesaplama için Denklem 3-2 kullanıldı:

$$\% \text{İnhibisyon Konsantrasyonu (\%IC)} = \frac{\text{Blank Absorbansı} - \text{Trolox, Numune Absorbansı}}{\text{Blank Absorbansı}} \times 100$$

**Denklem 3-2: % İnhibisyon konsantrasyonu hesabı (75)**

Trolox çözeltileri için hesaplanan %IC değeri ile numunenin %IC değeri karşılaştırılarak TEAC (Trolox equvalen antioksidan kapasitesi) hesaplandı. Standart antioksidanların antioksidan aktiviteleri ile karşılaştırıldı. Standart antioksidanlar için antioksidan aktiviteleri Tablo 3-1 'de verilmiştir.

**Tablo 3-1: Standart Antioksidanların Antioksidan Aktiviteleri (TE/100 g) (76,77)**

Standart Antioksidanlar	Antioksidan Aktivite (TE/100 g)
Askorbat	442,000
Trolox	400,000
E Vitamini	201,000
BHT	395,000

### 3.2.2. Formülasyon Çalışmaları

Çalışmada  $\alpha$ -GH maddesinin jel, emülsiyon, emüljel formülasyonları hazırlandı.

#### 3.2.2.1. Formülasyonların Hazırlanması

##### 3.2.2.1.1. $\alpha$ -GH İçermeyen Formülasyonların Hazırlanması

Çalışmanın başlangıcında uygun formülasyonların bulunması için değişik formülasyon çalışmaları yapıldı. Başarılı bulunan formülasyonlar,  $\alpha$ -GH maddesini içerecek şekilde hazırlandı.

##### 3.2.2.1.1.1. Jel Formülasyonlarının Hazırlanması

Jel formülasyonlarının hazırlanması için jelleştirici ajan olarak Carbapol 940, karboksimetil selüloz (CMC), hidroksietil selüloz (HEC), hidroksipropil metil selüloz (HPMC), ksantan zamkı ve pektin polimerleri kullanıldı.

*Carbapol 940:* Karbomer farmasötik ve kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan, sentetik büyük molekül ağırlıklı, % 56-68 oranında karboksilik asit içeren çapraz bağlı akrilik asitin polialkenil polieter ile oluşturduğu bir polimerdir. Beyaz, hafif karakteristik kokulu, higroskopik ve asidik tozdur. Su, alkol ve gliserinde çözünür (78,79). Jelleştirici olarak formülasyonlara 0,5-2 oranında katılırlar.

*Karboksi metil selüloz (CMC):* Karboksimetil selüloz veya selüloz zamkı (CMC) glikopiranoz monomerlerinin hidroksil gruplarına karboksimetil gruplarının (-CH<sub>2</sub>-COOH) bağlanmasıyla oluşan selüloz türevi bir polimerdir. Genelde sodyum tuzu olan sodyum karboksimetil selüloz kullanılmaktadır (50).

*Hidroksietil Selüloz (HEC):* Alkali selüloz'un etilen oksit ile yüksek sıcaklık ve basınçta reaksiyonu sonucunda elde edilir. Tatsız, kokusuz, krem veya beyaz renkli tozudur. Suda çözünen, organik çözücülerde çözünmeyen ve farmasötik formülasyonlarda yaygın olarak yer alan noniyonik özellikte bir polimerdir. pH 5-10 arasında stabildir. Çeşitli molekül ağırlıkları vardır. Buna bağlı olarak da farklı viskozlukta jeller oluştururlar. Sulu çözeltileri mikroorganizmalar tarafından enzimatik bozulmaya uğrar. Bu nedenle koruyucu madde ilave edilmelidir. Jeller, kremler ve losyonlarda viskozluk arttırıcı, süspande edici, stabilize edici olarak kullanılır. Genellikle % 1-5 oranında kullanılır (80,81,82).

*Hidroksipropil metil selüloz (HPMC):* Hidroksipropilmetil selüloz, metil selüloz'un propilen glikol eteridir (80,83). Tatsız, kokusuz ve kimyasal olarak inert beyaz veya krem renkli bir polimerdir. Soğuk su, metil alkol-metilen klorür karışımı, izopropil alkol-metilen klorür karışımı ve sulu asetonunda çözünür. Etil alkol, eter ve kloroformda çözünmez. Su ile viskoz kolloidal çözelti oluşturur. Çözeltileri pH 3-11 arasında stabildir. (78, 82)

*Ksantan:* Xanthomonas campestris bakterisinden fermentasyon yoluyla elde edilen yüksek molekül ağırlıklı, doğal bir heteropolisakkarittir. Molekül ağırlığı yaklaşık 2.000.000 g/mol<sup>3</sup>'tür. Beyaz veya krem renginde, lezzetsiz, hafif organik kokulu bir tozdur. Hem sıcak hem de soğuk suda çözünür. 1 g ksantan zamkı yaklaşık 3 ml alkol içinde çözünür. Jel formülasyonlarında %0.5-5 oranında yer alır (79, 82, 84, 85, 86).

*Pektin:* Narenciye meyvelerinin kabuklarından veya elma posasının dilüe asitlerle ekstraksiyonundan elde edilen karbonhidrat yapısında bir polimerdir. Bitkinin kaynağına ve hazırlama yöntemine bağlı olarak çeşitli derecelerde metil esteri içerirler. Sarımsı beyaz renkte, neredeyse kokusuz, müsilaj tadında bir tozdur. Suda çözünür, alkolde, dilüe alkolde ve diğer organik çözücülerde çözünmez. Ortalama molekül ağırlığı 50.000-180.000 arasında değişmektedir. % 0.5-5 oranında jel yapıcı ajan olarak kullanılır (79, 82, 86, 87).

$\alpha$ -GH içermeyen jel formülasyonları Carbapol 940 içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar Tablo 3-2'de, HEC içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar Tablo 3-3'de, CMC içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar Tablo 3-4'de, HPMC içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar Tablo 3-5'de, Ksantan zamkı içeren ve  $\alpha$ -GH

içermeyen formülasyonlar Tablo 3-6’da, Pektin içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar Tablo 3-7’de gösterilmiştir.

**Tablo 3-2: Carbapol 940 içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar**

Formülasyon Kodu	C1	C2	C3	C4
Hammadde adı	% Miktar (g)			
Carbapol 940	0,5	1	1,5	2
Distile su	99,1	98,6	98,1	97,6
Metil paraben	0,4	0,4	0,4	0,4

**Tablo 3-3: HEC içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar**

Formülasyon Kodu	HC1	HC2	HC3	HC4
Hammadde adı	% Miktar (g)			
HEC	1	2	3	5
Distile su	98,6	97,6	96,6	94,6

**Tablo 3-4: CMC içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar**

Formülasyon Kodu	CC1	CC2	CC3	CC4
Hammadde adı	% Miktar (g)			
CMC	3	5	7,5	10
Distile su	96,6	94,6	92,1	89,6
Metil paraben	0,4	0,4	0,4	0,4

**Tablo 3-5: HPMC içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar**

Formülasyon Kodu	HPC1	HPC2	HPC3
Hammadde adı	% Miktar (g)		
HPMC	1,5	3	5
Distile su	98,1	96,6	94,6
Metil paraben	0,4	0,4	0,4

**Tablo 3-6: Ksantan zamkı içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar**

Formülasyon Kodu	K1	K2	K3	K4
Hammadde adı	% Miktar (g)			
Ksantan zamkı	0,5	1,5	3	5
Distile su	99,1	98,1	96,6	94,6
Metil paraben	0,4	0,4	0,4	0,4

**Tablo 3-7: Pektin içeren ve  $\alpha$ -GH içermeyen formülasyonlar**

Formülasyon Kodu	P1	P2	P3	P4
Hammadde adı	% Miktar (g)			
Pektin	0,5	2	3,5	5
Distile su	99,1	97,6	96,1	94,6
Metil paraben	0,4	0,4	0,4	0,4

*Jel hazırlama prosesi:* Jelleştirici polimer olarak seçilen polimer su içerisinde bir gece bekletilerek şişirildi. Ertesi gün jelde şişmemiş kısımlar tespit edildiyse mekanik karıştırıcıda düşük hızda karıştırılarak jelin şişmesi sağlandı. Ardından jele koruyucu olarak metil paraben eklendi.

### 3.2.2.1.1.2. Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Su içinde yağ tipi ve yağ içinde su tipi emülsiyon formülasyonları hazırlandı.

#### 3.2.2.1.1.2.1 Su İçinde Yağ Tipi Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Su içinde yağ tipi formülasyonlarının hazırlanmasında yağ fazı olarak likit parafin ve setil alkol; su fazı olarak distile su ve propilen glikol (PG) kullanıldı. Emülsifiye edici madde olarak sodyum lauril sülfat (SLS) ve koruyucu olarak metil paraben ile propil paraben kombinasyonu kullanıldı.

*Likit parafin:* Mineral yağı olarak da bilinir. Kozmetik formülasyonlarda transepidermal su kaybını geciktiren oklüzif yağ görevi ile katılır. Bebek losyonları, bebek yağları, cold kremler gibi kozmetik preparatların ortak bileşenidir.

*Setil alkol:* 1-heksadekanol veya palmitil alkol olarak da bilinen bir yağ alkolüdür. Kozmetik formülasyonlarına emülsifiye edici, yumuşatıcı ve kıvamlaştırıcı olarak katılmaktadır.

*Propilen glikol:* Polihidrik alkoldür. Hem atmosferde nem ortamı yüksek olduğunda ortamdaki su çekerek, düşük nem ortamında ise epidermis ve dermisten su

çekerek stratum korneumun hidrasyonunu hümeaktan özelliği ile sağlar hem de oklüzif etki göstererek transdermal su kaybını geciktirir (88,89).

*Sodyum lauril sülfat (SLS):* Anyonik sürkatandır. Emülsifiye edici özelliği sebebiyle emülsiyon formülasyonlarında, köpük oluşturuucu özelliği ile şampuan, sabun, diş macunu formülasyonlarında kullanılmaktadır.

*Parabenler:* Kozmetik ve farmasötik endüstride sıkça kullanılan koruyuculardır. Bakteri ve mantarlara karşı koruyucudurlar. Geniş bir pH aralığında aktiftirler. Metil paraben içeren formülasyonlara PG'nin eklenmesi metil parabenin etkinliğini arttırmaktadır. Parabenlerin kullanım miktarları Kozmetik Yönetmeliği'nde tek bir parabenin kullanımı için maksimum %0,4, birden fazla parabenin kombinasyonu şeklinde kullanılması için maksimum %0,8 olarak verilmiştir (90).  $\alpha$ -GH içermeyen su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonları Tablo 3-8'de verilmiştir.

**Tablo 3-8:  $\alpha$ -GH içermeyen su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonları**

Formülasyon kodu	YS1	YS2	YS3
<b>Hammadde adı</b>	<b>% Miktar (g)</b>		
<b>Distile su</b>	70,5	67,5	61
<b>PG</b>	10	10	10
<b>Setil alkol</b>	8	10	12,5
<b>Likit parafin</b>	10	11	15
<b>SLS</b>	1	1	1
<b>Metil paraben</b>	0,3	0,3	0,3
<b>Propil paraben</b>	0,2	0,2	0,2

*Emülsiyon hazırlama prosesi:* Likit parafin, setil alkol ve propil paraben bir beherde tartıldı. Distile su, propilen glikol, metil paraben, sodyum lauril sülfat başka bir beherde tartıldı. Her iki faz 80°C'ye ısıtıldı. Yağ fazı su fazının üzerine mekanik karıştırıcı



(WiseStir, Dahian ) ile 450-500 rpm arası hızda karıştırılarak yavaş yavaş eklendi. Emülsiyon oluşuncaya kadar karıştırma işlemine devam edildi.

### **3.2.2.1.1.2.2 Yağ İçinde Su Tipi Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması**

Yağ içinde su tipi formülasyonlarının hazırlanmasında yağ fazı olarak likit parafin, setil alkol, balmumu; su fazı olarak distile su ve PG kullanıldı. Emülsifiye edici madde olarak gliseril monostearat ve koruyucu olarak metil paraben ile propil paraben kombinasyonu kullanıldı.

*Balmumu:* Balmumu, arıların peteklerini yapmak için karın halkalarında (segmentlerde) bulunan balmumu bezlerinden salgıladıkları yumuşak sarı veya daha koyu maddedir. Molekül ağırlığı yüksek, doymuş veya doymamış bazı asitler, alkol ve ester karışımıdır. Bunlar alkali esterler (%72), serbest yağ asitleri (%14), hidrokarbonlar (%11), serbest alkoller (%1) ve bilinmeyen maddelerdir (%2). Balın yoğunluğu bire yakındır (0,966). Erime noktası 62-65°C derecedir (50).

*Gliseril monostearat:* Gliseril monostearat bir gliseril esteridir ve çok lipofiliktir. İyi bir emülgatördür. Yardımcı emülgatör olarak da kullanılmaktadır. Yağ içinde su tipi emülsiyon yapan emülgatör olarak kullanılmaktadır (63). Losyon ve kremlerde viskoziteyi ayarlamak ve fiziksel stabiliteyi sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır (64)

$\alpha$ -GH içermeyen yağ içinde su tipi emülsiyon formülasyonları Tablo 3-9'da verilmiştir.

**Tablo 3-9:  $\alpha$ -GH içermeyen yağ içinde su tipi emülsiyon formülasyonları**

Formülasyon kodu	SY1	SY2	SY3
<b>Hammadde adı</b>	<b>% Miktar (g)</b>		
<b>Distile su</b>	21,2	24,2	30,2
<b>PG</b>	10	10	10
<b>Setil alkol</b>	15	10	8
<b>Likit parafin</b>	40	40	38
<b>Balmumu</b>	8	10	8
<b>Gliseril monostearat</b>	5	5	5
<b>Metil paraben</b>	0,4	0,4	0,4
<b>Propil paraben</b>	0,4	0,4	0,4

*Emülsiyon hazırlama prosesi:* Likit parafin, setil alkol, balmumu ve propil paraben bir behere tartıldı. Başka bir behere distile su, gliseril monostearat, propilen glikol, metil paraben tartıldı. Her iki faz da 80°C'ye ısıtıldı. Su fazı yağ fazının üzerine mekanik karıştırıcı ile 450-500 rpm arası hızda karıştırılırken yavaş yavaş eklendi.

### 3.2.2.1.1.2.3 Çoklu Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Çoklu emülsiyon formülasyonlarının hazırlanmasında iki basamaklı emülsifikasyon yöntemi kullanıldı. 1. adımda lipofilik yüzey aktif maddenin yağlı çözeltilisine su fazı eklendi. Yüksek hızda mekanik karıştırıcı altında karıştırılarak s/y emülsiyon oluşması sağlandı. Oluşan s/y emülsiyonu hidrofilik yüzey aktif maddenin sulu çözeltilisinin üzerine mekanik karıştırıcı altında düşük hızda karıştırılırken katıldı. s/y/s emülsiyonunun oluşması sağlandı.

Çoklu emülsiyon formülasyonlarında 1. emülsiyon su fazı olarak distile su, yağ fazı olarak likit parafin kullanıldı. Yüzey aktif madde olarak Abil EM 90 kullanıldı. Magnezyum sülfat heptahidrat viskozite kontrolü için formülasyona eklendi. Koruyucu olarak metil paraben ve propil paraben kullanıldı.

Çoklu emülsiyon formülasyonlarında ikinci su fazı olarak distile su kullanıldı. Emülgatör olarak Tween 80 ve koruyucu olarak metil paraben kullanıldı.

*Abil EM 90:* Kimyasal ismi Cetyl Dimethicon Copolyol olan Abil EM 90, bir cetyl dimethicon ve dimethicon copolyol kopolimeridir (91). INCI adı Cetyl PEG/PPG-10/1Dimethicone'dur. HLB değeri yaklaşık olarak 5'dir. S/Y emülsiyonlarını oluşturmak için kullanılır.

*Magnezyum sülfat heptahidrat:* Magnezyum sülfat, magnezyum mineralinin suda eriyebilen halidir. Kaliteli bir magnezyum sülfatta, tamamı suda eriyebilen % 15 ve üzeri magnezyum bulunur. Beyaz kristal görünümündedir. S/Y emülsiyon formülasyonlarında HLB değeri 1-7 arasında olan non iyonik bir emülsifiye edici madde ile birlikte emülsiyonun stabilizasyonu sağlar. Genelde % 0,1-5 oranında formülasyona katılır (92).

*Tween 80:* Kimyasal adı polioksietilen 20 sorbitanmonooleat olan Tween 80 Polisorbat 80 olarak da bilinmektedir. Non iyonik yapıda hidrofilik yüzey aktif maddedir. HLB değeri 15'dir. Y/S tipi emülsiyonlarda emülgatör olarak kullanılmaktadır (93).

$\alpha$ -GH içermeyen çoklu emülsiyon formülasyonları Tablo 3-10'da verilmiştir.

Tablo 3-10:  $\alpha$ -GH içermeyen çoklu emülsiyon formülasyonları

Formülasyon Kodu	ME1	ME2	ME3	ME4	ME5	ME6	ME7
<b><u>1. Emülsiyon</u></b>	<b>% Miktar (g)</b>						
<b>Distile su</b>	60	59,8	61,80	61,80	61,80	61,80	63
<b>Likit parafin</b>	16	16	16,40	16,40	16,40	16,40	16,40
<b>MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O</b>	0,5	0,5	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57
<b>Abil EM90</b>	3,0	3,2	3,0	3,25	3,28	3,53	3,5
<b>Metil paraben</b>	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
<b>Propil paraben</b>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
<b><u>Çoklu emülsiyon</u></b>							
<b>1. Emülsiyon</b>	80	80	82,27	82,52	82,55	82,80	84
<b>Distile su</b>	16,8	16,3	13	13	13	13	12,33
<b>Tween 80</b>	3	3,5	3,53	3,28	3,25	3,28	3,5
<b>Metil paraben</b>	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

*Çoklu emülsiyon hazırlama prosesi:* 1. emülsiyonun hazırlanması için su ve yağ fazı aynı sıcaklığa (min. 80°C) getirildi. Su fazı yağ fazına mekanik karıştırıcı ile 400 rpm hızda karıştırılırken eklendi. Hız 1200 rpm'e çıkartıldı.

Çoklu Emülsiyonun hazırlanması için ikinci su fazı ısıtıldı. Sıcaklık 50-55°C iken primer emülsiyon 400 rpm hızla karıştırılarak eklendi. Düşük hızda yaklaşık olarak 1-1,5 saat karıştırma işlemi devam edildi.

### 3.2.2.1.1.3. Emüljel Formülasyonlarının Hazırlanması

Emüljel formülasyonlarının hazırlanması için jelleştirici polimer olarak Carbapol 940 kullanıldı. Emülsiyon fazı olarak y/s emülsiyon hazırlandı.  $\alpha$ -GH içermeyen emüljel formülasyonları Tablo 3-11’de verilmiştir.

**Tablo 3-11:  $\alpha$ -GH içermeyen emüljel formülasyonları**

<i>Y/S Emülsiyon</i>				
Formülasyon kodu	EJ1	EJ2	EJ3	EJ 4
Ticari isim	<b>% Miktar (g)</b>			
Likit Vazelin	26.5	26,5	26,5	26.5
Distile Su	28	29,68	27	28,68
Span 60	3,2	2,88	3,2	2.88
Tween 80	4,48	3,12	4,48	3.12
Metil Paraben	0.2	0,2	0,2	0.2
Propil Paraben	0.3	0,3	0,3	0.3
<i>Jel</i>				
Carbapol 940	1	1	2	2
Distile Su	35	35	35	35
Trietanol amin	1.20	1,20	1,20	1.20
Metil Paraben	0,12	0,12	0,12	0,12

### 3.2.2.1.2. $\alpha$ -GH İçeren Formülasyonların Hazırlanması

$\alpha$ -GH içermeyen hazırlanan baz formülasyonlardan görünüş, kıvam, cilde sürülebilirlik gibi özellikleri en iyi olan formülasyonlar seçilerek  $\alpha$ -GH içerecek şekilde hazırlandı.  $\alpha$ -GH, tüm formülasyonlara %1 oranında katıldı.

### 3.2.2.1.2.1 Jel Formülasyonlarının Hazırlanması

$\alpha$ -GH içermeyen jel formülasyonları incelendi. En uygun formülasyon olarak C3 ve HC3 formülasyonları seçildi. C3 ve HC3 formülasyonları  $\alpha$ -GH içeren jel formülasyonlarına dönüştürüldü.  $\alpha$ -GH içeren Carbapol jel ve HEC jel Formülasyonları Tablo 3-12’de verilmiştir.

**Tablo 3-12:  $\alpha$ -GH içeren Carbapol jel ve HEC jel Formülasyonları**

Formülasyon kodu	C3	HC3
Hammadde adı	% Miktar (g)	
Carbapol 940	1,5	-
HEC	-	3
Distile su	86,4	85,6
PG	10	10
TEA	0,7	-
$\alpha$ -GH	1	1
Metil paraben	0,4	0,4

Jel hazırlama 3.2.2.1.1.1.’de anlatıldığı gibi yapıldı. Formülasyona en son  $\alpha$ -GH eklendi ve mekanik karıştırıcı ile 129 rpm hızda karıştırılarak  $\alpha$ -GH’nin iyice çözünmesi sağlandı. Ardından formülün pH değerine bakıldı. Gerekli ise TEA ile formülün pH değeri koruyucun aktif olduğu pH değerine ayarlandı.

### 3.2.2.1.2.2. Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

#### 3.2.2.1.2.2.1. Su İçinde Yağ Tipi Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

$\alpha$ -GH içeren su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonlarının hazırlanması için YS2 formülasyonu uygun formülasyon olarak seçildi. Formülasyon koruyucu değiştirilerek ve formülasyona esans eklenerek tekrar hazırlandı. Bundan Sonra YS2

formülasyonu YS2-1, koruyucu değiştirilerek ve esans eklenerek hazırlanan formülasyon ise YS2-2 olarak adlandırılacaktır.  $\alpha$ -GH içeren su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonları Tablo 3-13’de gösterilmiştir.

**Tablo 3-13:  $\alpha$ -GH içeren su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonları**

<b>Formülasyon kodu</b>	<b>YS2-1</b>	<b>YS2-2</b>
<b>Hammadde adı</b>	<b>% Miktar (g)</b>	
<b>Distile su</b>	66,5	65,7
<b>PG</b>	10	10
<b>Setil alkol</b>	10	10
<b>Likit parafin</b>	11	11
<b>SLS</b>	1	1
<b><math>\alpha</math>-GH</b>	1	1
<b>Metil paraben</b>	0,3	-
<b>Propil paraben</b>	0,2	-
<b>Euxyl K712</b>	-	1
<b>Esans</b>	-	0,3

Emülsiyon 3.2.2.1.1.2.1’de anlatıldığı gibi hazırlandı.  $\alpha$ -GH formülasyona emülsiyon oluştuktan sonra 40°C’nin altındaki sıcaklıkta 1:3 oranında suda ( $\alpha$ -GH’nin çözündülmesinde kullanılan su emülsiyonun su fazındaki distile su miktarından düşüldü) çözündürülerek formülasyona katıldı. Emülsiyon mekanik karıştırıcı ile düşük hızda karıştırılmaya devam edildi. pH koruyucunun aktif olduğu aralığa ayarlandı.

### 3.2.2.1.2.2.2 Yağ İçinde Su Tipi Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

$\alpha$ -GH içeren su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonlarının hazırlanması için SY1 formülasyonu uygun formülasyon olarak seçildi.  $\alpha$ -GH içeren su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonu Tablo 3-14’de verilmiştir.

**Tablo 3-14:  $\alpha$ -GH içeren su içinde yağ tipi emülsiyon**

<b>Formülasyon kodu</b>	<b>SY1</b>
<b>Hammadde adı</b>	<b>% Miktar</b>
<b>Distile su</b>	20,2
<b>PG</b>	10
<b>Setil alkol</b>	15
<b>Likit parafin</b>	40
<b>Balmumu</b>	8
<b>Gliseril monostearat</b>	5
<b><math>\alpha</math>-GH</b>	1
<b>Metil paraben</b>	0,4
<b>Propil paraben</b>	0,4

Emülsiyon 3.2.2.1.1.2.2’de anlatıldığı gibi hazırlandı.  $\alpha$ -GH formülasyona emülsiyon oluştuktan sonra 40°C’nin altındaki sıcaklıkta 1:3 oranında suda ( $\alpha$ -GH’nin çözüldülmesinde kullanılan su emülsiyonun su fazındaki distile su miktarından düşüldü) çözüldürülerek formülasyona katıldı. Emülsiyon mekanik karıştırıcı ile düşük hızda karıştırılmaya devam edildi.



### 3.2.2.1.2.2.3 Çoklu Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Çoklu emülsiyon formülasyon bazı olarak ME5 formülasyonu seçildi. Bu formülasyon ile  $\alpha$ -GH çoklu emülsiyonun iç fazına (ME5-1) ve dış fazına (ME5-2) eklenerek iki değişik çoklu emülsiyon formülasyonu hazırlandı. İç fazda  $\alpha$ -GH içeren çoklu emülsiyon formülasyonu Tablo 3-15’de, dış fazda  $\alpha$ -GH içeren çoklu emülsiyon formülasyonu Tablo 3-16’da verilmiştir.

**Tablo 3-15: İç fazda  $\alpha$ -GH içeren çoklu emülsiyon formülasyonu**

Formülasyon kodu	ME5-1
<i>1. Emülsiyon (S/Y)</i>	
Hammadde adı	% Miktar (g)
Likit Parafin	16.40
Abil EM90	3.28
Distile Su	61.80
MgSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	0.57
$\alpha$ -GH	1
Metil Paraben	0.2
Propil Paraben	0.3
<i>Çoklu Emülsiyon</i>	
1. Emülsiyon (S/Y)	83,55
Distile su	13
Tween 80	3,25
Metil paraben	0,2

Primer emülsiyon 3.2.2.1.1.2.3’de anlatıldığı gibi hazırlandı. Emülsiyon oluştuktan sonar 1:3 oranında suda ( $\alpha$ -GH’nin çözündürülmesi için kullanılan su primer emülsiyonun su fazından düşüldü) çözünen  $\alpha$ -GH maddesi 40°C’nin altında emülsiyon

mekanik karıştırıcı ile karıştırılırken eklendi. Çoklu emülsiyon 3.2.2.1.1.2.3’de anlatıldığı gibi hazırlandı.

**Tablo 3-16: Dış fazda  $\alpha$ -GH içeren çoklu emülsiyon formülasyonu**

Formülasyon kodu	ME5-2
<i>1. Emülsiyon (S/Y)</i>	
Hammadde adı	% Miktar
Likit Parafin	16.40
Abil EM90	3.28
Distile Su	61.80
MgSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	0.57
Metil Paraben	0.2
Propil Paraben	0.3
<i>Çoklu Emülsiyon</i>	
1. Emülsiyon (S/Y)	82,55
Distile su	13
$\alpha$ -GH	1
Tween 80	3,25
Metil paraben	0,2

Primer emülsiyon 3.2.2.1.1.2.3’de anlatıldığı gibi hazırlandı.  $\alpha$ -GH, çoklu emülsiyon oluşturulurken ikinci su fazına 40°C’nin altında eklendi.

### 3.2.2.1.2.3. Emüljel Formülasyonlarının Hazırlanması

Emüljel formülasyonları içinden EJ4 formülasyonu seçildi.  $\alpha$ -GH içeren emüljel formülasyonu Tablo 3-17’de verilmiştir.

**Tablo 3-17:  $\alpha$ -GH içeren emüljel formülasyonu**

Formülasyon kodu	EJ4
<i>Y/S Emülsiyon</i>	
Hammadde adı	% Miktar (g)
Likit Vazelin	26.5
Distile Su	27,68
Span 60	2.88
Tween 80	3.12
$\alpha$ -GH	1
Metil Paraben	0.2
Propil Paraben	0.3
<i>Jel</i>	
Carbapol 940	2
Distile Su	35
Trietanol amin	1,20
Metil Paraben	0,12

Emüljel 3.2.2.1.1.3’de anlatıldığı gibi hazırlandı.  $\alpha$ -GH formülasyonun y/s emülsiyon fazına 40°C’nin altında 1:3 oranında su içerisinde çözündürülerek ( $\alpha$ -GH’nin çözündürülmesi için kullanılan su y/s emülsiyonun su fazından düşülmüştür) katıldı.

### 3.2.2.1.3. Seçilen Bir Penetrasyon Arttırıcı İle Hazırlanan Formülasyonlar

Penetrasyon arttırıcı olarak oleik asit seçildi. Oleik asit kullanılarak  $\alpha$ -GH içeren formülasyonlar tekrar hazırlandı. Oleik asit tüm formülasyonlarda %3 oranında kullanıldı.

### 3.2.2.1.3.1. Jel Formülasyonları

Oleik asit ve  $\alpha$ -GH içeren Carbopol jel ve HEC jel formülasyonları Tablo 3-18'de verilmiştir.

**Tablo 3-18: Oleik asitli Carbopol jel ve HEC jel formülasyonları**

Formülasyon kodu	OC3	OHC3
Hammadde adı	% Miktar (g)	
Carbapol 940	1,5	-
HEC	-	3
Distile su	83,4	82,6
$\alpha$ -GH	1	1
Propilen Glikol	10	10
Oleik asit	3	3
Trietanol amin	0,7	-
Metil Paraben	0,4	0,4

### 3.2.2.1.3.2. Emülsiyon Formülasyonları

#### 3.2.2.1.3.2.1. Su İçinde Yağ Tipi Emülsiyon Formülasyonu

Oleik asit ve  $\alpha$ -GH içeren su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonu Tablo 3-19'da verilmiştir.

**Tablo 3-19: Oleik asitli su içinde yağ tipi emülsiyon formülasyonu**

Formülasyon Kodu	OYS2-1
Hammadde adı	% Miktar (g)
Likit Parafin	11
Setil Alkol	10
Distile Su	63,5
Oleik asit	3
Propilen Glikol	10
SLS	1
$\alpha$ -GH	1
Metil Paraben	0.3
Propil Paraben	0.2

### 3.2.2.1.3.2.2. Yağ İçinde Su Tipi Emülsiyon Formülasyonu

Oleik asit ve  $\alpha$ -GH içeren yağ içinde su tipi emülsiyon formülasyonu Tablo 3-20'de verilmiştir.

**Tablo 3-20: Oleik asitli yağ içinde su tipi emülsiyon formülasyonu**

<b>Formülasyon Kodu</b>	<b>OSY1</b>
<b>Hammadde adı</b>	<b>% Miktar (g)</b>
<b>Likit Parafin</b>	40
<b>Setil Alkol</b>	15
<b>Balmumu</b>	8
<b>Oleik Asit</b>	3
<b>Gliseril Monostearat</b>	5
<b>Distile Su</b>	20.2
<b>Propilen Glikol</b>	10
<b>Alfa Glukosil Hesperidin</b>	1
<b>Metil Paraben</b>	0.4
<b>Propil Paraben</b>	0.4

### 3.2.2.1.3.2.3. Çoklu Emülsiyon Formülasyonları

İç fazında  $\alpha$ -GH içeren ve dış fazında  $\alpha$ -GH içeren çoklu emülsiyon formülasyonlarının her ikisinde de oleik asit 1. Emülsiyonun yağ fazına katıldı. İç fazında  $\alpha$ -GH içeren oleik asitli çoklu emülsiyon formülasyonu Tablo 3-21'de ve Dış fazında  $\alpha$ -GH içeren oleik asitli çoklu emülsiyon formülasyonu Tablo 3-22'de verilmiştir.

**Tablo 3-21: İç fazında  $\alpha$ -GH içeren oleik asitli çoklu emülsiyon formülasyonu**

Formülasyon kodu	OME5-1
<i>1. Emülsiyon</i>	
Hammadde adı	% Miktar (g)
Likit Parafin	13.40
Abil EM90	3.28
Oleik Asit	3
Distile Su	61.80
MgSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	0.57
Alfa Glukosil Hesperidin	1
Metil Paraben	0.2
Propil Paraben	0.3
<i>Çoklu Emülsiyon</i>	
1. Emülsiyon	83,55
Distile Su	13
Tween 80	3.25
Metil Paraben	0.2

Tablo 3-22: Dış fazında  $\alpha$ -GH içeren oleik asitli çoklu emülsiyon formülasyonu

Formülasyon kodu	OME5-2
<i>1. Emülsiyon</i>	
Hammadde adı	% Miktar (g)
Likit Parafin	13.40
Abil EM90	3.28
Oleik Asit	3
Distile Su	61.80
MgSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	0.57
Metil Paraben	0.2
Propil Paraben	0.3
<i>Çoklu Emülsiyon</i>	
1. Emülsiyon	
Distile Su	13
Alfa Glukosil Hesperidin	1
Tween 80	3.25
Metil Paraben	0.2



### 3.2.2.1.3.3. Emüljel Formülasyonu

Oleik asit ve  $\alpha$ -GH içeren emüljel formülasyonu Tablo 2-23’de verilmiştir.

