

**T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEBEK PİŞİK ÖNLEYİCİ KREM FORMÜLASYONU ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR**

**KOZMETOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ**

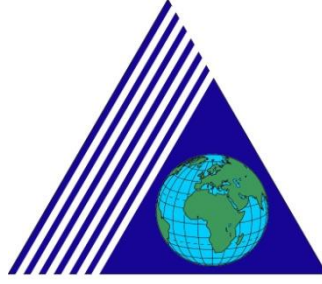
ECZ. AHMET ARİF KURT

DANIŞMANLAR

YRD. DOÇ. DR. GÜLENGÜL DUMAN

YRD. DOÇ. DR. MOHAMMAD ABDUR ROUF

İSTANBUL – 2014



T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

BEBEK PİŞİK ÖNLEYİCİ KREM FORMÜLASYONU ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR

KOZMETOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

ECZ. AHMET ARİF KURT

DANIŞMANLAR

YRD. DOÇ. DR. GÜLENGÜL DUMAN

YRD. DOÇ. DR. MOHAMMAD ABDUR ROUF

İSTANBUL – 2014



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LISANS TEZ SAVUNMASI

TUTANAK

Enstitümüz Eczacılık Fakültesi Kozmetoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ahmet Arif Kurt'un 10/02/2014 tarihinde saat 10 :30 da yapılan TEZ SAVUNMA sınavı ..65 dakika sürmüştür ve adı geçen adayın lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği hükümlerine göre BAŞARILI/DÜZELTİLMESİ GEREKLİ/BAŞARISIZ olduğuna ve kendisine (Doktora) derecesinin verilmesine oy çokluğu / oy birliği ile karar verilmiştir. (Yüksek Lisans)

TEZ KONUSU

““ Bebek Pişik Önleyici Krem Formülasyonu Üzerine Çalışmalar“-----

Yrd. Doç. Dr. Güleğül DUMAN

Yard. Doç. Dr. M. Abdur ROUF

Prof. Dr. Bayram YILMAZ

Yrd. Doç. Dr. F. Burcu SAKAR

İTHAF



Aileme ve sevgili eşime..

TEŞEKKÜR

Tez konumu belirleyen ve tez tez çalışmalarım süresince bana her konuda destek olan, yardımlarını ve bilgilerine esirgmeden benimle paylaşan, zevk alarak çalıştığım Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Yrd.Doç. Dr. Gülelgül Duman'a Farmasötik Teknoloji Öğretim Üyesi ve Yrd. Doç. Dr. M. Abdur Rouf'a gösterdiği sabır ve emek için çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında kıymetli zamanını ve bilgilerini benimle paylaşan, beni her konuda aydınlatan ve eğiten, onunla çalışabilme imkanı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü kıymetli hocam Prof. Dr. Bayram Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Akademisyen olmam konusunda eğitimime katkıda bulunan ve hiçbir imkanı esirgemeyen Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr Yasemin Uzuner'e teşekkürlerimi sunarım.

Formülasyon çalışmalarımında kullandığım maddeleri bana temin eden, emülsiyonlar ve kremlerle ilgili birçok bilgiyi benimle paylaşan değerli çalışma arkadaşım Uzm.Ecz. İsmail Aslan'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında bana her şekilde yardımcı olup destek veren çalışma arkadaşlarıma ve teknisyenlerimize teşekkür ederim.

Destekleri için kardeşim İşletme Müh. Mahmut Mahir KURT'a teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, bana destek olan ve sabırla bekleyen sevgili eşim Uzm. Dr. Gülnihal Hale KURT'a ve her türlü başarımın arkasındaki iki insana, annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER	İx
KISALTMALAR	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
1 GİRİŞ.....	1
1.1 CİLT.....	1
1.1.1 CİLDİN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	1
1.1.1.1 EPİDERMİS	1
1.1.1.2 DERMİS	3
1.1.1.3 HİPODERMİS.....	4
1.1.2 SEBUM VE EPİDERMAL LİPİDLER	4
1.1.3 DERİ EKLERİ.....	5
1.1.4 CİLDİN GÖREVLERİ.....	5
1.1.5 DERİ YÜZEYİNDEN EMİLİM	6
1.1.6 CİLT TİPLERİ	7
1.1.6.1 KURU CİLT (XERODERMA)	7
1.1.6.2 YAĞLI CİLT.....	9
1.1.6.3 NORMAL VE KARMA CİLT.....	9
1.1.6.4 HASSAS CİLT.....	9
1.1.7 BEBEK CİLT BARIYER YAPISI.....	10
1.1.8 BEBEK CİLT PROBLEMLERİ	12
1.2 PİŞİK	18
1.2.1 PİŞİKTE ROL ALAN FAKTÖRLER	22

1.2.2 PİŞİĞİN KLİNİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
1.2.3 PİŞİK TİPLERİ VE KOMPLİKASYONLARI	25
1.2.4 PİŞİK ÖNLEYİCİ YAKLAŞIMLAR	26
1.3 EMÜLSİYONLAR.....	29
1.4 EMÜLSİYONLARIN ÖZELLİKLERİ.....	29
1.5 EMÜLSİYON TİPLERİ.....	31
1.5.1 Y/S TİPİ EMÜLSİYONLAR.....	31
1.5.2 S/Y TİPİ EMÜLSİYONLAR.....	32
1.5.3 ÇOKLU EMÜLSİYONLAR.....	32
1.6 ÇİNKO OKSİT.....	34
1.7 ÇİNKO OKSİTİN KOZMETİK ÜRÜNLERDE KULLANIMI.....	35
1.8 PİYASADA BULANAN BEBEK PİŞİK KREMLERİ.....	37
2 DENEYSEL	41
2.1 MATERYAL VE METOD	41
2.1.1 MATERYAL.....	41
2.1.1.1 KİMYASAL MALZEMELER.....	41
2.1.1.2 EKİPMAN.....	43
2.1.2 METOD.....	44
2.1.2.1 KREM FORMÜLASYONUNUN HAZIRLANMASI.....	44
2.1.2.1.1 KREM FORMÜLASYONUNUN İÇERİKLERİ VE MİKTARLARI.....	45
2.1.2.2 FORMÜLASYONDA YAPILAN KONTROLLER.....	53
2.1.2.2.1 FİZİKOKİMYASAL ÇALIŞMALAR.....	53
2.1.2.2.2 MİKROBİYOLOJİK KONTROLLER.....	54
2.1.2.3 GÜVENLİK DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI	56
2.1.2.4.OPTİMUM FORMÜLASYONA AİT ANKET ÇALIŞMASI	58
3 SONUÇLAR.....	61
3.1 FİZİKOKİMYASAL ÇALIŞMA SONUÇLARI.....	61
3.2 MİKROBİYOLOJİK ANALİZ SONUÇLARI	73

3.3 OPTİMUM FORMÜLASYON SEÇİMİ	74
3.4 OPTİMUM FORMÜLASYONA AİT GÜVENLİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI	75
3.5 OPTİMUM FORMÜLASYONA AİT ANKET ÇALIŞMA SONUÇLARI.....	82
4 TARTIŞMA.....	87
5 ÖZET	90
YARARLANILAN KAYNAKLAR	91



TABLolar

Tablo 1. Emülsiyonun çapı ve görünümü.....	30
Tablo 2. Klasik emülsiyon ile çoklu emülsiyonların karşılaştırılması.....	33
Tablo 3. ZnO fizikokimyasal karakteristikleri.....	35
Tablo 4. BPKF 1 formülasyonu ve içerik bilgisi.....	45
Tablo 5. BPKF 2 formülasyonu ve içerik bilgisi.....	46
Tablo 6. BPKF 3 formülasyonu ve içerik bilgisi.....	47
Tablo 7. BPKF 4 formülasyonu ve içerik bilgisi.....	48
Tablo 8. BPKF 5 formülasyonu ve içerik bilgisi.....	49
Tablo 9. BPKF 6 formülasyonu ve içerik bilgisi.....	50
Tablo 10. BPKF 7 formülasyonu ve içerik bilgisi.....	51
Tablo 11. BPKF 8 formülasyonu ve içerik bilgisi.....	52
Tablo 12. Formülasyonlara ait pH sonuçları.....	61
Tablo 13. BPKF 1- (K13/112) e ait viskozite sonuçları.....	62
Tablo 14. BPKF 2- (K13/108) e ait viskozite sonuçları.....	63
Tablo 15. BPKF 3- (K13/100) e ait viskozite sonuçları.....	64
Tablo 16. BPKF 4 - (K13/85) e ait viskozite sonuçları.....	65
Tablo 17. BPKF 6- (K13/97) e ait viskozite sonuçları.....	66
Tablo 18. BPKF 7- (K13/75) e ait viskozite sonuçları.....	67
Tablo 19. BPKF 8- (K13/92) e ait viskozite sonuçları.....	68
Tablo 20. Partikül boyutu, PDI ve zeta potansiyeli sonuç tablosu (n=3).....	69
Tablo 21. Tüm formülasyonlara ait HLB hesaplama değerleri tablosu.....	71
Tablo 22. BPKF-8 için 25 °C, % 60 nem şartlarındaki 90 günlük stabilite test sonuçları.....	72
Tablo 23. BPKF-8 için 40 °C, % 75 nem şartlarındaki 90 günlük stabilite test sonuçları.....	72
Tablo 24. Mikrobiyolojik analiz sonuçları (96 saat- cfu/g.).....	73

ŞEKİLLER

Şekil 1. Epiderminin yapısı	2
Şekil 2. Bebek yüz bölgesi kuru cilt görünümü	8
Şekil 3. Hassas cildin görünümü	10
Şekil 4. Vernix in yenidoğan bebek ayağındaki görünümü	11
Şekil 5. Epidermolitik hiperkeratozun görünümü	12
Şekil 6. Bebek aknesi görünümü	13
Şekil 7. Yenidoğan seboreik dermatiti	14
Şekil 8. Bebek egzaması.....	14
Şekil 9. Tahriş edici bebek bezi dermatiti	15
Şekil 10. Bebek isilik görünümü.....	16
Şekil 11. Yenidoğan lekeleri (Nevus simplex).....	17
Şekil 12. Moğol lekeleri görünümü.....	17
Şekil 13. Benler (Konjenital Pigment Nevüs).....	18
Şekil 14. Yaşlara bağlı olarak pişik görülme oranı	19
Şekil 15. Pişiğin Görünümü (Skin Sight 2008).....	21
Şekil 16. Farklı konsantrasyonda çinko oksit uygulaması sonucu eritem düzeyindeki azalma.....	22
Şekil 17. Pişik oluşum şeması.....	26
Şekil 18. BPKF 1- (K13/112) e ait viskozite sonuç grafiği	62
Şekil 19. BPKF 2- (K13/108) e ait viskozite sonuç grafiği	63
Şekil 20. BPKF 3- (K13/100) e ait viskozite sonuç grafiği	64
Şekil 21. BPKF 4- (K13/075) e ait viskozite sonuç grafiği	65
Şekil 22. BPKF 6- (K13/97) e ait viskozite sonuç grafiği	66
Şekil 23. BPKF 7- (K13/075) e ait viskozite sonuç grafiği	67
Şekil 24. BPKF 8- (K13/92) e ait viskozite sonuç grafiği	68
Şekil 25. BPKF 8- (K13/092) formülasyonuna ait zeta potansiyeli sonucu	70

Şekil 26. BPKF 8- (K13/092) formülasyonuna ait boyut dağılımı sonucu.....70

Şekil 27. Tüm formülasyonlara ait HLB değerleri karşılaştırma grafiği71



KISALTMALAR

SC:	Stratum Korneum(Stratum Corneum)
SHDS:	Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu
HLB:	Hidrofilik- Lipofilik Denge (Hidrofilik Lipofilik Balance)
Y/S:	Yağ/su
S/Y:	Su/yağ
ZnO:	Çinko oksit(Zinc oxyde)
INCI:	Uluslararası Kimyasal İsimlendirme (International Nomenclature Chemical Ingredient)
BHT:	Butil hidroksi toluen
BPKF:	Bebek pişik kremi formülasyonu
SED:	Sistemik Maruziyet Dozu (Systemic Exposure Dose)
MoS:	Güvenlik sınırı (Margin of Safety)
DA:	Deriden Emilim (Dermal Absorbsiyon)
NoAEL:	Gözlemlenen Etki Düzeyi (No Observed Adverse Effect Level)
SSA:	Ürünün temas ettiği yüzey alanı (Start of Selected Area)
F:	Uygulama sıklığı (Frequency)
PDI:	Polidisperse İndeksi (Poly dispersity index)
S.R:	Yüzey Gerilim Oranı (Shear rate)
S.S:	Yüzey Gerilim Stresi (Shear stres)
f_A:	Karışımdaki A emülgatörünün ağırlık kesri

ÖZET

Bebeklerde yaygın olarak görülen pişik, temel olarak sürtünme, ıslaklık, bakteriler, antibiyotikler, uygun olmayan bez kullanımı, parfüm veya diğer kimyasalları içeren değişik türdeki ıslak havlular, anne sütünden geçen bazı gıdalar pişik etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum uyku bozukluğu ve huzursuzluğa neden olarak çocuklarda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Bu çalışmada; birbirinden farklı 8 formülasyon içerisinde çinko oksit kullanılarak, fiziksel, kimyasal özellikleri üzerinde araştırmalar yapılmış, pişik kremleri hazırlanıp optimum formülasyona ulaşma hedeflenmiştir. Tüm formülasyonlar s/y tipi emülsiyonlardan oluşturulmuştur. Yapılan çalışmalarda s/y tipi emülsiyonların yağ fazını ve çinko oksiti taşıma kapasitelerinin diğer sistemlere göre oldukça başarılı sonuçlar verdiği saptanmıştır.

Bu amaçla pH, viskozite, HLB (hidrofilik lipofilik denge), mikrobiyolojik kalite, partikül boyutu açısından karşılaştırma yapılarak ve en uygun formülasyon ortaya çıkarılmıştır. Formülasyonlar arasındaki tüm parametreler kıyaslandığında içeriğinde zeytin yağı, lanolin, shea butter, bees wax, çinko oksit gibi doğal maddeler bulunan optimum formülasyon olan BPKF 8- (K13/092) en ideal formül olarak seçilmiş ve optimizasyon çalışmalarında partikül boyutu $533.2 \text{ nm} \pm 6.93$, polidispersite indeksi 0.370 ± 0.03 , zeta potansiyeli $-30.9 \text{ mV} \pm 0.72$ olarak tayin edilmiştir.

Kozmetik kılavuzunda belirtilen teorik güvenlik değerlendirme çalışmaları yapılmış ve sonucunda BPKF 8 de yer alan her bir hammadde üzerinden ve belirli konsantrasyon aralıklarında yapılan hesaplamalara göre MoS (Güvenlik sınırı) değeri 240 değerinin üzerinde bulunmuştur. Bu durumda mevzuat ve regülasyonlara bakıldığında bebekler için güvenli olduğu düşünülmektedir.

Son olarak ürünün kullanımına ait pediatri hekimlerince takip edilen anket çalışmaları için optimum formülasyon üzerine 13 soruluk bir çalışma yapılmıştır. Tüm çalışmalar sonucunda BPKF-8 formülasyonunun pH, viskozite, HLB, partikül boyutu, zeta potansiyeli, polidispersite indeksi, mikrobiyolojik analizler, $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 3 aylık stabilite çalışmaları, kozmetik ürünlere ait güvenlik değerlendirmeler ve tüketici memnuniyet anketi çalışmaları sonucunda en uygun formülasyon olduğu sonucu doğrulanmıştır. Gelecekte eczane eczacılığı açısından tüketicilere pişik önleyici krem hazırlanmasında koruyucu, parfüm, boyar madde içermeyen doğal yağlardan ve çinko oksitten oluşan, daha güvenli bir kozmetik ürün hazırlanmasında ümit vermektedir.

