

3072

T.C.  
Marmara Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

BAZI ANTİSEPTİK MADDELERİN  
DERİ ÜZERİNDEN REZORBSİYONUNUN  
İN VİTRO OLARAK ARASTIRILMASI

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

*M. Uğur*  
Ecz. MESUDE UYGUN - DERE

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şükran GEÇGİL

M.Ü. Eczacılık Fakültesi

Eczacılık Teknolojisi Bölümü ve

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı

İSTANBUL - 1986

Bu çalışmayı başından sonuna kadar titizlikle yöneten, bana her zaman destek olan Sayın Hocam Prof. Dr. şukran GEÇGİL'e ve ayrıca değerli bilgi ve yardımlarından yararlandığım bölüm arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

MESUDE UYGUN - DERE

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. Ö N S Ö Z .....	1
II T E O R İ K K İ S İ M .....	2
MERHEM FORMÜLLERİNİN TARİHÇESİ VE ÖNEMİ .....	3
MERHEMLERİN TANIMI .....	4
MERHEMLERİN FARMASÖTİK FORMÜLASYON ŞEKİL- LERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI .....	5
MERHEM SIVAĞLARI .....	7
Merhem Sıvağlarının Özellikleri .....	8
Merhem Sıvağlarının sınıflandırılması .....	8
MERHEM FORMÜLASYONLARINDA SIVAĞ SEÇİMİ .....	13
MERHEMLERİN ETKİ ŞEKLİ .....	14
AGAR - DİFÜZYON METODLARI .....	16
AGAR - DİFÜZYON DENEYLERİNDE KULLANILAN SIVAĞLARIN YAPISINA GİREN MADDELERE AİT KISA BİLGİLER .....	16
DERİNİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ .....	23
ANTİSEPTİK MADDELER .....	28
Antiseptik Maddelerin Etki Mekanizması .....	32
Antiseptik Maddelerin Aktivitelerini Etki- leyen Faktörler .....	33
Antiseptik Maddelerin Özellikleri .....	34
Dezenfektan Maddeler ve Özellikleri .....	34
DERİ İÇİN KULLANILAN ANTİSEPTİK MADDELER VE ÖZELLİKLERİ .....	36

ANTİSEPTİK, DEZENFEKTAN, KONSERVAN	
ETKİLİ VE DENEYLERDE KULLANILAN	
MADDELER .....	38
Benzalkonyum klorür .....	
Çinko sülfat .....	40
Fenil Merkürü Nitrat .....	41
Hegzaklorofen .....	43
İhtiyol .....	45
Metil Paraben .....	46
Resorsin .....	48
Rivanol .....	50
III. DENEYSEL KISIM .....	
Materyal .....	52
Araç ve Gereçler .....	
AĞAR-DİFÜZYON DENEYLERİNDE KULLANILAN	
MERHEM SIVAĞLARININ FORMÜLLERİ .....	53
SIVAĞLARIN HAZIRLANIŞI .....	54
YÖNTEM .....	57
Difüzyon Deneylerinin Yapılması .....	
IV. BULGULAR .....	60
V. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	67
VI. ÖZET .....	70
VII. SUMMARY .....	71
VIII. LİTERATÜR .....	72

## TABLOLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 - Literatürde Dezenfektan ve Antiseptik olarak kullanılan maddeler .....	31
Tablo 2 - Antiseptik Maddelerin Agar - Difüzyon Deneylerinde Kullanılan Miktarları. (% gr. olarak) .....	58
Tablo 3 - Antiseptik Maddelerin Agar - Difüzyon Deneylerinde Oluşan Difüzyon Zonlarını Görülebilir Hale Getirmek İçin Kullanılan Reaktifler .....	59
Tablo 4 - Antiseptik Maddelerin Çeşitli Merhem Sıvağları İçinde Hazırlanan Formüllerinin Difüzyon Bulguları .....	61
Tablo 5 - İhtiyol İle Hazırlanan Farklı Numunelere Ait Bulguları .....	63
Tablo 6 - Rivanol İle Hazırlanan Numunelere Ait Bulgular .....	65

## Ö N S Ö Z

Deri yolu ile ilaç uygulaması ve bu yolla kullanılan ilaç şekillerinin tarihçesi, insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlar cilt tedavisi ve cildi hastalıklardan korunmak, ayrıca cilt görünümünü güzelleştirmek gayesi ile cilt tedavisi ve bakımına önem vermişlerdir. Önceleri ciltteki kesik ve sivilcelere karşı deva olarak gıda maddelerinden bir çoğu, ekmek, bal, bazı çiçekler, meyveler, sarımsak, soğan, gibi bitkiler kullanılmıştır. Farmasötik teknolojinin gelişme süresi içinde deri yolu ile tedavide, etken maddeler kadar kullanılan sıvağların da önemi anlaşılmış ve değişik özelliklerde sıvağ formülleri geliştirilmiştir.

Bu çalışmada; antiseptik olarak bilinen ve deri üzerinden yüzeysel ya da derin etkili olarak difüzyon gösteren etken maddelerden seçilmiş örnekler, değişik özellikteki merhem sıvağlarının içinde hazırlanan formüllerinin difüzyon hızları in-vitro olarak ve dializ metodu ile paralel sonuçlar veren Agar-Difüzyon Metodu ile araştırılmıştır.

## TEORİK KISIM

### MERHEM FORMÜLLERİNİN TARİHÇESİ VE ÖNEMİ

Deri, canlılarda çok geniş bir alana yayılmış kolayca görülen bir dokudur. İnsanlar ciltlerini güneş ve iklim şartları gibi dış etkilerden korumak, görünümünü güzelleştirmek ve tedavi gayesi ile deri ve deri bakımı üzerinde çok uğraşmışlardır.

Esasen; deri dokusuna merhem ve benzeri preparatların uygulanması da insanlık tarihi kadar eskidir. Sümerler döneminde (takriben M.Ö.3000 yıllarında), Mezopotamya ve Mısır tababetinde merhem ile tedavinin önemli bir yeri olduğu görülmektedir. Romalılar ve daha sonra GALENUS (M.S.II. asır) döneminde merhem ile tedavide büyük gelişmeler oldu.

İlk dönemler bal, mumlar, reçineler, hayvansal ve bitkisel yağlar, şuruplar, merhem sıvağı olarak kullanılmıştır. XV. asırda merhem formülasyonu yanında, flaster üretiminin de yeri olduğu görülmektedir. Daha sonraki yıllarda vazelin, lanolin, lanolin alkolleri, nişasta ve gliserin karışımı ile hazırlanan sıvağlarla üretim yapılmıştır. 1920-1945 yılları arasında hidrojene ve sülfone yağlar, stearik asit ve sodyum stearat, gliseril stearat ve bunların polietilen glikol bileşikleri

merhemlerin formülasyonunda kullanıldı. Emülsiyon tipi sıvağlar ile bu sıvağlarla birlikte yüzey etken maddelerin kullanımı, büyük gelişmelere neden olmuştur (1,2).

XIX. asır başlarında değişik etken maddelerin farklı özellikteki sıvağlar içinde hazırlanan merhemleri, Farmakope ve Formüllerlere alınmıştır.

Son yıllarda anjina pektoris tedavisi için uygun bir merhem sıvağı içinde nitro gliserinin kullanılması deriden resorbsiyon ve ilaçlamanın önemini daha da arttırmıştır (3).

Bir çok farmakopelerde olduğu gibi Amerikan Farmakopesi - XXI'de de, Hidrokarbon Sıvağları, Absorbsiyon sıvağları, Su ile Yıkanabilen Sıvağlar, ve suda Çözünen Sıvağlar içinde hazırlanan "Pasta" "Merhem" "Jel" şeklinde deri ve göz merhemi formülleri verilmiştir (4).



### MERHEMLERİN TANIMI

Merhemler ; deriye veya mukoz membranlara haricen uygulanmak amacıyla hazırlanmış yarı katı preparatlardır (4).

Merhemler; deriyi örtücü, koruyucu, nüfuz edici olarak kullanılır. Ayrıca yara merhemleri ve antiseptik etkili merhemlerin formülasyonunda kullanılan sıvağların özelliklerinde farklılıklar vardır.

Merhem şeklindeki preparatların istenilen etkiyi gösterebilmesi, deriden rezorbsiyonuna bağlıdır. Rezorbsiyon için; kullanılan sıvağ ve etken maddenin özellikleri ile hazırlama metodunun önemi büyüktür. Bu olayda:

- ilacın konsantrasyonu, etki şiddeti, çözünürlüğü, deriden nüfuz kabiliyeti;

- Sıvağın nüfuz kabiliyeti, özellikleri, etken maddeye karşı durumu ve stabilitesi;

- Derinin özelliklerinin (pH, Temperatur , yaralı cilt durumu ve geçirgenliği), ovma işlemi, derinin temizliği yanında nemli olması da büyük önem taşır.

MERHEMLERİN FARMASÖTİK FORMÜLASYON ŞEKİLLERİNE  
GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Etken maddenin merhem sıvağı içindeki durumuna göre üç farklı merhem tipi vardır.

1- Etken maddenin sıvağı içinde çözünmesi ile hazırlanan merhemler,

2- Etken maddenin, sıvağı içinde süspansiyon şeklinde bulunduğu merhem formülleri,

3- Etken maddenin sıvağı içinde emülsiyon şeklinde bulunduğu merhem formülleri.

Merhemler, formülasyonlarında kullanılan sıvağlara bağlı olarak deriye nüfuz edebilme özelliklerine göre de üç gruba ayrılır:

1- Epidermik Merhemler: Deriden pek az nüfuz edebilen, ya da ancak deri üzerinde yüzeysel olarak etki gösteren merhemler.

2- Endodermik Merhemler: Deriden nüfuz eden ve deri altı dokusuna geçebilen merhemler.

3- Diadermik Merhemler: Deriden içeriye doğru ve deri altındaki derin dokulara nüfuz edebilen ve etken maddenin kan dolaşımına geçmesini sağlayan merhemlerdir.

Merhemler farmakolojik olarak, içerdikleri etken maddelere, bu maddelerin özelliklerine ve etkilerine göre aşağıdaki şekilde gruplanır:

Antipirütik, keratoplastik, keratolitik, anti-enflamatuvar, antiperspiran, antiegzematik, antiparazitik, antiseboroik, emolien ve antiseptik etkili merhemler (5).



## MERHEM SIVAĞLARI

Merhem formüllerinde etken madde veya maddeleri taşıyan kısma sivağ, (base, vehicle, excipient) denir. Merhem formüllerinin sivağı, formülün yapısına, hazırlanış metoduna, kullanılış gayesine göre seçilir. Sivağ tek bir madde veya birden çok maddenin karışımı olabilir (5).

### Merhem Sivağlarının Özellikleri

İyi bir sivağ aşağıdaki özellikleri taşımalıdır.

- Deriye zarar vermemelidir.
- Havaya, ışığa, genellikle etken maddeye karşı dayanıklı olmalıdır.
- İyi penetrasyon yeteneği göstermelidir. (Koruyucu merhemler ile göz merhemlerinde bu yetenek az olmalıdır)
- Su tutma yeteneği olmalıdır.
- Taşıdığı etken maddeyi deriye verebilmelidir.
- Kolay yıkanabilir olmalıdır (6).

### Merhem Sıvağlarının Sınıflandırılması

Merhem sıvağları tek bir madde veya karışımlar şeklinde olabilir; çeşitli şekillerde gruplanır.

Merhem sıvağlarının değişik literatürlere göre yapılan gruplandırılması aşağıda gösterilmiştir (7).

- Hidrofil sıvağlar,
- Hidrofob sıvağlar,
- Su/yağ veya yağ/su emülsiyonları,
- Jel şeklindeki sıvağlar.

Hidrofil Sıvağlar: Değişik özellikte altı gruba ayrılır.

- Suda çözünen sıvağlar,
- Su/yağ emülsiyonları,
- Kuasi emülsiyonları,
- Yağ/su emülsiyonları,
- Müsilağlar,
- Patlar.

Hidrofob Sıvağlar: Üç alt grupta incelenebilir.

- Yağ karakterli sıvağlar,
- Vazelin,
- Silikon şeklindeki sıvağlar.

MÜNZEL'e göre yapılan gruplama (8)' de:

- Karbon hidrojen jeli,
- Karbovaks jeli,
- Silikon jeli,

- Lipojel,
- Hidrojel

şeklinde yapılmaktadır.

ULLMANN'ın düzenlediği sınıflandırmada merhem sıvağları üç gruba ayrılır.

I- Hidrofil Jeller: Alüminyum hidroksit, bentonit, aljinatlar, jelatin, pektin, polietilen glikol, nişasta, selüloz esterleri ve bunlardan bir veya birkaç tanesinin karışımı halinde hazırlanır.

II- Tek Fazlı Sistemler: Hidrofil ve hidrofob karakterlerine göre gruplar.

a- Hidrofil Sıvağlar,

- Lipofil emülgatörlerle hazırlanan yağ içinde su (su/yağ) şeklindeki sıvağlar,

- Lanolin,

- Lanolin ve vazelin karışımları şeklindedir.

b- Hidrofob Sıvağlar,

- Bitkisel ve hayvansal yağlar,

- Yağ asitlerinin yüksek (C) sayılı alkollerle meydana getirdiği esterler (Cetiol v.b.),

- Parafin sınıfı hidrokarbonlar (vazelin v.b.),

- Silikonlar yapısındadır.