**Tablo 3-23: Oleik asitli emüljel formülasyonu**

Formülasyon kodu	OEJ4
Hammadde adı	%Miktar (g)
<i>Y/S Emülsiyon</i>	
Likit Vazelin	23.5
Distile Su	27
Span 60	2.88
Tween 80	3.12
Oleik Asit	3
$\alpha$ -GH	1
Metil Paraben	0.2
Propil Paraben	0.3
<i>Jel</i>	
Carbapol 940	2
Distile Su	35
Trietanol amin	2.20
Metil Paraben	0.15

### **3.2.2.2. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar**

#### **3.2.2.2.1. Organoleptik Kontroller**

Hazırlanan formülasyonların genel görünüşü, kıvamı, uygulanış özellikleri bakımından deri üzerinde kolay yayılıp yayılmadığı, deriye sürülebilirliğin zor veya kolay olması, formülasyonların homojenliği, emülsiyon ve çoklu emülsiyon formülasyonlarında faz ayrışmasının ve kremalaşmanın oluşup oluşmaması, deride yağlılık hissi bırakıp bırakması gibi özellikler ürünün hazırlandığı gün, 1. ay, 2. ay, 3. ay zaman aralıklarında tekrarlanarak değerlendirildi. Bunların yanı sıra renk ve koku gibi üründe kısa sürede meydana gelen değişiklikler de incelendi.

#### **3.2.2.2.2. Viskozite Ölçümleri**

Viskozite ölçümleri için Brookfield DV II Pro Viskozimetresi kullanıldı. Viskozite ölçümlerinde öncelikle hangi ölçüm çubuğu ve dönü hızının kullanılacağına karar vermek amacıyla değişik ölçüm çubukları ve dönü hızları ile ön denemeler gerçekleştirildi. Denemelerin sonucunda Brookfield Viskozimetresinde S27 ile 0,5-1,0-2,0 rpm dönü hızlarında viskozite ölçümlerinin yapılmasına karar verildi. Hazırlanan preparatlarda viskozluk ölçümü için öncelikle numunelerin ortam sıcaklığına ( $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) gelmesi sağlandı. Daha sonra ölçüm çubuğu tek tip ve boyuttaki kaplarda numunelerin içine üzerindeki işaretli kısma kadar daldırıldı ve göstergeden okunan değerler kaydedildi. Oda sıcaklığı  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlandı.

#### **3.2.2.2.3. pH Ölçümleri**

Hazırlanan formüllerin pH'ları pH metre (InoLab WTW 82362) yardımıyla ölçüldü. Formülasyonların pH'ları ölçülürken herhangi bir seyreltme işlemi yapılmadı.

#### **3.2.2.2.4. Mikroskopik İncelemeler**

Çoklu emülsiyon formülasyonları hazırlandıktan sonra çoklu karakter taşıyıp taşımadıkları saptanması için taramalı lazer mikroskobu ile (Olympus FV 1000) incelendi. Bu amaçla hazırlanan çoklu emülsiyonlardan bir baget yardımı ile alınan numuneler yaklaşık olarak 10 kat su ile seyreltildi. Bu seyreltilmiş numunelerden alınan bagetle tekrar alınan bir damla lam üzerine kondu. Hava kabarcığı kalmamasına dikkat edildi. Çalışma sırasında 100'lük objektif kullanıldı. Mikroskoba bağlı bir fotoğraf makinası yardımıyla fotoğrafları çekildi.

### 3.2.2.2.5. Santrifüj Testi

Santrifüj ve ultrasantrifüj teknikleri, emülsiyonda belli bir stres yaratarak inceleme yöntemidir (94).

Çoklu emülsiyonlar hazırlandıktan hemen sonra ve hazırlandıktan 24 saat sonra santrifüj tüpüne 10'ar g konularak 2500 rpm'de 10 dak. boyunca santrifüj edildi. Kremalaşma ve faz ayrımı oluşup oluşmadığı hem görsel olarak hem de mikroskopta incelendi.

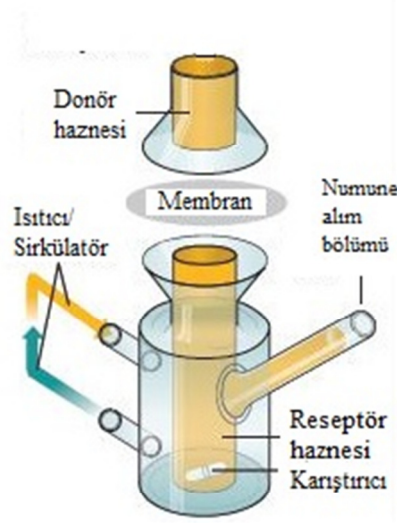
### 3.2.2.2.6. Stabilite Testleri

Hazırlanan formülasyonlar ağzı sıkı kapalı kavanozlar içerisinde,  $+4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de buzdolabında,  $+25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de oda sıcaklığında ve  $+40\pm 2^{\circ}\text{C}$  %70 nem iklim kabininde muhafaza edildi. Nemin ve ısının fiziksel stabiliteye etkisi incelendi. Yapılan stabilite testleri ile organoleptik özellikler (görünüş, renk, koku), pH değişimi ve viskozite değişimleri gözlemlendi. Deneyle 1. ay, 2. ay, ve 3. aylarda tekrarlandı.

### 3.2.2.2.7. Franz Hücresi Geçiş Çalışmaları

In vitro deriden geçiş çalışmaları için Franz Difüzyon Hücresi (Şekil 3-1) cihazı kullanıldı. Franz Difüzyon Hücresi cihazında membran olarak  $0,45\ \mu\text{m}$  por çaplı selüloz asetat membran, reseptör faz olarak pH 7.4 tampon çözeltisi kullanıldı. Reseptör fazın sıcaklığı, termostatlı su banyosundan gelerek devamlı olarak su ceketinde dolaşan su ile  $37,0\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ' de sabit tutuldu.  $33,2\ \text{ml}$ 'lik hacme ve  $3,15\ \text{cm}^2$  yüzeye sahip Franz difüzyon hücresi hava kabarcığı kalmayacak şekilde reseptör faz ile dolduruldu. Üzerine bir gece pH 7,4 fosfat tamponunda bekletilen selüloz asetat membran yerleştirildi. İn vitro geçiş çalışması yapılacak olan formülasyondan 0,5 g tartıldı. Donör haznesi yardımıyla membranın üzerine yerleştirildi. Reseptör faz manyetik karıştırıcı yardımıyla 600 rpm'de karıştırıldı. Paslanmaz çelik enjektörle, hücrenin tam orta kısmından, 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. saatlerde (çoklu emülsiyon formülasyonunun geçiş çalışmasında 7. saatte de örnek alındı) 0,5 ml örnek alındı. Alınan örnek balon jodede pH 7,4 tamponu ile 10 ml'ye tamamlandı.

Örnekler pH 7,4 tamponuna karşı UV spektrofotometresinde 284 nm dalga boyunda okundu. Deneyle her formülasyon için 5 defa tekrarlandı.



**Şekil 3-1 : Franz difüzyon hücresi**

### **3.2.2.2.8. Mikrobiyolojik Çalışmalar**

Mikrobiyolojik çalışmalar limit testi ve koruyucu etkinlik testi olmak üzere iki test olarak yürütüldü. Tüm  $\alpha$ -GH içeren kremlerin mikrobiyoloji limit testleri yapıldı. Koruyucu etkinlik testi ise YS2-2 formülasyon kodlu emülsiyon krem için yapıldı.

#### **3.2.2.2.8.1. Mikrobiyoloji Limit Testi**

Mikrobiyoloji limit testleri ISO 21149:2006 toplam aerobik mezofilik bakteri, ISO 16212: 2008 toplam mantar ve USP metotlarına göre yapılmıştır.

#### **3.2.2.2.8.2 Koruyucu Etkinlik Testi**

Depolama ve kullanım süresince ürünün mikrobiyolojik olarak stabilitesinin sağlanması amacıyla, geliştirme aşamasındaki kozmetik ürün formülasyonunda yer alan, koruyucunun etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme bir tarama testi aracılığı ile yapılır. Bu testin, ürünün üretiminden normal depolama ve kullanım koşullarında tüketilinceye kadar, bozulma veya enfekte olma riskine karşı, formülde yer alan koruyucu(lar) tarafından korunabileceği konusunda bir güvence vermesi nedeniyle bütün kozmetikler için yapılması gerekmektedir. Tarama testi, bitmiş ürün formülünün yapay kontaminasyona maruz bırakılarak mikrobiyal kontaminasyon riskinin değerlendirilmesine dayanır. Testlerin tekrarlanabilirliğinin

sağlanması amacıyla kullanılacak mikroorganizmalar; kültür koleksiyonlarından alınmış *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* standardize suşları olmalıdır (95)

Hazırlanan formülasyonlardan YS2-2 formülasyonunun içerdiği antimikrobiyal etkili koruyucu maddenin etkinliğinin saptanması için Challenge Tarama Testi yapıldı. Çalışma USP metoduna göre yapılmıştır. Çalışmada *P. Aeruginosa* ATCC9027, *E.coli* ATCC 8739, *S.aureus* ATCC 6538, *C. albicans* ATCC 10231 suşlarının süspansiyonları hazırlanarak kullanılmıştır.

### 3.2.2.3. Seçilen Bir Formülasyonla Yapılan Yama Testi

Bu amaçla YS2-2 formülasyonu seçilmiştir. Yaşları 40-60 arasında değişen sağlıklı kadın gönüllülerde formülasyonun herhangi bir alerjik reaksiyona sebep olup olmadığının belirlenmesi için yama (patch) testi yapıldı. Yama testinin yapılacağı bölge olarak gönüllülerin sağ ön kol bölgesi seçildi. Ürün tek tarafı yapışkan IQ Chamber'ın (Şekil 3-2) haznesine uygulandı. Ürünle muamele edilmiş IQ Chamber gönüllülerin sağ ön kol bölgesine yapıştırıldı ve 72 saat boyunca kolda tutuldu. 72 saatin sonunda chamber çıkartılarak ciltte herhangi bir alerjik reaksiyon olup olmadığı incelendi.



Şekil 3-2: IQ Chamber

### 3.2.2.4. Seçilen Bir Formülasyonla Yapılan Girişimsel Olmayan Etkinlik Testleri

#### 3.2.2.4.1 Gönüllülerin Seçimi

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır;

- Kişiler 40-60 yaşları arasında sağlıklı kadın gönüllüler olmalıdır.
- Kişilerin cildinde hastalık bulunmamalıdır.

- Ölçümlerden en az üç gün önceden başka ürün kullanılmaması onaylanmalıdır.
- Kişiler yazılı bildirme formunu imzalamayı kabul etmelidir.
- Çalışma süresince ölçüm zamanlarında mevcut olunmalıdır.

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıda sıralanmıştır;

- Kadınlarda gebelik ve süt verme durumlarında,
- Aynı süre içinde herhangi bir deri hastalığı için sistemik veya topikal ilaç kullanımında,
- Formülasyon içeriğine daha önceden aşırı duyarlılığı bilinmesi durumunda,
- Önemli bir sistemik hikayesi bulunanlar,
- Çalışmadan 12 hafta veya daha az öncesine kadar hormonal tedaviye başlayanlar,
- Çalışmaya uyum gösteremeyen kişiler,
- Seçilen bölgede aşırı hassasiyeti olan kişiler çalışmaya dahil olamazlar.
- Denekler herhangi bir sebeple istedikleri taktirde çalışmadan ayrılabilirler.

#### **3.2.2.4.2 Test Ortamının Hazırlanması**

Test yapılacak ortamın direkt ışık alması cildi ısıtabilir ve bu durum terlemeyi arttırırken sebum salgılanmasını azaltabilir. Bunun sonucunda cildin hidrolipidik film tabakası büyük ölçüde değişebilir. Bu nedenle ölçümlerin direkt ışık altında yapılmasından kaçınılmalıdır. Ayrıca ortamın nemi ve sıcaklığı da ölçümü etkileyebilecek diğer çevresel faktörlerdir. Bu nedenle aletsel ölçümler klimalı odada ve  $20^{\circ}\text{C}\pm 2$  sıcaklıkta ve %40-60 rölatif nem ortamında yapılmıştır (96).

#### **3.2.2.4.3 pH Metre İle Yapılan Ölçümler**

Deri pH'sının ölçümünde, SKIN-pH-METER 900® kullanılmıştır. Ölçüme başlamadan önce ölçüm probu distile su ile yıkanmıştır. Probun başı her zaman aşağıya doğru dik şekilde, cilde hafif baskı uygulayarak 3 sn boyunca tutulmuştur. Ürün uygulama bölgesinden 3 farklı ölçüm alınmıştır. Sonuçlar, normal oda koşullarında sağlıklı deriden alınarak hazırlanmış değerlendirme tablosuyla kıyaslanarak yorumlanmıştır (Tablo 3-24) (96).

**Tablo 3-24: Cinsiyete göre pH değerleri (96)**

	<b>Asidik</b>	<b>Normal</b>	<b>Alkali</b>
<b>Kadın</b>	3,5-4,4	4,5-5,6	5,7-6,5
<b>Erkek</b>	3,5-4,2	4,3-5,6	5,7-6,5

#### **3.2.2.4.4 Korneometre ile Yapılan Ölçümler**

Corneometer® CM 825, kapasitans yöntemine göre çalışır. Ölçüm prensibi, yalıtkan gibi hareket eden bir ortamla ayrılmış, 2 plakadan oluşan genel bir kapasitörün fiziksel prensibine dayalıdır. Bu yöntem empedans ölçümüne dayalı yöntemle göre alet ve ölçülmek istenen obje arasında galvanik reaksiyonların yer almayışı ve polarizasyon etkisi oluşmaması açısından üstünlük sağlar. Ölçüm yapan probun baş kısmında bulunan altından yapılmış metalik devre elemanı ince cam bir parçayla deriden izole edilmiştir. Bu metalik devre elemanı birbirine çok yakın yerleştirilmiş ve ölçüm süresince birbirine zıt elektrik yüküyle yüklenen iki ayrı plakadan oluşmuştur. Zıt yükler taşıyan plakalar bir elektrik alanı meydana getirir. Bu elektrik alanı probun baş kısmının cilde temas ettirilmesiyle cildin en dış tabakasına penetre olur ve cildin dielektrik sabiti ölçülür. Ölçümde esas olan nokta su ve diğer materyaller arasındaki dielektrik sabiti farklılığıdır. Suyun dielektrik sabiti 81, buna karşın ciltteki diğer materyaller için yaklaşık 7 civarındadır.

Korneometre ile gönüllülerin test bölgesinden 3 farklı ölçüm yapılmıştır. Ölçüm sonucunda elde edilen değerler normal oda şartları olarak kabul edilen 20°C sıcaklık ve % 50 bağıl nem ortamında, sağlıklı deriden ölçümle elde edilen değerler çizelgesi kullanılarak karşılaştırma yoluyla değerlendirilmiştir. Tablo 3-25'e göre sonuçlar değerlendirilir (97).

**Tablo 3-25: Bazı vücut bölgelerinin korneometre ile belirlenen nem içerikleri (97)**

<b>Deride nemlilik tanımı</b>	<b>Alın, t bölgesi, baş, çene, ağız kenarı, göz kapağı, vücudun üst kısmı, sırt ve göğüs</b>	<b>Kollar, eller, bacaklar, ayaklar</b>
<b>Çok Kuru</b>	< 50	< 35
<b>Kuru</b>	50-60	35-50
<b>Yeterince nemli</b>	> 60	> 50

### 3.2.2.4.5 Sebumetre ile Yapılan Ölçümler

Sebumetre ile cilt, saç ve kafa derisindeki sebum salgısı ölçülür.

Ölçüm prensibi, fotometrik metod denilen, yağ lekesi fotometrisidir. Bu metod, neme duyarlı değildir. Verilen sebumetre kaseti, 0.1mm kalınlığında sentetik bir şerit içerir (Şekil 3-3). Kasetin ölçme başlığında, şeridin 64 mm<sup>2</sup>'lik bir ölçme bölümü görünür. Sonraki ölçüm için şerit, kasetin yan tarafındaki tetikten ileri sarılmalıdır. Böylece, yeni bir ölçüm alanı ortaya çıkar. Kullanılan şerit, kasetin içinde geri sarılır. Bir kaset, yaklaşık 400-450 ölçüm için kullanılabilir. Bu, sonraki sebum salgı oranı serbest ölçüm alanı için tetiğin hafifçe aşağı doğru çekilmesi ile olur. Tetikteki 1-0 ölçek, kalan kullanılmamış şerit uzunluğunu gösterir. Tümü tükendiğinde, kaset hijyenik sebeplerle değiştirilir. Şeridin ölçüm alanının altındaki bir ayna, ölçüm kafasından yaklaşık 1 mm. çıkıntılıdır. 30 sn.lik ölçüm süresi, yazılımdaki bir saat tarafından kontrol edilir.

Sebumun belirlenmesi için, kasetin ölçüm kafası, bir fotoselin saydamlığı ölçtüğü diyaframın içine yerleştirilmiştir. Işık geçişi, ölçüm alanındaki yüzeyin sebum muhtevasını temsil eder. Bir mikro-prosesör, 0-350 arası birimlerdeki göstergede verilen sonucu hesaplar.





**Şekil 3-3: Sebumetre kaseti**

Çıkan sonuçların analizi cihazın üretici firması olan Courage Khazaka tarafından belirlenmiştir. Deri yüzey yağı her bölgede farklı sonuçlar vermektedir. Bu sonuçlar  $\text{mg/cm}^2$  cinsinden hesaplanmıştır. Değerler Tablo 3-26’da belirtildiği gibi 0-350  $\text{mg/cm}^2$  arasında verilmektedir.

**Tablo 3-26: Deri yüzey yağı ölçülen bölgeler ve ölçüm değerleri ( $\text{mg/cm}^2$ ) (96)**

	<b>Alın T-Bölgesi Kafa Derisi</b>	<b>Saç</b>	<b>Yanak Göz kenarı Sakak</b>	<b>Ağız kenarı, Üst gövde bölümleri, Sırt, boyun</b>	<b>Kol, el, bacak, dirsek</b>
<b>Kuru</b>	50-75	< 30	<40	<55	0-6
<b>Normal</b>	76-100	25-40	50-90	55-100	>6
<b>Yağlı</b>	>100-220	>80	>100	>80	-----
<b>Aşırı yağlı</b>	221-350	-----	-----	-----	-----

50 ve 350  $\text{mg/cm}^2$  arası ölçüm, lineer (doğrusal) dir. 50  $\text{mg/cm}^2$  nin altındaki ölçüm değerleri için, sebum içeriği oldukça azdır. Bu da derinin korunması için yetersiz kalmaktadır. Değerlerin 75-100  $\text{mg/cm}^2$  arasında çıkması deri yüzey yağlanmasının deri için yeterli olduğunu göstermektedir. Bu tip ciltler normal cilt olarak adlandırılır. 100’den fazla ve 220  $\text{mg/cm}^2$  oranındaki deri yüzey yağı cildin yağlı olduğunu gösterir. 221-350  $\text{mg/cm}^2$  oranındaki sonuçlar deri yüzey yağlanmasının artık istenilenden fazla olduğunu ve ileride cilt problemlerine yol açabileceğini gösterir.

Kasetteki folyo, cildin sebumunu alır. Ölçümün aynı cilt alanında tekrarlanması, sebum değerinin düşmesine neden olacaktır. Tekrarlanan ölçüm için, komşu cilt alanları seçilmelidir. Ölçüm bandı, yaklaşık  $350 \text{ mg/cm}^2$ 'de tümüyle doymuştur. Çok yağlı cildin yüksek sebum içeriği vardır. Belli bir cilt alanında sebum içeriğinin  $350 \text{ mg}$ 'ın üzerinde olduğunda, tam olarak aynı alanda aynı ölçüm tekrarlanmalı ve çıkan değerler karşılaştırılmalıdır. Ölçüm bandı,  $50 \text{ mg/cm}^2$ 'nin altında olduğunda ise gönüllülerin diğer kişisel özellikleri gözden geçirilerek gerekirse yeniden aynı alanda ölçüm yapılarak değerler karşılaştırılabilir (98)

### 3.2.2.4.6 Aramo TS Kullanılarak Yapılan Ölçümler

Aramo TS cihazı, cildin nemini, yağını, leke ve pigmentasyonunu, elastikiyetini, kırışıklık ve gözeneklerini analiz eder (Şekil 3-4).



**Şekil 3-4: Aramo TS cihazı**

Bilgisayara bir dongle yardımı ile bağlanır. Kamera görüntüsünü bilgisayara aktarır. Bilgisayar yardımı ile gönüllüler üzerinde yapılan ölçümler kaydedilebilir.

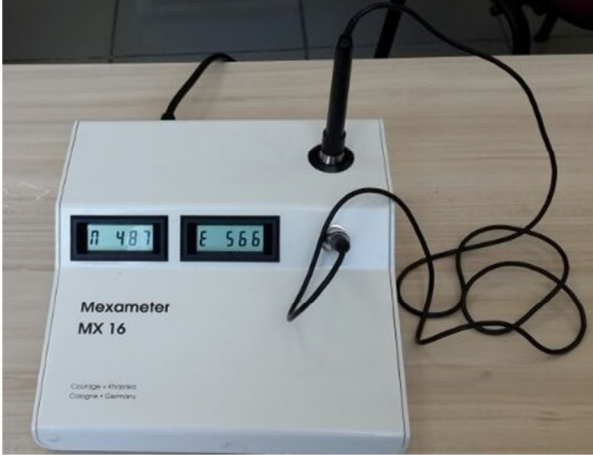
Aramo TS cihazıyla gönüllüler üzerinde elastikiyet, pürüzlülük ve gözenek sayısı gibi parametreler ölçüldü. Tüm parametreler uygulama alanında 3 kez tekrarlandı. Daha sonra sonuçlar tablo haline getirilerek değerlendirildi.

### 3.2.2.4.7 Meksametre Kullanılarak Yapılan Ölçümler

Meksametre cihazı (Şekil 3-5) ciltteki melanin ve hemoglobinin (eritem) miktarını ölçer. Ölçüm absorpsiyon prensibine dayalıdır. Ölçüm probu 3 tanımlı dalga boyundaki ışığı yayar. Alıcı cilt tarafından yansıyan ışığı ölçer. Alıcı ve vericilerin pozisyonu belli olduğundan sadece difüze olan ve dağılan ışık ölçülür. Yayılan ışık miktarı belli olduğundan cilt tarafından emilen ışık miktarı hesaplanabilir. Melanin 2 dalga boyuyla ölçülür. Bu dalga boyları melanin pigmentler tarafından farklı absorpsiyon oranlarına ulaşacak şekilde ölçülür.

Eritem ölçümünde cildin absorpsiyon kapasitesini ölçmek için 2 farklı dalga boyu kullanılır. Bu dalga boylarından biri hemoglobinin spektral absorpsiyon pikine karşılık gelir. Ulaşılan sonuçlar 0-999 arasındaki değerlerdir.

Ölçüm yüzeyinin çapı 5 mm'dir. Prob cilt yüzeyine yerleştirilip hafifçe bastırıldığında ölçüm işlemi otomatik olarak başlar.



**Şekil 3-5: Meksametre cihazı**

### 3.2.2.5 Gönüllüler Üzerinde Yürütülen Subjektif Çalışmalar (Anket Testi)

Gönüllülerin seçilen formülasyonu 6 hafta boyunca sabah akşam günde 2 kez uygulamalarının plasebo kontrollü uygulamalarının ardından, elde edilen noninvaziv ölçüm sonuçlarını desteklemek amacıyla bir anket testi yapılmıştır. Gönüllülere formülasyonun cilt üzerindeki etkileri ile ilgili 9 soru yöneltilmiştir ve bu soruları 0-5 arasında puan vererek yanıtlamaları istenmiştir. Puanlamada 0 hiç, 1 çok az, 2 az, 3 orta, 4 fazla, 5 çok fazla anlamına gelmektedir.

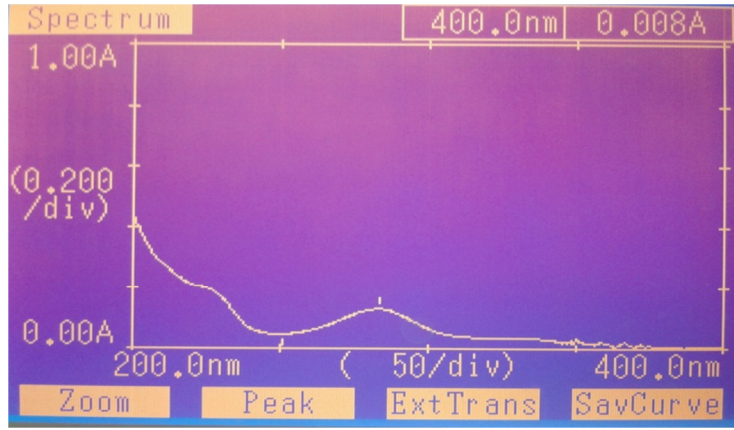
## 4. BULGULAR

### 4.1. Alfa Glukosil Hesperidin Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

#### 4.1.1. Teşhisi

##### 4.1.1.1. Ultraviyole (UV) Spektroskopisi

Yöntem 3.2.1.1.1'de anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen  $\alpha$ -GH'nin UV spektrumu Şekil 4-1'dedir.  $\alpha$ -GH'nin max. dalga boyu 284 nm olarak saptanmıştır (Şekil 4-2).



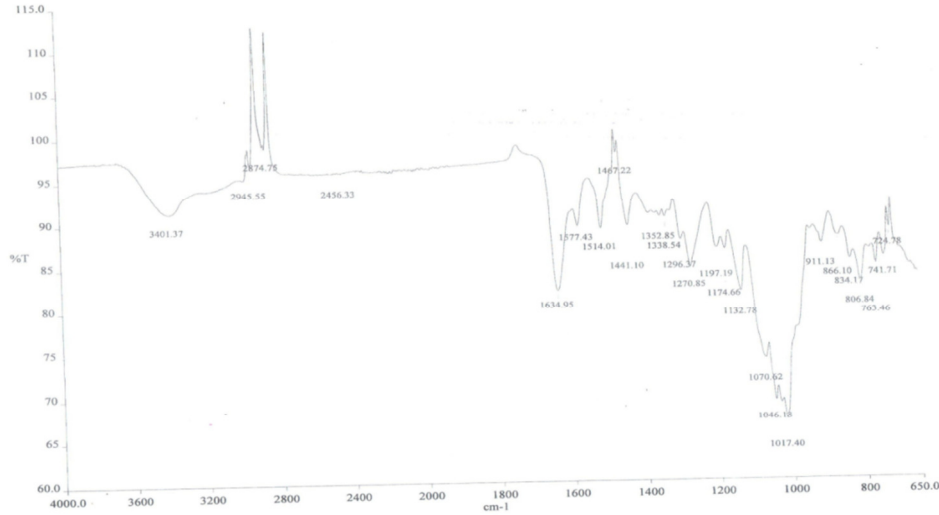
Şekil 4-1:  $\alpha$ -GH'nin UV spektrofotometresi



Şekil 4-2:  $\alpha$ -GH'nin max. dalga boyu

#### 4.1.1.2. Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektroskopisi

Yöntem 3.2.1.1.2’de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen FT-IR spektrumu Şekil 4-3’dedir.



Şekil 4-3:  $\alpha$ -GH’nin FT-IR spektrumu

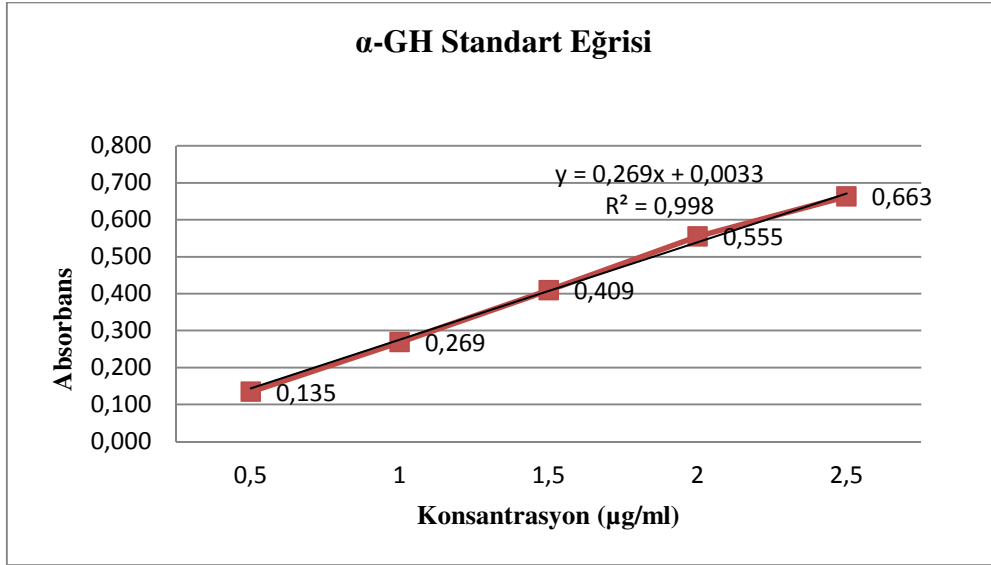
2945  $\text{cm}^{-1}$ ’de karboksil grubu O-H gerilme bantlarının girişimi var , 2945  $\text{cm}^{-1}$  :  $\text{CH}_3$  grubu asimetric C-H gerilme bandı, 2874  $\text{cm}^{-1}$  :  $\text{CH}_3$  grubuna ait simetrik C-H gerilme bandı, 1634, 1467, 1441  $\text{cm}^{-1}$  : aromatik halkaya ait C=C gerime bantları, 1070-1046  $\text{cm}^{-1}$  : O-H eğilme bantları, 866- 724  $\text{cm}^{-1}$  : aromatik yapıya ait C-H eğilme bantları

#### 4.1.2. Miktar Tayini

Yöntem 3.2.1.2’de anlatıldığı şekilde çalışılarak  $\alpha$ -GH standart çözeltisinin verdiği ortalama absorbans, S, RSD ve  $R^2$  değerleri bulunmuştur (Tablo 4-1). Bu değerlerden elde edilen  $\alpha$ -GH’in standart eğrisine ait grafik Şekil 4-4’ dedir.

Tablo 4-1:  $\alpha$ -GH’nin standart eğrisine ait bulgular

Konsantrasyon $\mu\text{g/ml}$	Absorbans							S	% RSD
	1	2	3	4	5	6	Ortalama		
0,5	0,137	0,136	0,132	0,134	0,131	0,139	0,135	0,002794	2,070
1	0,266	0,265	0,273	0,270	0,273	0,266	0,269	0,003337	1,240
1,5	0,410	0,412	0,411	0,400	0,409	0,411	0,409	0,004059	0,992
2	0,551	0,550	0,553	0,559	0,557	0,559	0,555	0,00367	0,661
2,5	0,661	0,658	0,665	0,663	0,665	0,667	0,663	0,002967	0,448



**Şekil 4-4:  $\alpha$ -GH'ne ait standart eğri grafiği**

x= Konsantrasyon (µg/ml)    y:= Absorbans     $R^2$ = Determinasyon katsayısı

$$y = 0,269x + 0,0033 \quad R^2 = 0,998$$

### 4.1.3. Miktar Tayini Yönetimi Validasyonu

#### 4.1.3.1. Kesinlik

$\alpha$ -GH miktar tayini yönteminin kesinliğini bulmak için yöntem 3.2.1.3.1.'de belirtildiği şekilde çalışıldı. Gün içi kesinliğe ait bulgular Tablo 4-2' de günler arası kesinliğe ait bulgular ise Tablo 4-3' de gösterilmektedir.

**Tablo 4-2:  $\alpha$ -GH'nin miktar tayini yönteminin gün içi kesinliğine ait bulgular**

Konsantrasyon µg/ml	Absorbans							S	RSD
	1	2	3	4	5	6	Ortalama		
0,5	0,133	0,135	0,132	0,131	0,137	0,134	0,134	0,00216	1,612
1	0,265	0,267	0,269	0,264	0,271	0,270	0,268	0,002805	1,047
1,5	0,401	0,405	0,408	0,400	0,412	0,406	0,405	0,004457	1,1
2	0,552	0,555	0,553	0,550	0,558	0,552	0,553	0,002805	0,507
2,5	0,662	0,662	0,664	0,660	0,667	0,664	0,663	0,002646	0,399

**Tablo 4-3:  $\alpha$ -GH'nin Miktar Tayini Yönteminin Gün Arası Kesinliğine Ait Bulgular**

Konsantrasyon $\mu\text{g/ml}$	Absorbans							S	RSD
	1	2	3	4	5	6	Ortalama		
0,5	0,138	0,135	0,134	0,135	0,132	0,133	0,135	0,002074	1,536
1	0,272	0,269	0,271	0,263	0,262	0,264	0,267	0,004355	1,631
1,5	0,411	0,409	0,404	0,402	0,406	0,406	0,406	0,003266	0,804
2	0,560	0,558	0,551	0,551	0,554	0,556	0,555	0,003688	0,665
2,5	0,668	0,664	0,660	0,663	0,668	0,662	0,665	0,003435	0,517

**4.1.3.2. Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik**

Yöntem 3.2.1.3.2.'de anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen 0,5-1,5-2,5  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyondaki çözeltilerin verdiği absorbans değeri, S ve % geri elde değerleri Tablo 4-4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4-4:  $\alpha$ -GH'nin Miktar Tayini Yönteminin Doğruluğuna Ait Bulgular**

Okuma No	1. Konsantrasyon (5 $\mu\text{g/ml}$ )			2. Konsantrasyon (15 $\mu\text{g/ml}$ )			3. Konsantrasyon (25 $\mu\text{g/ml}$ )		
	A	Bulunan C ( $\mu\text{g/ml}$ )	% Geri elde	A	Bulunan C ( $\mu\text{g/ml}$ )	% Geri elde	A	Bulunan C ( $\mu\text{g/ml}$ )	% Geri elde
1	0,132	0,478	97,77	0,402	1,482	98,29	0,660	2,441	99,55
2	0,138	0,5	102,22	0,408	1,504	99,76	0,662	2,449	99,85
3	0,130	0,471	96,30	0,398	1,467	97,31	0,658	2,434	99,25
4	0,140	0,508	103,7	0,410	1,512	100,24	0,661	2,445	99,70
5	0,135	0,490	100	0,405	1,493	99,02	0,662	2,449	99,85
6	0,136	0,493	100,7	0,408	1,504	99,76	0,659	2,438	99,40
Ort.	0,135	0,490	100	0,405	1,494	99,02	0,660	2,449	99,55
S.	0,0037	0,0137	2,746	0,0045	0,0167	1,099	0,0016	0,0097	0,245

**4.1.3.3. Seçicilik**

Formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin, çalışmadan elde edilecek sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmak için yöntem 3.2.1.3.3.'de anlatıldığı gibi çalışıldı. Yardımcı maddelerin  $\alpha$ -GH maddesinin maksimum absorbans verdiği 284 nm dalga

boyunda miktar tayinini etkileyecek bir absorbands vermedikleri görüldü ve yöntemin  $\alpha$ -GH maddesine özgü olduğu saptandı.