Kurt, A.A. Bebek Pişik Önleyici Krem Formülasyonu Üzerine Çalışmalar. Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kozmetoloji Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2014.

Anahtar kelimeler: Pişik Kremi, Çinko Oksit, HLB (Hidrofilik Lipofilik Denge), MoS (Güvenlik Sınırı).



ABSTRACT

Rash is widely seen in one per three child on all over the world. There are basically reason of diaper rash such as friction, humidity, microbial contamination, fragrances and so on. It may cause agitation and sleep disorders in children.

Our skin is protective barrier to outside conditions in adults. Compare with adult skin, baby skin has thinner, low pigmentation, low heat tolerance and low heat reulation. Rash problem which is naturally occuring in the baby because of urine.

Rash is a skin disorder which seems on inguinal and gluteal regions in newborn babies. There are limited publications about rash prevention in Turkey and all over the world.

Emulsions are using in cosmetic and pharmaceutical applications. Emulsions are heterogen systems which seem to be homogenous and they have microscobic drops or nanosize systems. They are using in odor and taste masking in the formulations.

Zinc oxide are generally using in cosmetic applications for antiacne products, whitening creams and baby diaper rash creams. Recently studies show that many baby cosmetic products contain zinc oxide to prevent rash problem.

In this research, many different type of cosmetic carrier systems with zinc oxide were designed and analyzed about physical, chemical properties and the best formulation was optimized after pH, viscosity, rheological behaviour, microbiological quality, particle size distrubition results. Furthermore, cosmetic product safety assesment of optimum formulation was evaluated according to international cosmetic leegislation to determine margin of safety level for baby products.

Kurt, A.A. Baby diaper rash cream formulation studies. Yeditepe University, Faculty of Pharmacy, Institute of Health Sciences, Cosmetology Master of Science Thesis, İstanbul, 2014.

Key Words: Rash Cream, Zinc Oxide, HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance), MoS (Safety Limit), Emulsion, Lanolin, Bee wax, Baby Skin, Skin Types, Baby Rash.

1. GİRİŞ

1.1. CİLT

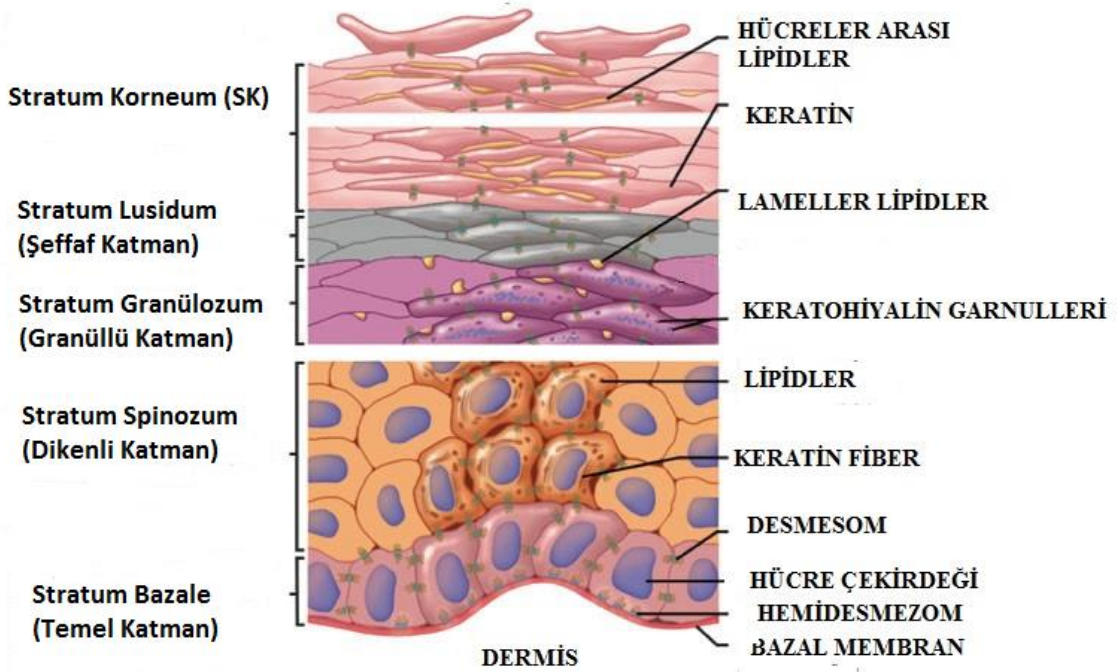
1.1.1. CİLDİN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Deri, insan vücudunun ağırlığı en fazla ve yüzey alanı en geniş olan organıdır. Vücut ağırlığının %16'sını oluşturur. Deri yenidoğan vücudunda yaklaşık 2500 cm²'lik bir alan kaplarken, yetişkin vücudunda yaklaşık 18000 cm²'lik bir alan kaplamaktadır ve ağırlığı ise yaklaşık 4 kg'dır.

Deri; saçlı ve saçsız (glabrate) deri olarak iki tipe ayrılmaktadır. Deri üç tabakadan oluşmuştur ve bunlar dıştan içe doğru epidermis, dermis, hipodermistir. Bu üç tabakanın yanı sıra epidermal fazlalıklar ortaya çıkmıştır. Deri ne kadar tek tip bir yapı gösterse de bölgesel heterojeniteye sahiptir. Ayrıca cilt bölgesel olarak sistolojik, histolojik ve biyokimyasal farklılıklar göstermektedir. Örneğin ön kol ve göbek bölgesindenin derisi metabolik olarak farklılık göstermektedir. Saçlı deri ve karın derisinin dermal, epidermal ve sübkutan histolojileri değişiklik göstermektedir (1).

1.1.1.1. EPİDERMİS

Epidermis dört hücre tipinden oluşur. Bunlar keratinosit, melanosit, merkel hücreleri ve langerhans hücreleridir. Keratinositler toplam hücrelerin %95'ini oluştururlar ve bazal tabakadan itibaren yüzeye doğru tabakalar halinde sıralanırlar. Dıştan içe doğru beş tabakadan oluşur. Bu tabakalar; stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulozum, stratum spinosum ve stratum basale'dir. Ölü hücreler yavaş yavaş dökülürken, devamlı olarak alttan gelen yeni hücrelerle desteklenmektedir. Epidermisin tabakalı yapısı, anlaşılabilir olması için, üst üste dizilmiş tuğlalardan bir duvara veya balık pullarına benzetilmektedir. Epidermis tabakası tamamen geçirgen değildir. Epidermis bulunduğu vücut bölgesine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin göz kapaklarında kalınlığı 0.006 mm iken, el ve ayakta 0.8 mm, avuç içinde 1.6 mm kalınlığındadır. Vücut ortalaması ise 0.1 mm kalınlığındadır (1, 2).



Şekil 1. Epidermisin yapısı (1).

Epidermisin tabakaları aşağıda detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

Stratum Kerneum (SK):

Epidermisin en üst bölümü olup çok incedir. Ölü hücrelerden oluşmuştur. Bu hücreler keratin içerir. Stratum kerneumun %80'i korneositlerden (boynuzsu hücrelerden) oluşur. Korneal tabakanın oluşumu; birçok biyokimyasal ve morfolojik değişimler ile gerçekleşen keratinazyonun son aşamasıdır. Hücre organelleri parçalanmış ve hücre duvarında dış etmenlerden koruyu bir tabaka meydana gelmiştir. Korneositlerin içinde gömülü halde amorf bir matriks yapı vardır. Bu yapı çift katlı lipid tabakadan oluşmuş ve lipid tabakada serbest yağ asidi, kolesterol ve seramid gibi polar amfifiller bulunmaktadır. Matriks yapı birbirine disülfid bağları ile bağlanmıştır. Çift katlı lipid yapısındaki lipofilik ve hidrofilik yapılar farklılık göstermektedir. Deriden geçişte (penetrasyon) hidrofilik ve hidrofobik bileşikler çok önemlidir. Yapılan araştırmalarda bu yapı sayesinde canlı deri ile ölü deri arasında penetrasyon açısından fark olmadığını gösterilmiştir. Buna bağlı olarak ilaçların lipofilik özelliklerine göre permeabiliteleri değişir (1,2).

Stratum Lusidum (Şeffaf Katman) :Epidermisin ikinci tabakasını oluşturur. Şeffaf ve küçük hücrelerden oluşmuştur. Avuç içi, ayak tabanı gibi epidermisin kalın olduğu bölgelerde ve kıl olmayan deride bulunur.

Stratum Granülozum (Granüllü Katman): Keratohiyalin granülleri stratum spinosumda oluşmaya başlar ve büyük kitleler halinde stratum granülozumda toplanırlar. Yassı bir görünüme sahiptir. Bu tabaka cilde kendi doğal rengini vermektedir.

Stratum Spinozum (Dikenli Katman): Bu tabakayı oluşturan hücreler polihedral bir morfolojidedir ve birbirlerine desmosom denilen bağlarla tutunurlar. Bu tabakadaki hücrelerde keratin filamentleri oluşmaktadır. Keratin filamentleri, hücre içini bir ağ gibi sarmakta ve perinükleer boşlukta kıvrımlar oluşturmaktadır.

Ayrıca langerhans hücreleri bu tabakada bulunmaktadır. Bu hücreler makrofaj görevi görür ve antijeni reaktif lenfositlere sunarlar. Epidermis dışında; dermis, lenf nodları ve timusta da bulunmaktadır. Bu hücreler özellikle geçikmiş tip bağışıklıkta görev yaparlar. Ayrıca ciltteki immünolojik reaksiyonlara keratinositlerden salgılanan sitokinlerde (interlökin-1) yardımcı olmaktadır (3).

Stratum Bazale (Temel Katman): Canlı olan ve sürekli bölünen epidermis tabakasıdır. Bu tabakada oluşan keratinositler yukarıya doğru farklılaşarak korneuma göç ederler. Ayrıca melanositler bazal tabaka içerisinde bulunan dentritik hücrelerdir. Melanozom organelleri ile melanin pigmenti salgırlar. Melanin pigmenti; cildimizi foto yaşlanmaya ve çeşitli hastalıklara karşı korumaktadır (1,2).

1.1.1.2. DERMİS

Dermis amorf ve jel yapıda bir madde içeren, üç boyutlu matriks yapıdaki fibröz proteinleri olan, retikülin, kolajen ve elastinin yerleştiği esnek, viskoelastik yapıda bir bağ dokudan oluşan deri tabakasıdır. Ana bileşeni lif demetleri halinde bulunan kolajendir. Dermis tabakasındaki fibröz matriks içerisinde; ter bezleri, yağ bezleri, kan ve lenf damarları, sinirler, kıl folikülleri dağınık olarak yerleşmişlerdir. Dermis deriye elastik bir yapı kazandırır ve yumuşaklık verir. Deri altında bulunan yapıları mekanik hasardan korur. Dermis papiller ve retiküler katmandan oluşmaktadır. Kalınlığı 1-4 mm arasında değişir.

Dermis epidermisi destekler ve dermoepidermal bileşimle birbirlerine bağlanmaktadır. Dermis ve epidermis arasındaki histolojik farklılıklar enflamatuvar ve neoplastik hücreler için bir kalkan işlevi görmektedir. Epidermisin beslenmesi ve artık maddelerin uzaklaştırılması dermis vaskülarizasyonu sayesinde olmaktadır.

Dermisdeki sebace bezler yağ oluşturmakta ve bu bezlerin fazla çalışması siyah nokta ve sivilce oluşumuna neden olmaktadır (1, 3). Ayrıca cildin asidik yapısı bu katmandan kaynaklanmaktadır. Dermis, mast hücreleri ve makrofajlar yoluyla derideki enflamatuvar reaksiyonun ve immün yanıtın oluşumunu sağlar (5).

Papiller Katman

Papiller katman fibriller ve interfibriller boşlukların oluşturduğu bir tabakadır. Dermis altında bulunan katmanlardaki hücrelerin gelişimi için uygun ortam sağlar. Papiller katman içerisinde kollajen ve elastin lifler çok sayıda bulunur. Bu yapılar cilde esnekliğini vermektedirler.

Retiküler Katman

Retiküler katman papiller katmana göre içerisinde daha az interfibriller boşluk bulundurmakta ve kalın kollajen liflerden oluşmaktadır. Kıl folikülleri, erekteör motor kaslar, kan ve lenf damarları ,ter bezleri, yağ dokusu bu katmanda yer alır. Retiküler katmanın en önemli özelliği; ekrin ter bezleri ile vücut sıcaklığını dengelemeye yardımcı olmasıdır.

1.1.1.3.HİPODERMİS

Subkütis olarak ta adlandırılır. Dermisin hemen altındadır, büyük miktarda yağ üreten ve depolayan hücrelerden oluşur. Subkütan yağlar mekanik bir yastık gibi davranarak çarpma ve vurmalara karşı deriyi korur. Ayrıca termal bir bariyer de oluşturmaktadır (1, 2). Kollajenler yoluyla deriyi esneklik ve ısı yalıtımı sağlamaktadır. Ayrıca ana kan damarları bu tabakada bulunmaktadır (3).

1.1.2. SEBUM VE EPİDERMAL LİPİDLER:

Cildimizin yüzeyindeki lipid tabaka, yağ bezlerinden açığı çıkan sebum ve epidermisten kertenazasyon sırasında ortaya çıkan epidermal lipidlerden oluşmaktadır. Sebum ile epidermal lipidler aynı oranda trigliserit içerir. Geri kalan kısmında ise tamamen trigliseritler vardır.

Epidermal lipidlerde bulunmayan skualen ve mum esterleri sebuma özgüdür. Skualen ve mum esterleri ise sadece sebuma özgü olup epidermal lipidlerde bulunmaz (4).

1.1.3. DERİ EKLERİ

I. **Ekrin ter bezleri:** Direk olarak epidermisin yüzeyine açılan kanallara sahiptir. Salgıladığı hipotonik bir sıvı sayesinde deri yüzeyinde buharlaşma ile sıcak dönemlerde serinlemeye neden olur.

II. **Apokrin ter bezleri:** Kıl köküne bir kanal vasıtası ile açılırlar ve visköz bir sıvı salgırlar. Cilt yüzeyindeki bakterilerin bu sıvıyı parçalaması sonucu vücudun keline has kokusu ortaya çıkmış olur.

III. **Sebase bezler:** Kıl foliküllerine bir kanal vasıtası ile açılırlar. Sebum salgırlar. Vücut yüzeyinde alın, baş bölgesi ve göğüs bölgesinde bulunur.

1.1.4. CİLDİN GÖREVLERİ

Canlılığın devamı için deri birçok fonksiyon gerçekleştirir. Deri insan vücudunun bütünlüğünü sağlayıp organların tamamını örter. Organların yüzeyini sararak onları dışarıdan gelebilecek mekanik çarpma ve sarsılmalara karşı korur. Çevre ile vücut arasında tampon bölge oluşturarak iletişimi sağlar. Ayrıca bir filtre görevi görerek tehlikeli ve yabancı maddelerin geçişini engeller. Çevreden gelen uyarıları algılar ve uyarıların iletilmesine yardımcı olur. Ayrıca insan derisi yağda çözünen maddeleri toplayarak vücut metabolizması için gerekli olan maddeler için depo görevi yapmış olur.

I. **Bağışıklık sistemine yardım:** Deri sıvı geçirmez bir bariyer olarak görev yapmaktadır. Bağışıklığa özellikle epidermis tabakası stratum corneum önemli yer tutmaktadır. Bu tabaka mikroorganizmaların vücudumuza girmesini engeller.