III- iki Fazlı Sistemler: Bu gruba emülsiyon sıvağları da denir.

- Yağ içinde su (su/yağ) emülsiyonları,  
Hydrous ointment. (Wool alcohol cream) .

- Su içinde yağ (yağ/su) emülsiyonları;  
Unguentum lanette (9).

Merhem sıvağları, literatürlerde olduğu gibi değişik farmakopelerde de farklı şekilde gruplanır. Örneğin, U.S.P. XX'ye göre dört gruba ayrılır:

- 1- Hidrokarbon sıvağları,
- 2- Absorbsiyon sıvağları,
- 3- Su ile yıkanabilen sıvağlar,
- 4- Suda çözünebilen sıvağlar.

#### Hidrokarbon Sıvağları (Yağlı ve Yağimsı Sıvağlar)

Çok az miktarda su tutabilen, uzun zaman kurumadan deri üzerinde kalabilen ve zamanla az bozunan sıvağlardır. Esas maddelerini yağlar ve yağ hissi veren maddeler oluşturur. Deriden çok az absorbe olan maddelerdir. Yumuşatıcı ve koruyucu etkilerinden faydalanılır. Su ile yıkanıp, temizlenmeleri zordur. Yapılarına giren maddeler arasında vazelin, domuz yağı, katı parafin, balmumu bulunmaktadır.

#### Absorbsiyon Sıvağları

Bu sınıftaki sıvağlar iki gruba ayrılmaktadır:

a- Sulu çözeltilerle birleşerek yağ içinde su (su/yağ) emülsiyonu oluştururlar. Hidrofilik petrolatum, susuz lanolin, v.b.

b- Daha fazla miktarda sulu çözeltilerle birleşerek, yağ içinde su (su/yağ emülsiyonu oluşturan sıvağlardır. Lanolin ve kold krem bunlara örnek olarak verilebilir (1).

Eczacılık ve kozmetik formülasyonlarda absorpsiyon sıvağlarının geniş kullanıma alanları vardır. Sıvı haldeki ilaçlarla hazırlanacak merhemler, bu tip sıvağlarla hazırlanır. Antiseptik ilaçlar, bu sıvağlardan deriye nüfuz ederek etki gösterir. Emoliyen etkileri vardır. Deri üzerinde kurumadıkları için koruyucu etkileri uzun süre devam eder. Genellikle emülsiyon şeklinde hazırlanan formüller deriye daha çok nüfuz eder (6).

#### Su ile Yıkanabilen Sıvağlar

Bu grup sıvağlar su içinde yağ (yağ/su) emülsiyonu yapar. Hidrofilik yapıllı merhemler, genellikle krem adını alır. Bunlar su ile yıkanabilir, deriden kolay temizlenir ve derinin normal fonksiyonlarına çok az engel olur. Bu özellikler nedeni ile kozmetik formülasyonlarda kullanılır. Bazı ilaçlar için hidrokarbon sıvağlarından çok daha uygun formüllerdir. Su ile yıkanabilen sıvağların; su ile seyreltilebilmeleri ve derideki sulu akıntıları absorblama özellikleri de önemli üstünlükleridir (4).

Yıkanabilen sıvağlar, genellikle üç kısımdan oluşur.

- a- Yağımsı özellikte olan ve kütle verici kısım,
- b- Emülsiyon oluşturan kısım,
- c- Su ve sulu kısım.

Su fazı, sıvağ kütlelerinin %10-80 kadarını oluşturur ve ayrıca su tutabilir. Hidrofilik merhemler bu grup sıvağlara örnek olarak verilebilir (6).



### Suda Çözünebilen Sıvağlar

Bu sıvağlar suda çözünen bileşiklerden oluşur ve su ile yıkanabilen sıvağların özelliklerinin çoğuna sahiptir. Yapısında susuz lanolin, balmumu, parafin likit gibi suda çözünmeyen maddeler içermez. Bu grubun sentetik yapıllı maddeleri değişik molekül ağırlığındaki polietilen glikollerdir.

Bu grup sıvağlara su ve alkol ilavesi ile viskoziteleri istenilen dereceye getirilir. Hafif higroskopik karakterleri vardır. Kurutucu ve astrenjan özellik gösterir. Bu nedenle de %10 su ilavesi önerilir (4).

## MERHEM FORMÜLASYONLARINDA SIVAĞ SEÇİMİ

Merhemler bir veya birkaç etken madde ile bir sıvağ kısmından meydana gelir. Sıvağ tek bir maddeden oluşan basit bir sistem veya bir kaç maddenin oluşturduğu karışım bir sistem halindedir. İlaç üretiminde kullanılan diğer bütün yardımcı maddelerin aksine, merhem sıvağlarının kendi etkileri de vardır. Seçilen merhem sıvağları tedavinin etkili veya etkisiz olmasında önemli rol oynar. Her merhemde kullanılabilecek ve ideal özelliklere sahip bir merhem sıvağı yoktur.

Sıvağ seçiminde çeşitli faktörler gözönüne alınır.

- Etken maddenin fiziksel ve fizikokimyasal özellikleri (çözünürlük, dağılım özelliği),
- Dermatolojik özellik ve uygulama yerinin cinsi (yaralı, hasta veya sağlam deri),
- Hastalığın durumu (akut ve kronik),
- Deri tipi seboreik veya sebostatik),
- Derinin tabii hali (mukoza veya sağlam deri).

Merhem sıvağları toksik olmamalı, fizyolojik geçirgenliğe sahip olmalı, mikroorganizma taşınamalı veya bakteri, mantar sayısı belirli sınırlar içinde olmalıdır. Kimyasal, fiziksel, fizikokimyasal açıdan geçimli ve stabil olmalıdır (10).

## MERHEMLERİN ETKİ ŞEKLİ

Merhemler, lokal veya sistemik etki amacıyla kullanılır. Genellikle merhemlerin esas kullanılış amacı deri üzerinde örtücü, koruyucu antiseptik olarak etki sağlamaktır. Diğer taraftan akut veya kronik şekilde hasta deriye uygulanan yara merhemlerinden de, lokal etki beklenir. Ancak bazı hallerde antiseptik etki veya tedavi sağlanması için etken maddenin derinin alt tabakalarına geçmesi, yani penetrasyonu gereklidir.

Merhemlerin sistemik etki göstermesi için etken maddenin deriden penetrasyon yolu ile alt tabakalara ulaşması ve buradaki kapiler damarlar ile kan dolaşımına geçmesi, yani absorbe olması gerekir. Yağda çözünen etken maddeler epidermisin yüzeyindeki yağ tabakasında çözünüp, interselüller (hücreler arası) veya transselüller (hücre içinden) penetrasyonla alt tabakalardaki kılcal damarlara veya lenf yollarına ulaşır sonra absorbe olabilir. Bunun dışında, ter veya yağ bezlerinin alt yüzeyine açılan kanallardan ve bir de çok fazla oranda kıl torbası yolu ile deriye nüfuz edip absorbe olur ve kan dolaşımına karışır (10).

Deri yolu ile tedavide ilaç absorpsiyonu hakkında değişik görüşler vardır. Geçişin kıl folikülü, ter ve yağ bezlerinden, epiderma hücrelerinden ya da hücreler arasından geçerek daha derin tabakalara etki edebileceği, bunun sonucu olarak nadiren de olsa sistemik tedavi ile elde edilebileceği düşünülmektedir. Etken maddenin yağda çözünür olması absorpsiyonu hızlandırır. Eğer ayrıca suda da çözünyorsa daha fazla arttırır. Çünkü böyle hallerde madde hem sebumda hem de doku sıvısında çözünecektir (11).

Etken maddenin absorpsiyonunda sıvının da rolü büyüktür. Özellikle ilaç konsantrasyonunun düşük olduğu hallerde

bu husus daha belirginleşir. Derinin durumu, uygulama yerinin genişliği, ovma ve sürme süresi ve derinin sıcaklığı da önemli faktörlerdendir (10).

Merhem ve merhem sıvağlarının deriden difüzyon ve absorpsiyonu çeşitli şekillerde in vivo ve in vitro olarak kontrol edilir. In vitro kontrol metotlarından literatürde en sık kullanılan bir selüloz zardan dializ yapılarak gerçekleştirilen metot ile "Agar - Difüzyon metotları" dır (12).

## AGAR - DİFÜZYON METODLARI

Antiseptik etki gösteren merhemler ile sülfonamid bileşiklerini içeren ve deriye uygulanan preparatlarda, difüzyonunun hızının incelenmesi için uygulanan bir kontrol metodudur (3).

Premsibi; kontrolü yapılacak merhemin agar jelleri üzerindeki difüzyon hızının belirli bir süre araştırılmasıdır. Kontrolü yapılacak etken maddenin özelliğine uygun olarak seçilen bir mikroorganizm veya reaktif agar jeli içinde karıştırılır. Jel Petri kutusuna dökülür ve oda ısısında soğutulup yarı katı hale geçen Petri kutusunun üzerine süzgeç kağıdı disklerine emdirilmiş etken madde veya agar jeli üzerinde diskler yardımı ile açılan boşluklara kontrolü yapılacak merhem yerleştirilir ve tercihen 37°C civarında bekletilir (14).

Mikroorganizm üremeyen veya etken maddenin difüzyonuna göre renklenen, belirlenen alanın, çap büyüklüğü muhtelif zaman aralıkları ile belirli süreler sonunda oluşan zonunun muhtelif noktalardaki çap büyüklüğü ortalaması alınır, deneylere ait bulguların ortalaması yapılır.

AGAR - DİFÜZYON DENEYLERİMİZDE KULLANILAN  
SIVAĞLARIN YAPISINA GİREN MADDELERE AİT  
KISA BİLGİLER

Balık Nefsi

Balinaların başlarındaki boşluklardan çıkartılır. Karışım yapılı bir maddedir. Bileşiminde en çok setil palmitat bulunur. Erime noktası 45-54°C arasındadır. Palmitik, laurik ve miristik asitlerin setil esterini içerir. Kokusu yoktur. Suda çözünmez, alkol, eter, yağ, karbon sülfürde çözünür (4).

Badem Yağı

Uçucu özellikte; sarı renkte, hafif karakteristik kokulu, badem lezzetinde bir yağdır. Acı ve tatlı bademin tohumlarından soğukta elde edilir. Alkolde çözünmez. Benzen, kloroform, eter, petrol eteri (hafif) ile karışır. Emülsiyon şeklinde uygulanabilir. Kozmetik preparatların terkbine girer (15).

Balmumu

Arının bal peteğinden elde edilir, süzülüp eritilerek tasfiye edilir. Sarı ve beyaz cinsi vardır. Beyaz balmumu; güneş ışığı veya diğer vasıtalarla sarı mumun beyazlatılması ile elde edilir. Her iki cinsin de erime noktaları 62-66.5°C arasındadır. Terkbinde %80 miristik palmitat vardır. Suda çözünmez. Alkol, eterde kısmen; yağlarda tamamen çözünür. Kozmetik formüllerle, merhem sivağlarının formülüne girer.

### Buğday Nişastası

Bir polisakkarit yapısındadır. Amilaz ve amilopektin denen iki kısımdan oluşmuştur. Amilaz, suda çözünen kısımdır, düz zincir şeklinde bir molekül yapısındadır. Jel yapıcı amilopektin, dallanmış zincir yapısındadır. Dallanmış yapı nedeni ile suyla şişme özelliği vardır. Jel yapıcı kısımda, ancak bu jel belli bir sıcaklığın üstünde meydana gelir.

Musilaj merhemlerin hazırlanmasında ayrıca pirinç, mısır ve buğday nişastası en fazla patates nişastası kullanılır. Bunların yapışkan hale gelme sıcaklığı 55-57°C civarındadır. Mikroorganizm üremesi olabilir. Preparatlarında koruyucu kullanılması gerekir.

Nişasta hidrojel yapımı dışında, granülasyon sıvısı, dağıtıcı, dolgu maddesi, kaydırıcı olarak tablet hazırlamada ve pudralarda dolgu maddesi olarak kullanılır (10).

### Gliserin

Renksiz şurup kıvamında higroskopik bir sıvıdır. Su ve alkol ile çok kolay karışır. Eter ve kloroformda çözünmez, ufak dozda laksatif tesiri varsa da mide mukozası için tahriş edici olduğundan az kullanılır. Haricen dermatolojide, suyla yıkanabilen sıvağların terkbine girer, emoliyen özelliğinden dolayı jellerde kullanılır. Parçalanmış deriye dilüe edilmeden kullanılırsa nem çekip penetrasyonu kolaylaştırır. Gliserin bazı kulak damlalarını terkbine yağsız preparatlarda kurumayı önlemek için kullanılır (15).

### Kakao Yağı

Theobroma Cacao Linné bitkisinin tohumlarından elde edilir. Kendine has kokusu ve tadı vardır. Alkolda güçlükle çözünür. Erime noktası 31-35°C arasındadır.

Kakao yağının yapısında mevcut üç farklı yağ asidi gliseriti polimorfizm göstermesine sebep olur. Kakao yağının polimorfizm karakteri 40°C ile 43°C ısı tatbiki uygulanan çalışmalarda güçlük çıkar.