#### 4.1.4 Alfa Glukosil Hesperidinin Çözünürlük Çalışması

Yöntem 3.2.1.4.'de anlatıldığı şekilde yapılan çözünürlük tayini sonucunda elde edilen değerler Tablo 4-5'de belirtilmiştir.

**Tablo 4-5:  $\alpha$ -GH Çözünürlük Tayini Sonucunda Elde Edilen Absorbans Değerleri**

<b>Flakon</b>	<b>284 nm Absorbans Değerleri</b>
<b>30°c 'deki flakon</b>	0,241
<b>1. flakon</b>	0,238
<b>2. flakon</b>	0,224
<b>3. flakon</b>	0,228

Yapılan hesaplamalar sonucunda  $\alpha$ -GH maddesinin sudaki çözünürlüğü 30°C için 35,2 g/100 g su ve oda sıcaklığı için 33,71 g/100 g su bulundu.

#### 4.1.5 Alfa Glukosil Hesperidinin Antioksidan Aktivite Tayini

$\alpha$ -GH maddesinin antioksidan aktivite tayini DPPH metoduna göre yöntem 3.2.1.5'de anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Elde edilen bulgular Tablo 4-6'da verilmiştir.



**Tablo 4-6:  $\alpha$ -GH maddesinin DPPH metotuna göre antioksidan aktivite tayininde elde edilen bulgular**

1.Deneme		2.Deneme		3.Deneme		Ortalama	
<b>B</b>	0,513	<b>B</b>	0,522	<b>B</b>	0,517	<b>B</b>	0,517
<b>S<sub>1</sub></b>	0,449	<b>S<sub>1</sub></b>	0,476	<b>S<sub>1</sub></b>	0,479	<b>S<sub>1ort</sub></b>	0,468
<b>S<sub>2</sub></b>	0,390	<b>S<sub>2</sub></b>	0,398	<b>S<sub>2</sub></b>	0,390	<b>S<sub>2ort</sub></b>	0,393
<b>S<sub>3</sub></b>	0,346	<b>S<sub>3</sub></b>	0,374	<b>S<sub>3</sub></b>	0,349	<b>S<sub>3ort</sub></b>	0,356
<b>N</b>	0,214	<b>N</b>	0,202	<b>N</b>	0,206	<b>N<sub>ort</sub></b>	0,207

- **S<sub>1ort</sub>** için %IC hesaplaması:

$$\%IC = \frac{0,517 - 0,468}{0,517} \times 100 = 9,48$$

- **S<sub>2ort</sub>** %IC hesaplaması:

$$\%IC = \frac{0,517 - 0,393}{0,517} \times 100 = 23,98$$

- **S<sub>3ort</sub>** için %IC hesaplaması:

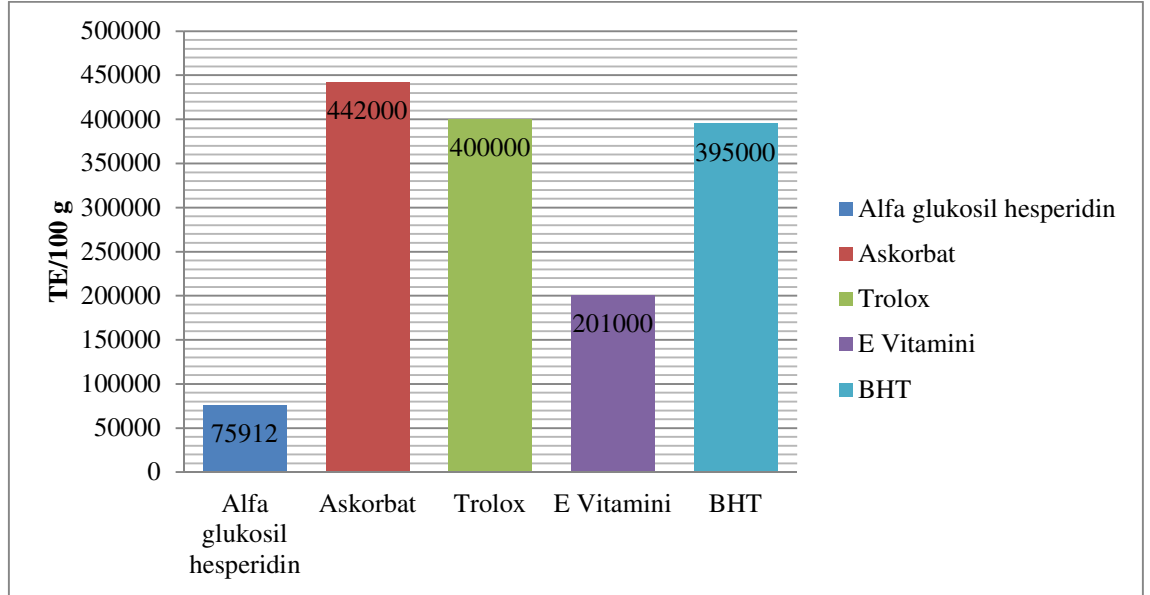
$$\%IC = \frac{0,517 - 0,356}{0,517} \times 100 = 31,14$$

- **N<sub>ort</sub>** için %IC hesaplaması:

$$\%IC = \frac{0,517 - 0,207}{0,517} \times 100 = 59,96$$

Ölçülen absorbans değerleri ile yapılan hesaplamalara göre 1 gr  $\alpha$ -GH maddesi 75912 TE/100 gr bulundu.

Standart antioksidanlara göre  $\alpha$ -GH maddesinin antioksidan aktivite değeri karşılaştırılmış ve Şekil 4-5’de grafiksel olarak verilmiştir.



**Şekil 4-5:  $\alpha$ -GH Maddesinin Standart Antioksidanlarla Antioksidan Aktivitesinin Karşılaştırılması**

## 4.2 Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

### 4.2.1 Organoleptik Kontrollere Ait Bulgular

$\alpha$ -GH içeren formülasyonlar üzerinde yapılan organoleptik kontrollere ait bulgular tablolar halinde verilmiştir.  $+4\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-7'de,  $+25\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-8'de,  $+40\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-9'da,  $+4\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikler Tablo 4-10'da,  $+25\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-11'de,  $+40\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-12'de,  $+4\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki çoklu emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-13'de,  $+25\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki çoklu emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-14'de,  $+40\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki çoklu emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-15'de,  $+4\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki emüljel formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-16'da,  $+25\pm 2^\circ\text{C}$ 'deki emüljel formülasyonlarının organoleptik

özellikleri Tablo 4-17’de,  $+40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ’deki emüljel formülasyonlarının organoleptik özellikleri Tablo 4-18’de sunulmuştur.

**Tablo 4-7:  $+4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ’deki jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri**

	C3				OC3				HC3				OHC3			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>Renk</b>	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
<b>Koku</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay

**Tablo 4-8:  $+25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ’deki jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri**

	C3				OC3				HC3				OHC3			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>Renk</b>	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
<b>Koku</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay

**Tablo 4-9: +40±2°C'deki jel formülasyonlarının organoleptik özellikleri**

	C3				OC3				HC3				OHC3			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>Renk</b>	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
<b>Koku</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay

**Tablo 4-10: +4±2°C'deki emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikler**

	YS2-1				YS2-2				OYS2-1				SY1				OSY1			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>Renk</b>	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
<b>Koku</b>	-	-	-	-	K	K	K	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Faz ayrışması</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Yağlılık</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay

**Tablo 4-11: +25±2°C’deki emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri**

	YS2-1				YS2-2				OYS2-1				SY1				OSY1			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>Renk</b>	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
<b>Koku</b>	-	-	-	-	K	K	K	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Faz ayrışması</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Yağlılık</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta  
a:Ay

**Tablo 4-12: +40±2°C’deki emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri**

	YS2-1				YS2-2				OYS2-1				SY1				OSY1			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>Renk</b>	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
<b>Koku</b>	-	-	-	-	K	K	K	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Faz ayrışması</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Yağlılık</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta  
a:Ay

Tablo 4-13:  $+4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'deki çoklu emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri

	ME5-1				ME5-2				OME5-1				OME5-2			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	HD	H	H	HD	/	H	HD	/	/
<b>Renk</b>	B	B	B	B	B	B	B	-	B	B	-	/	B	-	/	/
<b>Koku</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	/	/
<b>Faz ayrışması</b>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	/	-	+	/	/
<b>Yağlılık</b>	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	/	/	+	/	/	/
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	/	/	-	/	/	/

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay

Tablo 4-14:  $+25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'deki çoklu emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri

	ME5-1				ME5-2				OME5-1				OME5-2			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	HD	/	H	H	HD	/	H	HD	/	/
<b>Renk</b>	B	B	B	B	B	B	-	/	B	B	-	/	B	-	/	/
<b>Koku</b>	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	-	/	-	-	/	/
<b>Faz ayrışması</b>	-	-	-	-	-	-	+	/	-	-	+	/	-	+	/	/
<b>Yağlılık</b>	-	-	-	-	-	-	/	/	-	-	/	/	+	/	/	/
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	-	-	-	/	/	-	-	/	/	-	/	/	/

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay

**Tablo 4-15: +40±2°C’deki çoklu emülsiyon formülasyonlarının organoleptik özellikleri**

	ME5-1				ME5-2				OME5-1				OME5-2			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	HD	/	H	HD	/	/	H	HD	/	/
<b>Renk</b>	B	B	B	B	B	B	-	/	B	-	/	/	B	-	/	/
<b>Koku</b>	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	/	/	-	-	/	/
<b>Faz ayrışması</b>	-	-	-	-	-	-	+	/	-	+	/	/	-	+	/	/
<b>Yağlılık</b>	-	-	-	-	-	-	/	/	-	/	/	/	+	/	/	/
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	-	-	-	/	/	-	/	/	/	-	/	/	/

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay

**Tablo 4-16: +4±2°C’deki emüljel formülasyonlarının organoleptik özellikleri**

	EJ4				OEJ4			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>Renk</b>	B	B	B	B	B	B	B	B
<b>Koku</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Faz ayrışması</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Yağlılık</b>	-	-	-	-	-	-	-	+
<b>Artık bırakma</b>	-	-	-	+	-	-	+	+

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay

**Tablo 4-17: +25±2°C'deki emüljel formülasyonlarının organoleptik özellikleri**

	EJ4				OEJ4			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>Renk</b>	B	B	B	B	B	B	B	B
<b>Koku</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Faz ayrışması</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Yağlılık</b>	-	-	-	-	-	-	-	+
<b>Artık bırakma</b>	-	-	+	+	-	-	+	+

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay

**Tablo 4-18: +40±2°C'deki emüljel formülasyonlarının organoleptik özellikleri**

	EJ4				OEJ4			
	1.g	1.a	2.a	3.a	1.g	1.a	2.a	3.a
<b>Görünüm</b>	H	H	H	H	H	H	H	H
<b>Renk</b>	B	B	B	B	B	B	B	B
<b>Koku</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Faz ayrışması</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Yağlılık</b>	-	-	-	-	-	-	-	+
<b>Artık bırakma</b>	-	-	+	+	-	-	+	+

++: Çok var +: Var -:Yok /:İncelenemedi B:Beyaz H:Homojen HD: Homojen değil K:Karakteristik g:Hafta a:Ay



#### 4.2.2 Viskozite Ölçümlerine Ait Bulgular

Viskozite ölçümleri yöntem 3.2.2.2.2.'de anlatıldığı şekilde yapıldı. **+25±2°C'de muhafaza edilen formülasyonların viskozite ölçüm sonuçları** muhafaza edilen formülasyonların viskozite ölçüm sonuçları Tablo 4-19'da verilmiştir.

**Tablo 4-19: +25±2°C’de muhafaza edilen formülasyonların viskozite ölçüm sonuçları**

Formülasyon Kodu	+25±2°C (1. Gün)			+25±2°C (1. Ay)			+25±2°C (2. Ay)			+25±2°C (3. Ay)		
	0,5 RPM (cp)	1 RPM (cp)	2 RPM (cp)	0,5 RPM (cp)	1 RPM (cp)	2 RPM (cp)	0,5 RPM (cp)	1 RPM (cp)	2 RPM (cp)	0,5 RPM (cp)	1 RPM (cp)	2 RPM (cp)
<b>C3</b>	220000 %44	150000 %59,1	76750 %61,5	215670 %40	146900 %52,5	76000 %60	2016700 %41	129870 %49	72385 %57,3	191000 %38,4	115000 %46,1	69000 %55,5
<b>OC3</b>	180000 %36,4	115000 %45,7	72250 %57,6	169870 %35	110200 %41,3	67280 %50,2	152000 %33,2	998760 %40,6	62960 %48,2	143000 %33,0	96750 %38,7	58000 %46,6
<b>HC3</b>	73000 %14,6	62500 %25	50000 %40	70550 %14,0	60450 %22,3	47320 %37,1	66200 %12	53250 %22	44500 %37	62500 %12,4	51500 %20,5	41500 %33,1
<b>OHC3</b>	91500 %18,3	76000 %30,4	59850 %47,8	88750 %22	78250 %32,4	57620 %44,3	94430 %20,4	75500 %28	63450 %51,2	110000 %20,2	83500 %32,0	61250 %49,2
<b>YS2-1</b>	320000 %64,1	224000 %89,7	-	288650 %58,7	186500 %75,0	135200 %57,2	195450 %47,9	98700 %52,3	-	184000 %16,6	159750 %23,6	46000 %36,6
<b>YS2-2</b>	284500 %66,2	198750 %88,3	-	285200 %72,7	200250 %92,4	-	285000 %65,0	192500 %82,3	-	198460 %40,2	165000 %78,0	92800 %83,4
<b>OYS2</b>	215000 %43,1	111000 %44	-	26950 %48,2	72300 %30,4	-	28300 %54,4	68900 %28,2	62300 %48,1	26500 %17,0	64250 %25,7	54000 %42,0
<b>SY1</b>	458000 %90	170000 %70	-	435000 %92,2	155200 %84,2	-	529000 %96,5	-	-	-	-	-
<b>OSY1</b>	520000 %85	438000 %95	-	567700 %89,2	523000 %98,2	-	-	-	-	-	-	-
<b>EJ4</b>	175000 %34,9	104000 %41,4	60500 %48,6	177400 %40,2	102500 %41,0	59800 %48,0	165900 %52,2	10000 %42,0	84500 %48,1	170000 %34,2	100000 %40,1	59000 %47,2
<b>OEJ4</b>	47500 %9,5	31750 %12,7	21000 %16,8	52850 %9,9	33650 %12,5	21250 %17,1	54860 %10,8	35720 %17,8	23750 %18,6	57000 %11,5	36750 %14,7	23000 %18,5
<b>ME5-1</b>	38000 %7,7	24500 %9,9	16625 %13,2	40200 %8,0	26800 %11,2	18250 %15	42550 %10,1	32360 %11,3	21200 %16,0	49000 %9,9	31000 %12,4	20500 %16,4
<b>ME5-2</b>	40000 %9,2	32000 %12,4	24000 %15,7	38760 %7,2	30780 %13,2	26750 %16,2	32360 %12,3	18760 %12,4	10950 %15,9	/	/	/
<b>OME5-1</b>	40000 %7,6	32000 %13,4	24200 %21,3	42360 %10,2	33500 %24,3	22380 %22,4	/	/	/	/	/	/
<b>OME5-2</b>	44000 %8,4	34000 %10,2	26000 %18	40500 %9,6	36400 %13,4	22800 %9,8	/	/	/	/	/	/

-: Viskozitesi ölçülemedi /: Ürünlerde stabil olmadığı için viskozitesi ölçülmedi.



-: Viskozitesi ölçülemedi /: Ürünlerde stabil olmadığı için viskozitesi ölçülmedi.

+4±2°C’de muhafaza edilen formülasyonlar için viskozite ölçüm sonuçları Tablo 4-21’de verilmiştir.

**Tablo 4-21: +4±2°C’de muhafaza edilen formülasyonlar için viskozite ölçüm sonuçları**

Formülasyon Kodu	+4°C (1. Ay)			+4°C (2. Ay)			+4°C (3. Ay)		
	0,5 RPM (cp)	1 RPM (cp)	2 RPM (cp)	0,5 RPM (cp)	1 RPM (cp)	2 RPM (cp)	0,5 RPM (cp)	1 RPM (cp)	2 RPM (cp)
<b>C3</b>	227670 %36	146900 %52,5	76000 %60	2016000 %41	110770 %39	82340 %56,3	195000 %39,3	108000 %46,1	69625 %55,7
<b>OC3</b>	169870 %35	110200 %41,3	67280 %50,2	152000 %33,2	998760 %40,6	169870 %35	170000 %33,9	101000 %40,8	61850 %49,7
<b>HC3</b>	72550 %14,0	60450 %22,3	47320 %37,1	66200 %12	53250 %22	70550 %14,0	82000 %15,8	61000 %24,3	47500 %38,1
<b>OHC3</b>	88750 %22	76250 %32,4	58620 %45,3	94430 %20,4	75500 %28	88750 %22	91000 %12,8	71000 %28,4	55250 %44,3
<b>YS2-1</b>	288650 %58,7	186500 %75,0	135200 %57,2	195450 %47,9	98700 %52,3	109800 %58,7	293000 %18,5	166000 %26,5	148875 %39,5
<b>YS2-2</b>	250900 %9,4	170000 %19,8	180900 %21,2	260700 %10,3	155900 %22,0	175000 %32,0	242400 %19,2	168200 %33,2	152360 %40,0
<b>OYS2</b>	285200 %26,7	200250 %33,4	-	280900 %12,2	192500 %15,3	135200 %22,7	236000 %7,2	227750 %11,2	124250 %19,0
<b>SY1</b>	226950 %28,2	272300 %30,6	-	228300 %24,4	168900 %28,2	126950 %48,2	-	-	-
<b>OSY1</b>	335000 %42,2	275200 %28,2	-	329000 %56,5	-	335000 %38,9	-	-	-
<b>EJ4</b>	567700 %89,2	523000 %98,2	-	-	-	567700 %89,2	118000 %38,5	112000 %45,5	66750 %53,6
<b>OEJ4</b>	177400 %40,2	102500 %41,0	159800 %48,0	165900 %52,2	10000 %42,0	177400 %40,2	27500 %5,6	19750 %8,0	14000 %11,4
<b>ME5-1</b>	52850 %9,9	33650 %12,5	21250 %17,1	54860 %10,8	35720 %17,8	52850 %9,9	21500 %4,4	13500 %5,5	8500 %7,0
<b>ME5-2</b>	45200 %10,0	32800 %13,4	23250 %16	/	/	/	/	/	/
<b>OME5-1</b>	44600 %7,2	31280 %13,2	24750 %18,2	/	/	/	/	/	/

-: Viskozitesi ölçülemedi /: Ürünlerde stabil olmadığı için viskozitesi ölçülmedi.

#### 4.2.3 pH Ölçümleri Ait Bulgular

pH ölçümleri yöntem 3.2.2.2.3.'de anlatıldığı gibi yapıldı. pH ölçüm sonuçları Tablo 4-22'de verilmiştir.

**Tablo 4-22: pH ölçüm sonuçları**

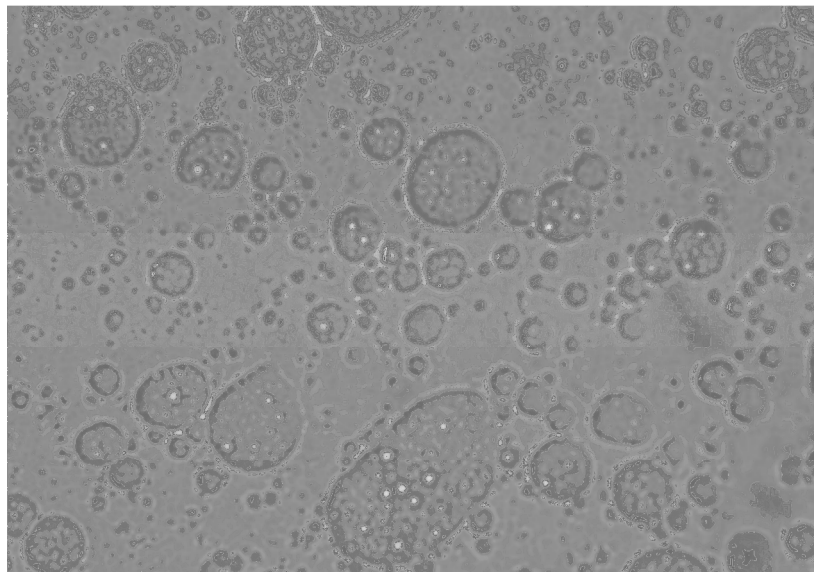
Formülasyon Kodu	pH (1. Gün)	pH (1. Ay)			pH (2. Ay)			pH (3. Ay)		
		+4±2°C	+25±2°C	+40±2°C	+4±2°C	+25±2°C	+40±2°C	+4±2°C	+25±2°C	+40±2°C
C3	6,38	6,50	6,38	6,40	6,72	6,36	6,50	6,84	6,40	6,55
OC3	6,28	6,35	6,30	6,35	6,42	6,45	6,50	6,56	6,50	6,48
HC3	5,49	5,52	5,48	5,30	5,60	5,40	5,26	5,82	5,49	5,15
OHC3	4,74	4,72	4,70	4,65	4,82	4,65	4,26	4,86	4,61	4,04
YS2-1	5,2	5,28	5,25	5,0	5,30	5,20	5,15	5,55	5,44	4,97
YS2-2	5,3	5,36	5,25	5,23	5,45	5,32	5,2	5,52	5,38	5,0
OYS2	4,65	4,75	4,65	4,40	4,82	4,70	4,20	4,86	4,69	4,12
SY1	5,60	5,55	5,40	5,30	5,64	5,40	5,20	5,68	5,36	5,24
OSY1	5,35	5,40	5,35	5,34	5,30	5,48	5,40	5,58	5,30	4,82
EJ4	6,80	6,90	6,85	6,75	6,90	7,15	6,85	6,95	7,05	6,87
OEJ4	6,75	6,85	6,73	6,80	6,90	6,88	6,90	7,22	7,06	6,88
ME5-1	5,20	5,35	5,26	5,30	5,50	5,40	5,42	5,57	5,49	5,40
ME5-2	5,22	5,34	5,22	5,40	5,51	/	/	/	/	/
OME5-1	4,95	5,05	4,90	/	/	/	/	/	/	/
OME5-2	4,90	/	/	/	/	/	/	/	/	/

/: Emülsiyon bozulduğu için pH ölçümü yapılamadı.

#### 4.2.4 Mikroskopik İncelemelere Ait Bulgular

Bu çalışma ME5-1 formülasyonu için 3.2.2.2.4.'de anlatıldığı gibi yapıldı. ME5-1 formülasyonu formülasyon hazırlandıktan hemen sonraki mikroskop görüntüsü Şekil 4-6'da verilmiştir.

**Şekil 4-6: ME5-1 Formülasyonunun hazırlandıktan hemen sonraki mikroskop görüntüsü**



#### 4.2.5 Santrifüj Testleri

Hazırlanan çoklu emülsiyon formülasyonları hazırlandıktan hemen sonra 3.2.2.2.5.'de anlatıldığı gibi yapıldı. Sonuçlar 4-23'de verildi.

**Tablo 4-23: Çoklu emülsiyonlarda santrifüj testi sonuçları**

Formülasyon kodu	0. Saat	24. Saat
ME5-1	Stabil	Stabil
ME5-2	Stabil	Faz ayrılması
OME5-1	Stabil	Faz ayrılması
OME5-2	Faz ayrılması	Faz ayrılması

#### 4.2.6 Stabilité Testleri Ait Bulgular

Stabilité testleri bölüm 3.2.2.2.6.'de anlatıldığı şekilde yapıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4-24'de verilmiştir.

**Tablo 4-24: Stabilité test sonuçları**

Formülasyon Kodu	+4±2°C			+25±2°C				+40±2°C		
	1. Ay	2. Ay	3. Ay	1. Gün	1. Ay	2. Ay	3. Ay	1. Ay	2. Ay	3. Ay
C3	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
OC3	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
HC3	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
OHC3	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
YS2-1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
YS2-2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
OYS2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
SY1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
OSY1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
EJ4	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
OEJ4	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
ME5-1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
ME5-2	-	-		-	-	++	++	++	+++	+++
OME5-1	-	-	+	-	-	++	++	+++	+++	+++
OME5-2	-	+	+	-	+	++	++	+++	+++	+++

-: Stabil durum +: Viskozitede azalma ++: Ayrışmanın başlaması +++:Belirgin ayrışma

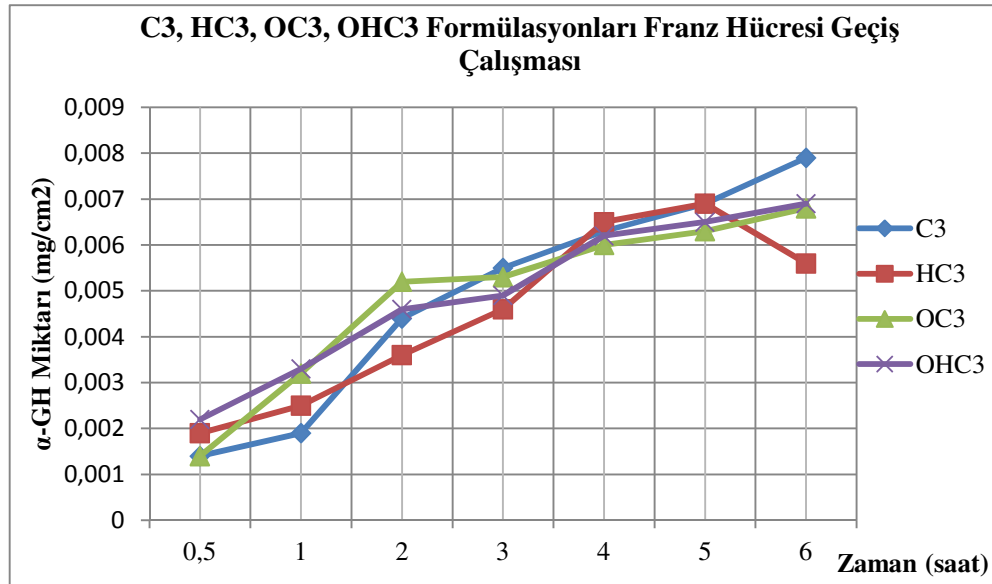
#### **4.2.7 Franz Hücresi Geçiş Çalışmalarına Ait Bulgular**

Yöntem 3.2.2.2.7.'de anlatıldığı gibi çalışılarak yapılan in vitro geçiş çalışmalarına ait bulgular aşağıdaki tablolarda ve grafiksel olarak şekillerde verilmiştir. verilmiştir. C3, HC3, OC3 ve OHC3 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması bulguları Tablo 4-25'de, YS2-1, YS2-2, SY1, OYS2 ve OSY1 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması bulguları Tablo 4-26'da, EJ4 ve OEJ4 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması bulguları Tablo 4-27'de, ME5-1 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması bulguları Tablo 4-28'de verilmiştir. Grafiksel olarak Şekil 4-7'de C3, HC3, OC3 ve OHC3 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması sonuçları, Şekil 4-8'de YS2-1, YS2-2, SY1, OYS2 ve OSY1 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması sonuçları, Şekil 4-9'da EJ4 ve OEJ4 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması sonuçları, Şekil 4-10'da ise ME5-1 formülasyonu için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması sonuçları gösterilmiştir.



**Tablo 4-25: C3, HC3, OC3 ve OHC3 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması**

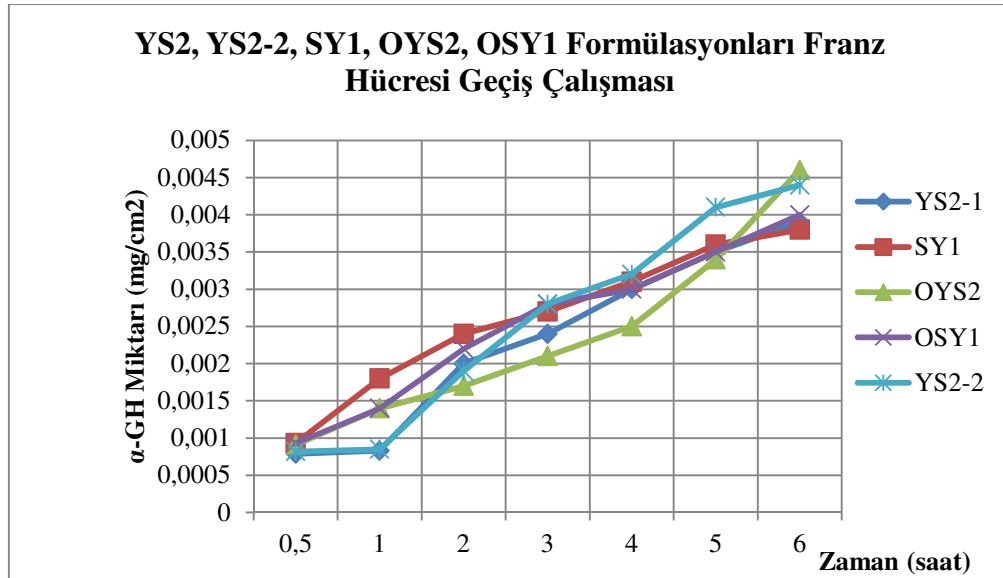
Zaman (saat)	C3		HC3		OC3		OHC3	
	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)
0,5	0,0014	0,00015	0,0019	0,00024	0,0014	0,00021	0,0022	0,00039
1	0,0019	0,00049	0,0025	0,00046	0,0032	0,00035	0,0033	0,00019
2	0,0044	0,00036	0,0036	0,00078	0,0052	0,00049	0,0046	0,00019
3	0,0055	0,00068	0,0046	0,0012	0,0053	0,00042	0,0049	0,00024
4	0,0063	0,00077	0,0065	0,00085	0,0060	0,00014	0,0062	0,00034
5	0,0069	0,00052	0,0069	0,00099	0,0063	0,00028	0,0065	0,00033
6	0,0079	0,00085	0,0056	0,00082	0,0068	0,00028	0,0069	0,00033



**Şekil 4-7: C3, HC3, OC3 ve OHC3 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması**

**Tablo 4-26: YS2-1, YS2-2, SY1, OYS2 ve OSY1 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması**

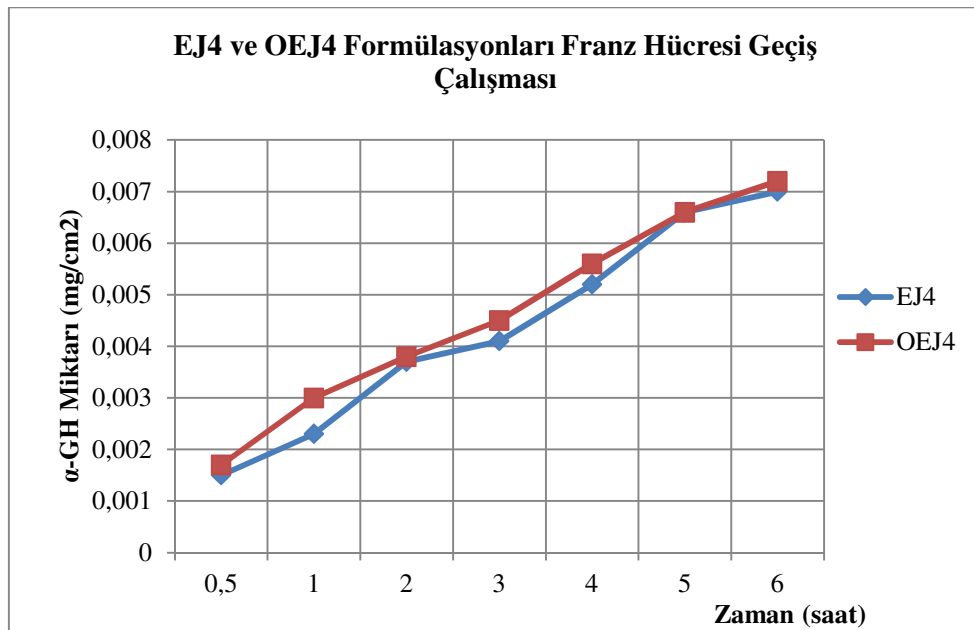
Zaman (saat)	YS2-1		YS2-2		SY1		OYS2		OSY1	
	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)
0,5	0,00079	0,000025	0,00082	0,000015	0,00093	0,000057	0,00091	0,000028	0,00093	0,00011
1	0,00083	0,000040	0,00085	0,000030	0,0018	0,00035	0,0014	0,000071	0,0014	0,00021
2	0,0020	0,00020	0,0019	0,00025	0,0024	0,00028	0,0017	0,00014	0,0022	0,00035
3	0,0024	0,00026	0,0028	0,00016	0,0027	0,00014	0,0021	0,00015	0,0028	0,00057
4	0,0030	0,00037	0,0032	0,00024	0,0031	0,00035	0,0025	0,00028	0,0030	0,00057
5	0,0035	0,00041	0,0041	0,00040	0,0036	0,00021	0,0034	0,000071	0,0035	0,00064
6	0,0039	0,00030	0,0044	0,00028	0,0038	0,00014	0,0046	0,00014	0,0040	0,00049



**Şekil 4-8: YS2-1, YS2-2, SY1, OYS2 ve OSY1 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması**

**Tablo 4-27: EJ4 ve OEJ4 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması**

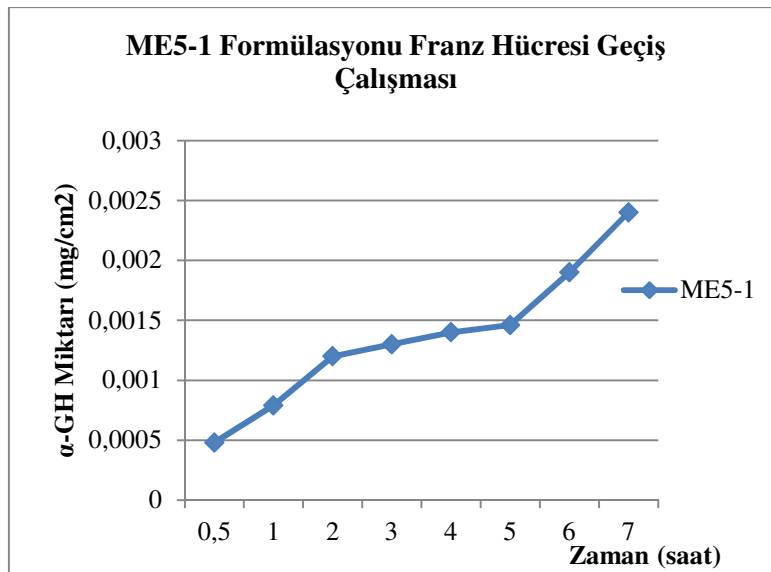
Zaman (saat)	EJ4		OEJ4	
	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)
0,5	0,0015	0,00035	0,0017	0,00024
1	0,0023	0,00015	0,0030	0,00020
2	0,0037	0,00042	0,0038	0,00033
3	0,0041	0,00042	0,0045	0,00026
4	0,0052	0,00020	0,0056	0,00042
5	0,0066	0,00025	0,0066	0,00022
6	0,0070	0,00017	0,0072	0,00015



**Şekil 4-9: EJ4 ve OEJ4 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması**

**Tablo 4-28: ME5-1 formülasyonları için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması**

Zaman (saat)	ME5-1	
	X (mg/cm <sup>2</sup> )	S (±)
0,5	0,00048	0,000028
1	0,00079	0,00014
2	0,0012	0,000012
3	0,0013	0,000008
4	0,0014	0,000023
5	0,00146	0,000057
6	0,0019	0,00014
7	0,0024	0,00014

**Şekil 4-10: ME5-1 formülasyonu için selüloz asetat membrandan geçiş çalışması**

## 4.2.8 Mikrobiyolojik Çalışmalarına Ait Bulgular

### 4.2.8.1 Mikrobiyoloji Limit Testi Sonuçlarına Ait Bulgular

Bölüm 3.2.2.2.8.1’de belirtildiği gibi yapılan mikrobiyoloji limit testine ait bulgular Tablo 4-29’da verilmiştir.