II. **Destek görevi:** Destek görevi, sadece organların dış yüzeyini sararak bütünlüğün sağlanması değildir.Çevreden gelebilecek fiziksel, kimyasal, mekanik ve mikrobakteriyel zararlı etkenlere karşı koruyucu olarak görev görmektedir.

III. **Vücut ısısının korunması:** Vücut ısısının korunmasında en önemli görev derinidir. Kan damarları ve ter bezleri ile deri ısıyı dengede tutmaya çalışır.

IV. **D vitamini sentezlenmesi:** D vitamini, yenidoğandan döneminden yaşamın sonuna kadar insan vücudunun ihtiyaç duyduğu bir vitamindir. Sadece deriden fotokimyasal yöntemlerle D vitamini sentezlemektedir.

V. **Duyu fonksiyonu:** Deri beş duyu organımızdan biridir. Basınç, sıcaklık, ağrı gibi duyları algılamamızı sağlayan organeller ve sinir uçları içermektedir.

VI. **Pigmentasyon:** Pigmentasyon vücudumuzu ultraviyole ışınlarla karşı koruyarak organlarda hasar oluşmasını ve cilt problemlerini engellemektedir.

Bu fonksiyonlarının dışında deride de diğer dokularda görülen enzimatik reaksiyonlar gerçekleşmektedir. Deri karaciğer ile kıyaslandığında; ağırlığı ve yüzey alanı olarak daha fazladır. Akciğer ve karaciğer vücudumuzun en çok metabolik aktiviteye sahip iki organı olmasına rağmen deri kapladığı geniş alanı sayesinde metabolik olarak yüksek aktiviteye sahiptir. Deri metabolizmasında özellikle üç enzim rol oynamaktadır: esteraz, glutatyon 5-epoksi transferaz, aril hidrokarbon hidroksilaz (2).

1.1.5. DERİ YÜZEYİNDEN EMİLİM

Bugün insan derisinin permeabilitesi ile ilgili çok fazla bilgiye sahibiz. Deri sürekli olarak çevre ile fizyolojik bir alışveriş içerisinde. Kimyasal bileşiklerin emilimi, mikroorganizmalara karşı bariyer ve sıvıların vücuttan atılması gibi önemli işlevleri yerine getirmektedir. Bir kimyasalın deriden emilip kan damarlarına ulaşana kadar bir çok bariyerden geçmesi gerekmektedir. Bu aşamada korneal tabaka asıl hız kısıtlaması tabaka görevi görmektedir. Korneal tabaka, birbirine sıkıca bağlanmış ve lipidden zengin keratin fibrillerinden oluşan hücreler dizisidir ve davranış açısından biyolojik membran (unit-membrane) tanımına çok uymaktadır. Kimyasal açıdan korneal tabaka hücreleri, başlıca proteinden ve daha az oranda lipid ve karbonhidrattan oluşmuştur. Korneal tabaka kütlelerinin en büyük kısmını keratin oluşturur. Ayrıca bu hücrelerde çözünebilir proteinler ve çözünmeyen membran proteinleri de bulunmaktadır.

Teorik olarak deriden emilim için üç potansiyel yol vardır: Deri ekleri, interselüler boşluk ve hücrenin kendisidir.

Çevre nemi, sıcaklık ve hücrelerin nem tutucu maddelerle takviyesi gibi faktörlere bağlı olarak, su kolayca korneal tabaka hücrelerinden içeri ve dışarı geçebilir. Bu hareketlere izin veren korneal hücre kılıfı yarı geçirgen bir zar gibi davranmaktadır. Ayrıca elektron mikroskopunda hücreler birbirine oldukça yakın olarak görülse de, hücre yüzeyini saran ara madde suyu tutarak absorpsiyon için belirgin bir potansiyel oluşturabilir.

Çok bazlı ünite ve ter bezlerinin penetrasyona katkıları üzerinde daha çok perkütan absorpsiyonun erken dönemleri için önem taşıyıp bir difüzyon şantı gibi rol oynadıkları düşünülmektedir. Eğer bir maddenin korneal tabakadan difüzyonu yeterli düzeyde ise deri eklerinin küçük efektif alanı herhangi bir anlam taşımaz, fakat korneal tabakadan difüzyon çok düşük düzeyde olduğunda ise deri ekleri oransal olarak büyük öneme sahip olmaktadır. Deri yüzeyindeki sebum ve epidermal lipidden oluşan ince film şeklindeki yağ tabakasının bariyer işlevi konusundaki yeri tam olarak belirgin değildir.

Deri suya karşı çok az geçirgendir, fakat iyonların sudaki çözeltilerine, özellikle de fizyolojik açıdan oldukça geçirgendir.

1.1.6. CİLT TIPLERİ

Dermatolojik olarak insan cildi dört farklı yapıda sınıflandırılmıştır. Cilt tipi; yaş, cinsiyet ve genetiğe bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin; salgılanan sebum miktarı yaş ilerledikçe ve hormonların etkisi ile azalır. Epidermis ise genetik veya cinsiyete bağlı olarak incelmekte ve kurumaktadır. Yine ergenlikte T bölgesinde (alın, burun ve çene) hormon salgısının artmasına bağlı aşırı yağlanma gözlenmektedir.

Aşağıda cilt tipleri ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

1.1.6.1. KURU CİLT (XERODERMA)

En sorunlu cilt tipinden birisidir. Cilt içerisinde bulunan gözenekler küçüktür ve epidermis tabakası oldukça incedir. Nem oranı istenilen seviyeden düşüktür ve cilt daima gergin bir haldedir. Sebum salgısı oldukça azdır ve cilt canlı gözükmez, parlak değildir. Cilt ince olduğu için sıcak ve soğuktan çok etkilenir ve soğuk havalarda çok çabuk çatlayabilir. Kuru cilt genellikle susuz kalmış toprağa benzetilmekte olup nasıl susuz kalan toprakta nem

miktarının azalması ile çatlama oluyorsa kuru cilt tipinde de bu şekildedir. Kuru cilt tipine sahip insanlar yüzlerini yıkadıktan sonra ciltleri gerilmekte, ileri safhalarda ise pul pul beyazımsı kepeklenmeler şeklinde dökülmektedir.

Rüzgar, soğuk hava ve ultraviyole ışınlar kuru cildin daha da kötüleşmesine neden olur. Bu cilt tipine sahip insanların en büyük şikayeti erken yaşlanma olmaktadır. Bu durumu önlemek için erken yaşlardan itibaren bilinçli şekilde cilt bakımı yapılmalıdır. Özellikle nemliliği koruyucu ve cilt için gerekli maddeleri içeren bakımlar yapılmalıdır (4). Ayrıca havadaki nem miktarı ayarlanarak kuru cilt problemi iyileştirilebilir. Kuru cilde sebep olabilecek diğer bir etken hormonal rahatsızlıklardır. Hipotiroidizm, hipertiroidizm, menopozdaki hormonal değişiklikler, bazı sürrenal hastalıklar, kullanılan sistemik veya topikal retinoidler kuru cilde neden olabilmektedir.



Şekil 2. Bebek yüz bölgesi kuru cilt görünümü (8).

Kuru ciltten korunmak için; banyo yaparken suyun sıcaklığı cilt için uygun aralıkta olmalıdır. Banyoda çok uzun süre sıcak su içerisinde kalınmamalıdır. Çünkü aşırı sıcak suyun etkisi ile cilde nemliliğini veren lipid yapılar vücuttan atılmakta, ayrıca cildin histolojik yapısında da bozulmalar olabilmektedir. Kuru cilt bakımında anahtar yaklaşım hidro-lipid film oluşturarak deride su tutulmasını sağlamaktır. Nemlendirici seçerken alkol içermemesine dikkat edilmelidir. Sert sabunlar ise cilt yüzeyinden yağ atılmasına neden oldukları için

bunların yerine kremli veya yumuşak sabunları kullanılmalıdır. Antibakteriyel sabunlar genellikle alkol içerdikleri için kuru ciltlerde kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

1.1.6.2. YAĞLI CİLT

Yağlı ciltte sebum salgısı fazladır ve cilt parlak bir görünümdeydir. Aşırı aktif bezler nedeni ile sebum (cilt yağı) fazla üretilir. Cilt daha diri bir görünümdeydir ve daha az çizgilenme oluşmaktadır. Bununla birlikte ciltte ağır ve kalın bir doku meydana gelir ve iyi bakım yapılmazsa ciltte sarkmalar meydana gelebilir.

Yağlı cilt sivilce ve siyah nokta oluşumuna müsaittir. Göz çevresi ve boyun hariç yağlı cilt büyük gözeneklere sahip olma eğilimindedir. Akne ve siyah nokta sorunların başarılı bir bakımla çözülebilmesi için sabır gerekir. Yoğun yağlı cilt problemlerinin çözümü profesyonel bir yaklaşım gerektirir ve bu tip problemlerde uzman yardımı almak daha iyi sonuçlar sağlamaktadır. Sorun tamamen ortadan kalkmasa bile iyi bir görünüm sağlanabilmektedir. Bakımda tıkanmış olan gözenekler günde iki defa alkol içermeyen cilt temizleyiciler ile temizlenmelidir. Yağlı ciltlerde günlük nemlendirici kullanmaya gerek yoktur. Diyetle dikkat edilmesi de yağlı cilt probleminin düzelmesine yardımcı olabilir. Yağlı besinlerden, karbonhidratlardan, işlenmiş gıdalardan yenmemelidir (5,6).

1.1.6.3. NORMAL- KARMA CİLT

Çok yağlı yada çok kuru olmayan cilt tipidir. Işıltılı bir görünümü vardır ve gözenekler fazla sayıda değildir. Karma bir cilt olduğu için cilt yapısı kişisel farklılıklar gösterebilir; T bölgesinde yağlanma ve bölgesel kuruluklar olabilir. Cilt hassas bir yapıda değildir. En az problem yaşanan cilt tipidir.

1.1.6.4. HASSAS CİLT

Çok çabuk hassasiyet geliştirebilen cilt tipidir. Ciltte artan duyarlılıkla birlikte kaşıntı, batma, yanma, eritem, kabarıklık, kızarıklık, tahriş, kuruluk oluşur.

Yaş, genetik, hormonal faktörler, cilt kuruluğu, ırk, deri pigmentasyonu, anatomik bölge, önceden var olan hastalıklar, kültürel ve çevresel faktörler hassas ciltte etkili olabilecek durumlardır (4,7).



Şekil 3. Hassal cildin görünümü (8).

1.1.7. BEBEK CİLT BARIYER YAPISI

Anne karnında ilk ektoderm gelişimi periderm tarafından gebeliğin 4.-5. haftasında başlar. Periderm hücrelerinin çoğalması periderm ve ektoderm içindeki stratum korneum (SK) formları arasında bir ara tabakanın oluşumu ile yaklaşık 8 haftalık iken izlenmektedir. İkinci üç aylık dönem sonunda, açıkça tabakalı katmanları içine epidermis olgunlaşması ile, periderm döken ve bir tespit epidermal geçirgenlik bariyer ilk pilosebace ünitenin hemen alanında görünen vernix caseosa katkıda bulunur (9).

Epidermis ve dermis 4. ay gebelik ile düzelme gösterirler ama SK mevcut atretik ve minimal işlevseldir. Ayrıca fetüsün deri altı yağ bu yaşta çok tehlikeye engel olur. SK 6. Ay-34 hafta arasında büyük ölçüde olgunlaşır . Buna ek olarak, deri altı yağ tam gelişmiş ve SK tamamen daha işlevsel , keratinize ve yetişkin deri görünümüne benzer. (9).

Vernix caseosa'nın yeni doğan bebeğin cildinde oluşup protein (10 %), yağ (% 10) ve su (% 80) dahil olmak üzere oluşan bir katmandır. Verniks % 80i olan su, hidrofobik lipit matrisinde gömülüdür ve zengin korneositler içinde yer alır.

Trigliseridler, mum esterleri , sterol esterler, skualen ve fosfolipid sebum kaynaklı ise seramidler ve kolesterol birleşerek tipik olarak SK ortaya çıkar. Verniks içinde mevcut olan yağlı asit , oleik, linoleik ve uzun zincirli yağ asitleri içerir . Linoleik asit, epidermal bariyer oluşum oranını artırabilir ve anti- inflamatuar özellikleri açısından yararlı olabilir.



Şekil 4. Vernix in yenidoğan bebek ayağındaki görünümü (10)

Verniks , bir serbest amino asitlerinin yüksek konsantrasyonlarda , özellikle asparagin ve glutamin bulunmaktadır ve doğum sonrası dönemde dış dünya ile adaptasyonunda cilt geçişinde yardım ederek önemli rol oynar(11,12). Vernix ayrıca anne karnında ve doğumdan sonra iki aylık dönemde enfeksiyonu önlemeye çalışır(13) .

1.1.8. BEBEK CİLT PROBLEMLERİ

Yetişkinlerde deri her türlü dış etkene karşı koruyucu bir bariyer olarak görev yapar. Fakat bebeklerde düzgün ve etkin koruma genellikle 1 yaşından sonra olmaktadır. Bebek cildi yetişkin cildi ile kıyaslandığında; daha ince, pigmentleri daha az, ısıya karşı toleransı ve ısı regülasyonu daha düşüktür. Doğal olarak bebeklerde sıkça görülen kızarıklık ve pişik problemi, özellikle ilk yılda bebek bezi ve ortamın nemliliğine bağlı olarak tetiklenebilir. Bez ile idrarın birikmesi sonucu tahriş ve pişik için ideal bir ortam oluşmaktadır. Bunun dışında yenidoğan bebeklerde görülebilen bazı cilt problemlerinden aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

Epidermolitik hiperkeratoz; doğumda mevcut olan bir deri hastalığıdır. Etkilenen bebeklerin cildinde kırmızimsı (eritroderma) ve şiddetli kabarcıklar olabilir. Bu hastalıkta normal deri tarafından sağlanan koruma eksik olduğu için, deride kuruma, deri veya vücutta enfeksiyon gelişme riski bulunmaktadır. Epidermolitik hiperkeratoz iki tip olarak kategorize edilebilir. PS tipi epidermolitik hiperkeratozu olan kişilerde vücudun diğer bölgelerine ek olarak ayak tabanı ve avuç içi derisi kalındır. NPS tipi olan kişilerde ise, geniş palmoplantar hiperkeratoz izlenmemekle birlikte vücudun diğer alanlarında hiperkeratoz mevcuttur (11).



Şekil 5. Epidermolitik hiperkeratozun görünümü (14).

Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu (SHDS); bu hastalığa Staphylococcus aureus bakterisinin belli bir kısmı neden olmaktadır. Eksotoksin (ET) salınımı sonrası ateş ve eritem görülmektedir. Özellikle yenidoğanlarda epidermada büyük su dolu kabarcıklar ve enfeksiyon ile seyreder.

Bebek aknesi; anneden bebeğe geçen hormonlara bağlı olarak oluşmaktadır. Sürtünme ile birlikte kızarıklık oluşur. Bebeklerin yaklaşık %40'ında görülür. Sıklıkla ilk 6 aylık dönemde görülmektedir. Bu durum geçicidir ve iki- üç içinde kızarıklık ve akneler kaybolur. Bebek aknesi için en iyi yöntem; cildi temiz tutmak ve su ile temizlenmektir (12).



Şekil 6. Bebek cilt aknesi görünüm (15).

Yenidoğan seboreik dermatiti; Halk arasında yaygın olarak konak, süt kabuk, petek hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Hamilelik sırasında artan anne hormonlarına bağlı olarak yağ bezleri bir yağ tabakası oluşturmaktadır. Bebek için rahatsız edici bir durum değildir. Baş derisinin kızarması ve pul pul dökülmesi ile oluşan yoğun kepeklenme şeklinde seyreder. Pullar mineral yağı ile yumuşatıldıktan sonra tarak veya fırça yardımıyla derinin üzerine sürülerek kabartılır ve banyo ile temizlenirler (16).