Literatürde, bu olay kakao yağının dört değişik ısıda kristallendiği şeklinde ifade edilmektedir (5).

### Katı Parafin

Düz zincirli hidrokarbonlardan meydana gelmiştir. Petrol veya linyit katranının yüksek derecelerdeki distilasyonundan elde edilir.

Erime derecesi 68-72°C dir. Vazelin ve diğer merhem sıvağlarına kıvam vermek ve erime derecelerini yükseltmek için kullanılır (6).

### Kitre Zamkı

Astragalus türlerinin zamklarıdır. Bileşiminin %20-40 oranında tragakantin içerir, bu madde suda çözünür ve mevcut serbest karboksil grupları nedeni ile zayıf asit özellik gösterir. İkinci kısım %50-60 oranında bassorin içerir, jel yapıcı kısımdır. Çabuk şişmesi için kitre, alkol, gliserin veya şeker gibi poliol yapıda bir madde ile ezilir. Sonra yavaş yavaş su ilave



edilir. Karışım su banyosunda kaynama ısısında bekletilir. Preparatların kıvamları pH değişmelerine karşı hassastır. pH: 4-6.5 arasında stabildir. Arap zamkı ve bizmut tuzları kitre zamkı jel ve müsilaajlarının viskozitesini düşürür.

Kitre zamkı ortalama olarak %10-20 oranında su, %3 oranında nişasta ve %4 oranında selüloz içermektedir.

### Lanolin

Koyun yününden (yapağı) elde edilen açık sarı renkte, merhem kıvamında, özel kokuludur. Suda erimez, organik çözücülerde erir, erime derecesi 34-40°C dir. Ağırığının iki misli su bağlayabilir. Bu halde yine merhem kıvamını kaybetmez. Vazelin ve yağlara ilave edilince de bu maddelere su tutma özelliği verir. Bu durumu yapısındaki alkollerden ileri geldiği saptanmıştır. Lanolin deyimi ile %20-25 su içeren ürün anlaşılır. Susuz lanolini oksitlenmekten korumak için içerisine 200 p.p.m. butil hidroksi anisol veya butil hidroksi toluol konur (15).

### Parafin Likit

Bir petrol ürünüdür. Transparan, renksiz, koksuz, tatsız yağimsı bir sıvıdır. Suda ve alkolde çözünmez. Benzen, karbon sülfür, kloroform, eter, sabit yağlar ve uçucu yağlarla kolay karışabilir. Işıktan korunmalıdır. Dahilen laksatif ve merhemlerde sıvağ olarak kullanılır (15).

### Seto Stearil Alkol

Setil ve stearil alkol karışımıdır (1) . İngiliz farmakopesi tarafından kabul edilmiş bir yapıdır.

### Sodyum Lauril Sülfat

Beyaz veya krem renkli granül veya toz halinde bir maddedir. Sülfatlanmış yağ alkollerindendir. suda kolay çözünür . Kuvvetli bir yüzey etken maddedir (6).

### Sorbitol

Hegzahidrik alkol yapısında bir maddedir. Glukozun katalitik hidrojenasyonu ile elde edilir. Doğal olarak elma, çilek, armut, dağ çileği gibi benzeri meyvelerde az miktarda bulunur. Mannitol ile izomerdir.

Beyaz, kokusuz, tatlı lezzetli kristal şeklinde tozdur. Suda ve sıcak alkolde çok çözünür. Soğuk alkolde güç çözünür. Asetik asit ve metil alkolde yavaş çözünür. Suda ki çözeltisi nötrdür.

Sorbitol çözeltisi tadlandırma ajanı olarak kullanılır , sakkaroz içeren şuruplara ilave edildiğinde muhafaza esnasında kristallenmeyi önler (15).

### Vazelin

Üç tipi vardır. Tabii vazelin, petrol vazelinini, sentetik vazelin.

Tabii vazelin ham petrolün tasfiyesinden arta kalan kısımdan kazanılır. Sülfürik asitle veya kil, aktif kömürle

temizleyerek farmasötik kullanıma uygun vazelin elde edilir.

**Petrol Vazelin:** Petrolün distillenmesinden kalan bakiyeden kazanılır. Mum kıvamından katı kıvama kadar değiştirilir. İstenilen kıvama getirmek için madeni yağlar ile karıştırılır.

Sentetik vazelin katı sıvı parafinlerin beraber eritilmesi ile elde edilir.

Vazelin iki fazlı jel yapısındadır. Sıvı faz %50-80 oranındadır. Katı kısım üç boyutlu bir ağ oluşturur. Sıvı kısım bunun içinde yer alır. Bu kısımların oranı vazelinin özelliklerini saptar. Bekletme sırasında giderek gevşeyen ağ sonucu neticede sıvı kısım bir miktar ayrılır (10).

## DERİNİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Deri yolu ile ilaç uygulaması; kaşıntılar, akut veya kronik dermatitlerin tedavisi, keratin tabakasının kalınlığını arttırmak veya azaltmak, deriyi yumuşatmak, ışıktan, irritan ve dış etkenlerden korumak, bunlardan ileri gelen hastalıkları tedavi gayesi ile yapılır.

Deridan absorpsiyon olayında deriye uygulanan preparatın içindeki etken maddenin salınma hızı önemlidir. Toksik ya da istenmeyen yan etkileri olan bileşiklerin re-  
zorpsiyonlarının asgari düzeye indirilmesi gerekir (16).

Deri canlı vücudunun yüzeysel olarak en büyük organı olup, ağırlığının %16 sını oluşturur. Yetişkin bir kişide 1.72-1.75 m<sup>2</sup>'lik bir alan oluşturur. Vücudu dış etkenlere karşı korur. Tabakalar içinde sayısı yerine göre değişen ter ve yağ bezleri, kıl folükülleri, kan damarları ve sinirler vardır. Tırnak ve kıl derinin değişik oluşumlarıdır.

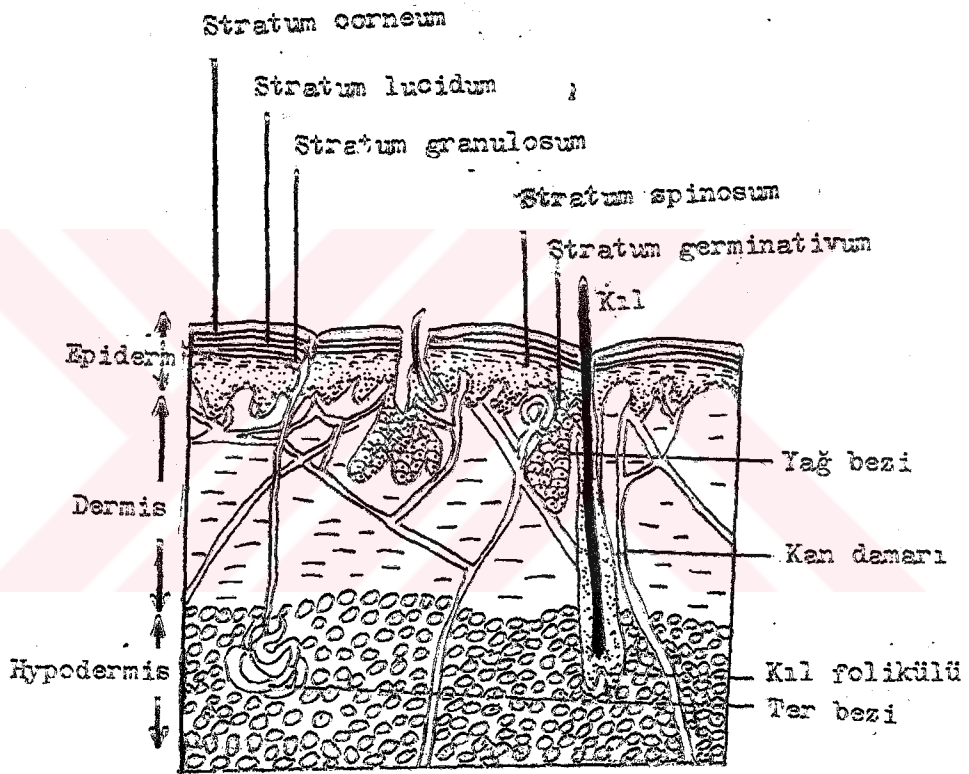
Deri birçok histolojik tabakalardan oluşmuştur. Fakat anatomik olarak iki tabakadan meydana gelir (17).

- 1- Epiderma (yüzeysel tabaka),
- 2- Dermisis (derin tabaka).

Epiderma: Derinin çok katlı ve en dış kısımdaki bölgesidir. Uygulanan ilaçların ve kozmetik preparatların ilk temas ettiği tabakadır. Genellikle kalınlığı 0.005-1.5 mm kadardır ve vücudun çeşitli yerlerinde farklı kalınlık gösterir. Örneğin, el ayası ve ayak tabanında 1 mm kalınlıkta iken, yüz derisinde 0.1 mm kadardır. Bu tabakanın yüz derisinde çok ince olması, kozmetik preparatlardaki bazı

maddelerin yüz derisinden emilebilme hızını arttırır.

Yüzeysel tabakayı oluşturan kısımlar, dıştan içe doğru aşağıda gösterildiği şekilde sıralanmıştır.



Şekil 1: Derinin anatomik yapısı

**S t r a t u m K o r n e u m :** Tamamen keratinize olmuş ve zamanla dışarı atılan ölü, keratinize olmuş ve ince hücrelerden yapılmıştır. Böylece stratum korneum tabakası sürekli olarak yenilenir. Stratum korneum tabakasının iç kısmı, vücudun su kaybını önleyici bir görev yapar. Dış kısmının ise, yabancı maddelerin girişine karşı

koyan bir jengel doku olduğu bilinmektedir. Stratum korneum tabakasındaki keratinize olmuş hücrelerin temel proteini olan keratin higroskopik özelliktedir ve yeterli miktarda su bulunduğu zaman yumuşak ve esnektir. Bu su derinin dış tabakalarından gelmektedir ve uygun koşullarda da atmosferden alınabilmektedir. Bu özelliği nedeni ile, eğer stratum korneum tabakası iyi bir şekilde nemlendirilirse, bazı ilaçların stratum licidum tabakasına geçişleri kolaylaşabilir.

**S t r a t u m L u c i d u m:** İnce ve yağimsı görünüşlü bir tabakadır. Zar özelliğinde bir dokudur. Su geçişini düzenler. Molekül ağırlığı 200-300'ün üzerindeki ilaçların geçişlerini önemli derecede engeller.

**S t r a t u m G r a n u l o s u m:** Derinin beyazlığı ve matlılığını sağlar. Vücudun çeşitli yerlerinde farklı kalınlıklar gösterir.

**S t r a t u m S p i n o s u m:** Tek sıralı hücrelerden yapılmıştır.

**S t r a t u m G e r m i n a t i v u m:** (Stratum Basilare): Silindirik biçiminde hücrelerden yapılmıştır. Yeni hücrelerin oluşmasını sağlar.

**Dermis (Derin tabaka):** Deriye dayanıklılık ve esneklik verir. Kalınlığı 0.3 mm ile 2-3 mm arasında değişir. Deri duyularına ait cisimler, ter ve yağ bezleri ve kıl folikülleri burada bulunur. Dermis çok fazla damarlı bir bölgedir. Bu bölgeye ulaşan ilaçların sistemik dolaşımına geçme olasılığı fazladır (16).

Dermis tabakasının altında gevşek bir dokudan yapılmış hipodermis yer alır. Yağlı bir dokudur (17).

Derinin engelleyici özelliğinin hangi tabakadan ileri geldiği kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bu engelin stratum korneum ve stratum lucidum tabakalarından geldiği sanılmaktadır. Stratum korneum ve diğer tabakaları aşan maddeler, dermis veya esas deri dokusuna ulaşır.

#### Derinin Görevleri

- Koruma görevi yapar;
- Canlının solunum ve sıcaklık denetimini ve düzenlenmesini sağlar;
- Ter ve yağ üretir;
- İrritan maddeler ve bakterilere karşı engelleyici bir savunma mekanizması oluşturur;
- Terleme yolu ile vücudun su dengesinin korunmasını sağlar.

#### Derinin Koruyucu Görevi

Normal derinin pH değeri, şartlara bağlı olarak 5.2 - 6 arasında değişebilir. Deride yeterli asidite, yağ bezlerinden salgılanan yağ asitleri, özellikle laktik asit ve amfoter yapıları amino asitlerle oluşur. Derinin Asit Mantosu denilen bu tabaka enfeksiyonu önler, bakterisit etki gösterir. Bu pH da oluşabilecek ani ve şiddetli değişimlere, derinin bakterilere karşı olan engelleyici etkisinde değişimlere neden olabilir. Derinin tamponlama özelliği boynuz tabakada birikmiş salgıyla yerine getirilir. Genellikle bu tabakada tamponlama özelliği büyüktür. Derinin bu asit mantosu, vücudun dış etkenlere karşı ilk savunma sistemi olarak kabul edilmektedir.

### Deriden Rezorbsiyon

Deriden emilme, maddelerin önce deriden ve sonra da ekstraselüler ortamdan kan dolaşımına geçme olayıdır. Bu olay iki safhada gerçekleşir.