**Tablo 4-29: Mikrobiyoloji limit testine ait bulgular**

Formülasyon kodu	Mikrobiyoloji limit testi sonucu
<b>C3</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>HC3</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>OC3</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>OHC3</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>YS2-1</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>YS2-2</b>	USP XXIX Toplam aerobik bakteri<10 cfu/g ve Mantar<10 cfu/g bulunmuştur. Enterobacteriaceae ailesinden bakteri, Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa saptanmamıştır.
<b>OYS2-1</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>SY1</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>OSY1</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g

<b>EJ4</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>OEJ4</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>ME5-1</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>ME5-2</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>OME5-1</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g
<b>OME5-2</b>	ISO 21149:2006 Toplam aerobik mezofilik bakteri <10 kob/g ISO 16212:2008 Toplam mantar<10 kob/g

#### 4.2.8.2 Koruyucu Etkinlik Testi Sonuçlarına Ait Bulgular

YS2-2 formülasyonuna uygulanan koruyucu etkinlik testine ait bulgular Tablo 4-30'da verilmiştir.

**Tablo 4-30: Koruyucu etkinlik testine ait bulgular**

Mikroorganizma	Başlangıç sayısı (cfu/ml)	0. gün	14. gün	28. gün
<b>Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853</b>	$1,9 \times 10^8$	$1,75 \times 10^5$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$
<b>Esherichia coli ATCC 8739</b>	$1,5 \times 10^8$	$4,8 \times 10^5$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$
<b>Staphylococcus aureus ATCC 6538</b>	$1,4 \times 10^8$	$1,6 \times 10^5$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$
<b>Candida albicans ATTCC 10231</b>	$1 \times 10^7$	$7 \times 10^4$	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^1$

#### 4.3 Seçilen Bir Formülasyonla Gönüllüler Üzerinde Yapılan Yama Test

Bölüm 3.2.2.3.'de anlatıldığı gibi YS2-2 formülasyonu ile yapılan yama testine göre gönüllülerin hiçbirinde kızarıklık, kaşıntı, ciltte döküntü gibi alerji veya irritasyon bulgularına rastlanmadı.

#### 4.4 Seçilen Bir Formülasyonla Yapılan Girişimsel Olmayan Etkinlik Testleri

##### 4.4.1 pH Metre İle Yapılan Ölçümler

Yöntem 3.2.2.4.3.'de anlatıldığı gibi Sebumeter SM 810/Corneometer CM 825/Skin-pH-meter pH 900 (Courage and Khazaka) aleti kullanılarak elde edilen pH değerlerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir. 20 gönüllü bayan deneklerin kol bölgesinden elde edilen ölçüm sonuçlarının (Tablo 4-31 ve Tablo 4-32)

ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-11 ve Şekil 4-12).

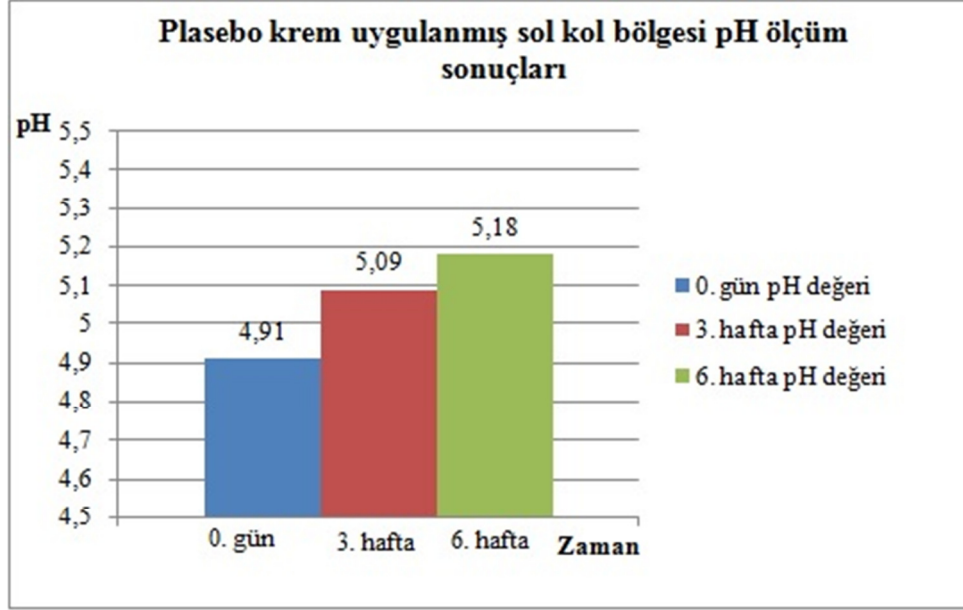
**Tablo 4-31: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen pH metre ölçüm sonuçları**

Plasebo Krem Denek	pH Metre Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
1. Gönüllü	5,00	5,10	5,07
2. Gönüllü	4,93	4,97	4,97
3. Gönüllü	5,03	5,10	5,07
4. Gönüllü	4,63	5,07	5,13
5. Gönüllü	5,17	5,30	5,15
6. Gönüllü	5,00	5,13	5,31
7. Gönüllü	4,80	5,40	5,34
8. Gönüllü	4,57	4,80	5,11
9. Gönüllü	5,12	5,17	5,17
10. Gönüllü	4,73	4,87	5,03
11. Gönüllü	5,07	5,33	5,37
12. Gönüllü	5,33	5,23	5,30
13. Gönüllü	4,70	5,10	5,17
14. Gönüllü	4,97	5,03	5,07
15. Gönüllü	5,03	5,10	5,33
16. Gönüllü	5,07	5,30	5,37
17. Gönüllü	4,90	5,37	5,37
18. Gönüllü	4,43	4,63	4,93
19. Gönüllü	4,77	4,80	5,10
20. Gönüllü	4,93	5,00	5,23
<b>Ortalama</b>	<b>4,91</b>	<b>5,09</b>	<b>5,18</b>

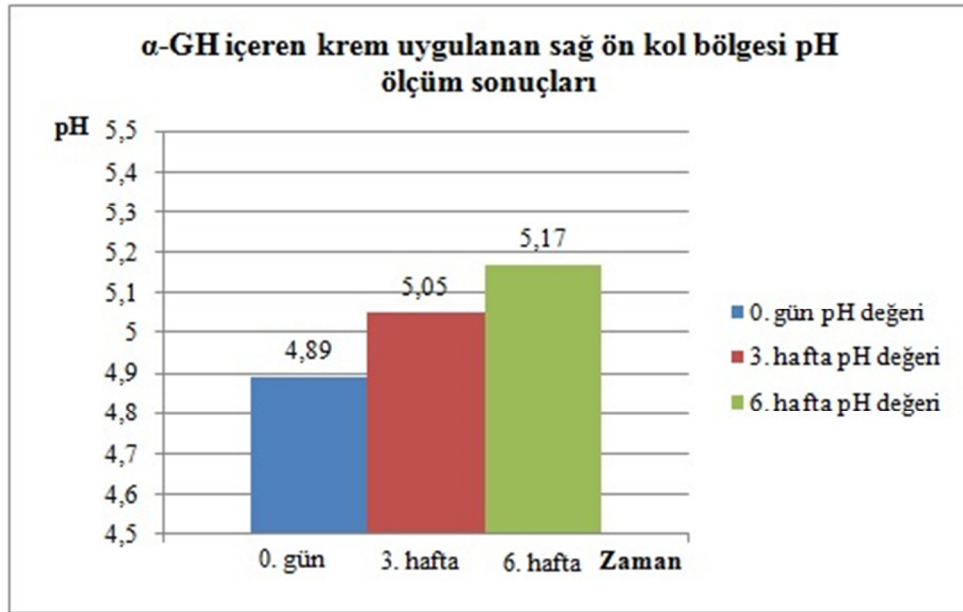


**Tablo 4-32: YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinden elde edilen pH metre ölçüm sonuçları**

YS2-2 Krem	pH Metre Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>1. Gönüllü</b>	4,97	5,13	5,27
<b>2. Gönüllü</b>	4,87	4,97	5,03
<b>3. Gönüllü</b>	5,00	5,03	5,13
<b>4. Gönüllü</b>	4,60	5,03	5,17
<b>5. Gönüllü</b>	5,23	5,27	5,23
<b>6. Gönüllü</b>	5,00	5,17	5,39
<b>7. Gönüllü</b>	4,97	5,33	5,38
<b>8. Gönüllü</b>	4,47	4,70	5,08
<b>9. Gönüllü</b>	5,09	5,20	5,13
<b>10. Gönüllü</b>	4,80	4,90	5,07
<b>11. Gönüllü</b>	5,00	5,13	5,27
<b>12. Gönüllü</b>	5,30	5,13	5,23
<b>13. Gönüllü</b>	4,67	5,07	5,10
<b>14. Gönüllü</b>	5,00	5,00	5,03
<b>15. Gönüllü</b>	4,83	5,10	5,30
<b>16. Gönüllü</b>	4,90	5,23	5,30
<b>17. Gönüllü</b>	4,97	5,27	5,37
<b>18. Gönüllü</b>	4,43	4,60	4,90
<b>19. Gönüllü</b>	4,77	4,73	5,03
<b>20. Gönüllü</b>	4,87	4,93	5,07
<b>Ortalama</b>	<b>4,89</b>	<b>5,05</b>	<b>5,17</b>



**Şekil 4-11: Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi pH ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

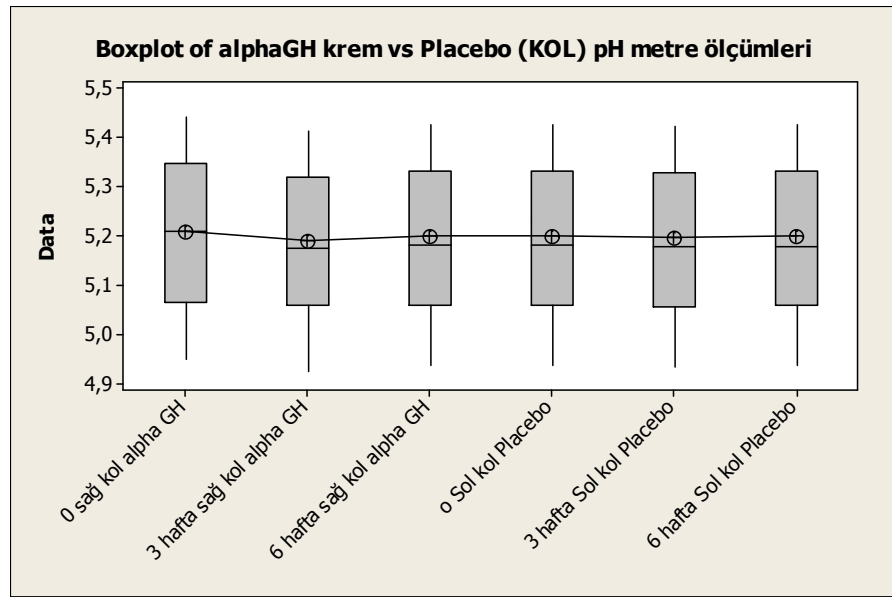


**Şekil 4-12: YS2-2 krem uygulanan sağ ön kol bölgesi pH ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre Plasebo Krem uygulanan sol kolda ve YS2-2 krem uygulanan sağ kolda az miktarda pH değişimi söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol kolda pH değeri 4,91'den 5,18'e yükselmiştir. %5,49 oranında pH artışı söz konusudur. YS2-2 krem uygulanan sağ kolda pH değeri 4,89'den 5,17'ye yükselmiştir. %5,73'lük bir pH artış oranı söz konusudur. Courage&Khazaka'da verilen verilere göre

sağlıklı bir kadının cilt pH'sı 4,5-5,6 arasında olmalıdır. Bu sebeple artan pH değeri önemsizdir.

İstatistiksel olarak, 20 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki pH metre ölçüm sonuçlarının, Tek Yönlü Anova testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 içeren krem uygulanan bölgenin pH verileri kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-13).



**Şekil 4-13: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 içeren krem uygulanan bölgenin pH verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile placebo kremin kolda uygulanması ile derinin pH değerinde meydana gelen değişim arasında bir fark yoktur  $p>0,05$ .

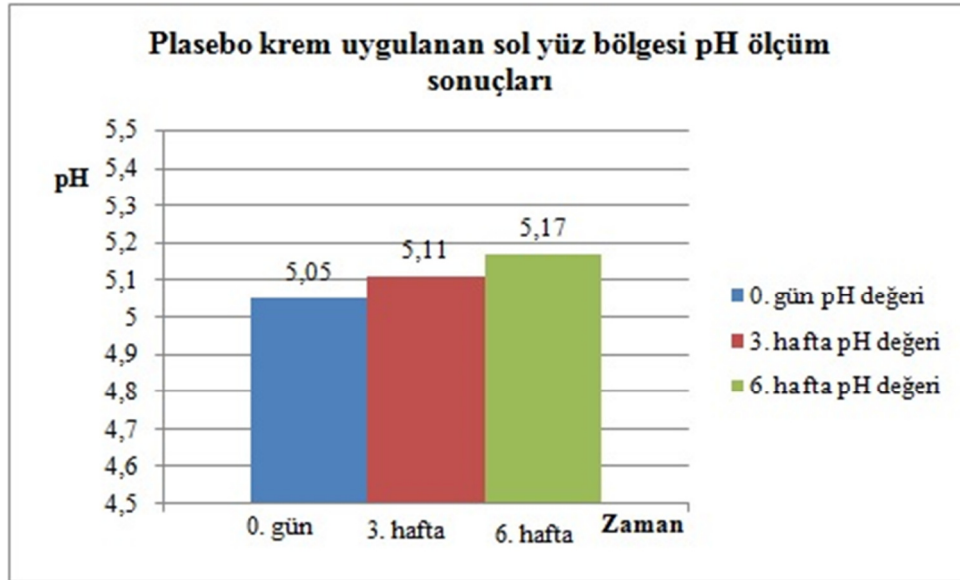
Gönüllülerden 5 tanesi placebo kremi ve YS2-2 kremi yüzlerinde de kullanmışlardır. Yüzdeki pH değerlerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-33 ve Tablo 4-34) verilmiştir. Ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-14 ve Şekil 4-15).

**Tablo 4-33: Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinden elde edilen pH metre ölçüm sonuçları**

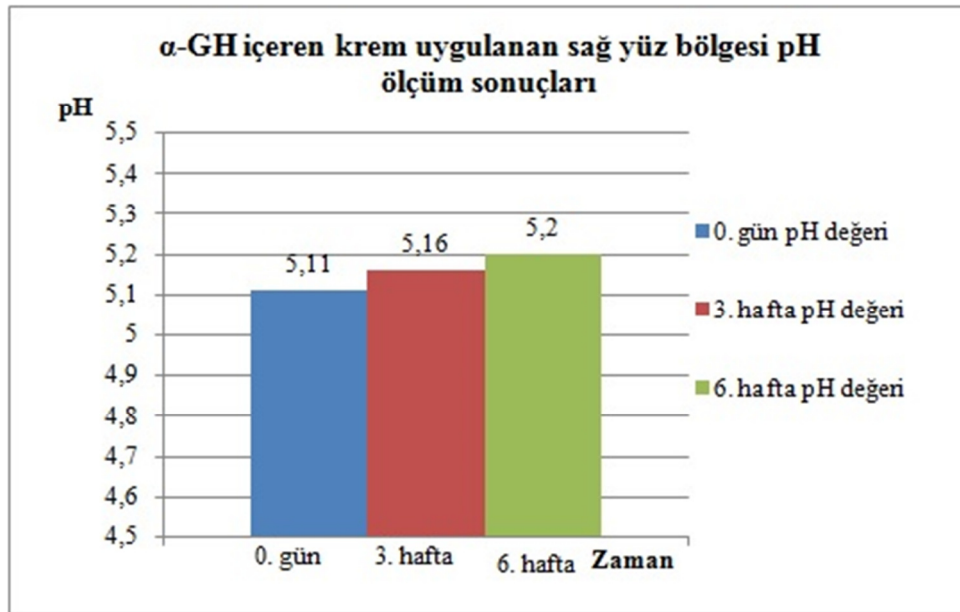
Plasebo Krem	pH Metre Yüz Bölgesi (n=5)		
	0. Gün	3. Hafta	6.Hafta
Denek			
3. Gönüllü	5,07	5,13	5,27
5. Gönüllü	5,13	5,00	5,03
7. Gönüllü	4,77	5,10	5,13
9. Gönüllü	5,03	5,03	5,17
15. Gönüllü	5,23	5,27	5,23
Ortalama	<b>5,05</b>	<b>5,11</b>	<b>5,17</b>

**Tablo 4-34: YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen pH metre ölçüm sonuçları**

YS2-2 Krem	pH Metre Yüz Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
Denek			
3. Gönüllü	5,37	5,23	5,26
5. Gönüllü	5,07	5,30	5,27
7. Gönüllü	5,03	5,14	5,07
9. Gönüllü	5,17	4,88	5,13
15. Gönüllü	4,91	5,27	5,26
Ortalama	<b>5,11</b>	<b>5,16</b>	<b>5,20</b>



**Şekil 4-14: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi pH ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

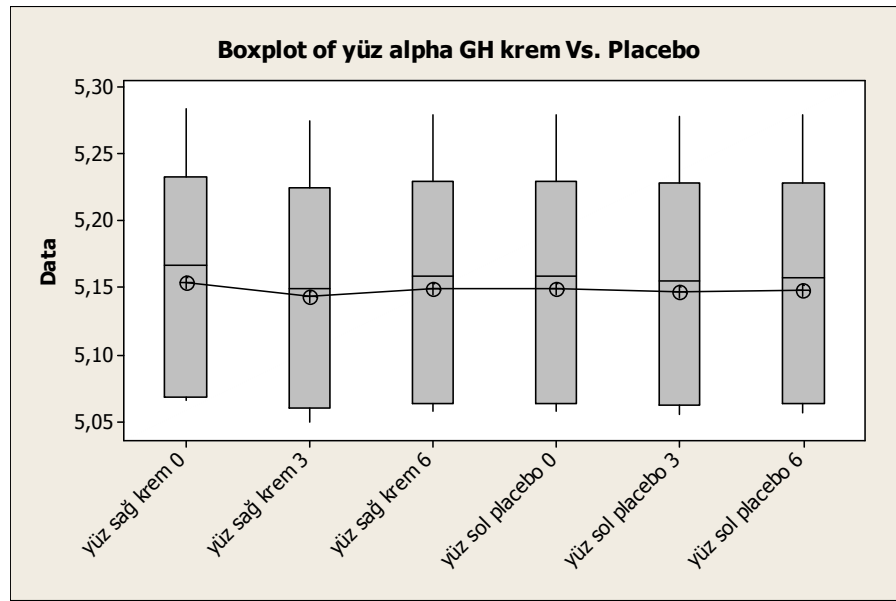


**Şekil 4-15: YS2-2 krem uygulanmış sol kol bölgesi pH ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre Plasebo Krem uygulanan sol yüz bölgesinde ve YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinde az miktarda pH değişimi söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinde pH değeri 5,05'den 5,17'ye yükselmiştir. %2,3 oranında pH artışı söz konusudur. YS 2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinde pH değeri 5,11'dan 5,20'ye yükselmiştir. %1,76'lık bir pH artış oranı söz konusudur.

Courage&Khazaka'da verilen verilere göre sağlıklı bir kadının cilt pH'sı 4,5-5,6 arasında olmalıdır. Bu sebeple artan pH değeri önemsizdir.

İstatistiksel olarak, 5 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki pH metre ölçüm sonuçlarının, Tek Yönlü ANOVA testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin pH verileri kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4.).



**Şekil 4-16: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin pH verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile plasebo kremin yüzde uygulanması sonucunda ciltte meydana gelen pH değişimleri açısından bir fark yoktur  $p>0,05$ .

#### 4.3.2 Korneometre ile Yapılan Ölçümler

Bölüm 3.2.2.4.4'de anlatıldığı gibi Sebumeter SM 810/Corneometer CM 825/Skin-pH-meter pH 900 (Courage and Khazaka) aleti kullanılarak elde edilen nem oranında saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-35 ve Tablo 4-36) gösterilmiştir. Ayrıca 20 kadın gönüllü denekten elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0. gün, 3. hafta, ve 6. haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-17 ve Şekil 4-18).

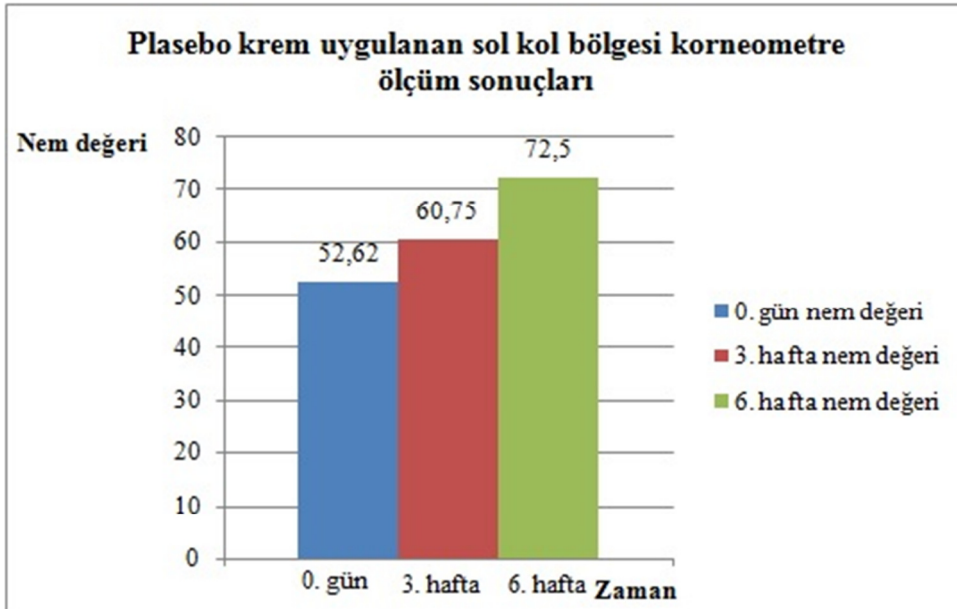
**Tablo 4-35: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen korneometre ölçüm sonuçları**

Plasebo Krem	Korneometre Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
1. Gönüllü	58,33	62,33	67,67
2. Gönüllü	55,33	61,67	73,00
3. Gönüllü	60,00	62,00	71,00
4. Gönüllü	70,33	61,00	78,00
5. Gönüllü	42,67	52,67	63,00
6. Gönüllü	51,67	61,67	68,67
7. Gönüllü	49,00	69,00	69,67
8. Gönüllü	54,00	57,33	68,33
9. Gönüllü	66,67	59,67	71,33
10. Gönüllü	40,00	55,33	65,33
11. Gönüllü	46,67	61,33	75,67
12. Gönüllü	61,33	61,33	78,00
13. Gönüllü	43,33	55,33	69,00
14. Gönüllü	37,33	63,00	77,33
15. Gönüllü	44,33	58,33	73,00
16. Gönüllü	51,33	64,33	76,67
17. Gönüllü	45,00	62,00	68,67
18. Gönüllü	56,00	63,67	77,33
19. Gönüllü	65,33	62,67	77,67
20. Gönüllü	53,67	60,33	80,67
<b>Ortalama</b>	<b>52,62</b>	<b>60,75</b>	<b>72,50</b>

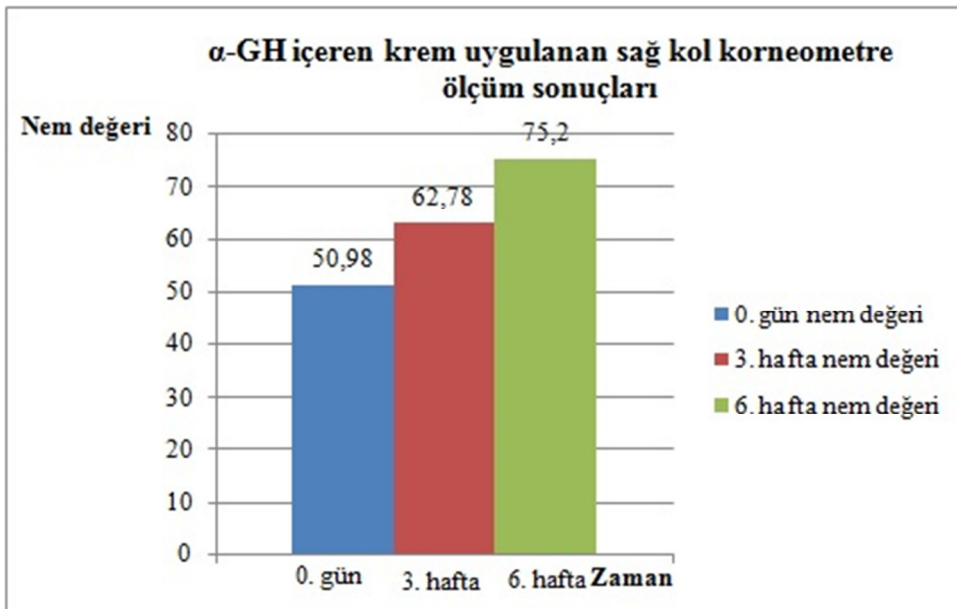
**Tablo 4-36: YS2-2 Krem uygulanan sağ kol bölgesinden elde edilen korneometre ölçüm sonuçları**

YS2-2 Krem	Korneometre Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
1. Gönüllü	55,00	64,33	67,00
2. Gönüllü	58,67	65,67	78,33
3. Gönüllü	42,67	62,67	75,00
4. Gönüllü	55,00	66,67	77,67
5. Gönüllü	51,00	54,33	67,33
6. Gönüllü	44,67	63,67	70,67
7. Gönüllü	57,67	67,33	73,67
8. Gönüllü	54,33	58,33	68,67
9. Gönüllü	53,67	64,33	72,00
10. Gönüllü	60,67	56,67	67,00
11. Gönüllü	45,00	62,00	80,00
12. Gönüllü	53,33	62,67	78,00
13. Gönüllü	51,67	55,00	69,67
14. Gönüllü	38,67	63,33	78,67
15. Gönüllü	44,67	58,67	73,00
16. Gönüllü	47,33	64,33	89,33
17. Gönüllü	46,00	65,00	73,67
18. Gönüllü	46,67	69,67	77,67
19. Gönüllü	54,00	64,00	76,00
20. Gönüllü	59,00	67,00	90,67
<b>Ortalama</b>	<b>50,98</b>	<b>62,78</b>	<b>75,20</b>





**Şekil 4-17: Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi korneometre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

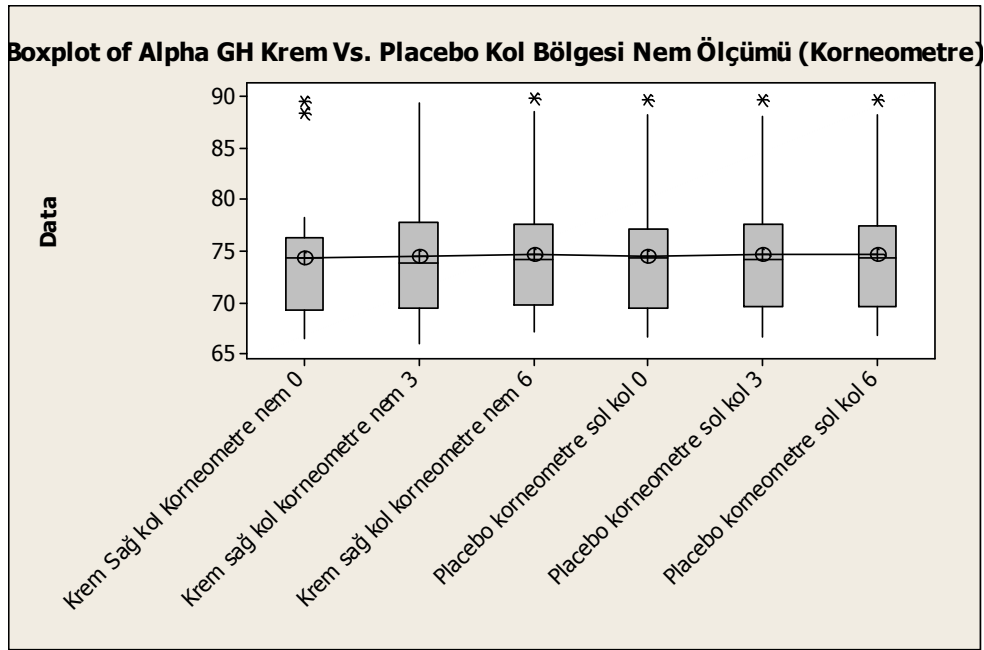


**Şekil 4-18: YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi korneometre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre Plasebo Krem uygulanan sol kolda ve YS2-2 krem uygulanan sağ kolda nem artışı söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol kolda nem

değeri 52,62'den 72,5'e yükselmiştir. % 37,78 oranında nem artışı söz konusudur. YS2-2 krem uygulanan sağ kolda nem değeri 50,98'den 75,2'e yükselmiştir. % 47,5'lik bir nem artış oranı söz konusudur.

İstatistiksel olarak, 20 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki korneometre ölçüm sonuçlarının, Tek Yönlü Anova testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin nem verileri kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-19.).



**Şekil 4-19: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin nem verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile plasebo kremin koldaki uygulaması arasında korneometre ile ölçülen nem ölçümleri arasında fark yoktur ( $p>0,05$ ).