Şekil 7. Yenidoğan seboreik dermatiti (15).

Bebek egzaması; bebeklerde en sık ilk 6 aylık dönemde görülür. Egzama kronik kaşıntılı bir cilt rahatsızlığıdır. Bebeklerde en çok yanaklar, alın ve kafa derisi üzerinde görülmektedir. Bebekler büyüdükçe egzamanın konumu ve görünümü değişir, zamanla göz kapaklarını da etkileyebilir.



Şekil 8. Bebek egzaması (15)

Tahriş edici bebek bezi dermatiti; ciltte uzun süreli ıslaklık ve bebek bezine bağlı tahriş sonucu dermatit gelişebilir. İshal , sık sık dışkılama, sıkı çocuk bezi, ıslaklığa aşırı maruz kalma, alerjen esanslar, ortam pH değişikliği, idrar ve dışkılama sonucu stratum corneum yapısının bozulması veya epidermisin deforme olması şeklindeki durumlarda görülebilir.



Şekil 9. Tahriş edici bebek bezi dermatiti (15).

III. İsilik ya da sıcak döküntüleri; sıcaktan ya da fazla terlemekten, deride oluşan küçük pembe kabartılardır. Özellikle bir- iki aylık bebeklerde sıkça rastlanan bir sorundur. Bebeklerde sık görülür. Ter deliklerinin tıkanması sonucu ter bezlerinin küçük kistler halini almasından ileri gelir. Çok çeşitli şekillerde görülebilmektedir. Daha hafif olan isilik küçük ve kolayca patlayıp ince pullar oluşturan su kabarcıkları halinde görülür. Daha ağır vakalarda, kaşıntılı ve su toplayan kırmızı döküntüler oluşabilir. Bu döküntüler sıcakta karıncalanma veya kaşınma hissi oluşturabilir. Döküntü birkaç gün sonra kaybolur, ancak yineleyebilir (17). İsilik en yaygın olarak alın, yanaklar, göz kapakları ve bazen de burunda oluşur. Ayrıca, bel lastikleri gibi giysi malzemelerinin ter bezlerini tıkadığı yerlerde de görülebilir. Bu durumu önlemek için; sıcak havalarda bebeği serin tutmak, sıkı giysiler giydirmekten kaçmak, bebeğin altını sık sık değiştirmek, bel lastiği sıkı olan naylon külot giydirmekten kaçınmak ve deride iltihap olması durumunda sabun kullanmamak gereklidir. Nemlendirici kullanılıyorsa, çok sık olmamak şartıyla hafif bir şekilde sürülmelidir. Sıcak havalarda koyu nemlendirici kullanmaktan kaçınılmalıdır. Cildi, sabun kullanmadan ılık suyla yıkamanın, daha fazla tahriş olmasını önlemede yararı olabilir. Hafif seyreden isilik tedavi gerektirmez, bebeğin serin

tutulması ve yalnızca hafif nemlendiricilerin kullanılması durumunda zamanla geçer. Deride iltihap oluşan bazı durumlarda, kaşıntıyı hafifletmek amacıyla doktorun verdiği hafif kortizonlu bir krem kullanılması gerekebilir. Ayrıca, mantar enfeksiyonuna bağlı oluşan isilikte antimikotik bir krem de verilebilir.

Vazelinli çinko oksit ile bir krem kullanarak , sık sık bebek bezi değiştirmeye alt havayı dışarı vererek pişik kontrol altında tutulabilir. Bu hipoalerjenik ve kokusuz sabun , yıkama ve losyonlar gibi hafif ürünlerle de cilt korunabilir (17).



Şekil 10. Bebek isilik görünümü (15).

İmpetigo; derinin yüzeysel tabakalarında kabuklu püstüllerin oluşumu ile karakterizedir. Yenidoğan ve çocuklarda daha sık görülür. Stafilokoklar ve Streptococcus pyogenes tarafından oluşturulabilir. Okul öncesi çocuklar arasında sık görülen, oldukça bulaşıcı ve epidemik tarzda yayılan bir deri enfeksiyonudur. Ayrıca okul yaraları olarak da bilinir (18).

Yenidoğan lekeleri; leylek ısırığı (nevüs simpleks) yenidoğanda görülen yaygın izlerden birisidir. Konjenital olarak da oluşabilir. Tüm yenidoğanların yaklaşık üçte birinde görülür. Bazı kan damarlarındaki genişlemeden kaynaklanmaktadır. Genellikle pembe ve düz görünümündedir. Basınç uygulanınca solmaları tipiktir. Alın, göz kapakları, burun, üst dudak veya boynun arkasında bulunabilir. Sıklıkla geçicidir, yaklaşık 18 ay içinde tamamen kaybolur. Tedaviye gerek yoktur. 3 yıldan uzun sürmesi halinde estetik nedenlere bağlı lazer uygulanabilir.



Şekil 11. Yenidoğan lekeleri (Nevus simplex) (15).

Moğol Lekeleri; Moğol spot olan konjenital sadece içeren gelişimsel durum cildi . Mavi renk neden olduğu melanositler , melanin genellikle bulunan ihtiva eden hücreler, epidermis ama nokta konumda dermiş olarak bilinen cildin daha derin bölgesinde bulunmaktadır (19).



Şekil 12. Moğal Lekeleri Görünüm (15).

Benler (Konjenital Pigment Nevüs); konjenital melanositik nevüs türüdür. Bebeklerde yaklaşık % 1 oranında görülmektedir. Konjenital melanositik nevüs sınırlı, siyah veya açık kahverengi plak şeklinde, oldukça heterojen görünümde, değişik boyutlarda olabilmektedir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Konjenital melanositik nevüs ile

karşılaştırıldığında; konjenital nevüs genellikle daha büyük boyutlardadır. Hipertrikozisli yetişkin çapı öngörülen 40 cm üzerinde ise, bazen dev kıllı nevüs ; daha genellikle bu büyük formları olarak bilinen büyük veya dev konjenital melanositik nevus olarak bilinir. Büyük formlar için tahmini prevalans doğumların % 0.002'sidir.

Çocuk büyüdükçe melanositik nevüs de genellikle vücut büyüklüğü ile orantılı olarak büyür. Benign konjenital nevüsün dermatoskopik bulguları diğer pigmente neoplazmlardan ayrılmasına yardımcı olabilir. Sıklıkla estetik ve psikososyal nedenlerle cerrahi yapılmaktadır. Büyük boyutta olanlarda ise kanser riski açısından cerrahi uygun bir yaklaşım olacaktır. Melanoma dönüşme olasılığı literatürde %2- 42 olarak bildirilmiştir. (20)



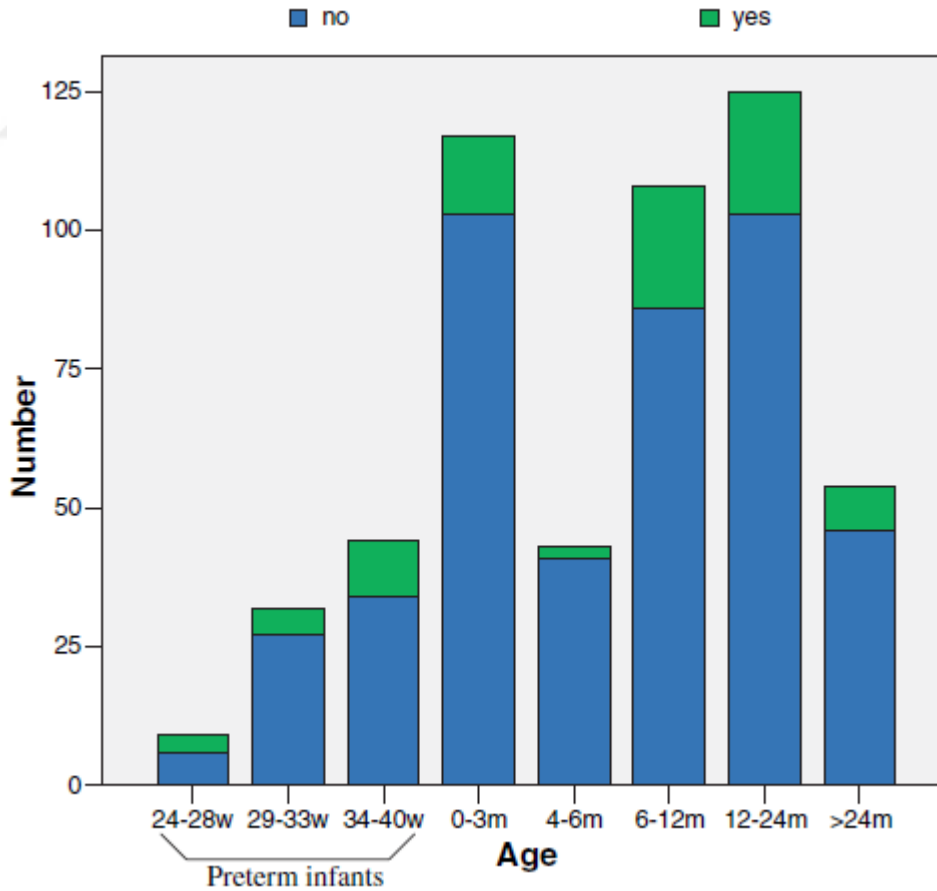
Şekil 13. Benler (Konjenital Pigment Nevüs) (15).

1.2. PİŞİK (BEBEK BEZİ DERMATİTİ)

Pişik yenidoğan ve çocuklarda çoğunlukla göbek altında (bez bağlanan bölge), inguinal ve gluteal bölgede, koltuk altı gibi kapalı olan cilt kısımlarında görülen; ciltte kızarıklık, eritem, vezikül veya büllöz lezyonlar şeklinde seyreden bir cilt rahatsızlığıdır. Pişik sekonder mantar ve bakteri enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (21).

Bebek cildinin erişkin cildine kıyasla daha ince olduğu; tahriş olmaya, kızarıklığa, iritasyona ve enfeksiyona daha yatkın olduğu tespit edilmiştir (22). Bebek bezi cildi tamamen kapatarak cildin hava almasını engellediği için pişik oluşumunun en önemli sebebidir. Pişik oluşumuna aşırı nemlilik, idrar üresi, sürtünme, amonyak, gaita fermentleri, idrar ve gaitanın uzun süre cilde teması sonucu artan ortam hidrasyonu, kullanılan bezin özelliği ve bezin sık olarak değiştirilmemesi, vücuttan atılımı dışkı ile olan ilaçların cildi tahriş etmesi, derinin pH'sı ve beslenme şeklinin neden olduğu kabul edilmektedir (21). İdrardaki ürenin bakteriler tarafından parçalanması sonucu oluşan amoyağın sağlam deride inflamasyona neden olmamakla birlikte tahriş olmuş deride inflamasyona neden olmaktadır.

Pişğin bebeklerde hangi sıklıkla görüldüğü tam olarak bilinmemektedir. Ebeveynlerin pişği bir rahatsızlık olarak görmemesi, sorununun genelde evde çözülmesi ve sağlık çalışanlarına genelde danışılmaması nedeniyle pişik sıklığı hakkındaki veriler sınırlıdır (23). Ülkemizde pişik görülme oranı % 23.9- 61.5 iken, yurt dışında bu oran % 15.2- 60.3 olarak bulunmuştur (24,25,26,).



Şekil 14. Yaşlara bağlı olarak pişik görülme oranı (24).

Çalışmalarda pişik görülme sıklığı ile cinsiyet arasında herhangi bir bağlantı saptanmamıştır. Bebeğin kaçınıcı ayda olduğu ile pişik görülme sıklığı arasında ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada pişiğin en çok 6-12. ay arasında görüldüğü ve 18- 20. aydan sonra pişik görülme sıklığının azaldığı bildirilmiştir. 3-24 aylık çocuklar arasında yapılan diğer bir çalışmada ise; 3-6 aylık bebeklerde pişik görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur (27). Başka bir çalışmada ise ay grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca anne sütü ile beslenen bebeklerin mama ile beslenenlere kıyasla daha az pişik oldukları saptanmıştır. Bu duruma anne sütünün enzim miktarı ve pH'sının daha düşük olmasının neden olabileceği belirtilmiştir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde gaitada daha az üreaz içeren enzim bulunduğu ve perianal tahrişin daha az olduğu saptanmıştır. Annenin eğitim durumu da bebek bakımındaki farklılık nedeniyle pişik oluşumunda etkili olmaktadır. Eğitim düzeyi arttıkça pişik sıklığının azaldığı belirtilmiştir (26-28). Diyareli bebeklerde pişik oluşum sıklığı artmaktadır. Diyarede besinlerin bağırsaktan geçişi hızlıdır ve dolayısıyla feçesteki sindirim enzimlerinin miktarı fazladır. Proteaz ve lipaz enzimleri stratum corneum tabakasına temas ederek tahrişe neden olmaktadır (24). Anne veya bebeğin antibiyotik kullanması halinde bağırsak florası bozulur ve özellikle mantar (*Candida albicans*) kolonizasyonu kolay bir şekilde olmaktadır. Bu olaya en güzel örnek bağırsak florasının bozulması ile oluşan ishaller ve eş zamanlı ağızda oluşan pamukçuklardır (28).

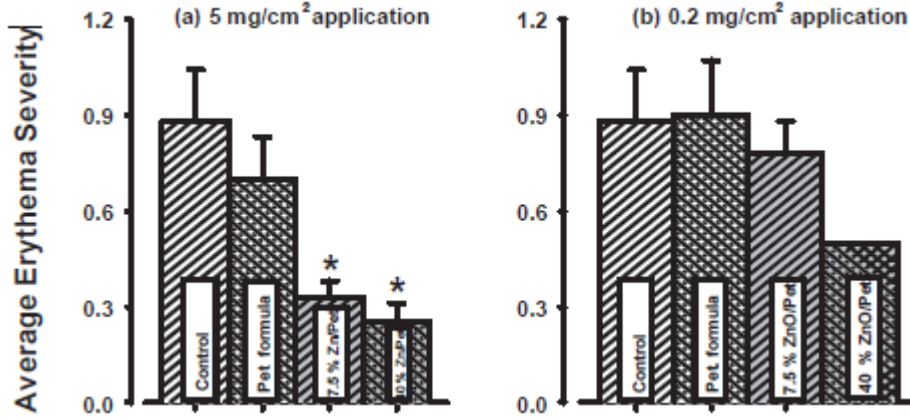
Pişiğin önlenmesi ile ilgili araştırmalar ülkemizde ve dünyada kısıtlıdır. Pişik gelişimini önlemek için; odanın havasının çok sıcak ve nemli olmaması, sık sık odanın havalandırılması önerilmektedir. Pişiğin gelişimini önlemede bez tipi önemli bir faktördür, kaliteli ve emiciliği yüksek olan hazır bezler kullanılmalıdır. Bezin ciltle temas ettiği bölgenin kuru olmasına dikkat edilmelidir. Bez kullanımında dikkat edilmesi gereken diğer bir hususta; bezin sıkı bağlanmaması ve bez değiştirme işleminin günde beş veya daha fazla kez yapılmasıdır (29, 30). Bez değiştirildikten sonra bez bölgesi ılık bir su veya ılık su ile ıslatılmış bir pamukla temizlenmeli ve günde iki defa yıkanmalıdır (29). Bu yıkama sırasında yumuşak sabunlar kullanılmalıdır. Bez değişiminden hemen sonra pişik önleyici koruyucu kremler (lanolin, vazelin, zeytin yağı, pişik yağı) kullanılmalıdır (25). Islak mendiller, eğer bebeğin cildinde tahriş, kızarıklık varsa tercih edilmemelidir (31). Önceden pudra kullanmanın pişik oluşumunu engellediği düşüncesi olmasına rağmen son yapılan araştırmalarda pudranın tahriş edici olması ve aspirasyon riski nedeniyle bu amaçla kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (23, 32). Ayrıca çoğu anne pişik tedavisinde zeytin yağı da kullanmaktadır.