1- Geçiş Safhası: Moleküllerin geçişi, yüzeysel deri yapısından stratum korneum ve yüzeysel tabakadan hücre dışı ortama olur.

2- Emilme Safhası: Bu safha sırasında daha hızlı bir geçiş olur. Moleküller, hücre dışı ortamdan derideki mikro dolaşıma oradan da kana geçer.

Gerçekte deri, bir yüzeysel "Hız sınırlayan engel" göstermesi ile, ilaçların çok yavaş emilimine olanak sağlar. Hız sınırlayan engelin ana işlevi, stratum korneumdan kimyasal maddelerin geçişini engellemektir. Bu görüş çeşitli deneylerle de kanıtlanmıştır. Stratum korneumu alınmış deri, tam deriye oranla çok geçirgendir. Ancak derinin uzun süre suyla teması; sabunla yıkama, örtücü pansuman yapılması gibi hallerde stratum korneum tabakası su alarak şişer ve hidrofilik maddelere karşı geçirgenliği artar. Bu durumda hidrofilik ilaçların deriden emilimi kolaylaşır (16).



## ANTİSEPTİK MADDELER

Bazı kimyasal mikroorganizmlere karşı öldürücü (sid) veya üremelerini durdurucu (statik) etki gösterir. Genellikle, bir etken madde için bu etkiler, yüksek konsantrasyonlar da uzun müddet etki ettirildiğinde öldürücü olur (18).

"Antiseptik" kelimesi Yunancadan gelir ve "kokuşmaya karşı, kokuşmayı önleyen" anlamına gelmektedir.

1751'de çürüme ve kokuşmayı önleyen deniz suyu, Mürr (bir çeşit Yemen zamkı) ve asit gibi maddeler antiseptik olarak adlandırılmıştır. 1860'lı yıllarda LİSTER ve arkadaşlarının çalışmaları antiseptik kavramına yeni bir boyut kazandırmış ve cerrahide patojen mikroorganizmaları yok etmek için kullanılan maddeleri de kapsamına almıştır (19).

"Antiseptik", "Dezenfektan" ve "Germisit" kelimelerinin anlamları, çok kesin ayırt edilebilir olmasına rağmen, mikroplarla ilişki halinde onları öldüren anlamına gelmektedir (20).

Antiseptik, dezenfektan ve germisit etkili maddeler, çok yaygın olarak kullanılır. Mikroorganizmaların tanınmadığı ve bilinmediği dönemlerde bazı bileşikler yaraların temizlenmesinde, yiyeceklerin bozulmaktan korunmasında kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda, mikroorganizmaların infeksiyonların nedeni olarak belirlenmesi bu bileşiklerin önemini daha da arttırmıştır (19).

Bu ilaçlar genellikle lokal olarak uygulanır. Bir kaçının sistemik olarak uygulanmasına rağmen, pek çok kimyasal

madde germisit özelliğe sahiptir. Günümüzde de bir çoğu kullanılmaktadır. Ancak bunların çoğunun, kan serumu veya diğer organik ortamlarda olduğu zaman etkisi çok zayıftır. Bazıları dokular için çok zararlıdır. Dokuya verilen zarar, bu ajanlar cansızların dezenfeksiyonunda kullanıldığı zaman söz konusu değildir. Diğer yandan aşındırıcılık, leke oluşturmak ve diğer etkiler kullanımı etkileyen önemli hususlardır.

Antiseptik maddelerin selektif bir özelliği olmadığına, sürekli bir aktivite alanı olduğuna inanılır. Bu inanç doğru olmasına rağmen, kesin istisnaları da vardır. Örneğin, hegzaklorofen, başlıca gram pozitif organizmalara karşı etkilidir. Katyonik antiseptikler sporla üreyen mikroorganizmlere karşı etkili değildir. Bazı bakteriler %70'lik alkol içinde bile yaşayabilirler, fakat merkürü biktörür, iyod gibi maddeler çok geniş ve kesin bir tedavi edici etkinliğe sahiptir.

Bir çok antiseptikler aynı zamanda antifungal etki gösterir. Bu nedenle literatürde belirli antiseptik maddeler, antifungal ilaçlar bölümünde incelenmektedir.

Literatürde, antiseptik maddeler muhtelif şekillerde sınıflandırılmış, ancak çok uygun bir sınıflandırma yapılmamıştır. Kimyasal yapılarına göre yapılan sınıflandırmalara en sık rastlanılmaktadır.

Sistemik antibakteriyal ilaçların yerel etkili maddelerden üstün olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni; yerel etkili olanların, genellikle infekte olmuş kısımlardan sistemiktekinin nüfuz edebildiği gibi nüfuz edememesidir. Bununla beraber, yerel olarak uygulanan antiseptik ilaçlar genel olarak

yeter derecede etkilidir. Fakat etkileri yüzey enfeksiyonu ile sınırlıdır.

Antiseptik maddeler canlı dokulara uygulandığı zaman mikroorganizmaların üremelerini durduran ve uzun müddet temasta kaldığında mikropları öldüren maddelerdir. Cilt için fazla zararı da olmadığından, antiseptik maddeler yaralı ve kontamine olmuş canlı dokulara uygulanabilir (18).

Tablo 1: Literatürde Dezenfektan ve Antiseptik Olarak Kullanılan Maddeler

Acriflavine	Degualinum acetate
Acrisorcin	Degualinum chlorid
Ambozone	Dibromopropamidine isethionate
Amino acrine hydrochlörür	Domiphen bromide
Amylmeta cresol	Ethacridine lactate
Benzalkonium chloride	Ethylene oxide
Benzethonium chloride	Euflavine
Benzododecinium bromid	Formaldehyde solition
Bis degualinium diacetat	Glutaraldehyde
Bithional	Halazone
Brilliant green	Hexachlorophene
Bromochole salicyl anilide	Hydrarzopteen
Bromsalan	Magenta
Dibromsalan	Mercurochrome
Mciabromsalan	Methyl bromüre
Tribromşalan	Methyl benzethonium chlorme ve diger bileşikler
Cetaikonium chloride	Nitromersol
Ceoheqonium bromür	Noxythiolin
Ceosinide	Oetaphonium chlorme
Cethylpridinium chlorure	Oxychlorosene
Chloramine T	Para chlorophenol - diger türevler
Chloramine B	Para chlorophenol
Chlorheqidine acetate	Phenol
Chlorheqidine gluconate	Sıvılaştırılmış fenol
Chlorheqidine hydrochloride	Peynoxyline
Calcium hypochlorite	Proflavine
Chloroazodin	Proflavine hemisülfat
Chlorocresol	Propamidine isethionate
Chlorothymol	Propiolactone
Chloroxylenol	Sodium dichloroisocyanarute
Cresol	
Crystal violet	

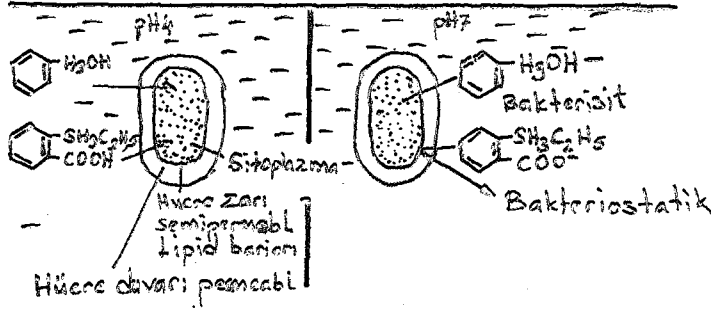
Tablo : 1'in devamı

Coal tar  
Coal tar farksifiular  
Thiomersal  
Thymol  
Thymol iodide  
Thymol di iodide  
Tribromo metacresol  
Trinitrophenol

Antiseptik maddeler, farmasötik preparat şekillerinin tümünde, kozmetik preparatlarda ve ayrıca hijyenik gayelerle çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Önemleri öncelikle sağlık açısından çok büyüktür. Ayrıca hazırlanan preparatın kullanım süresi içinde, mikroorganizmlerle bulaşmasını engellemek; bulaşma halinde mikroorganizmaların faaliyetini durdurmak ve önlemek şeklinde önemli bir aktivite gösterir. Cilt üzerindeki yaralar, tıbbi müdahaleler, ameliyathane ve ameliyathane hijyeninde önemleri ve kullanım alanları yaygındır.

#### Antiseptik Maddelerin Etki Mekanizması

Antiseptik maddeler mikroorganizmaların yapısında bulunan proteinin etki mekanizmasını değiştirerek, denatüre eder. Düşük yüzey gerilimleri hücre gerginliğini arttırması ile hücre muhtevasının dağılmasına ve hücresel metabolik işlemlerin karışmasına neden olur (20).



Şekil 2 - Antiseptik maddenin etki mekanizmasını gösteren şema

### Antiseptik Maddelerin Aktivitesini Etkileyen Faktörler

Antiseptik maddelerin kullanıldığı alanda meydana getirdiği aktiviteye etki eden faktörler etken maddeye, ortama ve mikroorganizmaya bağlıdır.

Bunlar;

- Antiseptik maddenin konsantrasyonu,
- Etki mekanizması,
- Ortamdaki mikroorganizma sayısı,
- Ortamda mevcut olan organik madde çeşit ve miktarı,
- Temperatur olarak sıralanabilir (21).

### Antiseptik Maddelerin Özellikleri

İyi bir antiseptik maddenin özellikleri aşağıda gösterilmiştir.

Mikroorganizmaların üremesini, çoğalmasını, durdurmaktan ziyade öldürmelidir. Geniş bir antibakteriyal spektrumu olmalıdır. Lokal uygulamalarda düşük bir yüzey gerilim değeri olması faydalıdır. Vücut sıvıları ile birlikte olunca da aktivitesini göstermelidir. Sürekli ve etken bir germisit etki göstermelidir. Uzun ve sürekli bir etki sağlanmalıdır. Teröpötik indeksi geniş olmalı, toksik etki göstermemelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları insidansı düşük olmalıdır (9).

### Dezenfektan Maddeler

Dezenfektan madde mikroorganizmaların vejetatif şeklini öldürür ve bazı bakterilerin spor şekillerine etki edemez. Dezenfektan maddeler hastalık yapan mikropları bertaraf ederse de, her zaman bir sterilizasyon temin edemez. Dezenfektan maddeler dokulara zarar verdiğinden cansız eşyaya tatbik edilir. Bazı dezenfektan maddeler fazla sulandırıldığında veya kısa müddet temas ettirildiğinde mikroorganizmin üremesini durdurucu olarak etki edebilirler (18).

### Dezenfektan Maddelerin Özellikleri

İyi bir dezenfektan maddede aranılan özellikler aşağıda verilmiştir.

Maddenin yüksek germisit etkisi olmalıdır. Hızlı bir öldürücü etki göstermelidir. Geniş spektrumlu bir antimikrobiyal etkisi olmalı ve boşluklara penetre olabilmeli, kan ve dışkı mevcudiyetinde germisit etkisi devam etmeli, sabun

ve diğ er kimyasal maddelerle geç imli olmalıdır. Kimyasal yapıyı bakımından dayanıklı ve geç imli olmalıdır. Ameliyat malzemeleri için aş ındırıcı olmamalıdır. Güzel kokulu ve renge sahip olmalı, kolay temin edilebilmeli ve pahalı lı olmamalıdır (21).



## DERİ İÇİN KULLANILAN ANTİSEPTİK MADDELER VE ÖZELLİKLERİ

Deri üzerinde;

1- Temiz yaralar, 2- Temiz fakat kontamine olmuş yaralar, 3- Kontamine olmuş yaralar, 4- Kirli yaralar şeklinde görülen ve ancak antiseptik maddelerle tedavisi yapılabilecek enjeksiyonlar vardır (32). Bu yara şekillerinde, deri yüzünde yüzeysel veya derin tabakalara nüfuz edici bir ilaç ile tedavi yapılır. Ayrıca kontaminasyonda belirlenen gram (+) veya gram (-) mikroorganizmaların türüne uygun antiseptik etkili bir madde seçilmesi gerekir.

Deri için kullanılan antiseptik maddeler, yaygın bir biçimde el temizliği ve en önemlisi de derinin ameliyata hazırlanması gibi çeşitli gayelerle kullanılmaktadır.

Antiseptikler, örneğin bir hastane ortamında bulunan az zararlı ve çok tür mikroorganizmler kadar pseudomonas, proteus ve candida türlerinin yok edilmesi için önemlidir. Bu maddeler kimyasal yapılarına, etki alanlarına göre muhtelif şekilde gruplanır ve her bir maddenin çeşitli literatürdeki yerleri aşağıda gösterilmiştir.

### Katyonik Yüzey Etken Grubundaki Antiseptik Maddeler

Benzalkonyum klorür (Zephiran) çok kullanılan bir maddedir. Gram (+) ve gram (-) bakteriler, bazı mantarlar ve protozoalar için etkindir. Organik maddeler ve sabun maddeyi inaktif yapar.

### Fenolik Yapılı Maddeler

Bu grupta; fenol, resorsin, parabenler ve hegzaklorofen yer almaktadır.

### Oksitleyici Ajanlar

Hidrojen peroksit en çok bilinen ve kullanılan bir maddedir.