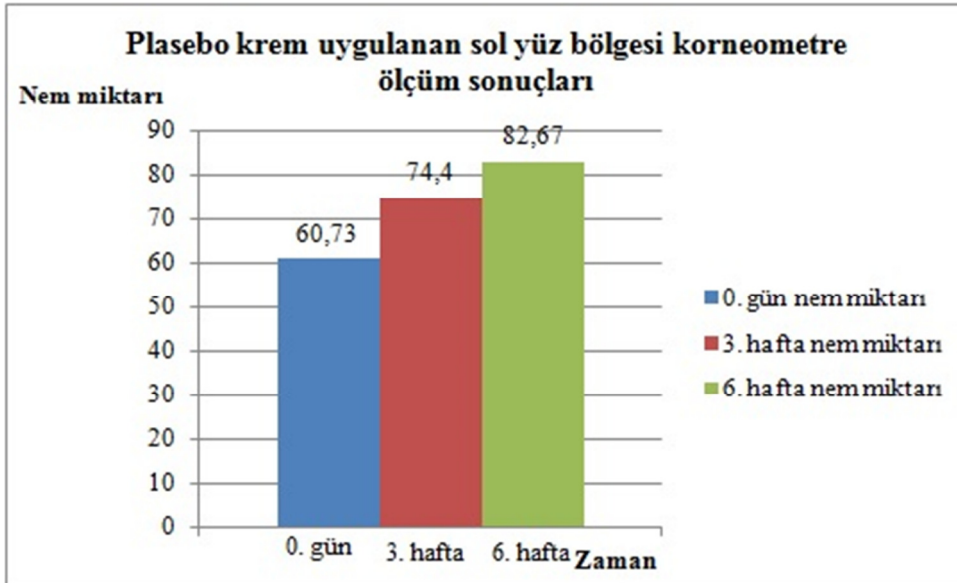
Yüzde korneometre değerlerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-37 ve Tablo 4-38) verilmiştir. Ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-20 ve Şekil 4-21).

**Tablo 4-37: Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinden elde edilen korneometre ölçüm sonuçları**

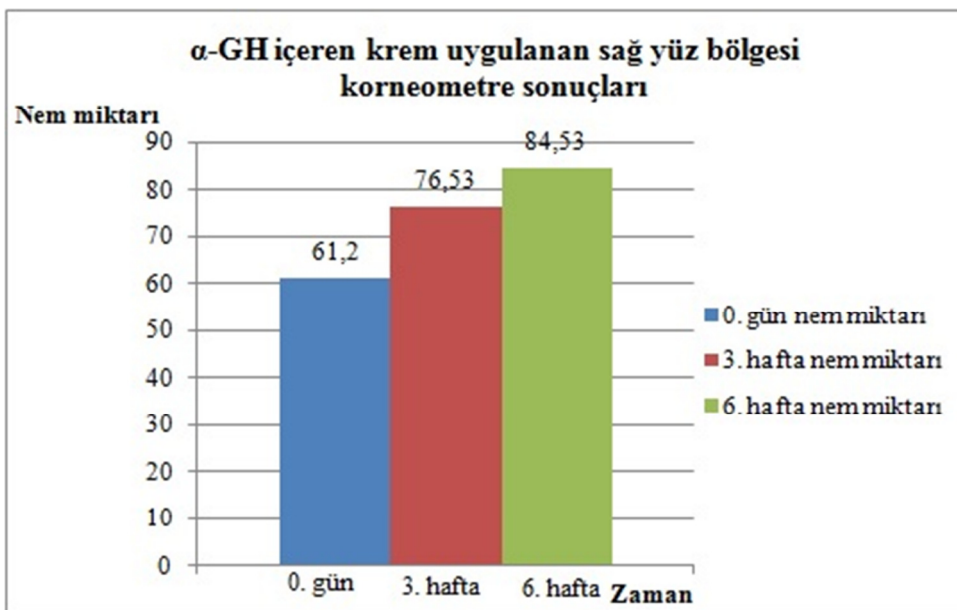
Plasebo Krem	Korneometre Yüz Bölgesi (n=3)		
	0. Gün	3. Hafta	6.Hafta
<b>Denek</b>			
<b>3. Gönüllü</b>	55,67	70,67	85,00
<b>5. Gönüllü</b>	58,00	80,33	85,00
<b>7. Gönüllü</b>	65,33	74,67	88,33
<b>9. Gönüllü</b>	64,00	74,00	77,33
<b>15. Gönüllü</b>	60,67	72,33	77,67
<b>Ortalama</b>	<b>60,73</b>	<b>74,40</b>	<b>82,67</b>

**Tablo 4-38:  $\alpha$ -GH Krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen korneometre ölçüm sonuçları**

YS2-2 Krem	Korneometre Yüz Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>Denek</b>			
<b>3. Gönüllü</b>	56,00	78,33	89,67
<b>5. Gönüllü</b>	55,00	76,33	88,00
<b>7. Gönüllü</b>	70,67	76,00	96,33
<b>9. Gönüllü</b>	64,33	77,33	76,00
<b>15. Gönüllü</b>	60,00	74,67	72,67
<b>Ortalama</b>	<b>61,20</b>	<b>76,53</b>	<b>84,53</b>



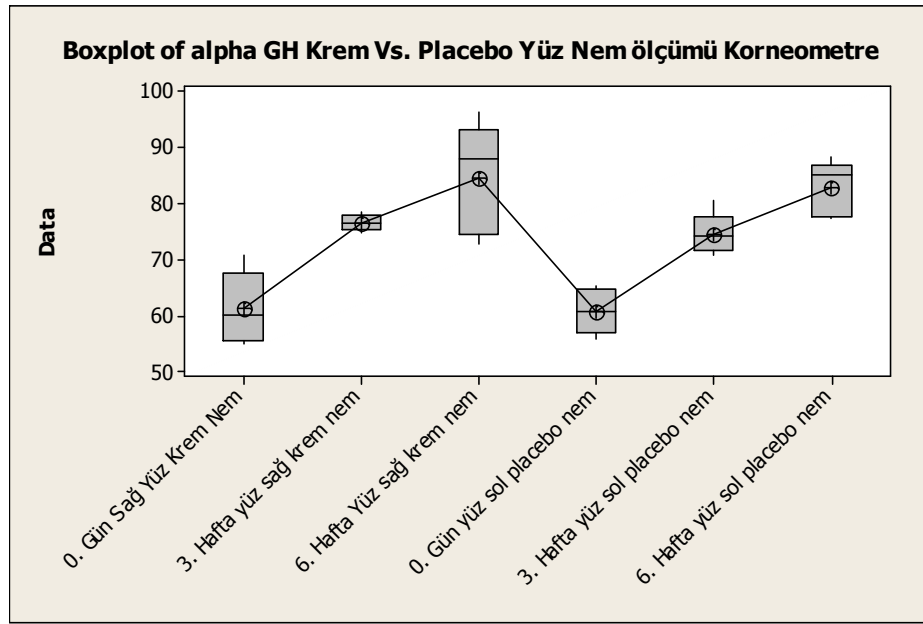
**Şekil 4-20: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi korneometre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**



**Şekil 4-21: YS2-2 krem uygulanmış sağ yüz bölgesi korneometre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre Plasebo Krem uygulanan sol yüz bölgesinde ve YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinde nem miktarında değişim söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinde nem değeri 60,73'den 82,67'ye yükselmiştir. % 36,13 oranında nem miktarında artış söz konusudur. YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinde nem değeri 61,20'den 84,53'e yükselmiştir. % 38,12'lik nem miktarında artış oranı söz konusudur.

İstatistiksel olarak, 5 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki korneometre ölçüm sonuçlarının, Tek Yönlü Anova testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin nem miktarındaki değişim verileri kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-22).



**Şekil 4-22: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin nem verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile placebo kremin yüzde yapılan uygulaması arasında korneometre ile ölçülen nem ölçümleri arasında fark vardır ( $p < 0,05$ ).

#### 4.3.3 Sebumetre ile Yapılan Ölçümler

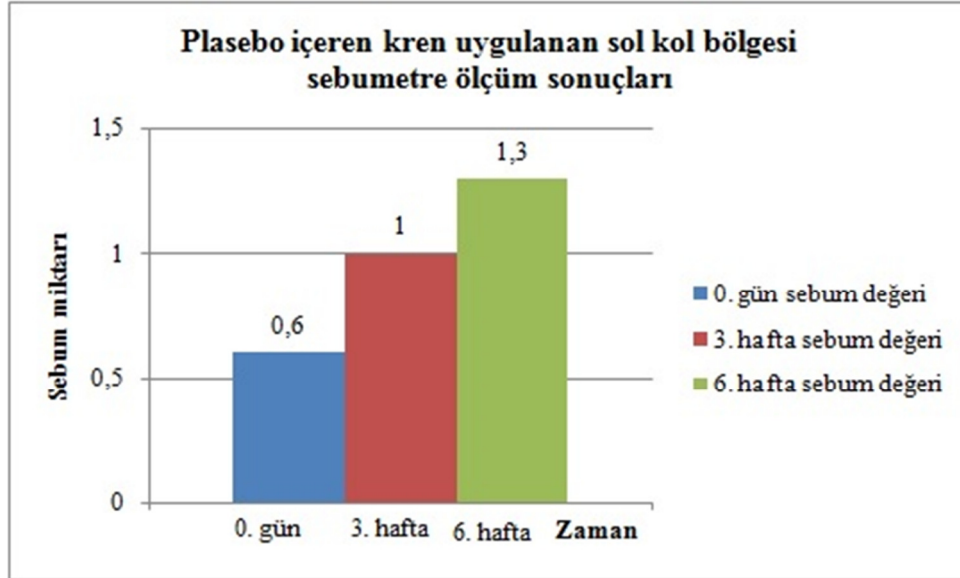
Bölüm 3.2.2.4.5’de anlatıldığı gibi Sebumeter SM 810/Corneometer CM 825/Skin-pH-meter pH 900 (Courage and Khazaka) aleti kullanılarak elde edilen sebum oranında saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-39 ve Tablo 4-40) gösterilmiştir. Ayrıca 12 gönüllü bayan denekten elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3. hafta, ve 6. haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-23 ve Şekil 4-24).

**Tablo 4-39: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen sebumetre ölçüm sonuçları**

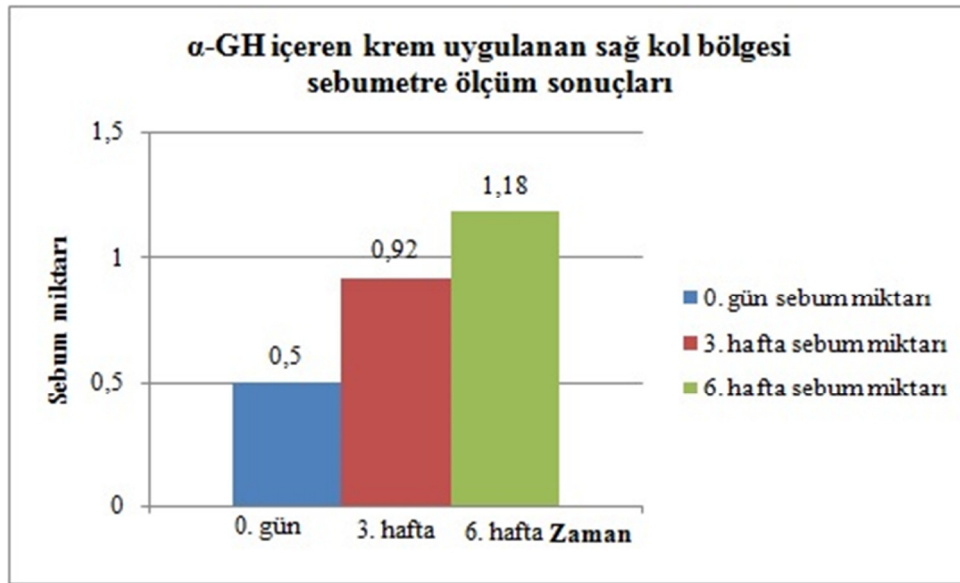
Plasebo Krem	Sebumetre Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
1. Gönüllü	0,33	0,00	1,00
2. Gönüllü	0,33	1,33	2,33
3. Gönüllü	0,00	1,33	1,67
4. Gönüllü	1,33	1,33	1,33
5. Gönüllü	0,33	0,67	1,33
6. Gönüllü	0,67	1,00	1,67
7. Gönüllü	0,67	0,67	1,00
8. Gönüllü	1,00	0,33	1,00
9. Gönüllü	0,33	1,33	0,67
10. Gönüllü	0,67	1,33	0,67
11. Gönüllü	0,00	0,67	1,00
12. Gönüllü	0,33	1,00	1,33
13. Gönüllü	1,00	0,33	1,33
14. Gönüllü	0,33	1,67	1,67
15. Gönüllü	1,33	1,00	1,67
16. Gönüllü	0,00	0,67	1,33
17. Gönüllü	0,33	1,33	0,67
18. Gönüllü	1,67	1,00	2,00
19. Gönüllü	1,00	2,00	1,00
20. Gönüllü	0,33	1,00	1,33
<b>Ortalama</b>	<b>0,60</b>	<b>1,00</b>	<b>1,30</b>

**Tablo 4-40: YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinden elde edilen sebumetre ölçüm sonuçları**

YS2-2 Krem	Sebumetre Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>1. Gönüllü</b>	0,00	0,33	1,67
<b>2. Gönüllü</b>	0,00	0,00	1,00
<b>3. Gönüllü</b>	0,00	1,00	1,67
<b>4. Gönüllü</b>	0,00	0,33	1,00
<b>5. Gönüllü</b>	0,67	0,33	1,00
<b>6. Gönüllü</b>	0,67	2,33	2,00
<b>7. Gönüllü</b>	0,33	1,00	1,00
<b>8. Gönüllü</b>	1,00	0,33	0,33
<b>9. Gönüllü</b>	0,33	2,00	0,00
<b>10. Gönüllü</b>	0,33	0,00	0,67
<b>11. Gönüllü</b>	0,00	0,33	0,67
<b>12. Gönüllü</b>	0,00	0,67	0,67
<b>13. Gönüllü</b>	1,00	0,00	1,33
<b>14. Gönüllü</b>	0,00	3,00	2,00
<b>15. Gönüllü</b>	1,00	1,33	1,67
<b>16. Gönüllü</b>	0,00	0,67	1,67
<b>17. Gönüllü</b>	1,00	1,33	1,00
<b>18. Gönüllü</b>	1,33	1,00	1,67
<b>19. Gönüllü</b>	1,67	2,00	1,67
<b>20. Gönüllü</b>	0,67	0,33	1,00
<b>Ortalama</b>	<b>0,50</b>	<b>0,92</b>	<b>1,18</b>



**Şekil 4-23: Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi sebumetre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**



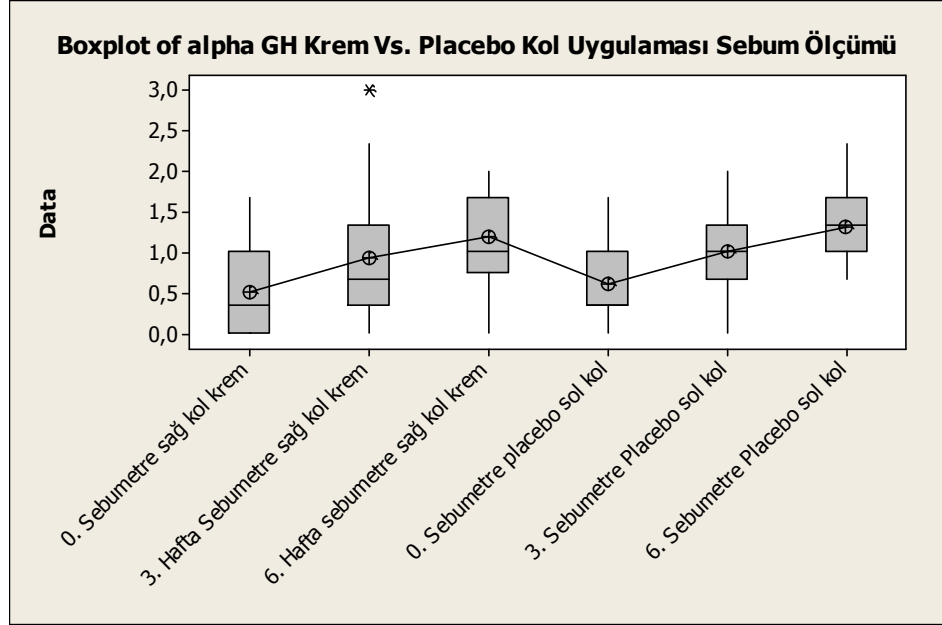
**Şekil 4-24: YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi sebumetre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre Plasebo Krem uygulanan sol kol bölgesinde ve YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinde sebum miktarında değişim söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinde sebum değeri 0,6'dan 1,3'e yükselmiştir. YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinde sebum değeri 0,5'den 1,18'e yükselmiştir.

İstatistiksel olarak, 20 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki sebumetre ölçüm sonuçlarının, Tek Yönlü Anova Testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır.



Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin sebum miktarındaki değişim verileri kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-25).



**Şekil 4-25: Plasebo krem uygulanan bölge ile  $\alpha$ -GH içeren krem uygulanan bölgenin sebum verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile placebonun Kolda yapılan uygulaması arasında sebumetre ile ölçülen sebum ölçümleri arasında fark vardır ( $p < 0,05$ ).

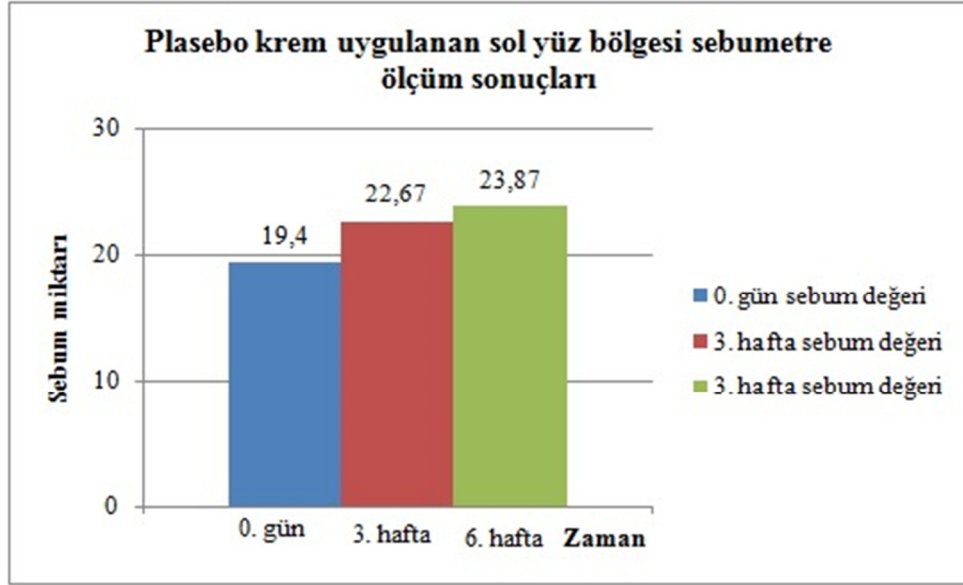
Yüzde sebumetre değerlerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-41 ve Tablo 4-42) verilmiştir. Ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-26 ve Şekil 4-27).

**Tablo 4-41: Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinden elde edilen sebumetre ölçüm sonuçları**

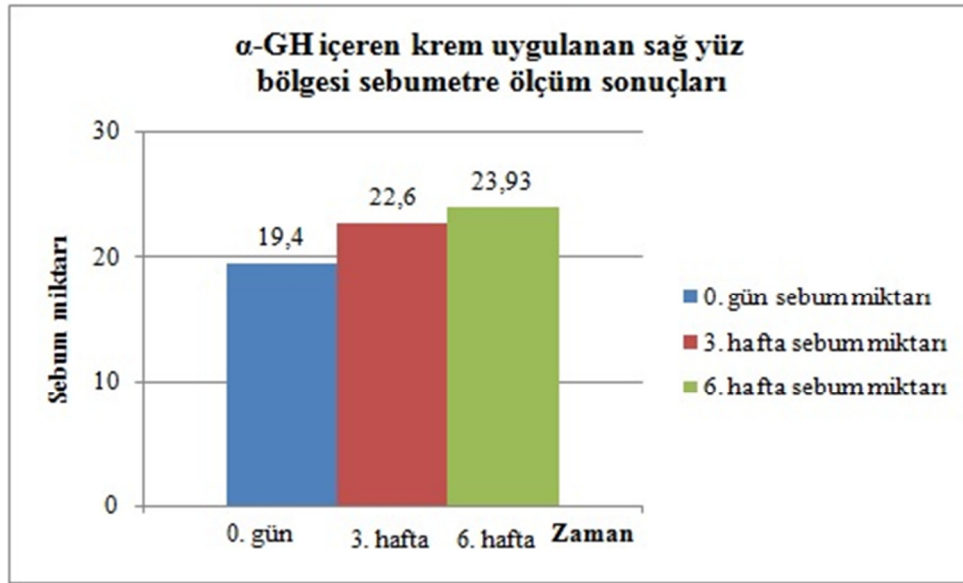
<b>Plasebo Krem</b>	<b>Sebumetre Yüz Bölgesi (n=3)</b>		
<b>Denek</b>	<b>0. Gün (ortalama)</b>	<b>3. Hafta (ortalama)</b>	<b>6.Hafta (ortalama)</b>
3. Gönüllü	16,67	20,00	20,67
5. Gönüllü	13,33	18,33	18,33
7. Gönüllü	23,33	25,00	27,33
9. Gönüllü	25,33	28,00	27,67
15. Gönüllü	18,33	22,00	25,33
Ortalama	19,40	22,67	23,87

**Tablo 4-42: YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen sebumetre ölçüm sonuçları**

<b>YS2-2 Krem</b>	<b>Sebumetre Yüz Bölgesi (n=3)</b>		
<b>Denek</b>	<b>0. Gün (ortalama)</b>	<b>3. Hafta (ortalama)</b>	<b>6.Hafta (ortalama)</b>
3. Gönüllü	19,67	23,00	22,33
5. Gönüllü	13,67	19,00	19,00
7. Gönüllü	21,67	25,33	27,33
9. Gönüllü	21,33	23,67	27,00
15. Gönüllü	20,67	22,00	24,00
Ortalama	19,40	22,60	23,93



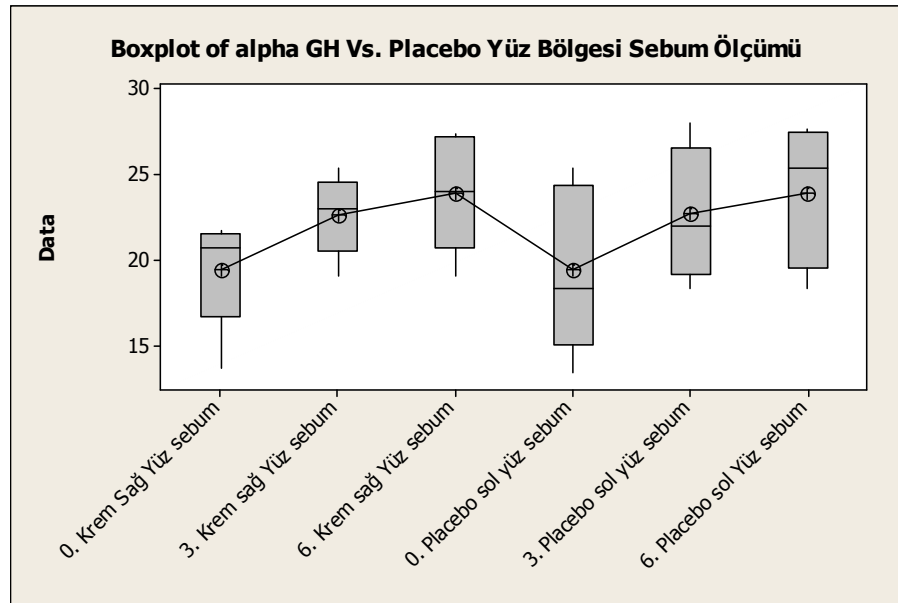
**Şekil 4-26: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi sebumetre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**



**Şekil 4-27: YS2-2 krem uygulanmış sağ yüz bölgesi sebumetre ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre Plasebo Krem uygulanan sol yüz bölgesinde ve YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinde sebun miktarında değişim söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinde sebun değeri 19,4'den 23,87'ye (%23,04) yükselmiştir. YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinde sebun değeri 19,4'den 23,93'e (%23,35) yükselmiştir.

İstatistiksel olarak, 5 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki sebumetre ölçüm sonuçlarının, Tek Yönlü Anova Testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile  $\alpha$ -GH içeren krem uygulanan bölgenin sebum miktarındaki değişim verileri kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-28).



**Şekil 4-28: Plasebo krem uygulanan bölge ile  $\alpha$ -GH içeren krem uygulanan bölgenin sebum verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile placebonun yüzde yapılan uygulaması arasında sebumetre ile ölçülen sebum ölçümleri arasında fark vardır ( $p < 0,05$ ).

#### 4.3.4 Aramo TS Kullanılarak Yapılan Ölçümler

##### 4.3.4.1 Derinin Elastikiyetinde Saptanan Değişikliklere Ait Bulgular

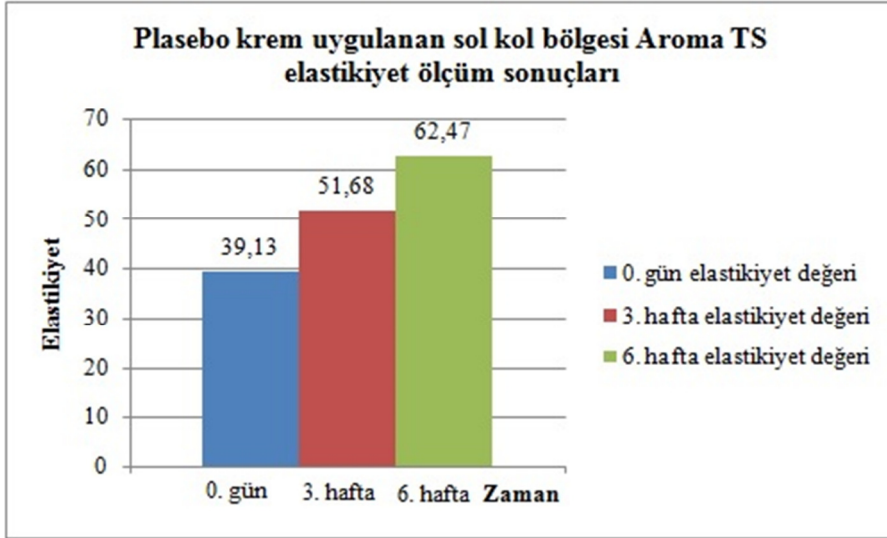
Bölüm 3.2.2.4.6'de anlatıldığı gibi AramoTS cihazı kullanılarak elde edilen elastikiyet değerlerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-43 ve Tablo 4-44) gösterilmiştir. Ayrıca 20 gönüllü bayan denekten elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4.7).

**Tablo 4-43: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen elastikiyet ölçüm sonuçları**

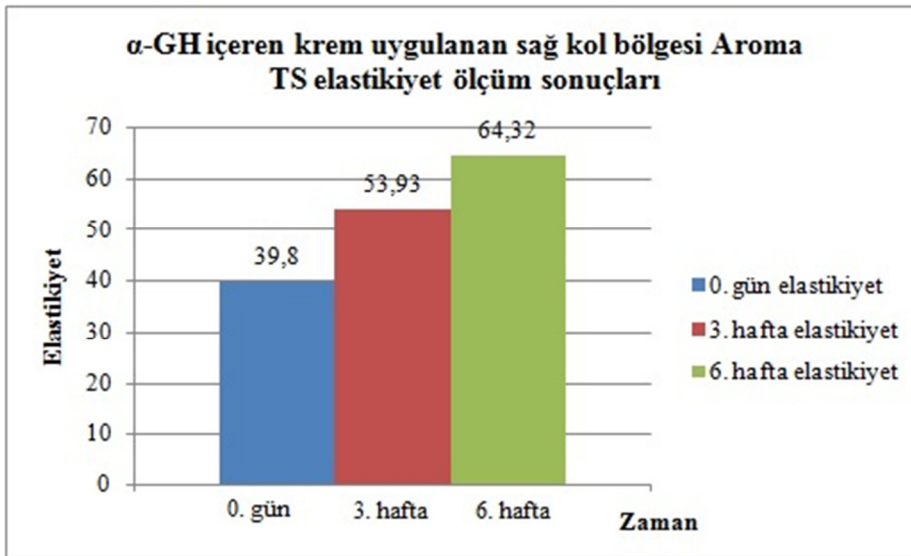
Plasebo Denek	Aroma TS Elastikiyet		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
1. Gönüllü	31,00	53,33	60,67
2. Gönüllü	41,00	59,33	68,67
3. Gönüllü	35,33	57,67	72,67
4. Gönüllü	31,33	41,33	63,00
5. Gönüllü	41,00	52,33	61,33
6. Gönüllü	50,00	60,67	64,00
7. Gönüllü	38,67	63,67	57,33
8. Gönüllü	38,00	45,67	62,00
9. Gönüllü	36,33	51,33	63,00
10. Gönüllü	47,67	49,33	56,33
11. Gönüllü	41,50	51,33	65,33
12. Gönüllü	35,33	45,67	63,00
13. Gönüllü	40,00	49,67	55,67
14. Gönüllü	36,67	54,33	62,00
15. Gönüllü	42,33	55,00	61,00
16. Gönüllü	36,00	45,00	62,33
17. Gönüllü	37,67	54,67	58,67
18. Gönüllü	33,00	53,67	63,33
19. Gönüllü	39,00	46,33	64,00
20. Gönüllü	50,67	43,33	65,00
<b>Ortalama</b>	<b>39,13</b>	<b>51,68</b>	<b>62,47</b>

**Tablo 4-44: YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinden elde edilen elastikiyet ölçüm sonuçları**

YS2-2 Krem	Aroma TS Elastikiyet		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>1. Gönüllü</b>	37,33	57,33	64,00
<b>2. Gönüllü</b>	37,67	60,00	66,67
<b>3. Gönüllü</b>	31,67	50,00	56,67
<b>4. Gönüllü</b>	33,33	43,33	67,33
<b>5. Gönüllü</b>	37,33	49,33	64,33
<b>6. Gönüllü</b>	38,00	62,67	67,33
<b>7. Gönüllü</b>	42,67	66,67	68,00
<b>8. Gönüllü</b>	40,00	46,00	62,67
<b>9. Gönüllü</b>	32,00	53,67	67,67
<b>10. Gönüllü</b>	37,33	44,33	56,67
<b>11. Gönüllü</b>	37,00	53,33	66,00
<b>12. Gönüllü</b>	34,00	44,00	54,33
<b>13. Gönüllü</b>	52,00	63,33	62,33
<b>14. Gönüllü</b>	45,67	53,33	58,67
<b>15. Gönüllü</b>	34,67	57,00	63,67
<b>16. Gönüllü</b>	51,33	54,67	57,33
<b>17. Gönüllü</b>	39,33	61,00	60,00
<b>18. Gönüllü</b>	45,00	54,33	65,67
<b>19. Gönüllü</b>	47,33	54,33	67,00
<b>20. Gönüllü</b>	42,33	50,00	52,00
<b>Ortalama</b>	<b>39,80</b>	<b>53,93</b>	<b>64,32</b>



**Şekil 4-29:** Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi elastikiyet ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi

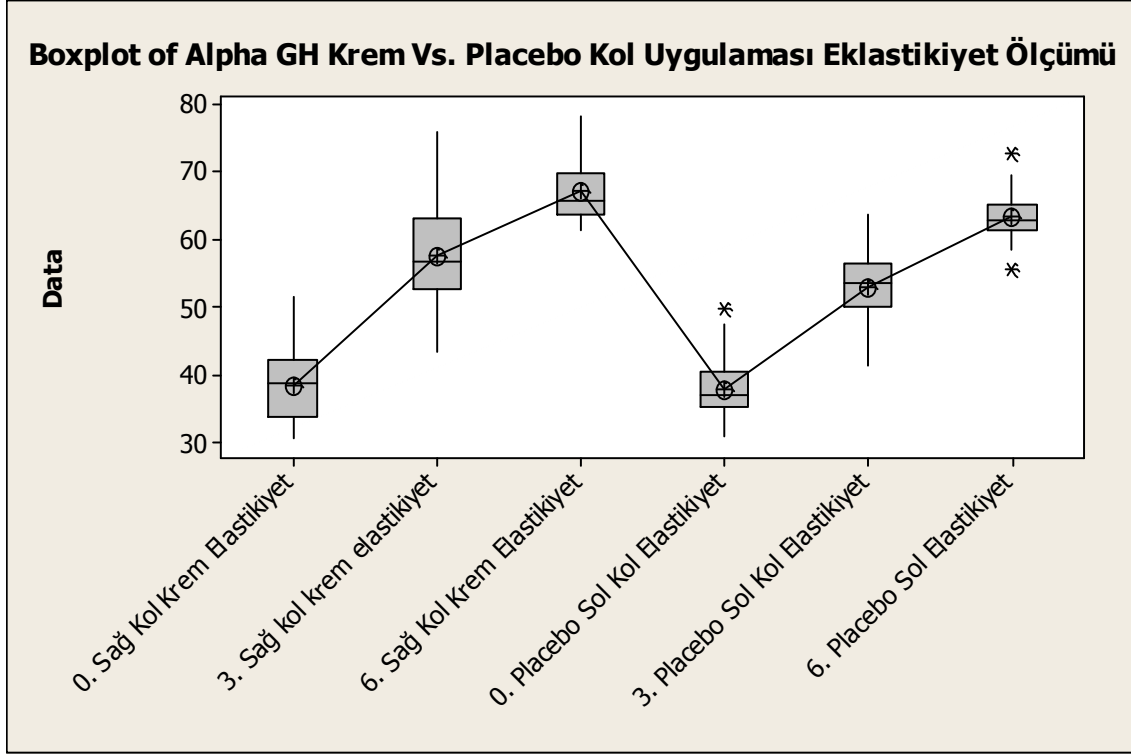


**Şekil 4-30:** YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi elastikiyet ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi

Elde edilen bulgulara göre Plasebo Krem uygulanan sol kol bölgesinde ve YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinde elastikiyetinde artma söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinde elastikiyet değeri 39,13'den 62,47'e (%59,64) yükselmiştir. YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinde elastikiyet değeri 39,8'den 64,32'ye (%61,6) yükselmiştir.