Pişiği önlemek kısa veya uzun bir süreç gerektirebilir. Pişiğe neden olan etyolojik neden saptanabilirse sorun daha kolay çözülebilmektedir. Pişik önleyici koruyucu kremlerin içeriği incelendiğinde; bu amaçla en çok çinko oksit, lanolin ve vazelin kullanılmaktadır. Bu tip koruyucu kremler cilt üzerinde lipid bir tabaka oluşturur ve bebeğin cildini zararlı mikroorganizmalardan ve iritanlardan korur. Koruyucu kremlerin içerisine konulan parfüm, vizkozite artırıcı maddeler, koruyucu maddeler allerjiye neden olabilmektedir (33). Son yapılan araştırmalarda pişik önleyici olarak kullanılan etken maddelere bakıldığında; % 81.5 oranında vazelin, % 15 oranında çinko oksit ve % 0.25 oranında mikanazol kullanılmaktadır (29). Balmumu, bal ve zeytinyağı gibi doğal yaklaşımların da pişik önlemede etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (34).

Vazelinin alifatik hidrokarbon karışımından oluşması nedeni ile suyu itici yapısı mevcuttur ve bu özellik cildi koruyucu etki yapmaktadır (31, 35). Çinko oksit ise yüksek koruyuculuk etkisini cilt üzerine tutunduktan sonra çıkarılmasının zor olması ile sağlamaktadır. Toksisitesi az düzeydedir. Ayrıca çinko oksit tahriş olmuş deriyi iyileştirmektedir. Sadece vazelin kullanılan koruyucu kremlere oranla çinko oksitli kremlerin pişik olmuş cilt üzerinde iyileştirci etkinliğin fazla olduğu yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır (36,37). Pişiğin önlemede kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.



Şekil 15. Pişiğin Görünümü (Skin Sight 2008).



Şekil 16. Farklı konsantrasyonda çinko oksit uygulaması sonucu eritem düzeyindeki azalması (37).

1.2.1. PİŞİKTE ROL ALAN FAKTÖRLER

Hidratasyon: Pişik oluşumuna neden olan en önemli faktörlerden birisidir. Hidratasyonda cilt aşırı nemlilikle birlikte daha hassas bir duruma gelip sürtünmeden daha fazla etkilenmektedir. Bu durum stratum corneum tabakasının tahriş olmasına neden olmaktadır. Ayrıca hidratasyonla gaitada bulunan enzim ve mikroorganizmaların cilde nüfuzu kolaylaşmaktadır (29).

Bez Faktörü

Pişik oluşumunu etkileyen en önemli faktörlerden birisi de kullanılan bezin tipi, kalitesi ve bez değiştirme sıklığıdır. Beze bağlı hidratasyon, gaita ve idrar karışımının cilt ile teması, ortam pH'sının artması sağlıklı ciltte pişik oluşumuna neden olmaktadır. Bu durum cildi kimyasal bileşenler, mikroorganizmalar ve mekanik iritanlara karşı savunmasız hale getirmektedir. Kullanılan bebek bezinin tipi pişığı etkilemektedir. Yapılan bir araştırmada jelli bez kullanımının pişik oluşumunu önlediği belirtilmiştir. Başka bir araştırmada ise kumaş bezin hazır beze oranla daha fazla pişiğe sebep olduğu ve bu nedenle kumaş bez kullanımının azaldığı belirtilmiştir (24). Diğer bir bebek bezi çeşidi olan 'nefes alabilen' bezler seçici-geçirgen özellikleri ile bez bölgesinin havalanmasını sağlarken sıvı geçişini engeller. Böylece kandida popülasyonunu azaltmaktadır. Bir araştırmada 'nefes alabilen' bezlerin pişik oluşumunu % 50 oranında azalttığı saptanmıştır (38). Ayrıca çinko oksit kullanılan bezlerin pişik oluşumunun azaltılmasında etkili olduğu kanıtlanmıştır (37). Bez değiştirme sıklığı ise yenidoğan döneminde her saatte bir, çocukluk döneminde ise 3-4 saatte bir olmalıdır.

Kullanılan bez markasının bez bölgesinin kuru kalmasını, idrar ve dışkının ciltten uzaklaşmasını sağladığı sürece önemli olmadığı bildirilmiştir (26, 30).

Bez bölgesinin bakımında kullanılan malzemeler cildin pH değerini değiştirerek veya ciltte allerjik etki göstererek pişik oluşumuna neden olmaktadır. Normal cildin pH değeri 4.5- 6.0 arasındadır. Yenidoğanda cilt pH'sı 6.0'dır ve birkaç gün içinde bu değer normal cilt pH'sına dönmektedir. Bez bölgesinin pH değeri genelde 6.2- 6.8 iken, bez bölgesi dışında kalan bacak bölgesinin pH değeri 5.2- 5.5 arasında değişmektedir. Ayrıca cildin sürekli hava almadan kapalı kalması da pH'yı yükseltmektedir (21). Pişik oluşumunu engellemek ve cilt sağlığını korumak için cilt pH'sı bez bölgesinde normal aralığında olmalıdır. Bu amaçla kullanılan sabunların pH değeri kontrol edilmeli, alkol ve parfüm içeren ıslak mendiller yerine ılık su ile ıslatılmış pamuk tercih edilmeli, kullanılan koruyucu kremlerin içeriğinde petrol türevleri ve parabenlerin olmadığına dikkat edilmelidir (39,40).

Günlük bez değişiminde beş adet bezin altına düşülmesi ve talk pudra kullanımı pişik oluşumunu belirgin şekilde artırmaktadır (29). Pudra kullanımı ile deri kıvrımlarında birikmiş olan pudra cildi tahriş ederek pişiğe neden olmaktadır. Ayrıca pudranın aspirasyonu ile solunum problemleri ortaya çıkabilmektedir (23, 32).

Kimyasal ajanlar

Pişik oluşumunda etkili olan kimyasal ajanlar denildiğinde antiseptik kimyasallar, sabunlar, deterjanlar akla gelmektedir. Deterjandan iyi temizlenmemiş giysiler allerjik rol oynayarak pişik oluşumuna zemin hazırlar. Sabun pH'sının yüksek olması cilt pH'sını artırarak pişik oluşumuna neden olmaktadır (29). Bu nedenle yumuşak sabunlar tercih edilmelidir.

Antibiyotikler

Yapılan araştırmalarda oral antibiyotik kullanımının bebeklerde pişik oluşumunu arttırdığı saptanmıştır (29). Antibiyotikler normal bağırsak florasının bozulmasına neden olur ve mantar kolonileri oluşur. Bu koloniler direnci azalmış cildi enfekte etmektedir. Bir çalışmada; amoksisilin kullanan 25 bebekte bez bölgesinde mantar kolonilerinin (kandida albicans) arttığı görülmüştür.

Diyet

Anne sütü ile beslenen bebeklerin hem bünyeleri daha sağlıklı olmakta hem de dışkılarında bulunan üreaz enzimi daha az miktarda olmaktadır. Ayrıca bakteri florası değerlendirmesinde gram pozitif bakteri oranı daha fazladır. İnek sütü ile beslenen bebeklerde ise karışık bir flora mevcuttur, gaitanın pH'sı ve fekal enzim oranı daha azdır. Bu sayılan faktörlerin anne sütü ile beslenen bebeklerde daha az pişik oluşumunu sağlamaktadır. Yapılan araştırmalarda; anne sütü ile beslenen bebeklerde orta ve ağır pişik görülme oranı % 18.5, anne sütü hiç almamış bebeklerde bu oran % 29.1 olarak bulunmuştur (33, 38).

İdrar ve Amonyakın Rolü

İdrarda bulunan ürenin bakteriler tarafından parçalanması sonucu oluşan amonyağın pişik oluşumunda asıl neden olmadığı belirtilmektedir. Bir çalışmada; 37 derecede 18 saat bekletilmiş amonyak ile yapılan deneyde ciltte pişik oluşumunda amonyak konsantrasyonu ve pH düzeyinin alakalı olmadığı belirtilmiştir. İdrar sadece cilt bütünlüğünü bozarak ve cilt permeabilitesini artırarak ortamı pişiğe uygun hale getirmektedir (23).

Dışkı

Bebeklerin dışkısındaki proteaz ve lipaz enzim oranının fazla olduğu ve bu enzimlerin önemli tahriş edici etkileri olduğu bilinmektedir. Bu enzimler dışkıdaki üreyi parçalayarak ortam pH'sını daha da artırırlar ve deri ile temas sonucu şiddetli tahriş, eritem ve cilt bütünlüğünde bozulma meydana gelmektedir (33, 38).

Mikroorganizmalar

Bebeklerde ve çocuklarda görülen pişik vakalarını etkileyen sebeplerden birisidir. Mikroorganizmalar pişik oluşumuna neden olan faktörlerden nem, gaitadaki organik bileşikler, sıcaklık, bez bölgesinin havasızlığı ve ishal ile birlikte pişik gelişimini daha da artırırlar. Pişiğe özellikle mantar enfeksiyonu (kandida albicans) sık olarak eşlik etmektedir. Bebek ve çocuklarda pamukçuk hastalığı; anüs ve bez bölgesindeki pişikteki C.albicans popülasyonunun çokluğuna göre değişmektedir (30, 38).

Sürtünme

Pişik oluşumunun başlamasında tek başına herhangi bir etkisi yoktur. Pişik gelişimi sırasında cilt tahrişini artırır ve pişiğe neden olan faktörlerin pişikli olmayan bölgelere yayılmasına neden olur (23, 29, 33).

1.2.2. PİŞİĞİN KLİNİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Pişik ilk başta çok az bir kızarıklıkla başlar, daha sonra bu kızarıklık artarak lezyonlar oluşur. Ciltte globüller soyulur. Pişiğin klinik olarak incelenmesinin temeli iyi bir öykü ve fizik muayenedir. Pişiğin başlangıç zamanı, ne kadar süredir devam ettiği, pişiğin görünümündeki değişiklikler, kaşıntının eşlik edip etmediği, diyare, antibiyotik kullanımı, kullanılan bezin tipi, bez değiştirme sıklığı, bez bölgesinin temizliği için kullanılan ürünler ve yöntemler sorgulanmalıdır.

1.2.3. PİŞİK TİPLERİ VE KOMPLİKASYONLARI

Bebeklerde ve çocuklarda pişik olan bölgedeki bulgulara göre pişiğin tipi belirlenmektedir.

Pişik tipleri;

I. Derece Pişik Tipi: Bez bölgesi ile sınırlı ve ciltte gözlemlenen hafif kızarıklık olması,

II. Derece Pişik Tipi: Bez bölgesi ile sınırlı, fakat ciltte gözlemlenen belirgin kızarıklık, lezyonlar veya soyulma olması,

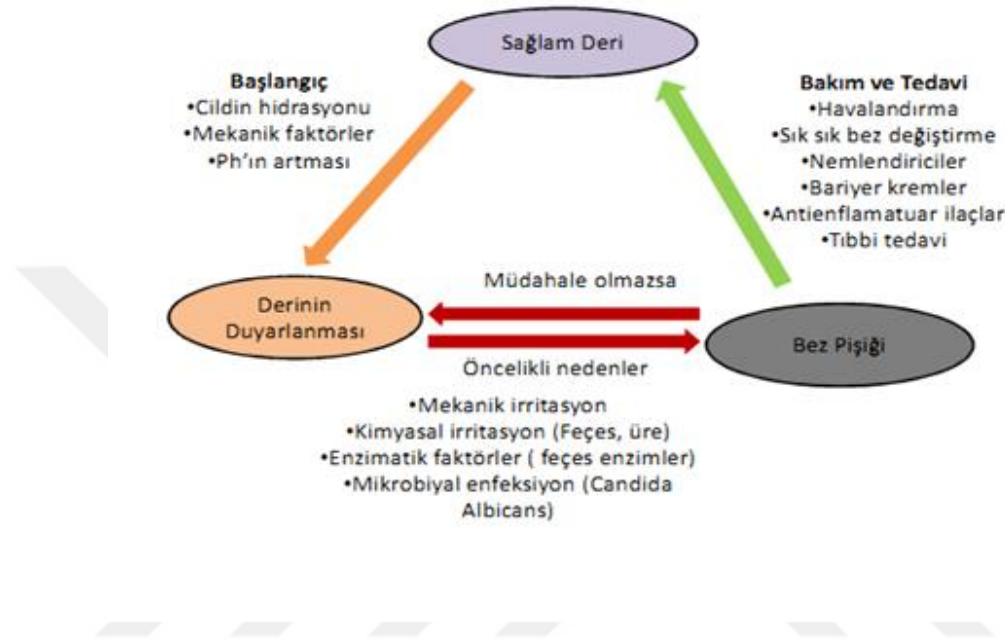
III. Derece Pişik Tipi: Bez bölgesi ile sınırlı kalmayan, ayrıca bacakların iç yüzü ve karına yayılan belirgin kızarıklık olması,

IV. Derece Pişik Tipi: Bez bölgesi ile sınırlı kalmayan, bacakların iç yüzü ve karına yayılan belirgin kızarıklık, erozyon ve püstül olması durumudur.

Pişik komplikasyonlarına bakıldığında; özellikle pişiğe sekonder mantar enfeksiyonu önemlidir. Kandida albicansın pişik olan bölgede enfeksiyona neden olmaktadır. Kandidiazis olan alan eritemlidir, püstüller ve veziküller de görülebilir. Yenidoğanda meydana gelen kandidiazis ise annenin doğum kanalından kaynaklanır. Kandidiazisin oral mukozaya atlaması sonucu pamukçuk da görülebilmektedir. Kandidiazis; pişiği olan çocukların %22.2-69.2'sinde görülmüştür (33).

İmpetigo ise diğerk bir pişik komplikasyonudur, özellikle ilk 6 aylık süreçte ve yaz aylarında daha sık rastlanılan bir rahatsızlıktır. İmpetigoda patojen Stafilokokus aureustur.

Perianal streptokokal hastalık ise anüs ve vulva etrafında kızarıklık ve eritemle birlikte seyreder. Bu rahatsızlıkta genelde ailede sık farenjit öyküsü bulunmaktadır (38). Komplike vakalarda anal fissür gelişebilir.



Şekil 17. Pişik oluşum şeması.

1.2.4. PİŞİK ÖNLEYİCİ YAKLAŞIMLAR

Pişik oluşumunu azaltmak için bez bölgesinin bakımı ve korunması oldukça önemlidir. Bunu sağlamanın ilk adımı anne ve/ veya bakıcı eğitimidir. Pişiğin tanısı, pişikten korunma yolları ve pişiğin tedavisi konularında bilgi verilmeli ve gerekirse bilgilendirme broşürleri dağıtılmalıdır (24, 35). Yapılan çalışmalarda pişik önleyici yaklaşımlar 5 maddede toplanmış ve bunlara ABCDE harfleri verilmiştir. ABCDE harf açılımları aşağıda verilmiştir ve bu uygulamalar işlem önceliğine göre sondan başa doğru sıralanmıştır.