### Ağır Metal Bileşikleri

Bunlar; cıva, gümüş ve çinko bileşikleri halindedir. İçlerinde organik merkürü bileşikleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

### Alkoller

Etil alkol %70 konsantrasyona kadar iyi bir deri antiseptiğidir. Ayrıca fenil etil alkol, benzil alkol ve isopropil alkol tanınmaktadır.

### Halojenler

İyod, iyodoform, polivinil piroolidon-iyod bileşiği olarak çok kullanılır (22).

### Klorheksidin

F.D.A. tarafından %4'lük preparatlarının etkenliği belirtilmiştir (23).

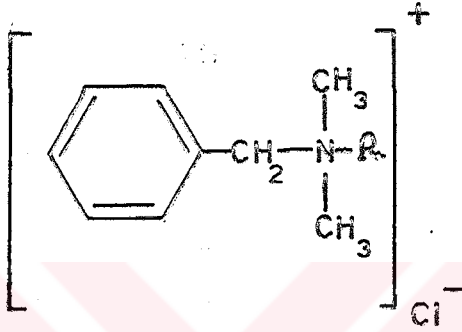
### Antibiyotikler

Özellikle jel ve solüsyon şeklinde verilen antibiyotiklerden tirotrisin, fomokain, difenhidramin ve 8-hidroksikinolin ile çok iyi antiseptik etkili sonuçlar alınmıştır (24).

ANTİSEPTİK, DEZENFEKTAN, KONSERVAN ETKİLİ  
VE DENEYLERDE KULLANILAN MADDELER

Benzalkonyum klorür

Kimyasal yapısı



(Akil di metil benzalkonyum klorür)

formülündedir.

Fiziksel Özelliği:

Beyaz, sarımsı beyaz renkli, amorf bir tozdur. Aromatik kokulu, çok acı lezzetli bir maddedir. Sudaki solüsyonu alkali reaksiyonludur. Kuvvetle çalkalandığı zaman köpük oluşturur. Suda, alkolde, asetonda kolay çözülür. 1 kısım madde 6 kısım benzende, 100 kısım eterde çözünür.

Arjantin, Avusturya, Belçika, Brezilya, Fransa, Macaristan, İtalya, Yugoslavya, Portekiz, İsviçre, U.S.P., Türk farmakopelerinde kayıtlıdır.

Kullanılışı:

Maddenin %0.01-0.2 konsantrasyondaki çözeltisi cilt ve mukoza üzerine antiseptik olarak uygulanır. Cerrahi

malzemenin dezenfeksiyonu için %01 konsantrasyondaki çözeltisi kullanılır.

1: 20.000 konsantrasyondaki çözeltisi mesane ve idrar yolları tahrişinde kullanılır.

1: 40.000 konsantrasyondaki çözeltisi mesane lavajında kullanılır (15). Kullanılan konsantrasyonlarda benzalkonyum klorür çözeltisi toksik değildir ve deriyi tahriş etmez. Sürekli kullanımı, derinin yağsızlaşmasına neden olabilir. Benzalkonyum klorür ciltte bakteri sayısını azaltarak ter salgısının bakteriler tarafından bozulmasını engellediği için, deodoran müstahzarların bileşimine de girer.

1: 4.000 konsantrasyondaki çözeltisi ameliyat aletlerini sterilize etmekte kullanılır. Fakat  $\text{NaNO}_2$ 'nin %0.5 konsantrasyondaki çözeltisinin ilave edilmesi tavsiye edilmektedir.

1: 8.000 konsantrasyondaki çözeltisi pişiklerden korunmak için bebek bezlerinde kullanılır.

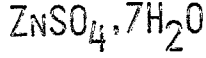
Benzalkonyum pastilleri ağız ve boğaz enfeksiyonlarında kullanılır.

Preparatları: Pastil, solusyon, jel, krem (25).

Benzalkonyum klorür fareler üzerinde bakterisit etkisi in-vivo olarak araştırılmış; elde edilen sonuçlar, insan derisinde elde edilen sonuçlara benzer bulunmuştur (26).

Çinko Sülfat

Kimyasal Yapısı:



M.A. 287.5

formülündedir.

Fiziksel Özelliği:

Renksiz, kokusuz ve beyaz kristal bir tozdur. Astrenjandır, metalik bir lezzeti vardır. Sudaki solüsyonu asit reaksiyonludur. %7.65 konsantrasyonda solüsyonu izotoniktir. 1 kısım maddeden daha az suda ve 2.5 kısım gliserinde çözünür. Alkolde çözünmez.

İngiliz, U.S.P. ve diğer bütün farmakopelerde kayıtlıdır.

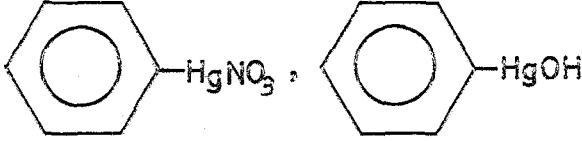
Kullanılışı:

Zayıf bakterisit ve fungusit etki gösteren bir bileşiktir. %0.1 konsantrasyondaki solüsyonu göz, %4-5 konsantrasyondaki solüsyonu cilt antiseptiği olarak kullanılabilir. Dahilen kusturucu olarak narkotik maddelerle oluşan zehirlenmelerde kullanılır. Haricen astrenjan olarak cilt hastalıklarında kullanılır. Çinko klorür ile birlikte astrenjan olarak ağız sularının formülüne girer. Dilüe solüsyonları lokal olarak konjunktivitte, korneanın kronik enflamasyonunda rahatlatmak için kullanılır.

Preparatları: Banyo preparatları, göz losyonları, kolirier, ağız suları, kapsüller (15).

Fenil Merkürü Nitrat

Kimyasal Yapısı:



M.A. 634.45

(Nitrate-O phenyl merkürü)

fürmülündedir.

Fiziksel Özelliği:

Kokusuz beyaz plaklar veya kristal şeklinde bir tozdur. Metalik ve astrenjan lezzettedir. 1 kısım 1500 kısım suda, 160 kısım kaynamış suda, 1000 kısım alkolde çözünür; gliserinde çok çözünür ve bitkisel yağlarda yavaş çözünür.

İngiliz, Hindistan, Breziya, Norveç, Portekiz, Türkiye Farmakopelerinde kayıtlıdır.

Kullanılışı:

Antibakteriyel ve antifungal etkiye sahiptir. Merkürü klorürden daha az toksik ve daha az iritandır. Fenil merkürü nitratın aktivitesi ortamın asit ve alkali özelliğinden belirgin şekilde etkilenmez. Vücut sıvıları, salgılar ve kan serumu mevcudiyetinde etki azalır. Katı halde ve konsantre solusyonları deri iritasyonuna neden olur.

%0.001 konsantrasyondaki solüsyonları koruyucu olarak, %0.002 konsantrasyondaki solüsyonları sterilizasyonda bakterisit olarak etkilidir. İntratekal, intrasisternal, veya peridural injeksiyonların 15 ml'lik dozlarında ve 15 ml'den fazla hacimli intravenöz injeksiyonlara ilave edilmemelidir.

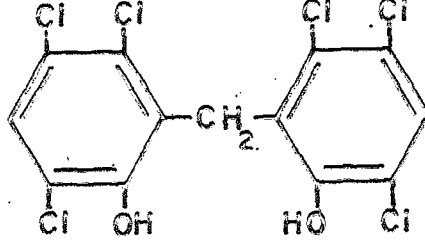
Göz damlalarında %0.002 konsantrasyonlarda koruyucu olarak kullanılır. Fenil merkürü nitrat spermisit etkisi nedeni ile bazı kontraseptif preparatlarda da kullanılır. Organik cıva bileşikleri, fenil merkürü nitrat, bakterisit etkiden ziyade bakteriyostatik etki gösterir.

Preparatları: Kulak damlası, jel (15).

Hegzaklorofen

Kimyasal Yapısı:

M.A. 401.9



(3,5,6 Trichloro-Hydroxy Phenyl)

formülündedir.

Fiziksel Özellikleri:

Beyaz, krem renginde kristal şeklinde bir tozdur. Kokusuz veya fenolik kokulu bir maddedir. Suda çözünmez; asetonda, alkolde, eterde çözünür. Ayrıca kloroform ve dilue alkali hidroksitlerde çözünür.

Arjantin, Avusturya, Brezilya, Macaristan, Hindistan, Yugoslavya, İsviçre, İngiliz, U.S.P. Farmakopelerine kayıtlıdır.

Kullanılışı:

Sabun, el losyonları, diş temizliğinde kullanılan preparatların yapısına girer. %1'e kadar olan konsantrasyonlarda bakteriyostatik, daha yukarı konsantrasyonlarda bakterisit etki yapar. Yalnız bakterisit etkisi geç gelişir. Hegzaklorofen



fenolik bileşikler içinde en güçlü antimikrobiyal etki gösterir. Dokuya en az toksik olan bir maddedir. Hegzaklorofen dermatolojide ve vücut temizliğinde kullanılan çeşitli antiseptik müstahzarların bileşimine girer; bu müstahzarlar genellikle sabun, sıvı sabun, yağ ve krem deterjanlar gibi sıvıyağ içinde %1-3 oranında etken madde içerirler.

Cilt, devamlı olarak hegzaklorofenli solüsyon veya sabunla yıkanırrsa bir kaç günde bakteriyal florada %90'dan fazla azalma görülür. Fakat yinelenerek kullanılması ciltte birikmeye yol açar; arada cildin sabunla yıkanması birikmeyi engeller. Ciltte birikmesi epidermis ve yağ bezleri hücrelerine bağlanmasından ileri gelir.

Preparatları: Pudra, emülsiyon, merhem, likit sabun, solüsyon (15).

Hegzaklorofenin değişik sürfaktanlarla bakterisit etkisi çalışılmış ve genel olarak antogonizm görülmüştür (27). Hegzaklorofenin doğum sırasında vajinal absorpsiyonu araştırılmış; vajinal mukozadan absorbe edildiği anne ve Cord (göbek bağı) serumunda teşhis edilmiş onun için hegzaklorofen toksisitesinden dolayı, muayeneler için başka madde kullanılması önerilmiştir (28).

Hegzaklorofenin hastanede kullanımında rotavirüsü üzerine 1-30 arasında temasta tutulmuş, bu test şartlarında etkisiz olduğu görülmüştür (29).

### İhtiyol

#### Yapısı:

Bitümlü şist veya tabakalardan elde edilen yağlı, koyu renkli ve kıvamlı bir maddedir. Yapısındaki sülfonik asitlerin amonyum tuzlarıyla, amonyum sülfat ve su karışımıdır.

#### Fiziksel Özellikleri:

Karakteristik katranımsı kokulu, koyu kıvamlı bir sıvıdır. İnce tabaka halinde koyu kahve renkte kalın tabaka halinde siyah renklidir. Su ve gliserin ile her oranda karışır. Alkolde, eterde ve benzende kısmen erir.

Arjantin, Almanya, Avusturya, Belçika, Çin, Çekoslovakya, Fransa, İtalya, Hindistan, İngiliz, Macaristan, Meksika, Türkiye, Yugoslavya Farmakopelerine kayıtlıdır.

#### Kullanılışı:

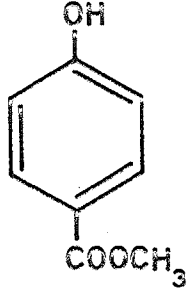
İhtiyol, bakteriyostatik bir maddedir ve oldukça irritan etkilidir. Kronik cilt hastalıklarında krem ve pomat halinde kullanılır. İhtiyol içeren pessarileri cervicitis ve vaginitis de kullanılır.

Preparatları: Krem, jel, gliserin, merhem, pessari, suppozituar (15).

Akneye karşı hazırlanan (çinko oksit 10 g, ihtiyol 5 g, kafur 1 g, eritromicin propionat 1 g ve hidrofilik bas. (metil selüloz jel %2..78 g, pektin jel %5...10 g, trietanolamin stearat 12 g) yeter miktar 100 g yapısında) bir formül çok faydalı bulunmuştur (30).

Metil Paraben

Kimyasal Yapısı:



M.A. 152.14

(P. Hidroksibenzoik asit metil esteri)

formülündedir.

Fiziksel Özelliği:

Beyaz renkli, hemen hemen kokusuz; ince bir tozdur. Tatsız, ağızda hafif yanıcı bir etki yapar ve bunun takiben de lokal bir hissizlik uyandırır. 1 kısım madde 500 kısım suda çözünür. Kaynar suda daha kolay çözünür. 1 kısım 20 kısım kaynar suda, 3.5 kısım alkolde, 3 kısım asetonda, 25 kısım kloroformda, 10 kısım eterde, 5 kısım propilen glikoide çözünür. Ayrıca 1 kısım madde 40 kısım bitkisel yağlarda ve ılık gliserinde çözünür. Karbon tetraklorür ve benzende az çözünür.

Avusturya, Belçika, Brezilya, Avrupa, Fransa, İngiliz, Alman, Macaristan, Hindistan, İtalya, Japonya, Yugoslavya, Portekiz, Romanya, İspanya, İsviçre, Farmakopelerine kayıtlıdır (15).

Kullanılışı:

Koruyucu olarak kullanılır (Genellikle %0.25-0.05 konsantrasyonda) . Topikal, antibiyetik ve kortikosteroid

preparatlarda genellikle %0.3 konsantrasyonlarda kullanılır (4).