İstatistiksel olarak, 20 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki sebumetre ölçüm sonuçlarının, Tek Yönlü Anova Testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile  $\alpha$ -GH içeren krem uygulanan

bölgenin elastikiyet miktarındaki değişim verileri kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-31).



**Şekil 4-31: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin elastikiyet verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile placebo kremin kolda yapılan uygulaması arasında elastikiyet ölçümleri arasında fark vardır ( $p < 0,05$ ).

Yüzde elastikiyet değerlerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-45 ve Tablo 4-46) verilmiştir. Ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-32 ve Şekil 4-33).

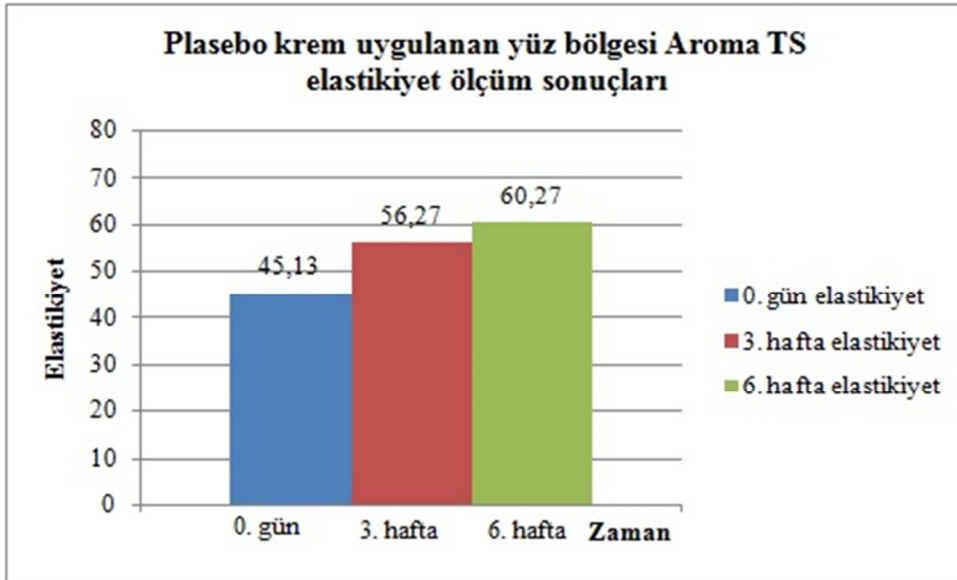


**Tablo 4-45: Plasebo krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen elastikiyet ölçüm sonuçları**

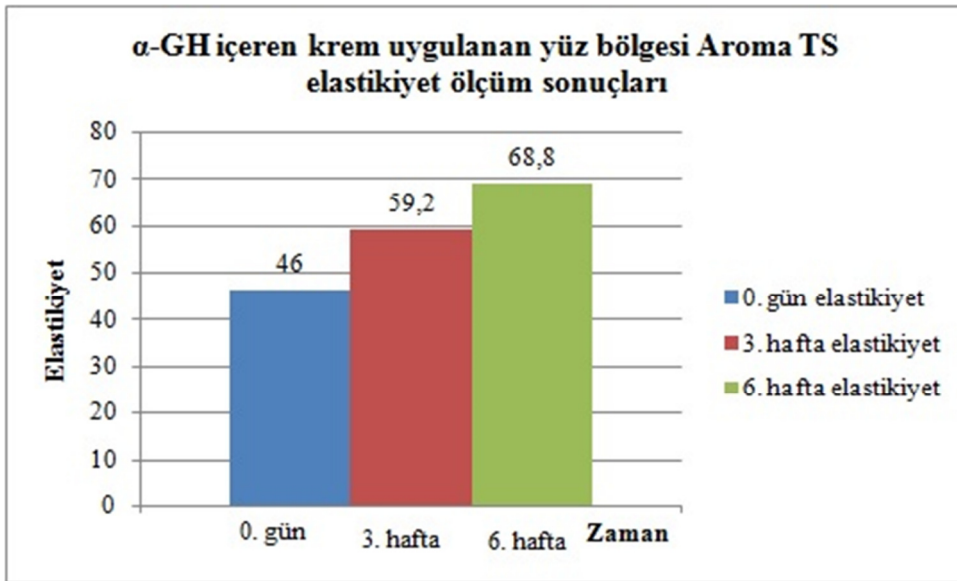
Plasebo Krem	Aroma TS Elastikiyet Yüz Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>3. Gönüllü</b>	34,67	50,00	56,67
<b>5. Gönüllü</b>	39,00	48,33	56,00
<b>7. Gönüllü</b>	35,67	60,33	59,33
<b>9. Gönüllü</b>	53,33	60,00	64,67
<b>15. Gönüllü</b>	63,00	62,67	64,67
<b>Ortalama</b>	<b>45,13</b>	<b>56,27</b>	<b>60,27</b>

**Tablo 4-46: YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen elastikiyet ölçüm sonuçları**

YS2-2 Krem	Aroma TS Elastikiyet Yüz Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>3. Gönüllü</b>	35,00	54,00	64,67
<b>5. Gönüllü</b>	40,00	50,00	63,67
<b>7. Gönüllü</b>	36,67	64,33	70,00
<b>9. Gönüllü</b>	60,67	68,00	77,67
<b>15. Gönüllü</b>	57,67	59,67	68,00
<b>Ortalama</b>	<b>46,00</b>	<b>59,20</b>	<b>68,80</b>



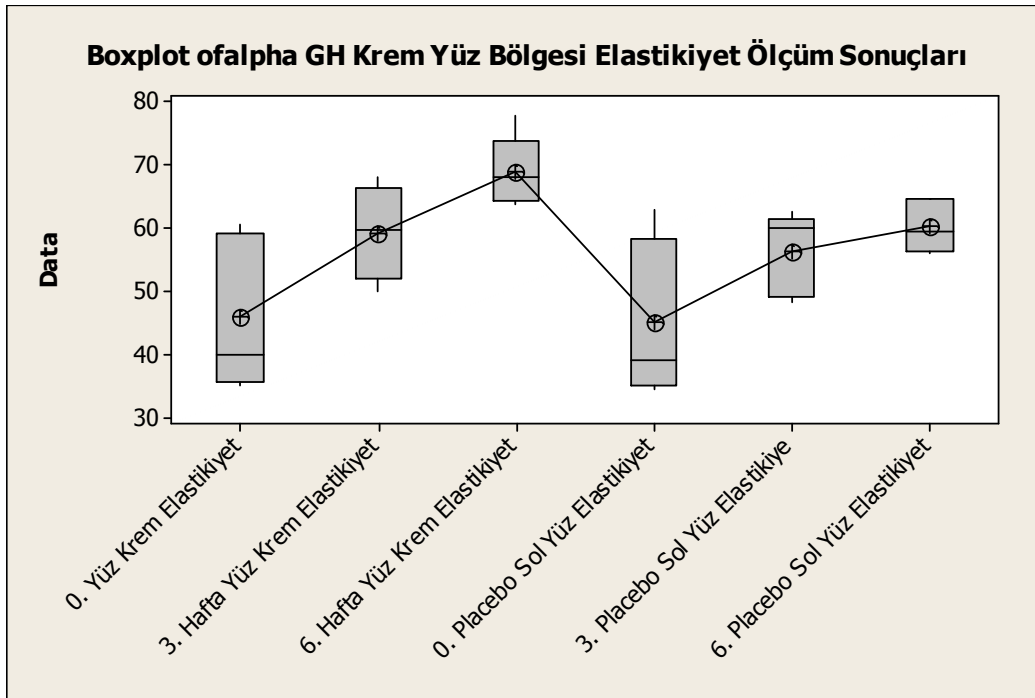
**Şekil 4-32:** Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi elastikiyet ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi



**Şekil 4-33:** YS2-2 krem uygulanmış sağ yüz bölgesi elastikiyet ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi

Elde edilen bulgulara göre Plasebo Krem uygulanan sol yüz bölgesinde ve YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinde elastikiyetinde artma söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinde elastikiyet değeri 43,15'den 60,27'ye (%39,67) yükselmiştir.  $\alpha$ -GH içeren krem uygulanan sağ kol bölgesinde elastikiyet değeri 46'dan 68,8'e (%49,56) yükselmiştir.

İstatistiksel olarak, 5 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki elastikiyet ölçüm sonuçlarının, Tek Yönlü ANOVA testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin elastikiyet miktarındaki değişim verileri kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-34).



**Şekil 4-34: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin elastikiyet verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile plasebo kremin yüzde yapılan uygulaması arasında elastikiyet ölçümleri arasında fark vardır ( $p < 0,05$ ).

#### 4.3.4.2 Derinin Gözenek Sayısında Saptanan Değişikliklere Ait Bulgular

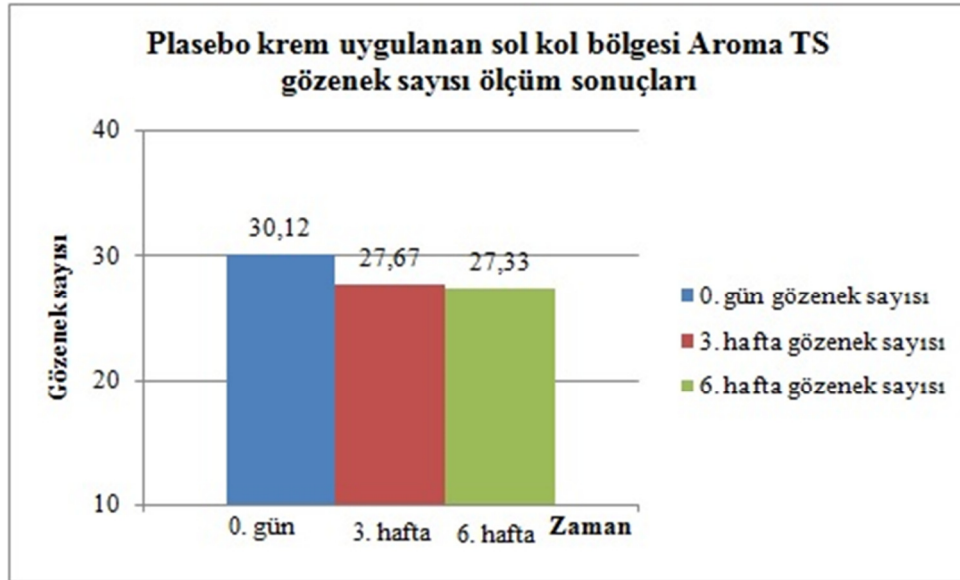
Bölüm 3.2.2.4.6'da anlatıldığı gibi AramoTS cihazı kullanılarak elde edilen gözenek sayısı değerlerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-45 ve 4-46) gösterilmiştir. Ayrıca 20 kadın gönüllü denekten elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-35 ve Şekil 4-36).

**Tablo 4-47: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen gözenek sayısı ölçüm sonuçları**

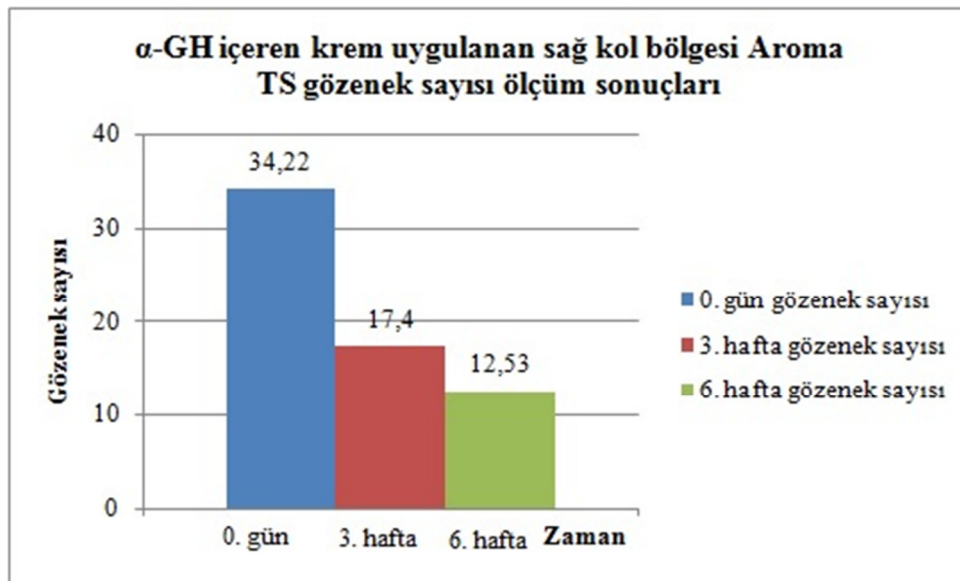
Plasebo	Aroma TS Gözenek Sayısı Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>1. Gönüllü</b>	31,33	31,33	33,33
<b>2. Gönüllü</b>	40,67	26,67	33,33
<b>3. Gönüllü</b>	29,00	22,00	30,00
<b>4. Gönüllü</b>	25,33	20,67	24,00
<b>5. Gönüllü</b>	22,00	22,00	25,33
<b>6. Gönüllü</b>	33,33	22,00	36,00
<b>7. Gönüllü</b>	27,67	34,67	18,00
<b>8. Gönüllü</b>	28,67	26,67	28,67
<b>9. Gönüllü</b>	29,33	32,67	19,33
<b>10. Gönüllü</b>	22,67	24,00	24,00
<b>11. Gönüllü</b>	27,33	23,33	28,00
<b>12. Gönüllü</b>	32,67	24,67	24,67
<b>13. Gönüllü</b>	33,33	27,33	26,67
<b>14. Gönüllü</b>	31,33	24,00	26,00
<b>15. Gönüllü</b>	21,33	26,00	21,33
<b>16. Gönüllü</b>	23,33	27,33	22,67
<b>17. Gönüllü</b>	30,67	29,33	30,67
<b>18. Gönüllü</b>	43,00	42,00	34,67
<b>19. Gönüllü</b>	37,33	38,67	33,33
<b>20. Gönüllü</b>	32,00	28,00	26,67
<b>Ortalama</b>	<b>30,12</b>	<b>27,67</b>	<b>27,33</b>

**Tablo 4-48: YS2-2 krem uygulanan sol kol bölgesinden elde edilen gözenek sayısı ölçüm sonuçları**

YS2-2 Krem	Aroma TS Gözenek Sayısı Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>1. Gönüllü</b>	34,00	20,67	12,67
<b>2. Gönüllü</b>	44,00	20,67	11,33
<b>3. Gönüllü</b>	33,00	20,67	12,00
<b>4. Gönüllü</b>	26,67	16,67	12,00
<b>5. Gönüllü</b>	44,67	22,00	12,00
<b>6. Gönüllü</b>	36,67	16,00	11,33
<b>7. Gönüllü</b>	31,67	18,00	12,00
<b>8. Gönüllü</b>	28,00	14,67	14,00
<b>9. Gönüllü</b>	27,67	10,00	16,00
<b>10. Gönüllü</b>	20,00	10,67	11,33
<b>11. Gönüllü</b>	32,67	14,00	12,00
<b>12. Gönüllü</b>	40,00	16,67	12,00
<b>13. Gönüllü</b>	38,00	18,00	11,33
<b>14. Gönüllü</b>	33,00	21,33	12,67
<b>15. Gönüllü</b>	33,67	11,33	10,00
<b>16. Gönüllü</b>	24,00	14,00	10,00
<b>17. Gönüllü</b>	33,33	16,00	10,67
<b>18. Gönüllü</b>	42,00	22,67	17,33
<b>19. Gönüllü</b>	36,00	21,33	16,00
<b>20. Gönüllü</b>	45,33	22,67	14,00
<b>Ortalama</b>	<b>34,22</b>	<b>17,40</b>	<b>12,53</b>



**Şekil 4-35: Plasebo krem uygulanmış sol kol bölgesi gözenek sayısı ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

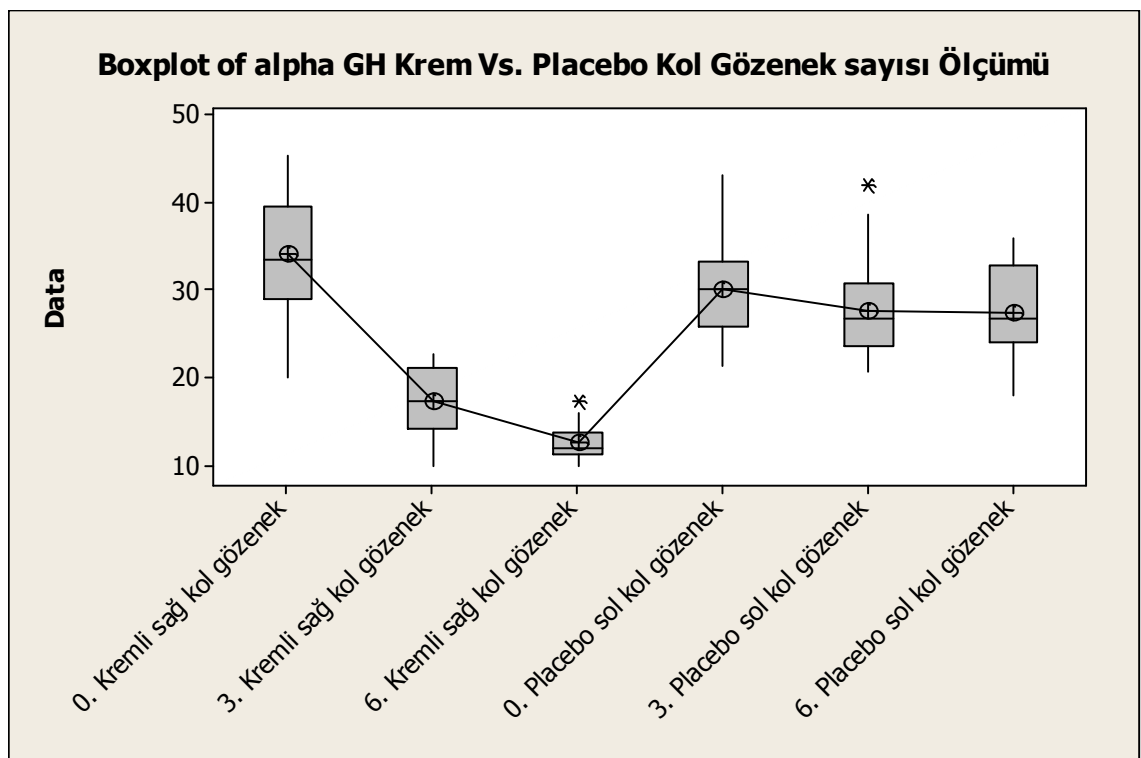


**Şekil 4-36: YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi gözenek sayısı ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre Plasebo Krem uygulanan sol kol bölgesinde gözenek sayısında bir değişim olmazken, YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinin gözenek sayısında azalma söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinde gözenek sayısı 30,12'den 27,33'e (%9,26 oranında azalış) düşmüştür., YS2-2 krem uygulanan

sağ kol bölgesinde gözenek sayısı 34,22'den 12,53'e düşmüştür (%63,38 oranında azalış).

İstatistiksel olarak, 20 kadın gönüllü deneyin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki gözenek sayısı sonuçlarının, Tek Yönlü Anova Testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin sayısındaki değişim kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-37).



**Şekil 4-37: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin gözenek sayısı ölçüm verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile placebo kremin kolda uygulaması sonucunda yapılan gözenek sayısı ölçümleri arasında fark vardır ( $p < 0,05$ ).

Yüzde gözenek sayısı değerlerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-47 ve Tablo 4-48) verilmiştir. Ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün,

3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-38 ve Şekil 4-39).

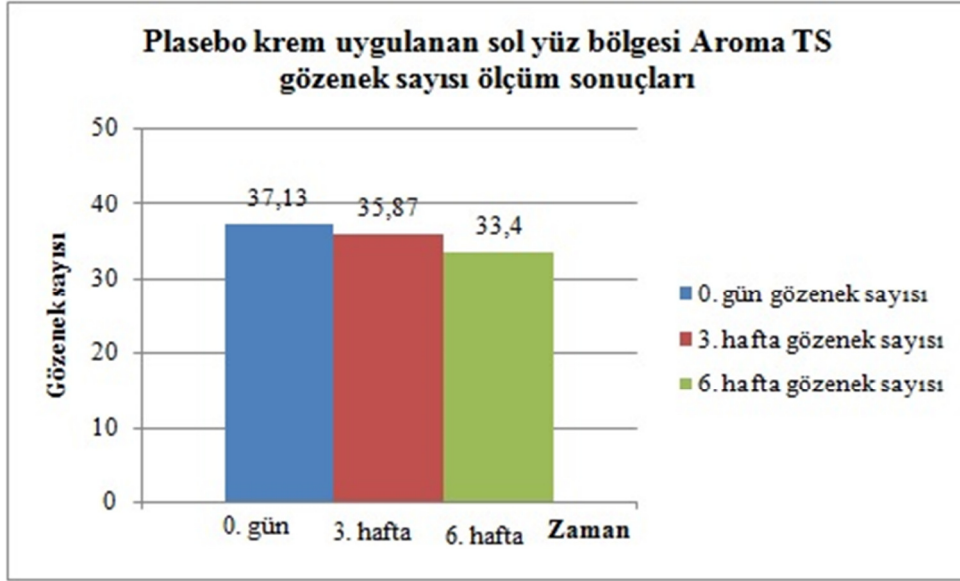
**Tablo 4-49: Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinden elde edilen gözenek sayısı ölçüm sonuçları**

Plasebo Krem	Aroma TS Gözenek Sayısı Yüz Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>Denek</b>			
<b>7. Gönüllü</b>	51,67	49,33	46,67
<b>15. Gönüllü</b>	28,67	24,67	24,00
<b>3. Gönüllü</b>	44,00	46,00	41,67
<b>9. Gönüllü</b>	31,33	25,33	27,33
<b>5. Gönüllü</b>	30,00	34,00	27,33
<b>Ortalama</b>	<b>37,13</b>	<b>35,87</b>	<b>33,40</b>

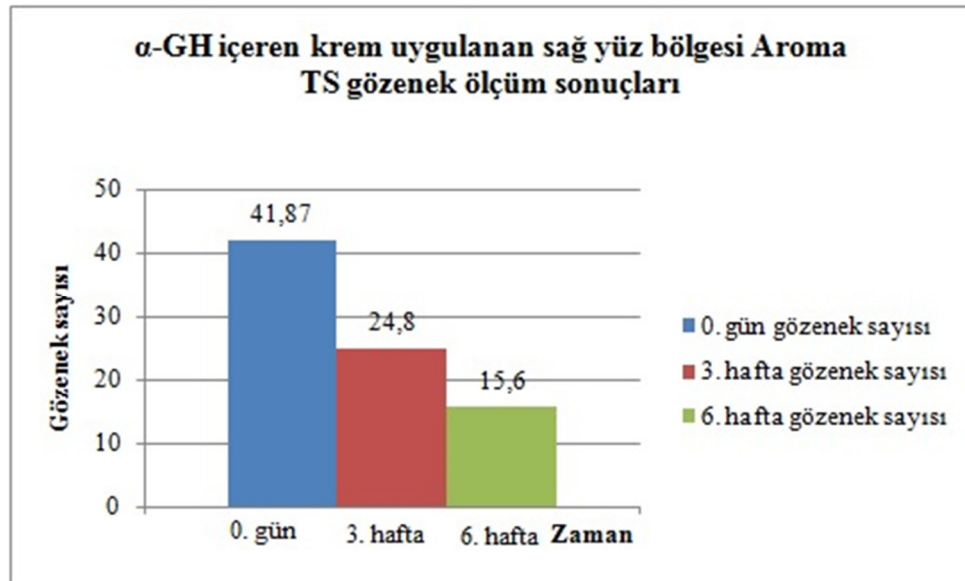
**Tablo 4-50: YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinden elde edilen gözenek sayısı ölçüm sonuçları**

YS2-2 Krem	Aroma TS Gözenek Sayısı Yüz Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>Denek</b>			
<b>7. Gönüllü</b>	53,33	32,00	15,33
<b>15. Gönüllü</b>	30,00	14,67	12,67
<b>3. Gönüllü</b>	54,67	30,67	22,00
<b>9. Gönüllü</b>	28,00	20,00	12,67
<b>5. Gönüllü</b>	43,33	26,67	15,33
<b>Ortalama</b>	<b>41,87</b>	<b>24,80</b>	<b>15,60</b>





**Şekil 4-38: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi gözenek sayısı ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

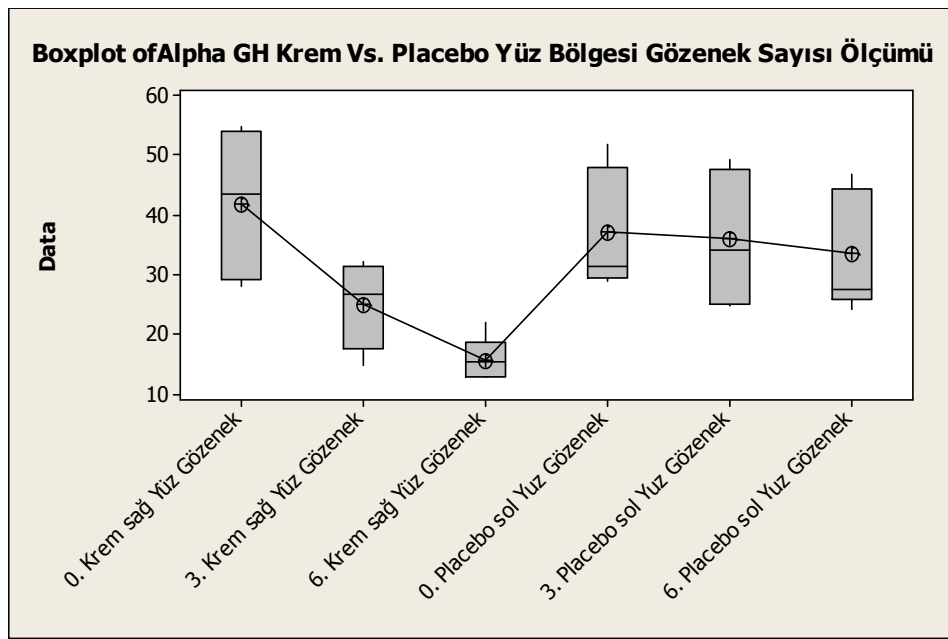


**Şekil 4-39: YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi gözenek sayısı ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinde gözenek sayısında önemli bir değişim olmazken, YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinin gözenek sayısında önemli ölçüde azalma söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinde gözenek sayısı 37,13'den 33,4'e düşmüştür (%10,04 oranında azalış),

YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinde gözenek sayısı 41,87'den 15,6'ya düşmüştür (%62,74 oranında azalış).

İstatistiksel olarak, 5 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki gözenek sayısı sonuçlarının, Tek Yönlü Anova Testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin gözenek sayısındaki değişimi kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-40).



**Şekil 4-40: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin gözenek sayısı ölçüm verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile plasebo kremin yüzde uygulaması sonucunda gözenek sayısı ölçümleri arasında fark vardır ( $p < 0,05$ ).

#### 4.3.4.2 Derinin Pürüzsüzlüğünde Saptanan Değişikliklere Ait Bulgular

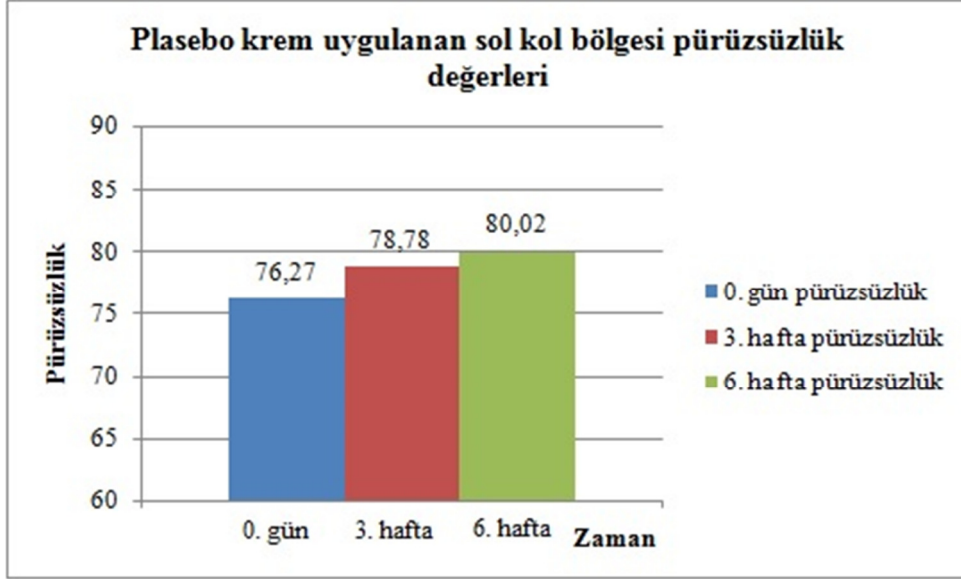
Bölüm 3.2.2.4.6'da anlatıldığı gibi AramoTS cihazı kullanılarak cildin pürüzsüzlüğünde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-49 ve 4-50) gösterilmiştir. Ayrıca 20 kadın gönüllü denekten elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-41 ve Şekil 4-42).

Tablo 4-51: Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesi pürüzsüzlük değeri

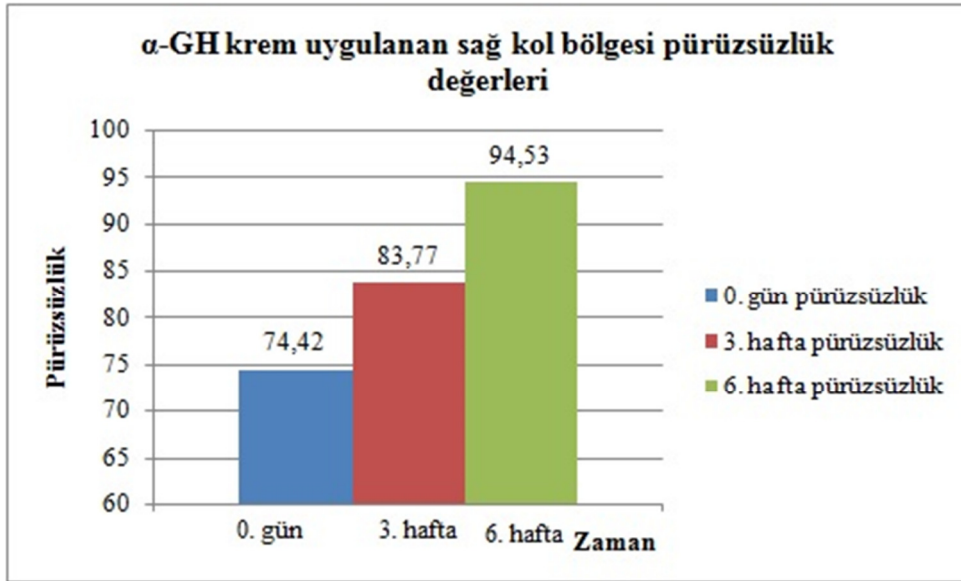
Plasebo	Aroma TS Gözenek Sayısı Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
1. Gönüllü	75,33	72,67	80,33
2. Gönüllü	70,33	80,33	77,33
3. Gönüllü	80,00	77,33	80,33
4. Gönüllü	77,33	79,33	80,67
5. Gönüllü	74,00	79,33	78,00
6. Gönüllü	82,00	84,33	81,00
7. Gönüllü	80,00	78,00	76,67
8. Gönüllü	75,00	77,33	74,67
9. Gönüllü	75,00	81,33	84,00
10. Gönüllü	74,67	80,00	80,67
11. Gönüllü	73,67	79,67	80,00
12. Gönüllü	75,00	78,33	78,00
13. Gönüllü	75,33	78,33	77,33
14. Gönüllü	76,67	77,67	81,00
15. Gönüllü	76,00	76,67	81,67
16. Gönüllü	79,33	83,33	82,33
17. Gönüllü	74,67	77,33	79,33
18. Gönüllü	80,33	79,33	86,00
19. Gönüllü	74,67	76,67	81,67
20. Gönüllü	76,00	78,33	79,33
<b>Ortalama</b>	<b>76,27</b>	<b>78,78</b>	<b>80,02</b>

Tablo 4-52: YS2-2 krem uygulanan sol kol bölgesi pürüzsüzlük değerleri

YS2-2 Krem	Aroma TS Pürüzsüzlük Kol Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
1. Gönüllü	71,33	74,67	99,00
2. Gönüllü	72,00	85,33	97,33
3. Gönüllü	79,00	77,00	92,33
4. Gönüllü	75,33	80,33	100,00
5. Gönüllü	74,67	78,00	86,33
6. Gönüllü	81,33	92,33	97,33
7. Gönüllü	79,00	80,00	92,67
8. Gönüllü	74,67	82,67	90,00
9. Gönüllü	75,33	91,67	98,00
10. Gönüllü	71,33	82,00	91,33
11. Gönüllü	72,33	85,67	96,67
12. Gönüllü	72,67	82,00	96,33
13. Gönüllü	73,00	79,33	96,00
14. Gönüllü	72,33	83,33	96,00
15. Gönüllü	69,33	81,67	90,00
16. Gönüllü	78,67	90,00	96,00
17. Gönüllü	76,00	89,67	92,00
18. Gönüllü	79,33	88,00	90,67
19. Gönüllü	71,00	81,33	97,33
20. Gönüllü	69,67	90,33	95,33
<b>Ortalama</b>	<b>74,42</b>	<b>83,77</b>	<b>94,53</b>



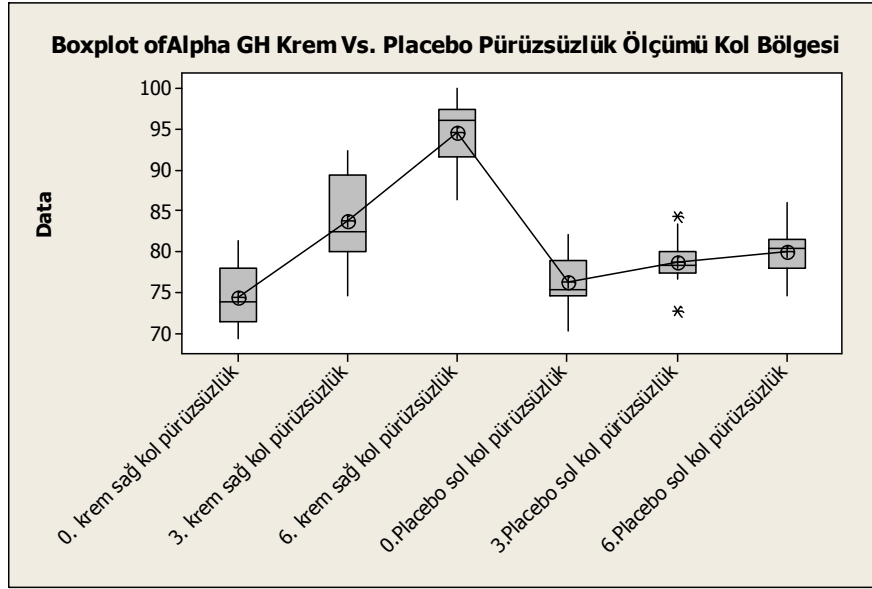
**Şekil 4-41: Plasebo krem uygulanmış sağ kol bölgesi pürüzsüzlük ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**



**Şekil 4-42: YS2-2 krem uygulanmış sağ kol bölgesi pürüzsüzlük ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinde pürüzsüzlüğünde önemli bir değişim olmazken, YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinin pürüzsüzlüğünde önemli ölçüde yükselme söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol kol bölgesinde pürüzsüzlük değeri 76,27'den 80,2'ye (%5,15 oranında artış), YS2-2 krem uygulanan sağ kol bölgesinde pürüzsüzlük değeri 74,42'den 94,53'e (%27,02 oranında artış) yükselmiştir.