A: Havalandırma (Air out)

B: Cildi koruyucu krem kullanma (Barrier)

C: Cildi temiz tutma (Clean)

D: Tek kullanımlık bez kullanımı, kumaş bezlere göre daha emici (Disposable diapers)

E: Pişiğin tekrar gelişmemesi ve önlenmesi için ailelere eğitim verilmesi (Educate)

Bez Bölgesinin Bakımı

Pişik bölgesinin bakımı denildiğinde iki yaklaşım vardır. Bunlardan biri pişik oluşumunu engellemek, diğeri pişik oluşmuş bölgenin bakımını yaparak bozulmuş ve tahriş olmuş cilt yapısını sağlıklı hale geri getirmektir (29). Pişik oluşmuş cildin bakımı genellikle lanolin, vazelin ve çinko oksitli kremlerle yapılmaktadır. Pişiğin ilerlemesi ve klinik durumuna göre bu kremlerle birlikte bazı ilaçlar da (nixtatin, klotrimizol, hidrokortizon, ketakonazol, triamsinolon) tedavide kullanılabilir (33, 38). Bez bölgesinin havasızlığının giderilmesi de bez bölgesi bakımının önemli faktörlerinden biridir.

Temizleme

Bez bölgesinin temizliğinde günümüzde en fazla kullanılan ürün ıslak mendillerdir. Islak mendil içeriğinin zamanla zararlı maddelerden arınmasına rağmen piyasada bu zararlı maddeleri içeren ıslak mendiller de halen mevcuttur. Yapılan bir çalışmada; bazı ıslak mendillerin (özellikle etanol ve isopropanol içeren) pişiğe neden olduğu ve kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca cildin pH'sını düşürdükleri ve bu durumun cilt için zararlı olduğu belirtilmektedir (33). Bunun yanında son yapılan araştırmalarda ıslak mendil ve havluların bir çoğunun alkol ve türevlerini içermediği ve kullanımları sonucunda pişik olma ihtimalinin artmadığı saptanmıştır (24). Bez bölgesi temizlenirken eğer sadece idrar temizliği yapılacaksa ılık su ile ıslatılmış bir pamuk veya yumuşak bir bez, gaita temizliği yapılacaksa zararlı maddeleri formülasyonunda içermeyen ve yumuşak sabunlar tercih edilmelidir. Bu sabunlar günde iki defadan fazla kullanılmamalıdır (23, 29, 37).

Bez Tipi

Bez tipi, pişik oluşumunda ve önlenmesinde en önemli faktörlerden biridir. Tek kullanımlık bez kumaş beze göre daha fazla emiciliğe sahiptir ve cildi daha nemsiz tutar. Günümüzde tek kullanımlık bezlerin de çeşitleri vardır. Bunlardan emici özellikli olan jel içeren bezlerin pişik oluşumunu azalttıklarını yapılan araştırmalar doğrulanmıştır (41, 42). Çinko-oksit/ vazelin içerikli bezlerde ise ortamdaki sıvının cilde temasını engellemek amaçlanmıştır (37, 41). Günümüzde kumaş bez kullanımı giderek azalmaktadır. Kumaş bez kullanılıyorsa da sık değiştirmek pişik oluşumunu engellemek için bir yöntem olabilir (30). Ayrıca kumaş bezler deterjan ve yumuşatıcı ile yıkanmamalı, antiseptik suda tutulmalıdır. İdeal olarak bez kaynar su ile değil, 60 derecede yıkanmalıdır (23, 29, 30). Bezin kokusu güneşte bekletilerek giderilmeli, yumuşatıcı gibi kimyasallar kullanılmamalıdır.

Koruyucu Kremler ve Pudralar

Koruyucu kremlerin kullanımı pişik tedavisinde ve önlenmesinde öncelikli yöntemdir (29,30). Koruyucu kremler her bez değişiminden sonra kullanılmalıdır (46, 49). Pişikten koruyucu kremlerin içeriğinde sıklıkla kullanılan vazelin 1859 yılında R.A. Chesebrough tarafından bulunmuştur (43). Vazelin uzun alifatik hidrokarbon içeren zincirlerden oluşmaktadır. Alifatik hidrokarbonlar yağlardan geliştirilmiştir ve bu yapı cildin epidermis tabakasından geçerek cildin görünümünün düzelmesine yardımcı olur (29). Özellikle beyaz vazelin kimyasal ajanlara karşı cildi korurken herhangi bir allerjik etki oluşturmaz ve kullanımı güvenlidir (37).

Koruyucu kremlerde ve merhemlerde kullanılan diğer bir madde ise çinko-oksittir. Çinko-oksit cildin üzerinde sağlam bir bariyer oluşturur.

Pudralarla ilgili yapılan araştırmalar neticesinde, pudranın bebeklerin soluk borusuna kaçma tehlikesi olması ve ciltte allerji oluşturması sebebi ile kullanımı önerilmemektedir (33).

Kullanılan Diğer Ürünler

Pişikten korunmak için doğal yöntemlerle zeytin yağı, bal mumu ve bal kullanılmıştır. Yapılan araştırmalar zeytinyağı ve bal'ın antioksidan, antifungal ve antibakteriyel olduğunu göstermiştir. Ayrıca nitrik oksit ve prostoglandin sentezini azalttıkları için pişiğin önlenmesinde ve pişik bakımında etkilidirler (34). Hancı ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, topikal uygulamalardan olumlu bir cevap alınamayan olgulara pektin ve karboksimetilselüloz içeren cilt koruyucu tabaka uygulaması yapılmış ve uygulama sonucunda % 86 oranında olumlu cevap alınmıştır.

1.3. EMÜLSİYONLAR

Birbiri içerisinde karışmayan en az iki sıvının bir emilgator yardımı ile mikroskobik veya ultramikroskobik boyutta damlacıklar halinde dağılması ile oluşmuş homojen görünümlü heterojen disper sistemlerdir. Emülsiyon oluşturma işlemine emülsifikasyon denilmektedir (44).

Emülsiyonlar farmasotik, kozmetik, gıda, tarım gibi bir çok endüstride yoğun olarak kullanılmaktadır. Emülsiyonların eczacılıkta ilk kullanılışı 1674 yılında olmuştur ve Galenus'un bal mumunun emilgator etkisinden faydalandığı bilinmektedir.

Emülsiyonun formülasyonunu oluşturan en basit örnekte en az üç bileşene ihtiyaç vardır, bunlar iç faz (disper faz), dış faz (dispersiyon ortamı) ve emilgator'den oluşmaktadır. Globüller (damlacıklar) halinde dağılan faz iç faz, bu damlacıkların içinde dağıldığı ortama da dış faz (dispersiyon ortamı) denir. Emülsiyonu oluşturan fazlardan birisi polardır ve örnek olarak su verilebilir. Diğer faz ise nonpolardır ve örnek olarak yağ verilebilir. İki sıvının çalkalama, karıştırma, homojenizasyon veya spreyleme gibi mekanik bir etki ile birbiri içerisinde dağılması ile elde edilirler. Bu iki sıvı kararlı hallerine dönme eğilimindedir. Örneğin su ve yağ emülsiyonu sürekli çalkalanmazsa damlacıklar birleşerek kısa sürede biraraya gelir ve buna koalesans denir (44, 45).

1.4. EMÜLSİYONLARIN ÖZELLİKLERİ

Partikül Büyüklüğü

Emülsiyonun karakteristik özellikleri açısından emülsiyonun tipinden sonra gelen en önemli parametredir. Emülsiyonun partikül büyüklüğü disper fazını oluşturan globüllerin çapıdır. Globül çapı ortalama 0.1- 10 µm arasında değişmektedir. Partikül boyutu emülsiyonun viskozitesi, uygulama yolu, kararlılığı (stabilitesi) açısından son derece önemlidir. Partikül büyüklüğü raf ömrünün ölçümü açısından çok etkili olmasa da emülsiyon stabilitesi açısından partikül homojenizasyonu ve büyüklüğü önemlidir. Partikül boyutu, kullanılan emilgatorün kalitesi ve tipi, hazırlanma sırasındaki yöntem ve kullanılan yardımcı maddelere göre değişir. Aşağıdaki tabloda ışık ile globüllerin çap ilişkisi verilmiştir.(46)

Tablo 1. Emülsiyonun çapı ve görünümü (46).

Partikül Büyüklüğü μm	Görünüm
>1	Beyaz
0.1-1	Mavi- Beyaz
0.05-0.01	Yarı transparan
<0.05	Transparan

pH

Kozmetik açıdan emülsiyonların cilde uygulanabilirliği ve stabilitesi için pH önemlidir. İnsan cildinin pH aralığı 4- 6 arasındadır ve emülsiyonların pH aralığı cilt pH'sına göre değerlendirilir. pH değeri ayarlanır pH metre ile ölçülür. Emülsiyonun stabilitesi açısından örnek vermek gerekirse; sabunların pH'sı 8 veya biraz daha yüksektir; eğer pH değeri 8'in altına düşerse faz ayrışması (breaking) olur ve emülsiyon eski haline dönemez. Etken madde emülsiyonun pH'sı üzerine etkilidir. Katyonik emülgatör kullanılan emülsiyonların pH değeri 3- 7 arasında, non-iyonik emülgatör kullanılanların pH değeri ise 3-10 aralığındadır.

Akmazlık (Vizkozite)

Akmazlık kısaca emülsiyonun akmaya karşı gösterdiği dirençtir. Herhangi bir akış esnasında emülsiyonu oluşturan disper faz ile dispersiyon ortamının içinde bulunduğu tabakalar farklı hızlarda hareket ederler ve akmazlık uygulanan kuvvete karşı direnç gösteren yüzey gerilimi oluşur. Stabilitayı sağlamak ve istenilen akışı yakalamak için viskozite önemli bir parametredir. Emülsiyonlarda viskozitenin istenildiği gibi olmaması tüketici tarafından da fark edilir. Emülsiyonun viskozitesi dış fazın vizkozitesi ile orantılı olarak değişir. Eğer emülsiyon nevtonian olmayan(non-newtonian) veya viskoelastik ise dış fazın viskozitesine göre göreceli olarak değişir ve hız ile anlık olarak değerlendirilir.

Hidrofilik- Lipofilik Denge (HLB)

Griffin tarafından 1949'da emülgatör seçiminde rakamlara dayalı geliştirilen sistem sayesinde emülsiyonda kullanılan yüzey aktif maddenin en iyi etki aralığını bulmak mümkündür. Böylece emülsiyonun dayanıklılığı artırılabilir ve özellikleri tespit edilebilir hale gelmiştir. HLB cetveli 0 ile 20 arasında numaralandırılmıştır. 20'ye doğru hidrofilik özellik artarken 0'a doğru hidrofobik özellik artar. Yüzey etken maddenin hidrofilik kısmının mol ağırlığının 5'e bölünmesi ile HLB değeri hesaplanır. Oluşturulacak emülsiyonun dış fazına göre emülsiyonda kullanılacak yüzey aktif madde tweenler ve spanlar olarak ayrılır (46). Spanların polioksietilen türevi olan tweenler hidrofiliktir ve HLB değerleri 9.6- 16.7 arasındadır. Spanlar lipofiliktir ve HLB değerleri 1.8- 8.6 arasındadır. Emülgatörlerin HLB değeri ($0 < x \leq 6$) aralığında, yağda daha iyi çözünebilmekte ve çok iyi S/Y emülsiyonu oluşturabilmektedirler. HLB değeri ($20 > x > 8$) aralığında ise daha iyi Y/S emülsiyonu oluşturumaktadırlar.

1.5. EMÜLSİYONLARIN TİPLERİ

Emülsiyonlar ilaç ve kozmetik endüstrisindeki uygulama yerleri ve yapılarına göre farklılıklar göstermektedir. Emülsiyonların farklı tipleri sayesinde kötü tat ve koku maskelenmektedir. Örneğin Y/S tipi emülsiyon oluşturularak hint yağı, balık yağı ve yağda çözünen vitaminlerden A, E vitaminleri rahatlıkla kullanılabilir.

Karakteristik olarak emülsiyon tiplerinin sınıflandırılması; emülsiyonun dış faz ve iç faz özelliklerine göre Y/S (su içinde yağ) ve S/Y (yağ içinde su) olarak; birbiri içerisinde çözünmüş çoklu emülsiyon fazlarının farklılığına göre Y/S/Y (yağ/su/yağ) ve S/Y/S (su/yağ/su) olarak oluşturulmuştur.

1.5.1. Y/S TİPİ EMÜLSİYONLAR

Bu tipte yağ damlacıkları iç fazı oluşturur ve su fazı yani dış faz içerisinde globüller halinde dağılma olmaktadır. Y/S tipi emülsiyonlara örnek olarak süt verilebilir. Yüzey aktif madde olarak tweenler kullanılır. Laurik ve oleik asidin potasyum, sodyum ve amonyum tuzları anyoniktir, suda çözünürler ve çok iyi Y/S tipi emülsiyon oluştururlar. Oluşturulması için yağ fazı erime sıcaklığının 5- 10 derece yukarısına kadar ısıtılır, su fazı da aynı sıcaklığa getirilir. İç faz yavaşça dış fazın içine dökülür. Karışım 5 derece soğuyana kadar karıştırılır ve ardından hızlı bir şekilde soğutulur. Karışımın sıcaklığı 30- 40 dereceye geldiğinde ısıya

karşı hassas olan maddeler (esans, koruyucu) eklenir. Kozmetik sanayinde ise nemlendirici kremler, makyaj altı kremleri, gündüz kremleri olarak kullanılan örnekleri bulunmaktadır.

1.5.2. S/Y TİPİ EMÜLSİYONLAR

Su fazın damlacıklar halinde yağ fazın içinde dağılması ile oluşurlar. Amfifilik maddenin hidrofilik kısımları iç faz tarafında, hidrofobik kısımları ise dış faz (yağ faz) tarafındadır. Kozmetik endüstrisinde S/Y tipi emülsiyonlar ile kremler, merhemler ve losyonlar yapılmaktadır. S/Y emülsiyonda kullanılan emülgatörlere Sorbitan Stearat (HLB 4.7), poligliseril oleat (HLB 5.0), Lesitin (HLB yaklaşık. 4.0), Gliseril Monooleat, Lanolin ve Lanolin Alkol örnek olarak verilebilir.

1.5.3. ÇOKLU EMÜLSİYONLAR

Çoklu emülsiyonlar genellikle dört bileşenden; yağ fazı, su fazı, surfaktan ve kosurfaktan oluşurlar. Disper fazın içerisinde daha küçük damlacık boyutuna sahip dış fazla aynı özellikteki emülsiyonlardır. Düşük viskozite değerlerine ve çok küçük globüllere (5-140 µm) sahiptirler. Saydam görünümlüdürler. Bunlar kendiliğinden emülsiyon oluşturabilen sistemler olarak tanımlanmaktadır. Emilimi düşük olan etkin maddelerin biyoyararlanımını artırır. Mikro emülsiyonlar surfaktan ve kosurfaktan etkisi ile hücre permeabilitesini artırarak Emilimi artırır. Ayrıca ilaç yükleme kapasitelerinin yüksek olması, kolayca hazırlanmaları, vücutta kalış sürelerinin uzun olması avantajlarıdır. Genellikle kullanılan primer yüzey etkin maddenin HLB değeri 2- 7 arasındadır ve sekonder yüzey etkin maddelerde bu değerin 6-16 arasında olması önerilir. Genel olarak iki basamaklı emülsifikasyon, tek basamaklı emülsifikasyon faz dönüşümü metotları ile hazırlanırlar. Emülsiyonu yaparken karıştırma hızı, süresi, sıcaklığı çok önemlidir. Primer emülsiyon hazırlanırken karıştırma hızlı, sekonder emülsiyon hazırlanırken yavaş olmalıdır. Primer emülsiyon için sıcaklık 70 derece iken sekonder emülsiyon için 25 derece olması istenir. Çoklu emülsiyonlar eczacılıkta aşılarda ve kemoterapötik ilaçlardan metotreksat ve sitozit arabinozid için kullanılmıştır. Kozmetik amaçlı olarak ise; güneş kremleri, makyaj temizleyiciler, gece kremleri, traş kremleri, anti perspiranlarda kullanılabilir.