Metil paraben kozmetik losyon şeklindeki preparatlarda 0.02 oranında koruyucu olarak kullanılmıştır (10).

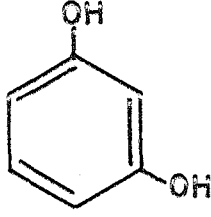
Preparatları: Solusyon, aqua conservans, spirit, göz damlası, kozmetik preparatlarda kullanılır (15).



Resorsin

Kimyasal Yapısı:

M.A. 110.1



(1,3 Di hidroksi benzen)

formülündedir.

Fiziksel Özellikleri:

Beyaz veya beyaza yakın renkli, kristal veya toz halinde bir maddedir. Acı, ekşi lezzettedir. Işık ve havadan etkileşerek pembeleşir. 1 kısım madde 1 kısımdan az suda, 1 kısımdan az alkolde, eter ve gliserinde sabit yağlarda çözünür. Kloroform, benzen, karbon di sülfid de güçlükle çözünür. Işıktan saklanması gerekir.

Hollanda Farmakopesi dışında bütün farmakopelerde kayıtlıdır.

Kullanılışı:

Resorsin haricen uygulandığı zaman belirgin bir antipüriritik etkisi vardır. Solüsyon ve merhem olarak kullanılır. Salisilik asit ve çinko oksit ile psoriasis, ekzama

sebore ve diğ er cilt hastalıklarında kullanılır.

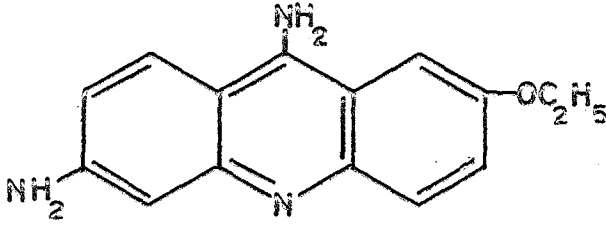
Gliserindeki %25'lik solüsyonu kronik cilt hastalıklarında, epidermal pulları yok etmek için kullanılır. %2 konsantrasyondaki pomadı egzama, sycosis barbae de kullanılır. Alkollü losyonları kepekte kullanılır. Ayrıca alkollü solüsyonu anti-septik kulak damlalarında kullanılır. Geniş alanlı tedavide yüksek konsantrasyonda kullanılmamalı (15).

Preparatları: Göz damlaları, saç losyonu, merhem, pasta.

Resorsinin comedogenic özelliği tavşan kulağında denenmiş orta şiddette comedogenic olarak bulunan madde insan kulağı içinde comedogenic olduğu görülmüştür (31).

Rivanol

Kimyasal Yapısı:



(Lactate mono hidrat)

formülündedir.

Fiziksel Özellikleri:

Sarı renkli, kristal yapıda bir tozdur. Kokusuzdur, ağız buruşturucu acı lezzetlidir. 1 kısım madde 15 kısım suda yavaş çözünür. 1 kısım madde 9 kısım kaynar suda çözünür; 1 kısım madde 150 kısım alkolde çözünür.

Kullanılışı:

Pomatlarda %1 oranında, antiseptik solüsyonları %0.2-0.5 arasındaki konsantrasyonlarda kullanılır. Güçlü bakterisit etki gösterir. Özellikle gram (+) bakterilerin üzerine etkilidir. Genellikle akridin türevleri güçlü antiseptiklerdir. Fakat proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa ve bazı Escherichia coli'ye karşı etkisizdirler. Düşük konsantrasyonlarda antiseptik etkilerinde

fark yoktur. Aktivite yönünden kullanılan solüsyonun pH'sı önemlidir (25).

%0.1 konsantrasyondaki solüsyonu ameliyatlarda ve yara tedavisinde kullanılır.

%0.1-3 konsantrasyondaki solüsyonu kulağa lokal olarak kullanılır. Ayrıca ağız ve boğaz antiseptiği olarak kullanılır. %0.2 oranda pessarilerde kullanılır. 1:4000-konsantrasyonları gonorrhoeai ophthalmia da konjunktivitte kullanılır (15).



## DENEYSEL KISIM

Çalışmalarda kullanılan materyal, araç ve gereçler aşağıda gösterilmiştir.

### Materyal

Balmumu	Lanolin
Benzaikonyum klorür	Parafin likit
Buğday nişastası	Metil paraben
Çinko sülfat	Oleik asit
Distile su	Propil paraben
Fenil merkürü nitrat	Resorsinol
Gliserin	Rivanol
Hegzaklorofen	Seto stearil alkol
İhtiyol	Sodyum lauril sülfat
Kakao yağı	Spermaceti
Katı parafin	Vazelin
Kitre zankı	Yün alkolleri (wool alcohols)
Kolesterolin	Zeytinyağ

Çalışmalarda kullanılan maddelerin hepsi farmasötik saf-  
lıktadır.

### Araç ve Gereçler

Etüv (Heraeus): 37°C ( $\pm 1^\circ\text{C}$ )  
Su banyosu (Elektro - mag)  
Petri kutusu (9 cm çapında)  
Cam silindir (1.2 cm çapında, 2 cm uzunluğunda)  
Lup  
Cetvel  
Termometre  
Terazi (santigram, ve metler)

AGAR DİFÜZYON DENEYLERİNDE KULLANILAN MERHEM  
SIVAĞLARININ FORMÜLLERİ

- FORMÜL 1. Wool Alcohol Ointment (B.P. 1973) (yünalkoller-  
ri merhemi) 500 g, distile su 500 ml.
- FORMÜL 2. Kolesterin 0.75 g, lanolin 5 g, parafin likit  
20 g, gliserin 10 g ve 100 g için yeter miktar  
koruyucu su (Aqua conservans).
- FORMÜL 3. Sodyum lauril sülfat 1 g, seto stearyl alkol  
1 g, oleik asit 10 g, sorbitol 5 g ve 100 g  
için yeter miktar koruyucu su (Aqua conservans).
- FORMÜL 4. Seto stearyl alkol 90 g, sodyum lauril sülfat  
10 g ve distile su 4 ml.
- FORMÜL 5. Emulsifying Ointment (B.P. 1973).
- FORMÜL 6. Lanolin ve vazelinin eşit miktarlardaki karışımı.
- FORMÜL 7. Kakao yağı 25 g, parafin likit 15 g ve vazelin 50 g.
- FORMÜL 8. Beyaz balmumu 5 g, parafin likit 10 g, vazelin 10g
- FORMÜL 9. Beyaz balmumu 10 g, lanolin 10 g, parafin likit 25g.
- FORMÜL 10. Parafin likit 25 g, ve katı parafin 75 g.
- FORMÜL 11. Beyaz balmumu 4 g, katı parafin 6 g, setostearil  
alkol 10 g ve beyaz vazelin 180 g.
- FORMÜL 12. Beyaz balmumu 7 g, balık nefsi 8 g, badem yağı  
60 g, distile su 25 g ve gül esansı 0.1 g.
- FORMÜL 13. Kitre zamkı 5 g, gliserin 10 g, 100 g için yeter  
miktar distile su
- FORMÜL 14. Buğday nişastası 7 g, distile su 7 g, gliserin 93 g.

## SIVAĞLARIN HAZIRLANIŞI

FORMÜL 1. Wool Alcohol Ointment (B.P. 1973).

Formül. Wool alcohols 20 g, katı parafin 240 g, vazelin 100 g, parafin likit 600 g.

Hazırlanışı. Wool alcohols, katı parafin, beyaz vazelin, parafin likit erime derecesi en yüksek olan maddeden başlayarak sırasıyla su banyosu üzerinde eritilir. Ilık havana alınır. Oda ısısına gelinceye kadar karıştırılır.

Hazırlanan wool alcohol ointment ve distile sudan eşit miktarlarda tartılır. Yağ fazı su banyosu üzerinde ısıtılır. Su fazı da  $73^{\circ}\text{C}$  ısıtılır. Su fazı üzerine yavaş yavaş ilave edilir. Oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 2. Lanolin ve parafin likit  $70^{\circ}\text{C}$  kadar su banyosu üzerinde ısıtılır. Kolesterolin, koruyucu su (Aqua conservans) da çözülür ve gliserin ilave edilir.  $73^{\circ}\text{C}$  kadar ısıtılır. Ilık bir havana alınan yağ fazı üzerine su fazı yavaş yavaş ilave edilir. Oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 3. Seto stearil alkol ve oleik asit,  $70^{\circ}\text{C}$  kadar su banyosu üzerinde ısıtılır. Sorbitol ile sodyum lauril sülfat, koruyucu su (Aqua Conservans) da çözülür.  $73^{\circ}\text{C}$  kadar su banyosu üzerinde ısıtılır. Isıtılan su fazı ilık havana alınan yağ fazı üzerine yavaş yavaş ilave edilir. Oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 4. Emulsifying Wax: Seto stearil alkol 70°C kadar su banyosu üzerinde ısıtılır. Sodyum lauril sülfat, koruyucu su (Aqua Conservans) da gözündürülür, 73°C kadar su banyosu üzerinde ısıtılır. Ilık havana alınmış yağ fazı üzerine su fazı yavaş yavaş ilave edilir. Oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 5. Emulsifying Ointment: Emulsifying wax, vazelin, parafin likit, erime dereceleri yüksekliğine göre sırası ile su banyosu üzerinde eritilir. Ilık bir havana alınır. Oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 6. Lanolin, vazelin, eşit miktarlarda tartılarak su banyosu üzerinde eritilir. Ilık bir havana aktarılarak oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 7. Kakao yağı usulüne uygun şekilde su banyosu üzerinde eritilir. Su banyosu üzerinde eritilmiş olan vazelin ve parafin likitle karıştırılır. Ilık bir havana aktarılan karışım oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 8. Küçük parçalar haline getirilen balmumu, vazelin, parafin likit erime dereceleri yüksekliğine göre sırası ile su banyosu üzerinde eritilir. Karışım ilık bir havana alınır ve oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 9. Küçük parçalar haline getirilen balmumu, lanolin, parafin likit erime dereceleri yüksekliğine göre sırası ile su banyosu üzerinde eritilir. Ilık bir havana alınarak oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 10. Katı parafin su banyosu üzerinde eritilir, üzerine yine parafin likit ilave edilir. Ilık bir havana alınarak oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 11. Küçük parçalar haline getirilen balmumu, katı parafin, seto stearil alkol erime dereceleri yüksekliğine göre sırası ile su banyosu üzerinde eritilir. Üzerine vazelin ilave edilir, eriyince ılık bir havana alınarak karışım oda ısısına kadar karıştırılır.

FORMÜL 12. Balık nefsi küçük parçalar haline getirilip su banyosunda eritilir ve badem yağı ile 70°C kadar ısıtılır. Su fazı da 73°C kadar ısıtılır. Sulu faz ılık havana aktarılmış olan yağlı faz üzerine yavaş yavaş ilave edilir. 30-35° gelinceye kadar karıştırılır, bu dereceye gelince esans ilavesi yapılır. Sonra oda ısısına gelinceye kadar karıştırmaya devam edilir.

FORMÜL 13. Jelatin su ile 15' şişirilir, gliserin ilave edilir. Su banyosu üzerinde 60°C'yi geçmeyen ısıda eritilir.

FORMÜL 14. Darası alınan bir kapsülde nişasta su ile iyice ezilir. Üzerine gliserin konur, kaynar su banyosunda bekletilir. Sonra küçük bir alev üzerinde pelte görünümü alıncaya kadar karıştırarak ve kütlenin ağırlığı hesaplanan miktara ininceye kadar ısıtılır.

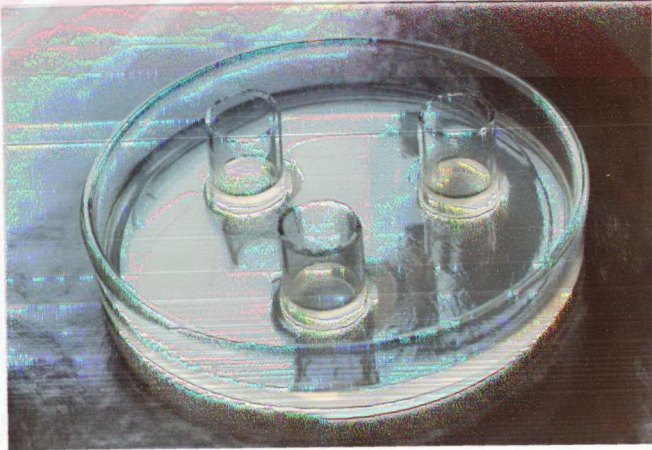
## YÖNTEM

### Difüzyon Deneylerinin Yapılması

Agar difüzyon Jellerinin Hazırlanması: Difüzyon ortamı olarak hazırlanan her bir petri kutusu için gerekli vasatı, aşağıdaki formüle göre hazırlanmıştır.