İstatistiksel olarak, 20 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki gözenek sayısı sonuçlarının, Tek Yönlü Anova Testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin pürüzsüzlüğündeki değişim kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-43).



**Şekil 4-43: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin pürüzsüzlüğü verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

$\alpha$ -GH krem ile placebonun kolda uygulaması ile elde edilen pürüzsüzlük ölçümleri arasında fark vardır ( $p < 0,05$ ).

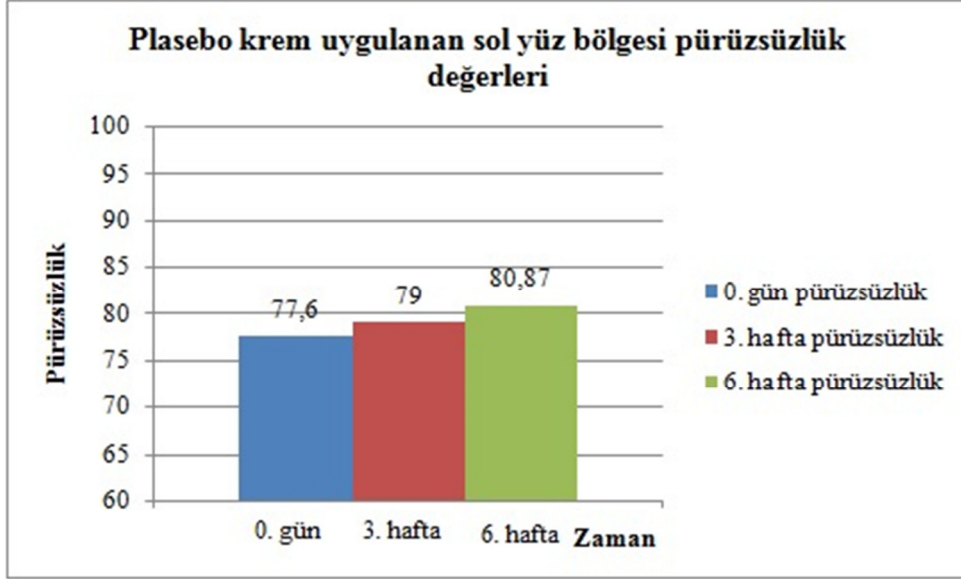
Yüzde pürüzsüzlük değerlerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-51 ve Tablo 4-52) verilmiştir. Ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-44 ve Şekil 4-45).

Tablo 4-53: Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesi pürüzsüzlük değeri

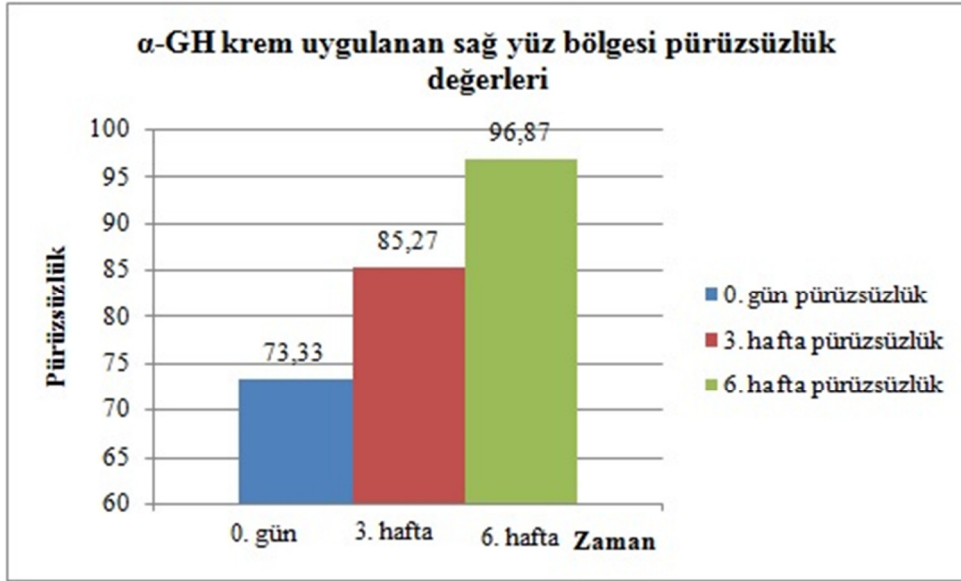
Plasebo Krem	Aroma TS Pürüzsüzlük Yüz Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
3. Gönüllü	76,33	79,33	81,00
5. Gönüllü	82,00	80,67	80,00
7. Gönüllü	72,67	73,33	79,33
9. Gönüllü	80,67	82,00	82,33
15. Gönüllü	76,33	79,67	81,67
<b>Ortalama</b>	<b>77,60</b>	<b>79,00</b>	<b>80,87</b>

Tablo 4-54: YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesi pürüzsüzlük değeri

YS2-2 Krem	Aroma TS Pürüzsüzlük Yüz Bölgesi (n=3)		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
3. Gönüllü	75,67	90,33	95,67
5. Gönüllü	74,00	84,00	99,33
7. Gönüllü	67,67	85,33	97,33
9. Gönüllü	77,33	86,00	100,00
15. Gönüllü	72,00	80,67	92,00
<b>Ortalama</b>	<b>73,33</b>	<b>85,27</b>	<b>96,87</b>



**Şekil 4-44: Plasebo krem uygulanmış sol yüz bölgesi pürüzsüzlük ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**



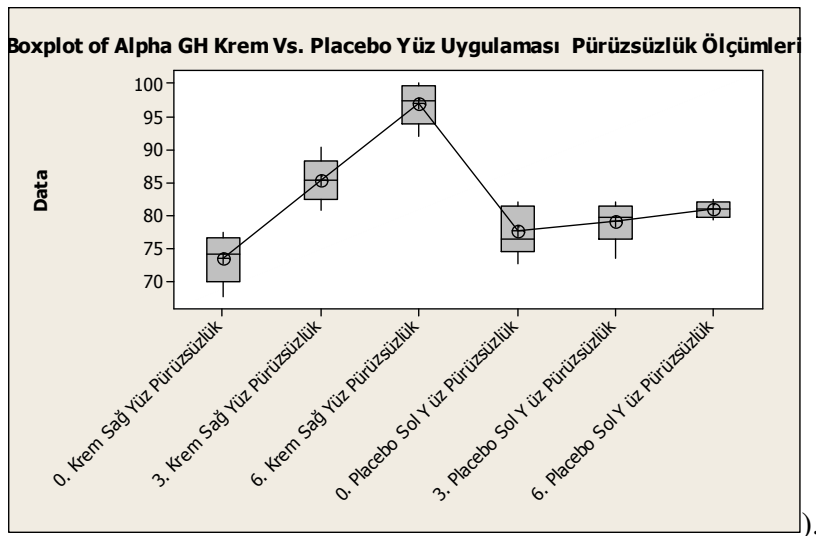
**Şekil 4-45: YS2-2 krem uygulanmış sağ yüz bölgesi pürüzsüzlük ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

Elde edilen bulgulara göre plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinin pürüzsüzlüğünde önemli bir değişim olmazken, YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinin pürüzsüzlüğünde önemli ölçüde artma söz konusudur. Plasebo krem uygulanan sol yüz bölgesinde pürüzsüzlük 77,6'dan 80,87'ye yükselmiştir (%4,2



oranında artış), YS2-2 krem uygulanan sağ yüz bölgesinde pürüzsüzlük 73,33'den 96,87'ye düşmüştür (%32,10 oranında artış).

İstatistiksel olarak, 5 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki pürüzsüzlük sonuçlarının, Tek Yönlü Anova Testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem kullanılan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin pürüzsüzlük değişimi kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-46)



**Şekil 4-46: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin pürüzsüzlüğü verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile plasebo kremin yüzde uygulaması sonucunda elde edilen pürüzsüzlük ölçümleri arasında fark vardır ( $p < 0,05$ ).

#### 4.3.5 Meksametre Kullanılarak Yapılan Ölçümler

Bölüm 3.2.2.4.7'de anlatıldığı gibi Meksametre cihazı kullanılarak cildin eritem ve melanin değerinde saptanan değişiklikler aşağıdaki tablolarda (Tablo 4-53, Tablo 4-54, Tablo 4-55 ve Tablo 4-56) gösterilmiştir. Ayrıca 5 kadın gönüllü denekten elde edilen ölçüm sonuçlarının ortalaması alınarak, 0.gün, 3.hafta ve 6.haftadaki ortalama değerler grafik halinde sunulmuştur (Şekil 4-47, Şekil 4-48, Şekil 4-49 ve Şekil 4-50).

Tablo 4-55: Plasebo krem uygulanan sol göz bölgesi eritem miktarı

Plasebo Krem	Meksametre Göz Bölgesi (n=3) E		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>Denek</b>			
<b>1. Gönüllü</b>	617,67	615,00	615,33
<b>3. Gönüllü</b>	598,33	601,00	600,33
<b>5. Gönüllü</b>	590,33	600,00	592,33
<b>7. Gönüllü</b>	588,00	593,67	589,67
<b>12. Gönüllü</b>	617,33	604,67	593,00
<b>Ortalama</b>	602,33	602,87	598,13

Tablo 4-56: YS2-2 krem uygulanan sağ göz bölgesi eritem miktarı

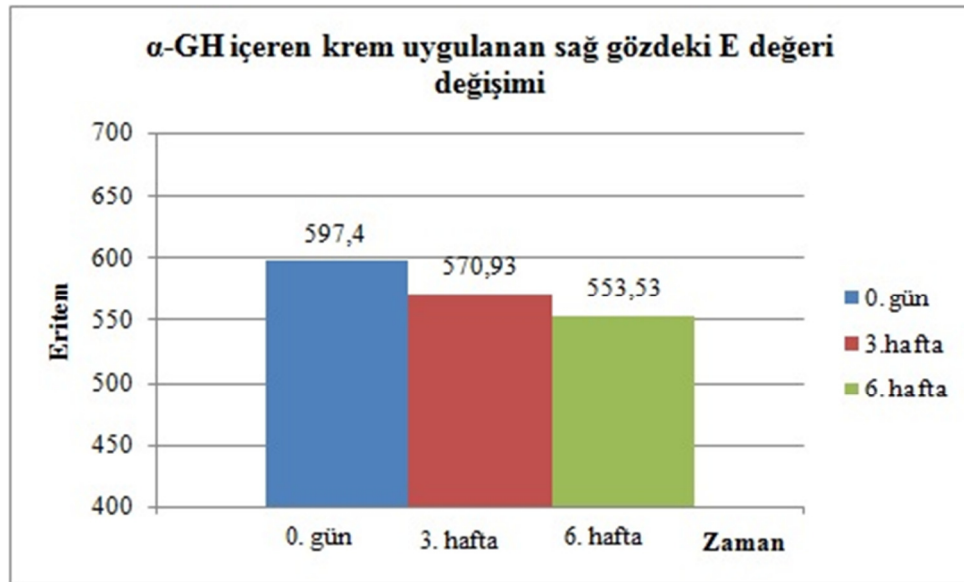
YS2-2 Krem	Meksametre Göz Bölgesi (n=3) E		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>Denek</b>			
<b>1. Gönüllü</b>	608,33	591,00	574,67
<b>3. Gönüllü</b>	595,33	562,00	558,67
<b>5. Gönüllü</b>	586,67	572,00	542,67
<b>7. Gönüllü</b>	591,33	566,00	545,67
<b>12. Gönüllü</b>	605,33	563,67	546,00
<b>Ortalama</b>	597,40	570,93	553,53

Tablo 4-57: Plasebo krem uygulanan sol göz bölgesi melanin miktarı

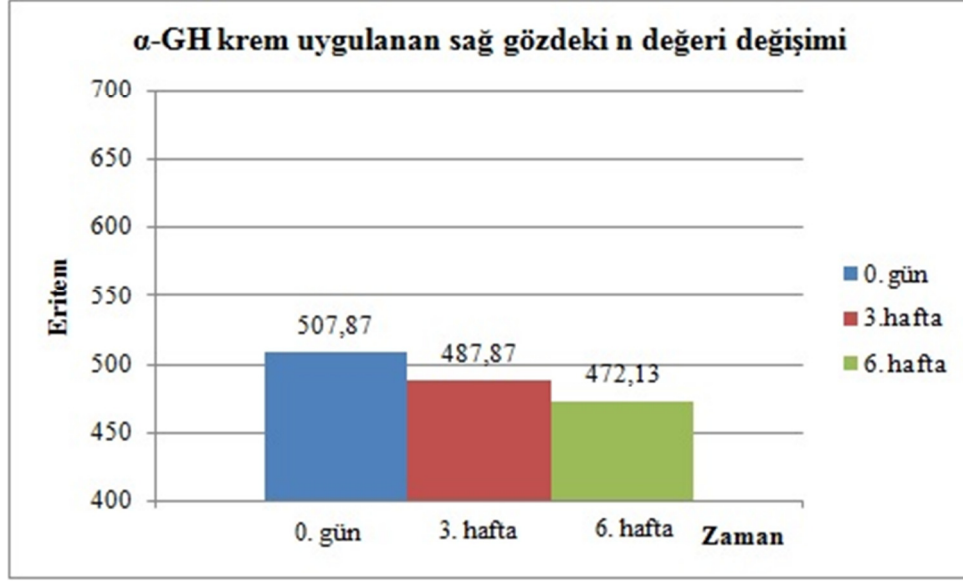
Plasebo Krem	Meksametre Göz Bölgesi (n=3) n		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
<b>Denek</b>			
<b>1. Gönüllü</b>	496,33	506,33	481,00
<b>3. Gönüllü</b>	513,33	495,67	513,33
<b>5. Gönüllü</b>	499,67	499,67	510,67
<b>7. Gönüllü</b>	500,00	507,33	492,67
<b>12. Gönüllü</b>	509,67	519,67	503,00
<b>Ortalama</b>	503,80	505,73	500,13

Tablo 4-58: YS2-2 krem uygulanan sağ göz bölgesi melanin miktarı

YS2-2 Krem	Meksametre Göz Bölgesi (n=3) n		
	0. Gün (ortalama)	3. Hafta (ortalama)	6.Hafta (ortalama)
1. Gönüllü	515,67	496,33	480,67
3. Gönüllü	532,67	491,33	470,33
5. Gönüllü	490,33	480,33	471,00
7. Gönüllü	497,00	472,67	459,00
12. Gönüllü	503,67	498,67	479,67
<b>Ortalama</b>	<b>507,87</b>	<b>487,87</b>	<b>472,13</b>

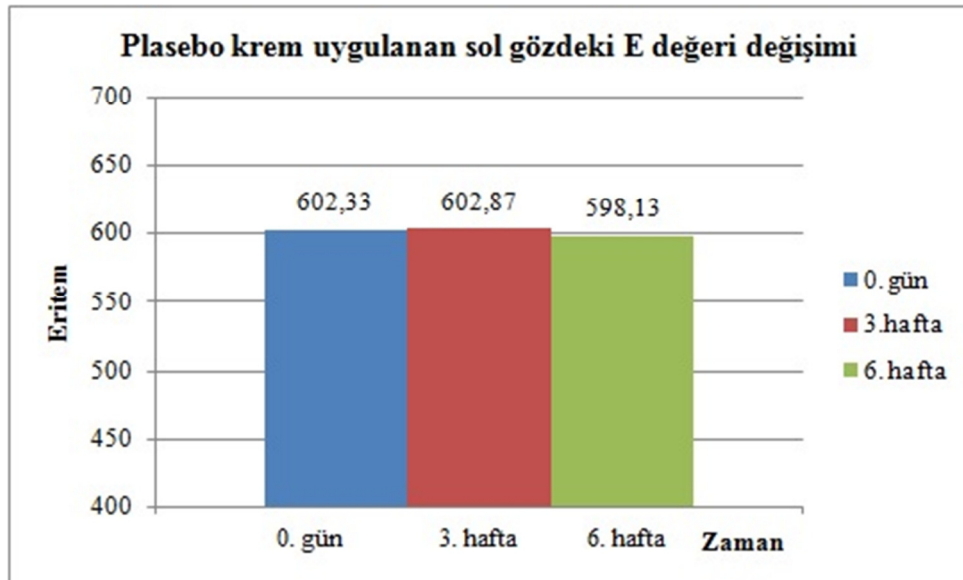


Şekil 4-47: YS2-2 krem uygulanmış sağ göz bölgesi eritem ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi

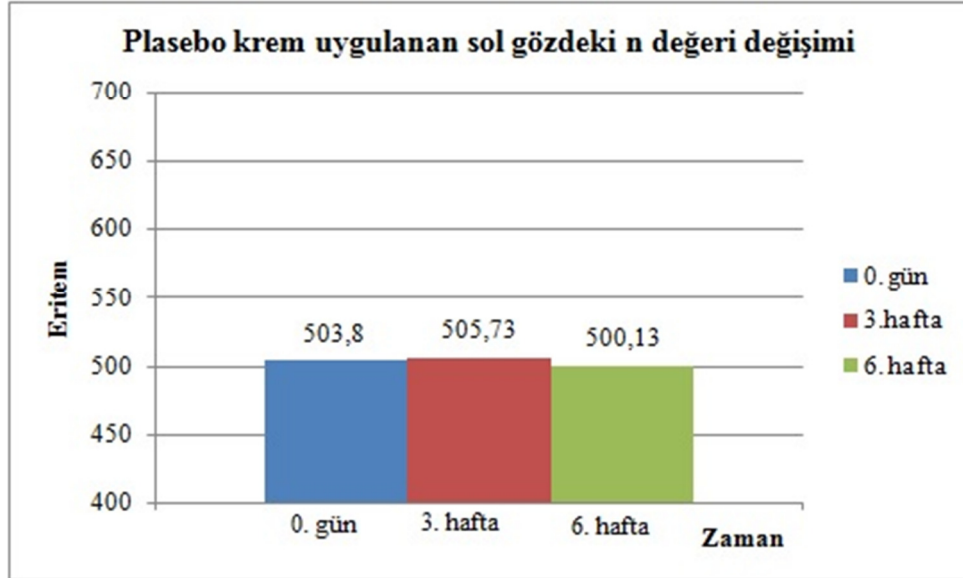


**şekil 4-48: YS2-2 krem uygulanmış sağ göz bölgesi melanin ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

YS2-2 krem kullanımı sonucunda sağ göz bölgesindeki eritem miktarı 597,4'den 553,53'e (%7,34 oranında azalış), melanin miktarı ise 507,87'den 472,13'e (%7,04 oranında azalış) düşmüştür. YS2-2 krem kullanılan göz bölgesinde cilt rengindeki değişiklik önemsenecek derecededir.



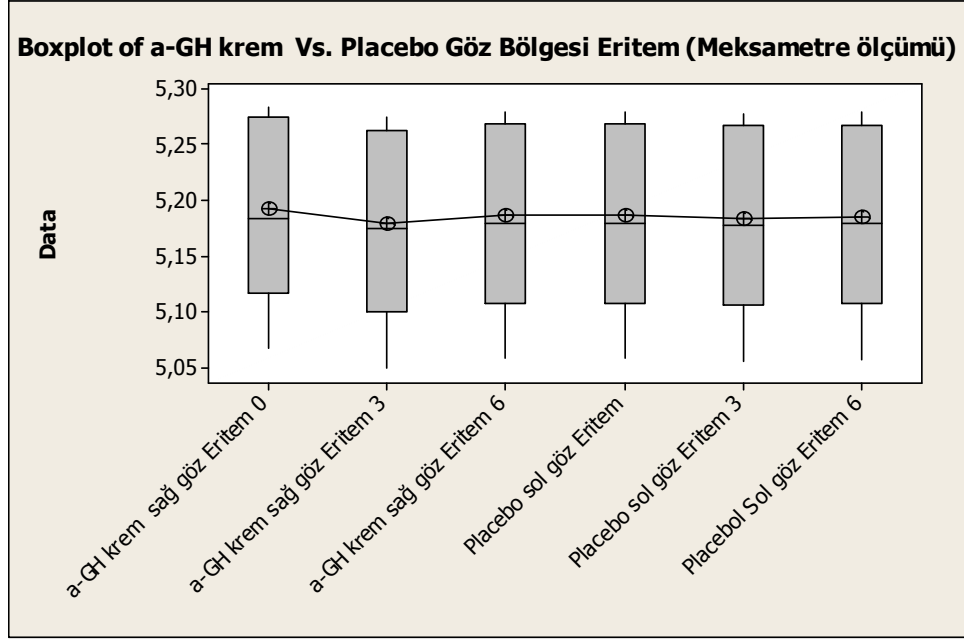
**şekil 4-49: Plasebo krem uygulanmış sol göz bölgesi eritem ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**



**Şekil 4-50: Plasebo krem uygulanmış sol göz bölgesi melanin ölçüm sonuçlarının grafiksel gösterimi**

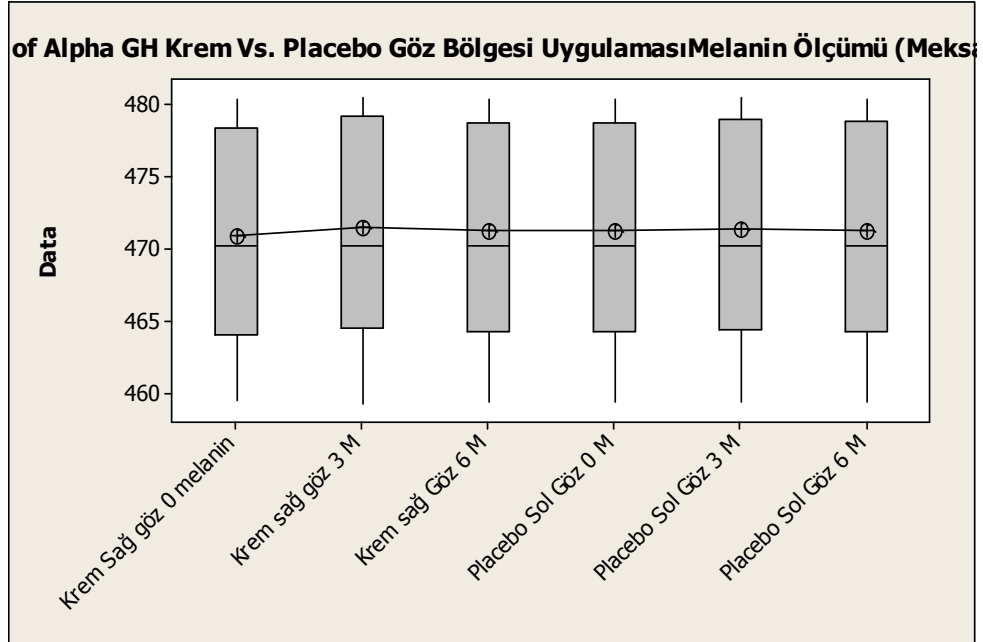
Plasebo krem kullanımı sonucunda sol göz bölgesindeki eritem miktarı 602,33'den 598,13'e (%0,7 oranında azalış), melanin miktarı ise 503,8'den 500,13'e (%0,73 oranında azalış) düşmüştür. Yani placebo kullanılan göz bölgesinde cilt renginde herhangi bir değişim söz konusu değildir.

İstatistiksel olarak, 5 kadın gönüllü deneğin, 0. gün, 3. hafta ve 6. haftadaki göz bölgesindeki eritem ve melanin miktarları değişim sonuçlarının, Tek Yönlü Anova Testi ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirmede plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin eritem ve melanin miktarları değişimi kendi arasında kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıca grafiksel olarak da aşağıda sunulmaktadır (Şekil 4-51 ve Şekil 4-52).



**Şekil 4-51: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin eritem verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile placebo kremin göz uygulaması arasında meksametre ile yapılan eritem ölçümleri açısından bir fark yoktur denebilir  $p>0,05$



**Şekil 4-52: Plasebo krem uygulanan bölge ile YS2-2 krem uygulanan bölgenin melanin verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

YS2-2 krem ile placebo kremin göz uygulaması arasında meksametre ile yapılan melanin ölçümleri açısından bir fark yoktur ( $p>0,05$ ).

#### 4.4. Gönüllüler Üzerinde Yürütülen Subjektif Çalışmalar (Anket Testi)

Bölüm 3.2.2.5 'de anlatıldığı gibi çalışmaya katılan gönüllüler üzerinde anket çalışması yapılmıştır. Anket sonuçlarına ait bulgular aşağıdaki gibidir (Tablo 4-59).

	1.soru		2.soru		3.soru		4.soru		5.soru		6.soru		7.soru		8. soru		9.soru	
<b>Puan/SS</b>	4,20	0,55	3,2	0,65	3,55	0,30	3,1	0,56	3,8	0,60	4,1	0,64	0,55	0,45	2,3	0,66	0,25	0,12
<b>Yüzde/SS</b>	84	11,00	64	13,65	71	12,20	62	13,40	76	9,86	82	13,15	11	10,2	46	7,86	5	1,7
<b>Sonuç</b>	Fazla		Orta		Orta		Orta		Fazla		Fazla		Hiç		Düşük		Hiç	

Gönüllülere yöneltilen, ürünün ciltteki nem kaybını ne oranda azalttığı ile ilgili 1. soruya verilen puanın ortalama 5 üzerinden  $4,20\pm0,55$  çıktığı saptanmıştır. Böylelikle ürünün ciltteki nem kaybını 6 haftalık kullanım sonucu  $\%84\pm11$  oranında azalttığı tespit edilmiştir.

Gönüllülere yöneltilen, ürünün ciltteki parlaklığı ve canlılığı arttırdığına ilişkin 2. soruya ortalama 5 üzerinden  $3,2\pm0,65$  puan verilmiştir. Böylelikle anket sonuçlarına göre, ürünün  $\%64\pm13,65$  oranında cildin parlaklığında ve canlılığında artış sağladığı saptanmıştır.

Gönüllülere yöneltilen 3. Soruda, ürünün cilt elastikiyetinde herhangi bir artış sağlayıp sağlamadığı sorulmuştur. Bu soruya 5 üzerinden  $3,55\pm0,30$  puan verilmiştir. Bu durumda, ürünün cilt elastikiyetini  $\%71\pm12,20$  oranında arttırdığı anlaşılmaktadır.

Gönüllülere yöneltilen 4. soruda, ürünün cilt tarafından kolay emilip emilmediği sorulmuştur. Gönüllüler bu soruya 5 üzerinden  $3,1\pm0,62$  puan vermişlerdir. Bu da ürünün ciltten emiliminin  $\%62\pm13,40$  oranında kolay olduğunu göstermektedir.

Gönüllülere yöneltilen 5. Soruda, ürünün kırıksıklıkların görünümünde azalma sağlayıp sağlamadığı sorulmuştur. Gönüllüler bu soruya 5 üzerinden  $3,8\pm0,60$  puan

vermişlerdir. Bu durumda, ürünün kırışıklık görünümünde  $76 \pm 9,86$  oranında azalma sağladığı görülmektedir.

Gönüllülere yöneltilen 6. soruda, ürünün cilde yumuşaklık hissi verip vermediği sorulmuştur. Gönüllüler bu soruya 5 üzerinden  $4,1 \pm 0,64$  puan vermişlerdir. Bu durumda, ürünün cilde  $82 \pm 13,15$  oranında yumuşaklık hissi verdiği ispatlanmıştır.

Gönüllülere yöneltilen 7. Soruda, ürünün ciltte yağlanma artışına neden olup olmadığı sorulmuştur. Gönüllüler bu soruya 5 üzerinde  $0,55 \pm 0,45$  puan vermişlerdir. Bu durumda, ürünün ciltte  $11 \pm 10,2$  oranında yağlanma artışına neden olduğu saptanmıştır.

Gönüllülere yöneltilen 8. Soruda, ürünün göz altı morluklarında azalışa neden olup olmadığı sorulmuştur. Gönüllüler bu soruya 5 üzerinde  $2,3 \pm 0,66$  puan vermişlerdir. Bu durumda, ürünün ciltte  $46 \pm 7,86$  oranında göz altı morluklarında azalışa neden olduğu saptanmıştır.

Gönüllülere yöneltilen 9. Soruda, ürünün göz altında yağ bezeleri oluşumuna neden olup olmadığı sorulmuştur. Gönüllüler bu soruya 5 üzerinde  $0,25 \pm 0,12$  puan vermişlerdir. Bu durumda, ürünün ciltte  $5 \pm 1,7$  oranında göz altlarında yağ bezeleri oluşumuna neden olduğu saptanmıştır.



## 5. TARTIŞMA

Her yaştan, her meslektan kişilerin kozmetik ürün tüketicisi olduğu günümüzde kozmetik endüstrisi hızlı bir ivmeyle sürekli büyümektedir. Kozmetik pazarına her geçen gün yeni hammaddeler ve yeni kozmetik ürünler girmektedir. Yeni nesil kozmetiklerde tek bir kozmetik ürünün birden fazla etkiye sahip olması beklenir. Örneğin aynı ürün hem cildi nemlendirmeli, hem yaşlanma karşıtı etki göstererek kırışıklıkların oluşumunu yavaşlatmalı veya var olan kırışıklıkların görünümü düzeltmeli hem de daha başka fonksiyonlar gösterebilmelidir.

Bu çalışmada  $\alpha$ -GH maddesi kullanılarak jel, s/y emülsiyon krem, y/s emülsiyon krem, çoklu emülsiyon, emüljel formülasyonları hazırlanmıştır. Formülasyonlar hazırlanmadan önce  $\alpha$ -GH maddesinin UV spektrofotometre ile max. absorbans verdiği dalga boyu 284 nm bulunmuş ve literatürde verilen dalga boyu ile aynı olduğu saptanmıştır (8,99). FT-IR spektrumu sonucu elde edilen veriler literatürdeki FT-IR sonuçları ile karşılaştırılmıştır (99).  $\alpha$ -GH maddesi için literatürde verilen bilgilere göre sudaki çözünürlüğü oldukça fazladır (55,56).  $\alpha$ -GH maddesinin sudaki çözünürlüğünü tespit etmek için çözünürlük testi yapılmıştır ve  $\alpha$ -GH'nin sudaki çözünürlüğü 30°C için 35,2 g/100 g su ve oda sıcaklığı için 33,71 g/100 g su bulunmuştur. Bu değerler literatürde bulunan değerlerle uyumaktadır (8).

$\alpha$ -GH bir bioflavonoiddir. Serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan aktivite gösterdiği yapılan pek çok çalışma ile ispatlanmıştır (54,57).  $\alpha$ -GH maddesinin antioksidan aktivitesi belirlenmek için çalışmada DPPH metodu kullanılmıştır. Yapılan hesaplamalarla  $\alpha$ -GH'nin antioksidan aktivitesi 75912 TE/100 g bulunmuştur. E vitaminin antioksidan aktivitesi 201000 TE/100 g olduğu literatür çalışması ile belirlenmiştir (76,77). Böylece 1 g  $\alpha$ -GH maddesinin 0,38 g E vitaminin antioksidan aktivitesine sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

$\alpha$ -GH maddesinin kozmetik amaçlı topikal formülasyonlarının hazırlanması için öncelikle ön çalışmalar yapılmıştır. Formülasyonlarda polimerler, hümektan maddeler, emülsifiye edici maddeler, koruyucu maddeler, pH ayarlayıcı ve stabilize edici maddeler kullanılmıştır. Bu hammaddelerin farklı oranlarda farklı kombinasyonları ile hazırlanan pek çok formülasyondan 7 adet formülasyon sürülüş, akışkanlık,

organoleptik özellikleri bakımından diğer formüllasyonlara göre daha uygun bulunup bu formüllerin  $\alpha$ -GH içeren formülasyonları hazırlanmıştır. Ayrıca penetrasyon artırıcı olarak oleik asit kullanılarak  $\alpha$ -GH maddesi içeren formülasyonlar tekrarlanmıştır. Toplam 16 adet formülasyon için pH ölçümü, viskozite ölçümü, stabilite çalışmaları, in vitro geçiş çalışmaları, mikrobiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Stabilite çalışmaları  $+4\pm 2^\circ\text{C}$ 'de buz dolabında,  $+25\pm 2^\circ\text{C}$ 'de oda sıcaklığında ve  $+40\pm 2^\circ\text{C}$  ve %70 nemde iklim kabininde 3 ay boyunca yapılmıştır. Her ay düzenli olarak formülasyonların organoleptik incelemeleri, pH değerindeki değişimler ve viskozite değerindeki değişiklikler gözlenmiştir. ME5-2, OME5-1 ve OME5-2 formülasyonlarında faz ayrışması gözlenmiştir.