Mikro emülsiyonun oluşabilmesi için iki faz arasındaki ara yüzey gerilimi çok düşük ve sürfaktanların konsantrasyonu optimum düzeyde olmalıdır. Mikro emülsiyonun dayanıklılığını artırmak için ara yüzey akıcı ve esnek olmalıdır.

Mikro emülsiyonlar surfaktan ve kosurfaktan etkisi ile hücre permeabilitesini artırarak emilimi artırır. Ayrıca ilaç yükleme kapasitelerinin yüksek olması, kolayca hazırlanmaları, vücutta kalış sürelerinin uzun olması avantajlarıdır.

Noniyonik surfaktanlardan polioksietilen türevlerinin kullanımı oldukça yaygındır. Bu durum fosfolipidlerin biyolojik olarak uygun olmalarından kaynaklanmaktadır. Özellikle soya lesitini, membran bileşimlerinin yapısı oluşturması nedeni ile, en çok kullanılan surfaktanlardır.

Tablo 2. Klasik Emülsiyon ile Çoklu Emülsiyonların Karşılaştırılması (46).

Özellik	Mikro Emülsiyon	Klasik (makro) Emülsiyon
İç Fazın Damlacık Büyüklüğü	<0.2 µm	0.2 µm-10 µm
Görünüş	Saydam	Süt Görünümünde
Oluşum	Kendiliğinden	Enerji Vermek Gerekir
Stabilite	Termodinamik Olarak Dayanıkl	Termodinamik Olarak Dayanıksız

1.6. ÇİNKO OKSİT

Çinko oksit (ZnO), II A grubu metalik çinkonun bir oksididir. Laboratuvarlarda çinko metalinin yakılmasıyla veya çinko hidroksitin ısıtılmasıyla elde edilir. Çinko oksit sıcakken sarı, soğuduğunda beyaz renkte bir maddedir. Amfoterik özellik gösterir. Asitlerde çözüldüğünde tuzlarını, bazlarda çözüldüğünde ise çinkatları verir. Çinko kozmetik endüstrisinde merhemlerin ve diğer ürünlerin formülasyonunda aktif madde olarak kullanılmaktadır. İnsan vücudunda gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonların için 100 çeşit enzimi aktif hale getirmektedir. Cildin ve kasların erken yaşlanmasını önleyen anti-oksidan özellikleri ile beraber yaraların iyileşmesinde, görme duyusunun güçlenmesinde de etkilidir.

Çinko oksit; kokusuz, tatsız, yanıcı olmayan, beyaz yada sarımsı renkte ve amorf yapıda bir tozdur. Çinko oksit merhem veya kremlerde asılı kalan (süspansiyon şeklinde) beyaz pudra olarak da tarif edilebilir (33). Çinko cilt dahil olmak üzere organ fonksiyonları için gerekli enzimlerin salgılanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca yeni cilt hücrelerinin oluşmasına, onarımına ve bu hücrelerin bakımına da yardımcı olmaktadır. Çinko oksit kremler antiseptik özelliği ile cilt yüzeyinde bulunan mikropları öldürürken, cildin genel görünümünü iyileştirir ve alerjik tepkiler sonucu oluşan tahrişin azaltılmasına yardımcı olur.

Çinko Oksitin Kimyasal ve Fiziksel Yapısı

Çinko oksit doğada; çok yaygın bulunan çinkodan elde edilir. Çeşitli çinko tuzları kullanılarak üretilir. Çinko oksit kristalleri wurtzite, çinko sülfür ve kaya tuzu yapısında bulunabilirler. Çevre şartlarında termodinamik olarak sabit fazda wurtzite yapıdadır. Ham çinko genellikle sülfür, kurşun, demir, bakır, arsenik ve civa gibi diğer metalleri de içermektedir. Bu nedenle safsızlaştırmada genellikle distilasyon yöntemi kullanılır. Ürünün saflığı, kullanılan tuzların saflığına ve çinko oksit kristallerinin ürünlerle girdiği reaksiyonlardan ayrılma oranına bağlıdır. Alüminyum, sodyum ve sülfat gibi bazı safsızlıklar olabilmektedir (47). Güneşten koruyucu ürünlerde kullanılan mikronize çinko oksit tozlarının ortalama parçacık büyüklüğü 0.2 µm veya daha azdır (48). Erime derecesi 1975°C, yoğunluğu 5.47 g/cm³'tür. Çinko oksit, aşırı ısıtılınca sarı renk alır; bu renk soğutulunca kaybolur. Su ve etanolde çözünürlüğü yok denecek kadar azdır. Seyreltik mineral asitlerde ve alkali

hidroksitlerde çözünür. Çinko oksit miktar tayininde; seyreltik hidroklorik asitteki çözeltisi, asitin fazlası nötrale edildikten sonra çinkonun karakteristik reaksiyonlarını verir. Şiddetle sabit ağırlığa kadar yakıldığında, ağırlığının % 1.0'ından fazlasını kaybetmez. Miktar tayini yönteminde, tam tartılmış yaklaşık 1.5 g madde ve 2.5 g amonyum klorür, 50 mL hidroklorik asitte eritilir. Asitin fazlası, belirteç olarak metil oranj kullanılarak sodyum hidroksit ile titre edilir. Titrasyon sonucunda, 1 mL hidroklorik asit, 40.68 mg çinko oksite karşılık gelmektedir (49).

Tablo 3. ZnO fizikokimyasal karakteristikleri.

Cas Numarası	1314-13-2	Molekül Formülü	ZnO
NFPA Değerleri	Sağlık: 1 Yanıcılık: 0 Reaksiyon: 0	Kaynama Noktası	1975 °C
Molar Kütle	81,408 g / mol	Fiziksel Durum	Beyaz şekilsiz toz, kokusuz
Çözünürlük(sudaki)	0.16 mg/100 ml (30 ° C)	Ph	6.95

1.7. ÇİNKO OKSİTİN KOZMETİK ÜRÜNLERDE KULLANIMI

Kozmetolojide birçok alanda çinko oksit kullanılmaktadır. Kullanım sırasında noniyonik, anyonik ve katyonik olmak üzere üç sınıf emülsiyon yapıcı göze çarpar. Çinko oksit, bütün noniyonik emülsiyon yapıcılarla uyumludur. Etoksilatlar, sukroz esterleri ve amin oksitlerle istenildiği her şekilde kullanılabilir. Anyonik emülsiyon yapıcılar da ise durum daha karmaşıktır. En bilinen anyonikler stearat sabunlarıdır. Eğer çinko oksit stearik asit içeren bir emülsiyonun içine eklenirse, çok az miktarda çinko stearat oluşur. Bu durum, Y/S emülsiyonunun kararlılığını düşürür. Diğer yandan, YEM olarak boraks ile oluşturulmuş Y/S emülsiyonuna çinko oksitin eklenmesi hiçbir kararlılık sorununa neden olmaz. Nötrale olmayan diğer anyonik emülsiyon yapıcılar kullanılabilir. Bu sınıfa iyi bir örnek olarak DEA-

setilfosfat verilebilir. Katyonik emülsiyon yapıcılar çok nadir olarak kullanılır. Eğer kullanılacaksa, çinko oksit ile uyumlu olduğunu bilmek gereklidir (47). Güneşten koruyucu preparatların sudan etkilenmesi istenmediği için hidrofilik emülsiyon yapıcılar olabildiğince az kullanılır. Çinko oksit, titanyum dioksitten çok daha hidrofilik yapıdadır. Bu nedenle, yağlı fazda tutulması titanyum dioksite göre daha zordur (48). Yağlı fazda hidrofilik emülsiyon yapıcılar kullanıldığında, emülsiyon oluşturmadan önce, çinko oksit sıcak yağlı fazda disperse edilebilir. Her durumda, emülsiyon homojenize edilmelidir. Koruyucularla da hiçbir uyumsuzluk gözlenmemiştir. Çinko oksitin kendisi koruyucu gibi davranmaktadır (47).

Çinko oksitin kozmetolojide bebek yağlarından makyaj ürünlerine kadar çok geniş bir kullanım alanı vardır. Pişikte, tahriş olmuş cildin kısa sürede normale dönmesine yardımcı olur. Koruyucu kremlerin çoğu çinko oksit veya vazelin içermektedir. Çinko oksitli pişik kremleri cilt yüzeyi ile bebek bezi arasında koruyucu bir tabaka oluşturarak pişığı engeller. Bununla birlikte bu tabaka deriden çok zor kaldırılır. Ayrıca ek olarak çinko oksitin ciltteki tahribi iyileştirme özelliği de pişikten korumada etkilidir. Son zamanlarda, suya karşı cildi koruyan çinko oksit/vazelin içeren bezler üretilmektedir (41). Bu bezlerin diğer bezlere oranla pişik şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda çinko oksit/vazelin ve sadece vazelin içeren bezlerin pişik oluşma oranını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (37). Bazı çalışmalarda yaşları 5-90 gün arasında değişen ve pişığı olan 54 çocukla yaptığı çalışmada; koruyucu madde kullanılmayan ve kozmetik krem kullanılan çocuklarda birinci derece pişik görülme oranının çinko oksit kullanan çocuklardakine göre daha düşük, 2., 3. ve 4. derece pişik oranının daha yüksek olduğunu, çinko oksit kullanılanlarda hepsinin birinci derece düzeyinde kaldığı, zeytinyağı kullanılan çocuklarda ise pişığın yarısının birinci derece, yarısının da ikinci derece şiddetinde olduğunu bulmuşlardır. Dekspantol kullanılan çocuklarda 2/3'ünün birinci derece, 1/3'ünün ikinci derece düzeyinde, pudra kullanılanlarda ise %20'sinin üçüncü derece düzeyinde, diğerlerinin birinci derece düzeyinde olduğu görülmüştür.

Akne tedavisinde; direk olarak akne üzerine uygulanabilir ve antibakteriyel özelliği sayesinde akneye yol açan bakterileri öldürmektedir. Yayılma eğiliminde olan aknelerin ise cildin diğer bölgelerine yayılmasını önler ve cilt yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturur. Ayrıca fazla yağı alarak yağın gözeneklerde birikmesini ve dolayısıyla yeni akne oluşumunu engeller. Güneşten korumada, çinko oksit kristallerinin yüzeyi görünür ışığı etkin şekilde yansıtır. Güneşten koruyucu ürünlerde % 25 oranına kadar kullanılabilir (50). Küçük

partiküller daha fazla yüzey alanına sahip oldukları için, daha fazla ışık kırılmaktadır. Ayrıca etki mekanizması absorpsiyon olduğu için, saydam çinko oksit formülasyonları ile UV radyasyonun etkisi azaltılabilir. Çinko oksit diğer güneşten koruyucu formülasyonlarla birlikte rahatça kullanılabilir. Cildin erken yaşlanması, leke ve kırışıklıklara yol açan zararlı güneş ışınlarından cilt üzerinde bir tabaka oluşturarak etki etmektedir. Ayrıca düzenli olarak kullanıldığında melazma (güneş lekeleri) belirtilerinde iyileşme sağlayabilir.

Bunların dışında cilt sakinleştirici ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı egzama tedavisinde de kullanılabilir. Kesik, yanık ve sıyrık gibi küçük deri yaralanmalarının tedavisine yardımcı olabilir. Çinko oksitli kremlerin kullanımı her yaş grubunda güvenli olarak kabul edilmektedir. Düşük toksisiteye sahiptir (51).

Nadiren alerjiye neden olabilir ve ciltte kaşıntı, kızarıklık, batma ve yanma hissi ile kendini gösterebilir. Bir çalışmada, akut dermal toksisite oluşturulan 10 fare 14 gün boyunca izlenmiş. Bu farelere çinko oksit tek doz dermal yoldan uygulanmış ve herhangi bir toksisite saptanmamıştır (50). Tekrarlanan dozlardaki dermal toksisite hakkında ise bilgi yoktur.

Bu çalışmada farklı taşıyıcı sistemler içerisinde çinko oksit kullanılarak, fiziksel, kimyasal özellikleri üzerinde araştırmalar yapılarak, farklı pişik kremleri hazırlanıp optimum formülasyona ulaşma hedeflenmiştir. Bu amaçla pH, viskozite, reolojik davranış, mikrobiyolojik kalite, partikül boyutu emülsiyon tipleri açısından karşılaştırma yapılarak ve en uygun formülasyon ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Ayrıca optimum formülasyon üzerinde güvenlik değerlendirme çalışmaları yapılarak güvenlik sınırları uluslararası mevzuatlara uygun olarak hazırlanması hedeflenmiştir.

1.8. PİYASADA BULANAN BEBEK PİŞİK KREMLERİ

Bebek cildi çok hassastır. Yetişkin cildinden %20 ile %30 oranında daha incedir. Bu nedenle bebek cildine daha fazla özen göstermek gereklidir ve kolay tahriş olabileceği unutulmamalıdır. Pişik tedavisinde pişikli bölge tercihen sadece ılık suyla yıkanmalıdır. Eğer sabun kullanılacaksa yumuşak bir sabun tercih edilmeli ve sadece bebek dışkısını yaptıktan sonra kullanılmalıdır. Aşırı sabun kullanımının pişiğin iyileşme sürecini uzatabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca pişiğin önlenmesinde ve tedavisinde bazı ürünler kullanılmaktadır.

Piyasada sık kullanılan ürünlerden aşağıda bahsedilmiştir. İdeal bir pişik ürünü için 7 ideal özellik tanımlanmıştır (52-58).

1. Koruyucu madde içermemesi
2. Parfüm içermemesi
3. Antiseptik içermemesi
4. Nem kapasitesinin iyi durumda tutulması
5. Etkliliği ve güvenilirliğini bebekler üzerinde yapılan çalışmalar ile kanıtlanmış olması
6. Potansiyel toksik maddeler içermemesi
7. Katkı maddesi içermemesi

BEPANTHOL Pişik Merhemi

Bepanthol ilk olarak 1944 yılında aralarında pişik merheminin de yer aldığı 3 ürün olarak İsviçre’de piyasaya sunulmuştur. Günümüzde Yunanistan’da üretilmektedir. Bepanthol pişik merhemi, bebek cildinin doğal yenilenme sürecini hızlandırır ve cildin sahip olduğu koruyucu bariyeri güçlendirir. Saydam ve hava geçiren bir tabaka oluşturur. Yağ içinde su formülü sayesinde cildin sağlığını ve doğal koruyucu bariyerinin korunmasında büyük önem taşıyan nemliliğini korumaktadır. Provitamin B5 (dexpanthenol) ve lanolin içermektedir. Provitamin B5 hassas cilt bariyerinin güçlendirilmesine yardımcı olmakta, cildi sağlıklı ve nemli tutmaktadır. Lanolin ise şeffaf yapısı sayesinde bebek cildinin nefes almasını sağlamaktadır. Ayrıca içerisinde su, prunus dulcis, cera alba, cetyl alkol, stearyl alkol, ozokerite, gliseril oleat, lanolin alkol bulunmaktadır. Parfüm, koruyucu madde, potansiyel toksik madde veya antiseptik içermez. Ancak paraffinum liquidum, petrolatum gibi petrol türevleri içermektedir (59).