Agar ..... 0.375 g  
Distile su ..... 24.625 g

Agar su ile karıştırılır ve kaynar su banyosu üzerinde çözününceye kadar bekletilir. Hazırlanan ve pH 5.5 olan agar jeli içine rezorbsiyonu incelenecek madde için uygun bir reaktif ilave edilir. Petri kutusu içine deneyin özelliğine göre gerekli sayıda (Resim 1 ..) de görülen cam silindir yerleştirilir. Agar sıcak halde iken cam silindirlerin yerini bozmayacak şekilde dikkatle Petri kutusuna boşaltılır. Petri kutularının ağız açık halde cam silindirler bir pensle çekilip çıkartılır.



Cam silindirlerin petri kutusu içine yerleştirilmesini gösteren Resim I

Agar jeli üzerinde açılan boşluklara, tam tartılmış 1 g kontrolü yapılacak ve antiseptik madde içeren merhem numunesi konur. Aynı deneyde sadece sıvağ ile hazırlanan ve etken madde içermeyen numunelerle birlikte çalışılır. Ağız kapatılan Petri kutusu ( $\pm 1$ )  $37^{\circ}\text{C}$  sıcaklıktaki etüvde 24 saat bekletilir. Meydana gelen zonların 10 değişik çapı ölçülüp ortalaması alınır.

Tablo 2 : Antiseptik Maddelerin Agar Difüzyon Deneylerinde Kullanılan Miktarları (% g olarak)

Antiseptik Maddenin Adı	Kullanılan Miktar (% g olarak)
Benzalkonyum klorür	0.01
Çinko sülfat	1
Fenil merkürü nitrat	0.1
Hegzaklorofen	3
İhtiyol	10
Metil paraben	0.1
Resorsinol	4
Rivanol	1

Tablo 3: Antiseptik Maddelerin Agar Difüzyon Deneylerinde Oluşan Difüzyon Zonlarına Görülebilir Hale Getirmek İçin Kullanılan Reaktifler

Antiseptik maddenin adı	Reaktifler
Benzalkonyum klorür	Reaktif kullanılmadı. Reaktifli ve reaktifsiz denendi fark görülmeydi.
Rivanol	Reaktif kullanılmadı. Reaktifli ve reaktifsiz denendi fark görülmeydi.
İhtiyol	Kendi renginden faydalanıldı. (Reaktif kullanılmadı)
Resorsinol	Demir (III) klorür reaktifi <sup>*</sup>
Metil paraben	Demir (III) klorür reaktifi <sup>*</sup>
Çinko sülfat	Bakır sülfat reaktifi <sup>**</sup> + Miyar çöz <sup>***</sup>
Fenil merkürü nitrat	Demir (III) klorür reaktifi <sup>*</sup>
Hezazklorofen	Demir (III) klorür reaktifi <sup>*</sup>

\* : Demir (III) klorürün sudaki %2 (a/a) konsantrasyondaki çözeltisi

\*\* : Bakır sülfatın sudaki %2 (a/a) konsantrasyondaki çözeltisi

\*\*\* : Miyar çözeltisi cıva klorür 30 g, amonyum tiosiyanat 33 g, su 100 ml'ye tamamlanır.



## BULGULAR

Bu araştırmada; kimyasal yapıları ve cilt üzerine olan etki şiddetleri farklı ve birçok araştırmalarda üzerinde ęalıřılmış antiseptik maddeler arasında benzalkonyum klorür, ęinko sülfat, fenil merkürü nitrat, heksaklorofen, ihıtyol, metil paraben, resorsin ve rivanol seğilmiştir. Bu etken maddelerin yağlı krem, yağlı merhem, su da yağ tipi, yağda su tipi emülsiyonlar, jel ve gliserole yapılı ve değişik özelliklerdeki (14) sıvağ ile deriden kolay uygulanabilen farmasötik formülasyonları hazırlanmıştır. Numunelerin difüzyonları, canlı deri üzerinde gözlenen difüzyona paralel netice veren ve daha önce çeşitli etken maddelerle denenmiş (34-39) ve in vitro bir metod olan agar-difüzyon yöntemi ile her deneyde sadece sıvağ ile yapılan boş deneye karşı incelenmiştir.

Elde edilen ve 10 ayrı deneyin ortalaması olarak (Tablo 4)'de gösterilen bulgulara göre; benzalkonyum klorür, ęinko sülfat, fenil merkürü nitrat, heksaklorofen, metil paraben ve resorsin ile hazırlanan preparatlarda sadece yüzeysel antiseptik etki gözlenmiştir.

Benzalkonyum klorür, pratikte kullanılmayan %10 ve daha yüksek konsantrasyonlu numunelerinde sıvağlar içinde derin etki göstermiştir. Tedavide ve uygulamada kullanılan konsantrasyonlarda ise ancak yüzeysel etki belirlenmiştir.

Hekimlikte, cilt tedavisinde yaygın bir uygulama alanı olan ve halk arasında tedavi etkisi uzun yıllardan beri bilinen ihıtyol ve (14) değişik sıvağ ile hazırlanan

Tablo 4: Antiseptik Maddelerin Çeşitli Merhem Sıvagliarı İçinde  
Hazırlanan Formüllerinin Difüzyon Bulguları

SIVAĞLAR	KONTROL EDİLEN ANTİSEPTİK MADDELER VE BULGULAR							
	Benzalkon- yum klorür	Çinko sülfat	Fenil Mer- kürü Nit- rat	Hekzaklo- rofen	İhtiyol	Metil Paraben	Resorsin	Rivandl
FORMÜL 1	--	--	--	--	+	--	--	--
FORMÜL 2	--	--	--	--	Difüzyon çapı 2.2cm	--	--	--
FORMÜL 3	--	--	--	--	--	--	--	--
FORMÜL 4	--	--	--	--	--	--	--	--
FORMÜL 5	--	--	--	--	--	--	--	--
FORMÜL 6	--	--	--	--	--	--	--	--
FORMÜL 7	--	--	--	--	++	--	--	--

Tablo : 4'ün devamı

SIVAĞLAR	Benzalkon- yum klorür	Çinko sülfat	Fenil Mer- kürü Nitrat	Hekzaklo- rofen	İhtiyol	Metil Paraben	Resorsin	Rivanol
FORMÜL 8	-	-	-	-	-	-	-	-
FORMÜL 9	-	-	-	-	-	-	-	-
FORMÜL 10	-	-	-	-	-	-	-	-
FORMÜL 11	-	-	-	-	-	-	-	-
FORMÜL 12	-	-	-	-	Difüzyon çapı 2.4 cm	-	-	-
FORMÜL 13	-	++	-	-	Difüzyon çapı 2.4 cm	-	-	Difüzyon çapı 2.2 cm
FORMÜL 14	+	++	-	-	Difüzyon çapı 2.3 cm	-	-	Difüzyon çapı 2.2 cm

- (-) Difüzyon zonu oluşmadı
- (+) Çok hafif bir difüzyon
- (++) Hafif bir difüzyon

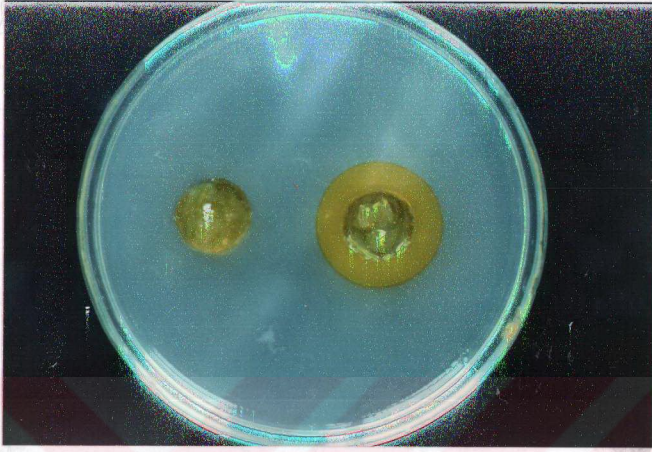
Preparatlarından su içinde yağ, yağ içinde su emülsiyonları, kitre jeli ve nişasta gliseriti şeklindeki formüllerinde derin etkili bir difüzyon göstermiştir. İhtiyol Agar - Difüzyon testi ile kontrol edildiğinde kuvvetli bir difüzyon zonu elde edilmektedir. Maddenin su ile hazırlanan %10'lu solüsyonu ile de bir difüzyon elde edilmiştir (Tablo 5). Yağlı krem ve merhem, su içinde yağ sıvılaşmalarında da derin etkili bir difüzyon özelliği başlamaktadır.

Tablo 5: İhtiyol ile Hazırlanan Farklı Numunelere Ait Bulgular

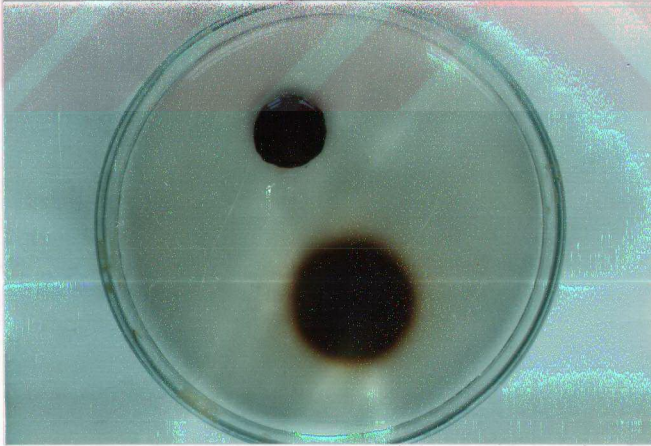
Numuneler	Agar-Difüzyon Testi Bulguları
İhtiyol	3 cm çapında difüzyon zonu
İhtiyolün sudaki %10'luk solüsyonu	2 cm çapında difüzyon zonu

Yüzey etken madde olarak sodyum lauril sülfat içeren sıvılaşlarda ise ihtiyolün difüzyon özelliği görülmemiştir.

Antiseptik olarak tedavide çok kullanılan ve distile su ile hazırlanan %1-0,1 konsantrasyonlardaki rivanol solüsyonları, agar-difüzyon deneyinde kitre jeli, gliserit sıvılaşları ile hazırlanan formüller ile eşdeğerli ve derin etkili sonuçlar vermiş; difüzyon zonları göstermiştir.



Resim II - Kitre jeli içinde %1 Rivanol içeren formülün ilk konulduğu andaki ve 24 saat sonraki zonu gösteren resim.



Resim III- Gliserol D'amidon içinde %10 ihtiyol içeren formülün, ilk konulduğu andaki ve 24 saat sonraki zonu gösteren resim.

%10 su içeren polietilen glikol 4000 sıvağına %1 rivanol ilavesi ile hazırlanan numunelerle, %1 rivanol solüsyonu ile eşdeğerli bir difüzyon zonu elde edilmiştir.

Bulgulara göre, değişik özellikteki sıvağlar ile hazırlanan ve yüksek difüzyon gösteren rivanol preparatları ile bunlara yüzey etken maddeler ilavesi ile hazırlanan formüller mukayeseli olarak incelenmiş; difüzyon zonlarında bir değişme olmamıştır.

Preparatlara yüzey etken maddeler yerine, literatürde safra asitleri ile gerçekleştirilmiş olan (40-42) çalışmalara paralel olarak %10'a kadar olan konsantrasyonlarda sodyum kolat ilave edilmiştir. Çalışmalar rivanol solüsyonları ile paralel olarak yürütülmüştür. Rivanol solüsyonuna %10 konsantrasyona kadar sodyum kolat ilave edildiğinde rivanol ile bir çökelti oluşmuştur. Çökelti ve süzüntü fazının difüzyon üzerine etkisi ayrı ayrı incelenmiş ve her iki fazda da difüzyon görülmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Rivanol İle Hazırlanan Numunelere Ait Bulgular

Numuneler	Ağar-Difüzyon Testine Ait Bulgular
%0.1 Rivanol solüsyonu	3 cm çapında difüzyon zonu
%1 Rivanol ve %1 sodyum kolat solüsyonlarının karışımı ile oluşan çökelti	Difüzyon olmadı
%1 Rivanol ve %1 sodyum kolat çözeltilerinin oluşturduğu çökeltinin süzülmesinden sonra kalan süzüntü	Difüzyon olmadı
%10 su içeren polietilen glikol 4000 sıvağı içinde %1 rivanol ile hazırlanan numune	2 cm çapında difüzyon zonu
%10 su içeren polietilen glikol 4000 sıvağı içinde %1 rivanol ve %1 sodyum kolat ilavesi ile hazırlanan numune	Difüzyon olmadı

Araştırmalar sonucuna göre rivanol için en yüksek difüzyon gösteren ve değişik sıvağlarla hazırlanan formüllere sodyum kolat ilavesinden sonra difüzyon elde edilememiştir (Kanımızca, gözlediğimiz rivanol-kolat çökeleği, özellikle antiseptik etkisi ynnden incelemeğe değer bir maddedir).

%1 rivanol içeren formül 1,2,6,7,8,9,10'a %1 konsantrasyonda sodyum kolat ilavesi difüzyon sonuçlarına bir değişiklik getirmemiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Deri üzerine uygulanan merhem ve benzeri preparatlarda, etken maddenin difüzyonu üzerine deri ve etken maddelerin özellikleri kadar kullanılan sıvayın da önemli etkileri olduğu bilinmektedir.