Franz difüzyon hücresinden en iyi jel formülasyonlarının difüze olduğu ve oleik asidin geçiş miktarını az oranda arttırdığı belirlenmiştir. En geç salım profilini ME5-1 formülasyonu göstermiştir. ME5-1 formülasyonu çoklu emülsiyon olduğu için geç salım profili göstermesi beklenen bir sonuçtur.

Hazırlanan tüm formüller mikrobiyoloji limit testine tabi tutulmuş ve mikrobiyolojik açıdan uygun bulunmuştur.

Formülasyonlar içinde YS2-2 formülasyonu hem kullanım açısından ve hem de formülasyonlar üzerinde yapılan testlerin sonuçlarına göre en uygun formülasyon olarak belirlenmiştir. YS2-2 formülasyonu normal kullanım süresince içerdiği koruyucu tarafından yeterince korunup korunmadığının anlaşılması için koruyucu etkinlik testine tabi tutulmuştur. Test sonucunda koruyucunun YS2-2 formülasyonunu yeterince koruduğu belirlenmiştir.

YS2-2 formülasyonu yaşları 40-60 arasında değişen 20 kadın gönüllü üzerinde yama testine ve plasebo kontrollü girişimsel olmayan etkinlik testlerine tabi tutulmuştur.

Yama testi sonucunda YS2-2 formülasyonunun hiçbir gönüllü üzerinde irritasyona sebep olmadığı belirlenmiştir.

YS2-2 formülasyonu ve plasebo formülasyon 20 kadın gönüllünün hepsinde ön kol bölgesinde, 5 kadın gönüllünün yüz bölgesinde ve 5 kadın gönüllünün göz bölgesinde 6 hafta boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa denenmiştir. Ürünü kullanmaya başlamadan önce, ürünü kullanımının 3. haftasında ve 6. haftasında girişimsel olmayan test cihazları ile gönüllülerden ölçümler alınarak cildin pH

değerinde, sebum miktarında, nem miktarında, elastikiyetinde, pürüzsüzlüğünde, gözenek sayısında ve cilt renginde değişikliğe neden olup olmadığı belirlenmiştir. Yapılan ölçümler sonucunda elde edilen veriler tek yönlü Anova Testine tabi tutularak istatistiksel olarak incelenmiştir. Hem plasebo formülün hem de YS2-2 formülün cildin pH değerinde önemli bir değişmeye sebep olmadığı belirlenmiştir. Her iki formül de cildin nem miktarını yüksek oranda arttırdığı ancak iki formülün birbiri ile kıyaslandığında anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). YS2-2 formülasyonu plasebo formülasyona göre cildin elastikiyetinde, pürüzsüzlüğünde, sebum miktarında anlamlı ölçüde artışa, ( $p<0,05$ ) gözenek sayısında anlamlı derecede azalışa ( $p<0,05$ ) sebep olduğu tespit edilmiştir. Cilt renginde ise her iki formülasyonda anlamlı derecede bir değişime sebep olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ).

Gönüllüler üzerinde subjektif çalışma yapılarak YS2-2 formülasyonunu değerlendirmeleri istenmiştir. Anket testi sonuçlarına göre gönüllüler YS2-2 formülasyonunun ciltlerinde nem kaybını azalttığını, cilt kırısklıklarının görünümünü azalttığını, ciltlerinin canlı ve parlak bir görünüm kazandığını, cilt elastikinde artış gözlediklerini ve ciltlerinde yağlanma, göz altlarında yağ bezesi oluşumu olmadığını belirtmişlerdir.

Japon Hayashibara tarafından yapılan bir çalışmada %1 oranında  $\alpha$ -GH içeren bir krem plasebo kreme karşı bir ay boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa gönüllülerin el bölgesine uygulanmıştır. Eller cilt sıcaklığı  $10^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğuması için 1 dakika boyunca soğuk suda bekletilmiş akabinde oda sıcaklığında bir müddet bırakılmıştır. El cilt yüzey sıcaklığının değişimi, oda sıcaklığında termografi kullanılarak her beş dakikada bir ölçülmüştür. Sonuç olarak kan dolaşımını hızlandırarak cildin ısısını arttırdığı sonucuna varılmıştır (8).

Hayashibara tarafından yapılan başka bir çalışmada  $\alpha$ -GH'in göz altı morluklarına karşı etkisi incelenmiştir. Bu amaçla %1 oranında glukosil hesperidin içeren ve glukosil hesperidin içermeyen krem bir ay boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa göz altı bölgesine uygulanmıştır. Göz altı bölgesinde plaseboya göre 5 kat daha etkili olduğu bulunmuştur (8).

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen tüm veriler doğrultusunda %1 oranında  $\alpha$ -GH içeren YS2-2 formülasyonu ciltte gözenek sayısını azaltarak, cildi sıkılaştırarak, cilt pürüzsüzlüğünü artırarak, cildin nemini, elastikiyetini ve sebumunu

arttırarak cilt yaşlanmasına karşı belirgin bir etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ancak göz altı ve göz çevresindeki cilt rengine anlamlı derecede bir açılmaya rastlanmamıştır.

## KAYNAKLAR

- (1) Edwards, C., Marks, R. Evaluation of Biomechanical Properties of Human Skin *Clinics in Dermatology* 1995: 375-380
- (2) Yazan, Y., *Kozmetik Bilimi* İstanbul Nobel Tıp Kitapevi: 2010
- (3) Dayan, N. *Skin Aging Handbook An Integrated Approach to Biochemistry and Product Development* Norwich, NY William Andrew USA
- (4) Eşrefoğlu, M., Cell Injury and Death : Oxidative Stress and Antioxidant Defense System: Review *Turkiye Klinikleri J MedSci* 2009: 1660-76
- (5) Guardia, T., Rotelli, A.E., Juarez O., Pelzer, E. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat *Il Farmaco* Volume 56, Issue 9, 1 August 2001: 683–687
- (6) Garg, A., Garg, S., Zaneveld, L.J.D., Singla, A.K. Chemistry and Pharmacology of The Citrus Bioflavonoid Hesperidin *Phytotherapy Research* Volume 15, Issue 8, December 2001: 655–669
- (7) Natarajan, N., Thamaraiselvan R., Lingaiah, H., Srinivasan, P., Periyasamy, B.M., Effect of flavonone hesperidin on the apoptosis of human mammary carcinoma cell line MCF-7 *Biomedicine & Preventive Nutrition* Volume 1, Issue 3, July–September 2011: 207–215
- (8) Hayashibara Biochemical Laboratories Inc: Introduction of Hayashibara Group Presentation
- (9) Howard, A.S., Maibach, I., Robert Baran, R., *Handbook Of Cosmetic Skin Care* Informa healthcare 2009 UK
- (10) Marieb, E.N., Hoehn, K., *Human Anatomy & Physiology* Seventh Edition, San Francisco Pearson Benjamin Cummings, 2007 USA
- (11) Baumann, L., *Cosmetic Dermatology Principles and Practise* The McGraw-Hill Companies, 2009
- (12) Tüzün, Y., Engin, B., Dermatolog Olmayanlar İçin Dermatoloji İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:76 İstanbul 2012
- (13) Tırnaksız, F., Derinin Nemlendirilmesi ve Yumuşatılması *Eczacı Dergisi* Sayı 13 Eylül 2006: 12
- (14) Cixip.com: <http://www.cixip.com/index.php/page/content/id/1056>
- (15) Nivison, L., Weiss, A., Elastin Based Constructs *Chemical Society* Issue 9, 2010

- (16) Bray, A., Raff, L., Watson, R. The intracellular and extracellular events involved in the formation of a collagen fibril. *Molecular Biology of the Cell*, Third Edition 1994
- (17) Ünübolaypak S., Uysal H. Glikoproteinlerin Yapısı ve Fonksiyonları *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* Cilt 24, Sayı 2, 2010: 107-114
- (18) Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D. *Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım* 6. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık 1996.
- (19) Dr.Tus.com: [http://www.drtus.com/TusdataOzetNotlar/biyokimya1\\_ozetnot.pdf](http://www.drtus.com/TusdataOzetNotlar/biyokimya1_ozetnot.pdf)
- (20) Abbas, A.K.; Lichtman, A.; Pober, J., Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company Second Edition Philadelphia, 1994.
- (21) Anadolu.edu.tr: <http://w2.anadolu.edu.tr/aos/kitap/ehsm/1213/unite10.pdf> Anadolu Üniversitesi *İmmün Sistemin Yapısı* 10. Ünite:147-160
- (22) Ercan, F., Çetinel, Ş., Mast Hücrelerinin Enflamasyondaki Rolü: İnsan Ve Deneysel Hayvan Modelleri Üzerinde Yapılan Çalışmaların Değerlendirilmesi *Marmara Medical Journal* 2008;21(2);179-186, İstanbul, Türkiye
- (23) Özkorkmaz Gölalp, E., Mast Hücreleri *AKÜ Fen Bilimleri Dergisi* 2008-02 87-101 Eskişehir
- (24) Baileybio.com: <http://www.baileybio.com/plogger/?level=picture&id=181>
- (25) Egelrud, T., *Desquamation in the Stratum Corneum* Department of Public Health and Clinical Medicine, *Acta Derm Venereol* 2000; Supp 208: 44-45
- (26) Fbbeauty.com: <http://www.fbbeauty2u.com/index.php?id=31>
- (27)Up2umind.com:  
<http://www.up2umind.com/Uploads/dosyalar/bilimsel%20%C3%A7al%C4%B1%C5%9Fmalar/deri%20ve%20deri%20ekleri.pdf>
- Adıışen, E., *Deri ve Deri Ekleri* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı
- (28) Barel, O., Paye, M., Maibach I., *Handbook of Cosmetic Science and Technology* Marcel Dekker New York 2001
- (29) Akpınar P., İçağasıoğlu A., D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi *Türk Osteoporoz Dergisi* 2012;18:13-8 İstanbul, Türkiye
- (30) Science.education.nih.gov: <http://science.education.nih.gov>  
Teacher's Guide Information about the Musculoskeletal and Skin Systems ; 3-4
- (31) Değim., T., Deriden Emilim ve Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar *Modern Farmasötik Teknoloji* : 337-361

- (32) Dawson T.L. The Role of Sebaceous Gland Activity and Scalp Micro-oral Metabolism in The Etiology of Seborrheic Dermatitis and Dandruff. *J Investigative Dermatol SP*. 2005; 10(3): 194-7.
- (33) Gawkrödger DJ. *Dermatology, An Illustrated Colour Text*. Third edition Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002
- (34) Sharecare.com: <http://www.sharecare.com/question/keep-skin-looking-young>
- (35) Thermatics.com: [www.thermatics.com](http://www.thermatics.com)
- (36) Yetkin H., Ceyhan M.A., Yıldırım M., *Deri yaşlanması ve tedavisi S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;16(2): 32-38
- (37) Kılınç, F., Metin, A., *Yüzün Hiperpigmentasyon Hastalıkları Dermatolojisi* 2011 ; 2(1): 245-253
- (38) Koca, N., Karadeniz, F., *Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları Ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri Gıda Müh Dergisi*: 32-37
- (39) Mercan, U., *Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi YYU Vet Fak Derg.* 2004, 15: 91-96
- (40) Gök., V., Karacier A., *Hayvansal Ve Mikrobiyal Kaynaklı Doğal Antioksidanlar Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* 2006 (2): 35-40
- (41) Çaylak, E., *Hayvan ve Bitkilerde Oksidatif Stres İle Antioksidanlar Tıp Araştırmaları Dergisi*: 2011 : 9 (1) : 73-83
- (42) Cardiodrops.com: <http://cardiodrops.co.nz/oxidative-stress.html>
- (43) Wordpress.com: <http://freedomwithessentialoils.files.wordpress.com/2012/06/anti.gif>
- (44) Teb.org.tr: [http://www.teb.org.tr/images/upld2/ecza\\_akademi/makale/20110113035937kozmetik2.pdf](http://www.teb.org.tr/images/upld2/ecza_akademi/makale/20110113035937kozmetik2.pdf)
- Tırnaksız, F., *Antioksidanların Cilt Bakım Ürünlerinde Kullanımı*:
- (45) Rhie G, Shin MH, Seo JY, et al. Aging- and photoaging-dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2001;117(5):1212-1217.

(46) Wikimedia.com:

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/L-Ascorbic\\_acid.svg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/L-Ascorbic_acid.svg)

(47) Eken, A., Uzun Polat, M., Kozmesötik Nemlendiricilerin Yapısına Katılan Biyolojik Aktif Maddeler T Klin Kozmetoloji 2002, 3:200-205

(48) Kahraman, A., Serteser M., Köken T., *Flavonoidler* Kocatepe Tıp Dergisi (2002), 3, 01-08

(49) Grotewold., E., *The Science of Flavonoids*, Springer Science Business Media, Inc 2006

(50) Wikipedia.org: <http://en.wikipedia.org>

(51) Cosing.com: <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/>

(52) Hayashibara Alpha glucosyl hesperidin *Material Safety Data Sheet*

(53) Miwa.Y., Mitsuzumi. H., Yamada. M., Arai. N., et all Suppression of Apolipoprotein B Secretion from HepG2 Cells by Glucosyl Hesperidin *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* Vol. 52 (2006) No. 3 P 223-231

(54) Yamada M., Mitsuzumi H., Miwa Y., Chaen H., Yamamoto I. 2003, Antioxidant Activity of Glycosylated Vitamin P and Its Suppressive Effect on Oxidative Stress in Hyperlipidemic Mice *J Jpn Soc Food Sci* 56:355-363

(55) Ohtsuki K., Abe A., Mitsuzumi H., Kondo M., Uemura K., Iwasaki Y., Kondo Y. 2002 Effects of Long Term Administration of Hesperidin and Glucosyl Hesperidin to Spontaneously Hypertensive Rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 48: 420-422

(56) Ohtsuki K., Abe A., Mitsuzumi H., Kondo M., Umemura K., Iwasaki Y, Kondo Y. 2003 Glucosyl Hesperidin Improves Serum Cholesterol Composition and Inhibits Hypertrophy in Vasculature *J Nutr Sci Vitaminol* 49: 447-450

(57) Nishizaki Y., Tatefuji T., Akamatsu S., Hanaya T., Arai S., Ikeda M., Kurimoto M., 1997 Anti-allergic Effect of Alpha Glucosyl Hesperidin *Med Biol* 135:199-204

(58) Magunnosa M.B., Waltersb A., Roberts M., *Veterinary Drug Delivery: Potential for Skin Penetration Enhancement Advanced Drug Delivery Reviews* Volume 50, Issue 3, 1 September 2001: 205–227

(59) Williams C., Barry W.B., *Penetration Enhancers Drug Delivery Group* 9 October 2003

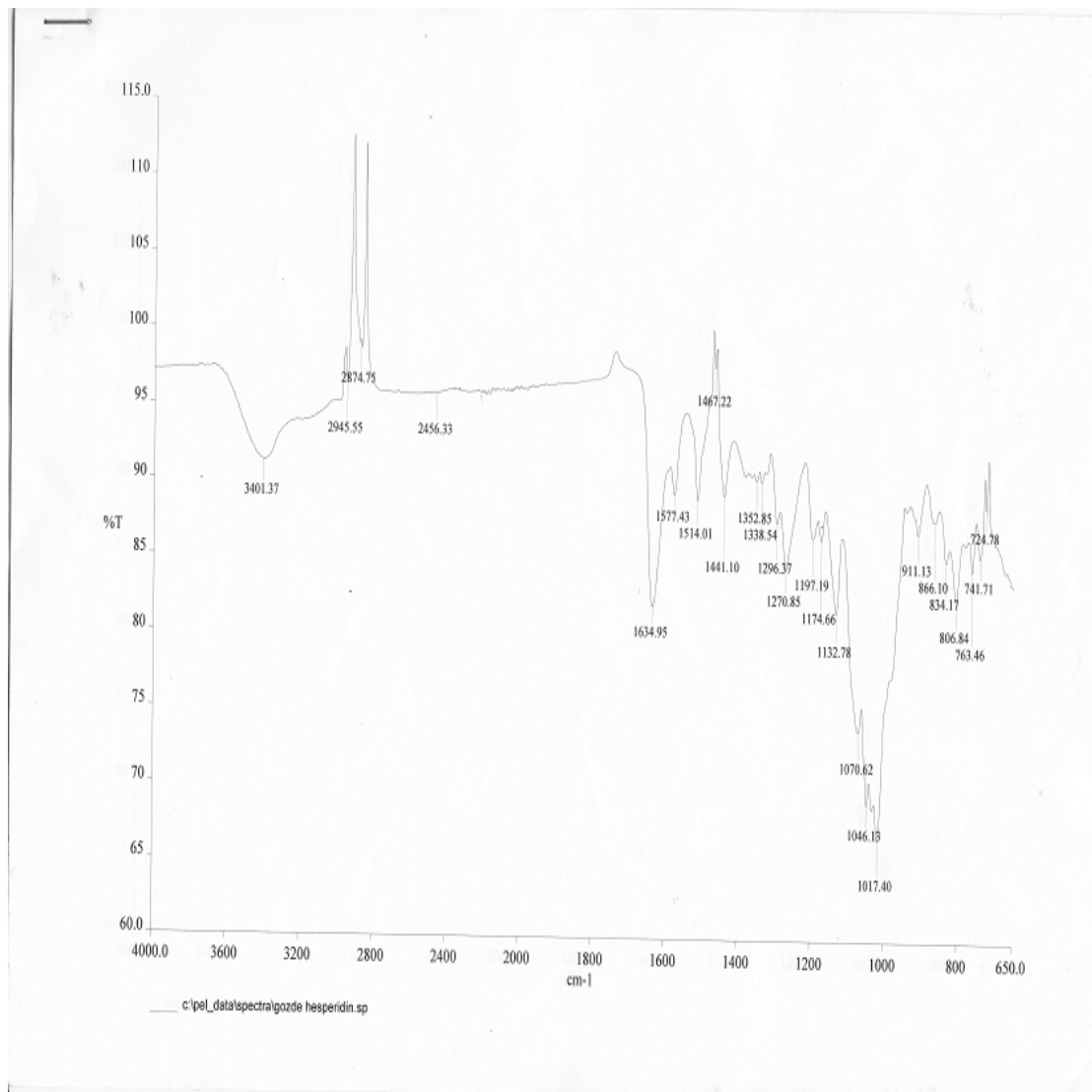
(60) Godard, D. E., *Principles of Polymer Science and Technology in Cosmetic and Personal Care* Marcel Dekker New York 1999



- (61) Gürsoy, A.Z., *Kontrollü Salım Sistemleri* Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No 1, İstanbul, 2002
- (62) Gürsoy, A.z., *Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri* Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No2, İstanbul, 2004
- (63) Gönül, Nurşin. *Çok Fazlı Sistemler II Süspansiyon ve Emülsiyon Teknolojisi* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:82, Ankara, 2000
- (64) Çelebi, N., Emülsiyonlar *Modern Farmasötik Teknoloji* : 278-297
- (65) Rhein. D., Schlossman M., O'Lenick A., Somasundaran P. *Surfactants in Personal Care and Decorative Cosmetics* CRC Press New York 2007
- (66) Chemmunique, *The HLB System A Time Saving Guide To Emulsifier Selection* Ici Americans Inc.1976
- (67) Dr. Kishor Wasan Laboratory Division of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Faculty of Pharmaceutical Sciences University of British Columbia Introduction To Emulsions
- (68) Kumar, R., Kumar., S.M., Mahadevan N., Multiple Emulsions: A Review *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research* January 2012; 2(1): 9-19
- (69) Emulsions for New Functionalities An Emerging Ingredient Technology Offers Promise For Improved Texture, Tastes and Nutritional Profiles: <http://www.preparedfoods.com/keywords/2417-multiple-emulsion>
- (70) Mohammed, M.I., *Optimization of Chlorphenesin Emulgel Formulation* October 11, AAPS J. 2004 September; 6(3): 81–87.
- (71) Bhoyar N., Giri T.K., Tripathi D.K., Alexander A., Ajazuddin Recent Advances in Novel Drug Delivery System Through Gels: Rewiev *Journal of Pharmacy and Allied Health Sciences* 2(2): 21-30, 2012
- (72) Hıncal, A., Şumnu, M., Kaş, S., “Farmasötik müstahzarlarda yapılması gereken biyoyararlanım ve biyodeşdeğerlik araştırmaları rehberi”, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 13, 1993, 1-12
- (73) The United States Pharmacopeia. 22th Edition, Mack Printing Company Easton, Pennsylvania, 1990.
- (74) Büyüktuncel, E., Toplam Fenolik İçerik ve Antioksidan Kapasite Tayininde Kullanılan Başlıca Spektrofotometrik Yöntemler *Marmara Pharmaceutical Journal* 17: 93-103, 2013

- (75) Milardovic, S., Ivekovic, D., Grabaric, B. S., A Novel Amperometric Method For Antioxidant Activity Determination Using DPPH Free Radical *Bioelectrochemistry*, 68 ,(2006), 175 – 180
- (76) Cao, G., Sofic, E., & Prior, R. L. (1966) *J. Agric. Food Chem.* 44, 3426-3431.
- (77) Wang, H., Cao, G., & Prior, R.L. (1996) *J. Agric. Food Chem.* 44, 701-705.
- (78) Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association Production Staff, Washington, 1986.
- (79) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1990.
- (80) Shin-Etsu Product Data: [www.shinetsu.co.jp](http://www.shinetsu.co.jp), 2004.
- (81) Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association Production Staff, Washington, 1986.
- (82) Ghosh, T. K., Pfister, W. R., Yum, S. I., *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, 1997.
- (83) 136. The Merck Index, 12th Edition, Merck & Co., Inc., U.S.A., 1997.
- (84) Krishnaiah, Y. S. R., Veer Raju, P., Kumar, B. D., Bhaskar, P., Satyanarayana, V., Development of colon targeted drug delivery systems for mebendazole, *J. Cont. Rel.*, 77, 2001, 87-95.
- (85) Vomb, A. J., Kost, J., Wiseman, D. M., *Handbook of Biodegradable Polymers*, Harward Academic Publishers, 1997.
- (86) Zatz, J. L., Kushla, G. P., *Gels.*, In; Lieberaman, H. A., Riger, M. M., Banker, G. S., *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, volume 2, 1996, 399-421
- (87) Sinha, V. R., Kumria, R., Polysaccharides in Colon Specific Drug Delivery, *Int. J. Pharm.*, 224, 2001, 19-38.
- (88) Cremol.com: <http://www.cremol.com/tr/bilimsel/kozkadın.pdf>  
Karaduman A., Kozmetikler ve Kadın
- (89) Draelas ZD. Research and development in cosmetics and skin care products. *Cosmetics Dermatology* 1999; July:15-7
- (90) 5324 Sayılı Kozmetik Kanunu, Yönetmeliği ve Ekleri
- (91) Wenninger, J.A., MC EWEN, G.N. (1993). International Dictionary (CTFA), Volume 1. 5th Ed. The *Cosmetic Toiletry and Fragrance Association* INC., Washington, p:109

- (92) Berthod et al. Water in Oil Emulsions 4,446,051 *United States Patent* May 1, 1984
- (93) Wade, A., Weller, P.J. *Handbook of Pharmaceuticals Excipients* Second Edition The Pharmaceutical Press, London, 1994, s: 375-378
- (94) Tarımcı, N. (1987) Kozmetik Yapımlarda Stabilite ve Önemi. SEGEM (Sınav Eğitim ve Geliştirme Merkezi Genel Müdürlüğü), Kozmetik Yapımlarda Kalite Kontrol ve Denetim, 1-5 Haziran, Ankara-Türkiye, Kurs Notu, s:1-23
- (95) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Ürünlerde Güvenlik Değerlendirmesine İlişkin Klavuz
- (96) Information and Operating Instructions For The Sebumeter SM810, Corneometer CM 825, Skin pH Meter 900, Courage&Khazaka Electronic GmbH, Germany
- (97) Barel, A. O. ve Clarys, P. (1997). In vitro calibration of the capacitance method (Comeometer CM 825) and conductance method (Skicon-200) for the evaluation of the hydration state of the skin. *Skin Research and Technology*. 3: 107-113.
- (98) Pande, S.Y. ve Misri, R. (2005). Sebumeter. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 71(6): 444-446.
- (99) *Alpha-Glycosyl Hesperidin and Its Preparation and Uses* European Patent EP0402049, 1995

**HAM VERİLER**



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
ECZACILIK FAKÜLTESİ

Farmasötik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı

Sayı: 90449163/390

27/06/2013

Kozmetoloji Bilim Dalı Başkanlığı'na

Kim. E. Gözde Utku Türk tarafından 29 Mayıs 2013 tarihinde Anabilim Dalımıza getirilen YS2-2 formülasyon kodlu kozmetik kremin Mikrobiyolojik Limit Testi ve Koruyucu Etkinlik Testi'ne ait sonuçları gösteren raporlar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize gereği için rica ederim.

Prof.Dr.Gülten Ötük

Farmasötik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı  
Başkanı

Ek: Mikrobiyolojik Limit Testi Raporu  
Koruyucu Etkinlik Testi Raporu

T.C.  
İ.Ü.Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı

27/06/2013

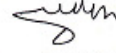
**RAPOR**

Kim. E. Gözde Utku Türk tarafından 29 Mayıs 2013 tarihinde Anabilim Dalımıza getirilen YS2-2 formülasyon kodlu kozmetik kreminin Mikrobiyolojik Limit Testi, USP XXIX'de bildirilen esaslara göre yapılmış ve elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

<u>Ürün</u>	<u>Test Sonucu</u>
Krem	* Örnekte <10 cfu/g total aerob bakteri ve <10 cfu/g mantar saptanmıştır. Enterobacteriaceae ailesinden bakteri, <i>Staphylococcus aureus</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> saptanmamıştır.

Prof.Dr.Gülten Ötük



Farmasötik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı  
Başkanı

\* Steril olmayan farmasötik ürünlerin mikrobiyolojik kontrolünde üreme saptanmayan durumlarda bu ifade şekli kullanılır.

T.C.  
İ.Ü.Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı

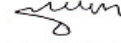
27/06/2013

**RAPOR**

Kim. E. Gözde Utku Türk tarafından 29 Mayıs 2013 tarihinde Anabilim Dalımıza getirilen YS2-2 formülasyon kodlu kozmetik kremin Koruyucu Etkinlik Testi, United States Pharmacopeia XXIV'de bildirilen yöntemle göre incelenmiş ve elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr.Gülten Ötük



Farmasötik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı  
Başkanı

## Test Sonuçları

Mikroorganizma	Başlangıç sayısı (cfu/ml)	0.gün	14.gün	28.gün
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	$1.9 \times 10^8$	$1.75 \times 10^5$	$< 1 \times 10^1$	$< 1 \times 10^1$
<i>Esherichia coli</i> ATCC 8739	$1.5 \times 10^8$	$4.8 \times 10^5$	$< 1 \times 10^1$	$< 1 \times 10^1$
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$1.4 \times 10^8$	$1.6 \times 10^5$	$< 1 \times 10^1$	$< 1 \times 10^1$
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	$1 \times 10^7$	$7 \times 10^4$	$< 1 \times 10^1$	$< 1 \times 10^1$

## FORMLAR

Kullanıcı Adı:

Tarih:

### Gönüllü Anket Formu

Aşağıda kullandığınız yaşlanma-karşıtı ve göz altı morluklarına karşı etkili kremle ilgili olarak bazı sorular bulunmaktadır. Bu sorulara 0-5 arası puan vererek cevaplandırınız.

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

- 1- Kullandığınız krem cildinizin nem kaybını azalttı mı? .....
- 2- Kullandığınız krem cildinizin parlaklığında ve canlılığında artış sağladı mı? .....
- 3- Kullandığınız krem cilt elastikiyetinde bir artış sağladı mı? .....
- 4- Kullandığınız krem cildiniz tarafından kolay emiliyor mu? .....
- 5- Kullandığınız krem kırışıkların görünümünde azalma sağladı mı? .....
- 6- Kullandığınız krem cildinize yumuşaklık hissi verdi mi? .....
- 7- Kullandığınız krem cildinizde yağlanma artışına yol açtı mı? .....
- 8- Kullandığınız krem göz altı morluklarınızda azalma sağladı mı? .....
- 9- Kullandığınız krem göz altılarınızda yağ bezeleri oluşumuna yol açtı mı? .....



## ETİK KURUL KARARI



T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 83045809/ 926  
Konu:

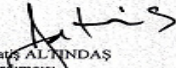
İstanbul ..... / ..... / .....

14 Ocak 2013

Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu  
İlaç Biyolojik ve Tıbbi Ürünler Başkan Yardımcılığına  
ANKARA

İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasözik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Gülgün YENER'in danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrencisi Elif Gözde ÜTKÜ'nün yürüttüğünde Dr.Rasime ERKAN'ın yardımcı araştırmacılığında "Alfa Glukosil Hesperidin'in Topikal Formülasyonlarının Hazırlanması ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı Yüksek Lisans Tezi ( Araştırma Fonu Destekli) hakkında adı geçen Fakülte Dekanlığından alınan 17.12.2012 tarihli, 1463 sayılı yazı ekleri 08 Ocak 2013 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş ve uygun bulunmuş olup; tarafınıza gönderilmesine karar verilmiştir.  
Bilgilerinizi,saygılarımla arz ederim.

Eki:  
1 dosya

  
Prof.Dr.Fatih ALINDAŞ  
Dekan Yardımcısı  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, 34303 Kocamustafapaşa Fatih İstanbul
TELEFON	+90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300
FAKS	+90 (212) 632 00 40
E-POSTA	ctfetik@istanbul.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alfa Glukosil Hesperidin'in Topikal Formülasyonlarının Hazırlanması ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Kozmetoloji Yüksek Lisans Öğrencisi Kimyager Elif Gözde ÜTKU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kozmetoloji Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülgün YENER (Tez Danışmanı)			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Kozmetoloji Bilim Dalı Başkanı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Istanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD Kozmetoloji BD Asistan Laboratuvar			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Istanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 34116 Beyazıt, İstanbul			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	Istanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi/Istanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü 34119 Beyazıt - Fatih - İstanbul			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input checked="" type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yüksek Lisans Bitirme Tez Projesi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	ILAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER	<input type="checkbox"/>		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E-01	Tarih:08 Ocak 2013
Gölgün YENER'in danışmanlığında Yüksek Lisans Öğr. Elif Gözde UTKU'nun sorumluluğunda yapılması tasarılan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ (başkan)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öner SÜZER (başkan yardımcısı)	Tıbbi Farmakoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (raportör)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK	İç Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mahmut Reha BAYAR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sebahattin SAIP	Nöroloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fahri ERDOĞAN	Ortopedi ve Travmatoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK	Genel Cerrahi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuran Şenel BEŞE	Radyasyon Onkolojisi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ	Fizyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hatun Hanzade DOĞAN	Deontoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhlis Cem AR	İç Hastalıkları	İst. Eğitim ve Araştırma Hast.	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Ayfer DİKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	K	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Zümrüt GAMLI	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	K	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile İlişki

\*\* :Toplantıda Bulunma

## **PATENT HAKKI İZİNİ**

**TELİF HAKKI İZİNİ**

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Elif Gözde	<b>Soyadı</b>	Utku Türk
<b>Doğ.Yeri</b>	Fatih / İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	02.04.1988
<b>Uyruğu</b>	T.C	<b>TC Kim No</b>	50629199876
<b>Email</b>	elifgozdeutku@gmail.com	<b>Tel</b>	0535 921 13 41

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	Yıldız Teknik Univ. Kimya Lisans	2009
<b>Lise</b>	Cibali Lisesi	2004

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Proje Müdürü	EGU Kimya Bilişim Tekno. Sanayi ve Tic. Ltd. Şti.	2013-halen
2.	Kozmetik Bölümü Asistanı	Sağlık Tekstil Gıda Yatırımı A.Ş.	2011-2012
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
<b>İngilizce</b>	İyi	İyi	İyi	57	-
<b>İtalyanca</b>	Başlangıç	Başlangıç	Başlangıç	-	-

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>	74		
<b>(Diğer) Puanı</b>	-		

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MC Office	İyi
HTML	İyi

**Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**

3. Kozmetik Kimyası, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi Konuşmacı Katılım Sertifikası

2. HPCI (Ev ve Kişisel Bakım Kozmetik Hammaddeleri) ve 9. ICOS (Uluslararası Kozmetik Sempozyumu) Katılım Sertifikası

1. Kozmetik Kimyası, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi Katılım Sertifikası

Girişimcilik ve KÜY (Kozmetik Üretim Yönetimi) Sertifikası

Deney Hayvanları Kullanımı Sertifikası

Sorumlu Müdürlük Sertifikası

**Özel İlgi Alanları (Hobileri): Sinema, kitap okuma, yüzme**