Literatürde bu konuda çeşitli örnekler vardır. Wand ve arkadaşları tarafından sülfatiazolun difüzyonu için agar difüzyon testi ile yapılan araştırmalarda yağlı sıvaylar içinde difüzyonun çok yavaş olduğu bildirilmiştir (43). Bandelin ve arkadaşları da yağlı sıvaylarda difüzyon için aksi görüşleri savunmuşlardır (44). Coran ve arkadaşları tarafından da emülsiyon tipi sıvaylar polietilen glikol sıvaylarının deriden rezorbsiyon yönünden çok iyi neticeler verdiği belirtilmiştir (45). Sülfanilamid, sülfathiazol ve sülfadiazin ile yaptıkları in vitro difüzyon testlerinde birbirine yakın sonuçlar almıştır (46). Geçgil ampisilin ve ampisilin trihidratın değişik merhem sıvaylarından difüzyonlarını in vitro olarak incelemiş ve yüzey etken maddelerin difüzyon hızına etkileri mukayeseli olarak araştırmıştır. Bulgular, Tween ve Spanların difüzyonu arttırdığını ortaya koymuştur.

Bu araştırmada incelenmek üzere tedavide, kozmetik formüllerde ve koruyucu hekimlikte, çok geniş bir kullanım alanı olan farklı kimyasal yapı ve özellikte, daha önce de üzerinde çeşitli konularda çalışılmış olan (32,33) antiseptik maddeler seçilmiştir. Bu maddelerin farklı özellikteki merhem sıvayları ile hazırlanan formüllerinin deriden difüzyonları mukayeseli olarak araştırılmıştır.



Çalışmalarda deriden absorpsiyonu incelemek için bir çok araştırmacı tarafından çok kullanılmış (34-39), deri yapısına çok yakın olarak belirtilen ve dializ metodu ile mukayeseli bulgularda benzer sonuçlar alınmış olan ve genel bir model olarak bildirilen ağır difüzyon testi ile çalışılmıştır (47).

Çalışmada, kullanılan her bir antiseptik madde için farklı özellikteki (14) merhem, krem, jel ve gliserit yapılı formül denenmiştir.

Araştırmanın bulgularına göre; incelenen deri üzerinden yüzeysel antiseptik etkileri bilinen sekiz madde arasında, sadece ihtiyol ve rivanol deriden difüzyon göstermiştir.

Parçalanmış, yaralı veya kontamine olmuş deri tedavisinde derin etkili bir antiseptik olarak rivanol solüsyonu, rivanol ile hazırlanan kitre jeli (Formül 13), gliserit (Formül 14), %10 su içeren polietilen glikol (4000) sıvağı ile hazırlanan formüllerin kullanılması önerilebilecektir.

Literatürde, etken maddeler ve safra asitleri ile birlikte yapılan çalışmalar (40-42) ve meydana getirdiği difüzyon hızı değişiklikleri (42) ve üre yardımı ile perkütan absorpsiyonda meydana gelen farklılıklar (3) ve yüzey aktif maddelerin etkisine (46) ait bulgular vardır. Literatürde lokal antiseptik etkisi ile bilinen ihtiyol, su içinde yağ şeklindeki merhem sıvağları (Formül 2,12): Kitrejeli ve gliserit şeklindeki sıvağlar içinde en yüksek difüzyonu göstermiştir. İhtiyolün %10'luk solüsyonunda difüzyon azalmıştır: Fakat ihtiyolün suya geçen komponentlerinin difüzyon değerinde ihtiyol ile paralel sonuçlar elde

edilmiştir. Difüzyon gösteren ihtiyol formüllerine Tween 20 ilavesi difüzyona etkili olmamıştır.

Bu nedenle iyi bir difüzyon gösteren rivanol preparatları sodyum Kolat ilavesi ile hazırlanmış, elde edilen difüzyon değerleri birbiri ile mukayese edilmiştir. Bulgulara göre, sodyum kolat difüzyonu engellemektedir.

#### Yardımcı ve Yüzey Etken Maddelerin Difüzyon Üzerine Etkileri

1- İhtiyol'ün difüzyonu üzerine yüzey etken maddelerin etkisini incelemek üzere formüle, ihtiyol ağırlığının %10'u kadar Tween 20 ilavesinden sonra agar difüzyon deneyleri yürütülmüştür.

2- İyi bir difüzyon etkisi gösteren %1 ve %0.1 konsantrasyonlu rivanol solüsyonu üzerine, hazırlanan %10'luk sodyum kolat solüsyonu damla damla ilave edildi. Bir çökelti meydana geldi. Çökelti bir cam filtreden vakum yardımı ile süzülüp iki ayrı faz elde edildi:

- a) Çökelti ve
- b) Süzüntü fazları.

Bu fazların difüzyonunu incelemek üzere muhtelif konsantrasyonlarda hazırlanan örnekler agar vasatına uygulandı. agar vasatına uygulandı.

%10 su içeren polietilen glikol 4000 sıvağı içinde %1 rivanol ve birlikte %1 sodyum kolat ilavesi ile hazırlanan numunelerin difüzyonu da mukayeseli olarak kontrol edildi.

## ÖZET

Çalışmada; antiseptik maddeler arasından seçilen ve kimyasal yapıları farklı benzalkonyum klorür, çänko sülfat, fenil merkürü nitrat, hekzaklorofen, ihdiyol, metil paraben, rezorsin ve rivanol'un cilt üzerindeki yüzey- sel etkileri yanında difüzyon özellikleri araştırılmıştır.

Etken maddeler, yağlı krem, yağlı merhem sıvağları, suda yağ ve yağda su tipi emülsiyon sıvağları, jel ve gliserit şeklindeki ve Tablo 4'da gösterilen 14 değişik formüllerde hazırlanmıştır. Numunelerin difüzyonları, in vivo testlerle paralel netice veren Agar-Difüzyon testi ile in vitro olarak araştırılmıştır.

İhtiyol ve rivanol ile bazı sıvağlar içinde difüzyon etkisi sağlanmıştır.

İhtiyol doğrudan doğruya kullanıldığında ve su ile hazırlanan solüsyonları; yağlı krem ve merhem, su içinde yağ, kitre jeli, gliserit yapısındaki sıvağlar ile hazırlanan formülleri halinde difüzyon özelliği göstermiştir. Formüllere yüzey etken maddelerin ilavesi ile difüzyonu arttıran bir sonuç gözlenmemiştir.

Rivanol, sudaki solüsyonları halinde; %10 su içeren polietilen glikol 4000 sıvağı, kitre jeli ve gliserit sıvağları ile hazırlanan formüllerinde difüzyon göstermiştir. Numunelere yüzey etken maddeler ilavesi difüzyon özelliğinde bir değişme göstermemiştir.

## SUMMARY

In this study, some antiseptic substances with different chemical structures like; benzalkonium chloride, zinc sulphate, phenylmercuricnitrate, hexachlorophene, ichthammol, methylparaben, resorcin and rivanol have been selected and their local effects on the skin with their diffusion properties have been investigated.

The active substances have been formulated in bases of oily cream and oily ointment; emulsion bases of oil in water (oil/water) and water in oil (water/oil), gels and glycerites types of fourteen formulas that are shown in Table . Diffusion of the test data have been investigated with in vitro agar-diffusion method which shows good correlation with in vivo results.

Ichthammol and Rivanol showed good diffusion in some of the bases.

Ichthammol when used directly and aqueous solutions, oily cream and ointment bases of water in oil, tragacantha gels, bases of glycerites showed good diffusion properties. When surface active agents are added to the formulas no better results have been observed.

Rivanol; in aqueous solutions and in bases of PEG 4000 containing 10/% water; tragacantha gels and glycerites showed good diffusion properties. The addition of surface active agents did not give better results.

## LİTERATÜR

1. İnan, A., Eski Mısır Tarih ve medeniyeti, Türk tarih kurumu basım evi, Ankara-1966.
2. Sprow, S.B. Beal., H.M. American Pharmacy, 6 th ed. J.B. Lippincott company philadelphia-1966.
3. Naito, S-I., Tsai, Y-H., Int.J.Pharm. 8, 263-1981.
4. The United States pharmacopeia XX, National Formülary XX, Mack printing Comp. Easton, Pa-1980.
5. Geçgil, Ş., Geçgil, T., Galenik Farmasiye başlangıç, Yörük matbaası, İst-1980.
6. İzgü, E., Genel Endüstriyel Farmasötik Teknoloji. I. Ankara. Ün. Ecz. Fak. yayınları, Ankara-1983.
7. Uimann, E. Deutsch, Apoth. Zeitung, 94, 535-1964.
8. Münzel, K., Sci Pharm, 23, 20-1955.
9. Münzel, K., Buchi, J., Erich, O. Schultz, O. Galenisches Practicum, Vissenehatliche Verlagsgesellschaft M.B.H. Stuttgart-1959.
10. Voight, R., Chemie, V., Lehrbuchde Pharmazeutis chen Technologie. Weinhein, New York-1982.
11. Ansel, H.C., Introduction to pharmaceutical Dosage form, Lea, Febiger, Philadelphia-1969.
12. James, W., Ayres and Poul, A. J. Pharm Sci. 63, 1403-1974.
13. Umay, O., Doktora Tezi, İst. Üniv. Ecz. Fak. İst-1971.
14. İzgü, E., Le, C., J. Am. Pharm 15, 396-1954.
15. Extra Pharmacopeia 25th ed, The pharmaceutical Press, London-1967.
16. Ağabeyoğlu, İ., Ulusoy, İ., Fobad J. Pharm. Sci. 10, 94-1985.

17. Bayraktar, Alpmen, Günseli., kozmetik preparatlar  
N. Uycan matbaası, İst-1965.
18. Çetin, E.T., Pratik Mikrobiyoloji İsmail Akgün matbaası  
İst-1965.
19. Çetin, E.T., Dezenfeksiyon-Antisepsi-Sterilizasyon. İst.  
Tıp. Fak. yayınları Fatih Gençlik matbaası, İst-1982.
20. Remington's pharmaceutical Sciences 15 th ed. Easton  
Mack Publishing Easton Pennsylvania-1975.
21. Professional Guide to Drugs Spring, Hause, Penn Intermed  
Communcitions, Inc. 2 ed. Pennsylvania-1983.
22. Jack, E., Sebben, M.D., J.Dermatol surg'oncol 455, 57-1982.
23. Alan, F., John K., Jewtt, F., Surgery Gynecology  
obstetrics. 152. 677-1981.
24. Oelschlager, H., Rothley, D., Müller, M., Arzin. Forsch  
32, 68-1982.
25. Kayaalp, O., Tıbbi Farmakoloji I, Ankara Numune matbaası,  
Ankara-1982.
26. Bourlioux, P., Barc, M.C., German, A., Ann Microbiol 134,  
124-1983. Ref: C.A.98, 2096035 (1983).
27. Cremieux, A., Guiraud, Daurial, H., Bendzel, Jaul, D.,  
J. Pharm. Belg, 38, 22-1983 Refi C.A. 98, 1760765, (1983).
28. Strickland, D.M., Leonard, R.G.J., Stavchansky, S.,  
Benoit, T., Vilson, R.T., Am. J. Obs. Gynecol 147, 769-  
1983, Ref: C.A. 100, 64794c (1984).
30. Gheorghe, İ.L., Chiorean, V., Radin, H., İns, Med. Pharm:  
77, 569-1981, Ref: C.A. 100, 125865 (1984).
31. Milotto, H., Kligman, A.M. J. Arch. Dermatol 11, 903-  
1982, Ref: C.A. 98, 40305m, 1983.
32. Alan, F., Kaul, M.S., and Figgis, J., Jewett, M.D., Sur-  
gery Gynecology obstetrics 152, 677-1981.
33. Jack, E., Sebben, M.D., J. Derm Surg. Oncol. 40, 890-1982.
34. İzgü, E., Gecgil, Ş., Alperen, Z., Yalvaç, H., Ankara  
Univ. Ecz. Fak. mecmuası 4, 92-1974.

35. Geçgil, Ş., J.Pharm Belg. 32., 241-1972.
36. Geçgil, Ş.,Aran, B., Bul Technique Gattefosse report 23-1980.
37. Çetin, E.T., Geçgil, Ş., Bozok, C., Türk. mikrobiyoloji cemiyeti Dergisi, 1, 199-1971.
38. Çetin, E.T., Geçgil, Ş., Öcal, S.,Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 1, 171-1971.
39. Çetin, E.T., Geçgil, Ş., Bozok, C., Öcal, S.,Türk Mikrobiyoloji Dergisi 2, 135-1972.
40. Miyozaki, S., Yamahira, T., morimoto, Y., Nada, T., İnt. J. Pharm. 8, 303-1981.
41. Naito, S-1., Tsai, Y-H., İnt. J. Pharm. 8, 263-1981.
42. Miyazaki, S., Yamahira, T., Marimoto, Y. and Nada, T., İnt. J. Pharm. Sci. 350, 02-1980.
43. Wand, R.A., Ramsay, A., Can. med. Assoc. J., 48, 121-1943.
44. Bandelin, E.C., Kemp, C.R., J. Amer. Pharm. Assoc Sci ed. 35, 65-1946.
45. Coran, A., Huyik, C.I., İnt. J. Pharm. 50, 8141-1956.
46. Geçgil, Ş., J. Pharm. Belg. 32, 214-1977.
47. İdson, B., J. Pharm. Sci., 64, 6-1975.