NIVEA Baby Pişik Kremi

NIVEA baby pişik kremi, bebek cildini pişik oluşumuna karşı korur, kızarıklıkları ve tahrişi azaltır. Bariyer oluşturarak bez bölgesinin kuru kalmasını sağlar. Cilt yenilenmesini hızlandırır, yara iyileşmesini sağlar ve tahriş olmuş cildi rahatlatır. Ciltle uyumlu pH değerine sahiptir. İçeriğinde %20 çinko oksit içeren suya dayanıklı kompleks, doğal buğday yağı, pantenol, cera microcristallina, lanolin, parafinum liquidum, talk, su, poligliseril-3, diizostearat, triticum vulgare, magnezyum sülfat, metilisothiazolinon ve parfüm

bulunmaktadır. Paraben, alkol ve koruyucu madde içermez. % 20 oranındaki çinko oksitin antibakteriyel ve su tutucu özelliği sayesinde bebeğin bez bölgesini ıslaklığa, kızarıklığa ve pişik oluşumuna karşı korumaktadır. İçerdiği buğday yağı sayesinde cilt ile ıslaklık arasında koruyucu bir tabaka oluşturur. Pantenol ile ise cildi nemlendirir ve bakımını yapar. 50 ml ve 100 ml alternatif ambalaj formu bulunmaktadır. Ancak paraffinum liquidum gibi petrol türevleri içermektedir (60).

OKSİZİNC Krem

%40 çinko oksit içermektedir. Piyasadaki formu 25 gramlıktır. Krem ve sprej formları mevcuttur. İçerdiği çinko oksitin antimikrobiyal ve astrenjan etkisi vardır. Çinko oksitin topikal bakteri veya mantar kaynaklı cilt enfeksiyonlarını tedavi etmediği unutulmamalıdır. Ayrıca derin cilt yaralarına veya şiddetli yanıklara uygulamaktan kaçınılmalıdır. Ancak çinko oksitin konsantrasyonunun yüksek olması ürünün kullanımını zorlaştırmaktadır (61).

JOHNSON'S BABY Pişik Kremi

Fransa'da üretilmektedir. Piyasada 100 ml formu mevcuttur. İçerdiği çinko oksit ve D-pantenol sayesinde cilt kızarıklıklarını iyileştirir, cildi rahatlatır. İçerdiği çinko oksit, dimetikon, mineral yağlar, vazelin ve bariyer oluşturma özelliği taşıyan diğer maddeler sayesinde cilt üzerinde bir bariyer oluşturur. Böylece idrar ve dışkının oluşturduğu ıslaklığın cilde temasını önler. Ayrıca içeriğindeki heksamidin ile pişikte etkili olan mikroorganizmaların üremesini kontrol altında tutmaktadır. Ancak paraffinum liquidum gibi petrol türevleri içermektedir (62).

DESİTİN ORGİNAL %40 ÇİNKO Pişik Kremi

Amerika'da üretilmektedir. Pişik oluşmasını önler ve oluşmuş pişikleri giderir. Bez bölgesini nemlendirir, temizler. Hipoallerjiktir. İçerisinde % 40 çinko oksit (aktif madde), sarısabır, barbadensis yaprak suyu, siklometrikone, dimetikone, parfüm, metilparaben, mikrokristal balmumu, mineral yağ, propilparaben, distile su, sodyum borat, sorbitan sesquioleate, E vitamini, beyaz vazelin, beyaz balmumu bulunmaktadır. Ancak çinko okistin konsantrasyonunun yüksek olması ürünün kullanımını zorlaştırmaktadır. Ve aynı şekilde petrol türevleri içermektedir (63).

SEBAMED BEBEK PİŞİK Önleyici Krem

Devamlı kullanıldığında pişik oluşumunu ve tahrişleri önler, bebeğin cildini yumuşatarak , cildin nefes almasını sağlar. pH değeri 5,5'tir ve bu nedenle biyolojik koruma ve aktif bakım sağlar. Üretim yeri Almanya'dır. İçerisinde su, petrolatum, paraffinum liquidum, hydroxyoctacosanyl hydroxystearate, PEG-45/dodecyl glycol kopolymer, methoxy PEG-22/dodecyl glycol kopolymer, sodyum laktat, panthenol, allantoin, chamomilla recutita, xanthan gum, parfüm, phenoxyethanol, alkol. Ancak içerisindeki petrol türevleri, anti mikrobiyal koruyucu ve alkol içermesi ürün güvenliği açısından bazı sıkıntılar oluşturabilmektedir (64).

2. DENEYSEL

2.1. MATERYAL VE METOD

2.1.1. MATERYAL

2.1.1.1. KİMYASAL MALZEMELER

Kimyasal malzemeler	Fonksiyonu	Tedarik edilen firma
Arı balmumu (Bees wax)	Emülsiyon stabilizatörü	KALE KİMYA
Arlacel 83 V (Sorbitan Sesquileate)	Emülgatör	CRODA
BHT (Butilhidroksitoluen)	Antioksidan	DOĞA İLAÇ
Çinko oksit (ZnO)	Pişik önleyici	SIGMA
DEHYMULS PGPH (Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate)	Emülgatör	BASF
D-pantenol (Provitamin B5)	Nemlendirici	PARKOTEKS
EDTA (Etilendiamintetraasetikasit)	Şelat ajanı	SIGMA
Gliserin	Nemlendirici	MERCAN KİMYA
Kalendula yağı	Antioksidan	NEW DIRECTIONS
LAMEFORM TGI (Polyglyceryl-3 Diisostearate)	Emülgatör	BASF
Lanolin	Yumuşatıcı (emoliyent)	YILMAZ KİMYA
Magnesium sülfat	Viskozite kontrol edici	SIGMA

Parafin wax	Kıvam verici (stiffening agent)	SIGMA
Parafin yağı	Nem tutucu	SIGMA
Setil esteri (Spermaseti)	Emülgatör	SIGMA
Shea yağı	Cilt şartlandırıcı (Skin conditioning agent))	MERCAN KİMYA
Sodyum Borat	Antibakteriyel	SIGMA
Vazelin	Cilt bariyer ajanı (Occlusive agent)	SIGMA
Vitamine E	Antioksidan	SIGMA
Zeytin yağı	Nemlendirici	HERBARYUM

(Diğer tüm çözücü ve maddeler kozmetik saflıktadır).

2.1.1.2 EKİPMAN

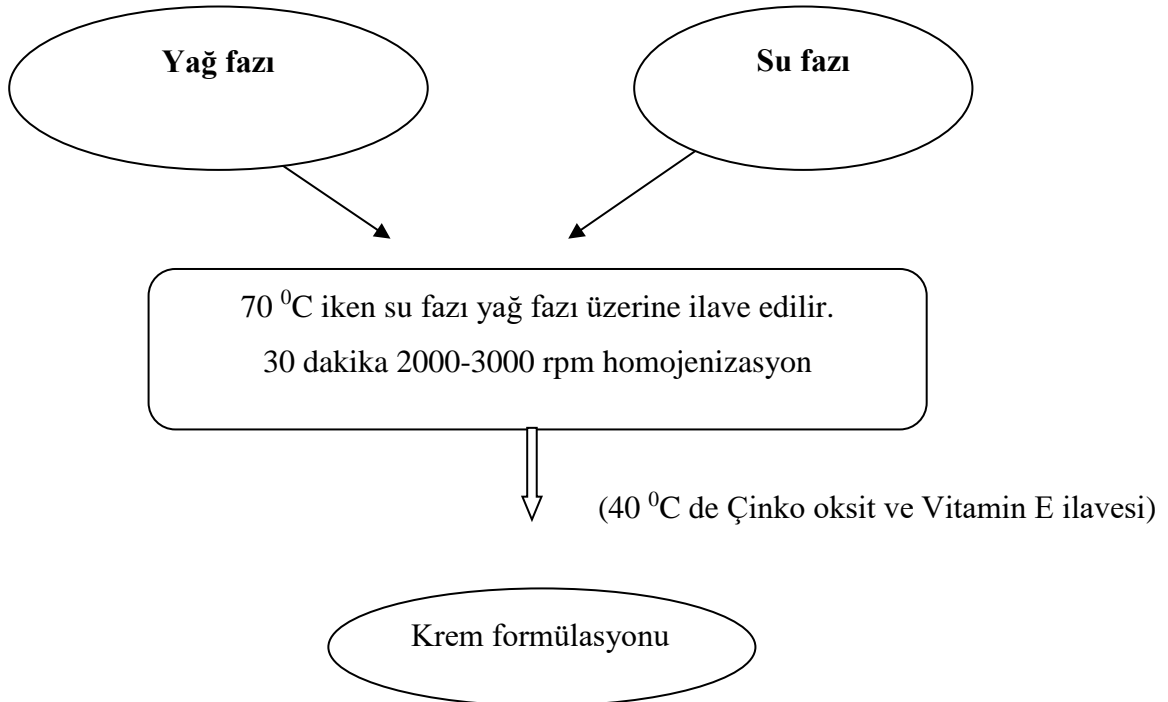
Ekipman İsim ve Modeli	Tedarik Edilen Firma
Zeta- Sizer	MALVERN ZS-501
Homojenizatör	SILVERSON
Vorteks	HARMONY VTX-3000 L
Su banyosu	BANDELIN
Hassas terazi	OHIUS
Etüv	OHIUS
Mikrobiyolojik Hepa filtre kabini	NUAGE
Viskozimetre	BROOKFIELD DV PRO II
pH metre	Heidolph

2.1.2 METOD

Bu kısımda tasarlanan formülasyonlarla ve metodlarıyla ilgili bilgiler verilmiştir. Formülasyonların hazırlama metodları , icerik ve miktarları, Hidrofilik Lipofilik Denge (HLB) değerleri, pH, viskozite, partikül boyutu analizi, poli dispersite indeksi, zeta potansiyeli değerleri, mikrobiyolojik analizler, optimum formülasyona ait kozmetik güvenlik değerlendirmesi, ürünle ilgili 13 soruluk memnuniyet anket çalışmaları ve detayları verilmiştir.

2.1.2.1 KREM FORMÜLASYONUN HAZIRLANMASI

Krem formülasyonu hazırlanmasında s/yulunan yağ fazındaki malzemeler (zeytin yağı, lanolin, shea yağı, bees wax, bal mumu, kalendula yağı, emülgatörler) hassas terazide (OHIUS) ağırlıkça düşükten yükseğe doğru tartılıp 70 °C de tamamen sıvılaşıncaya kadar eritilir. Aynı şekilde su fazındaki malzemeler (magnezyum sülfat, EDTA, gliserin. su) tartılarak 70 °C ye ısıtılır ve iyice karıştığından emin olduktan sonra su fazını yağ fazının üzerine yavaş yavaş dökülerek yüksek devirde (yaklaşık 2000 3000 rpm civarında) yarım saat süreyle homojenize edilir (Silverson homojenizatör). Yarım saat sonunda sıcak olan karışım, 40 °C ye kadar soğuması beklendikten sonra çinko oksit ve E vitamini emülsiyon üzerine yavaş yavaş ilave edilir ve yarım saat homojenize edilir ve tamamlanır. Çalışmanın amacına uygun olması için formülasyonların hiç birine antimikrobiyal koruyucu ajan ilave edilmedi. Ayrıca allerjen içeriklerinden dolayı herhangi bir esans, boyar madde konmadı.



2.1.2.1.1 KREM FORMÜLASYONLARININ İÇERİKLERİ VE MİKTARLARI

İçeriği ve konsantrasyonları birbirinden farklı 8 formülasyon hazırlanmıştır. Aşağıda tablolar halinde ticari isimleri, açık kimyasal isimleri ve ağırlıkça yüzde konsantrasyonları belirtilen formülasyonlar verilmiştir.

Tablo 4. BPKF 1 formülasyonu ve içerik bilgisi.

<u>Yaygın İsmi</u>	<u>INCI Name</u> <u>(International Nomenclature Chemical Ingredient)</u>	<u>Yüzde (%)</u>
Vazelin	Vaseline-white petrolatum	23
Parafin yağı	Paraffin oil	8
Bees wax	Bees wax	3,5
Arlacel 83 V	Sorbitan Sesquioleate	3
Zeytin yağı	Oleum europea oil	7,5
Lanolin	Lanolin	1
BHT	Butyl hydroxy toluene	0,02
Gliserin	Glycerine	5
<u>ZnO</u>	<u>Zinc oxide</u>	<u>10</u>
MgSO4.7H2O	Magnesium sulphate	1
EDTA	Etylenediaminetetraaceticacid	0,05
Deiyonize su	Deionized water	37,93

Tablo 5. BPKF 2 formülasyonu ve içerik bilgisi.

<u>Yaygın İsmi</u>	<u>INCI Name</u> <u>(International Nomenclature Chemical Ingredient)</u>	<u>Yüzde(%)</u>
Vazelin	Vaseline-white petrolatum	23
Parafin yağı	Paraffin oil	8
Bees wax	Bees wax	3,5
Arlacel 83 V	Sorbitan Sesquioleate	3
Zeytin yağı	Oleum europea oil	7,5
Lanolin	Lanolin	1
BHT	Butyl hydroxy toluene	0,03
Gliserin	Glycerine	5
<u>ZnO</u>	<u>Zinc oxide</u>	<u>10</u>
MgSO4.7H2O	Magnesium sulphate	1
EDTA	Etylenediaminetetraaceticacid	0,05
Deiyonize su	Deionized water	37,92

Tablo 6. BPKF 3 formülasyonu ve içerik bilgisi.

<u>Yaygın İsmi</u>	<u>INCI Name</u> <u>(International Nomenclature Chemical Ingredient)</u>	<u>Yüzde (%)</u>
Zeytin yağı	Oleum europea oil	28
Lanolin	Lanolin	2,5
Shea yağı	Shea butter	0,75
Bees wax	Bees wax	3,6
Kalendula yağı	Calendula oil	0,75
DEHYLMUS PGPH	Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	4,25
BHT	Butyl hydroxy toluene	0,03
Gliserin	Glycerine	8
<u>ZnO</u>	<u>Zinc oxide</u>	<u>21</u>
MgSO4.7H2O	Magnesium sulphate	1
EDTA	Etylenediaminetetraaceticacid	0,05
Deiyonize su	Deionized water	26,09

Tablo 7. BPKF 4 formülasyonu ve içerik bilgisi.

<u>Yaygın İsmi</u>	<u>INCI Name</u> <u>(International Nomenclature Chemical Ingredient)</u>	<u>Yüzde (%)</u>
Zeytin yağı	Oleum europea oil	28
Lanolin	Lanolin	2,5
Shea yağı	Shea butter	0,75
Bees wax	Bees wax	3,0
Kalendula yağı	Calendula oil	0,75
DEHYLMUS PGPH	Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	4,00
LAMEFORM TGI	Polyglyceryl-3 Diisostearate (water in oil emulsifier)	3,00
BHT	Butyl hydroxy toluene	0,01
Gliserin	Glycerine	8
Boraks	Sodyum borat	2
<u>ZnO</u>	<u>Zinc oxide</u>	<u>8</u>
Vitamin E	Vitamin E	0,50
D-Pantenol	Dex-panthenol (Provitamin B5)	0,40
MgSO4.7H2O	Magnesium sulphate	1
Deiyonize su	Deionized water	25,84

Tablo 8. BPKF 5 formülasyonu ve içerik bilgisi.

<u>Yaygın İsmi</u>	<u>INCI Name</u> <u>(International Nomenclature Chemical Ingredient)</u>	<u>Yüzde (%)</u>
Zeytin yağı	Oleum europea oil	35
Lanolin	Lanolin	5
Spermaceti	Cetyl Esters wax	6
Bees wax	Bees wax	5
BHT	Butyl hydroxy toluene	0,01
Gliserin	Glycerine	4,8
Boraks	Sodyum borat	2,00
<u>ZnO</u>	<u>Zinc oxide</u>	<u>7,1</u>
Deiyonize su	Deionized water	34,84

Tablo 9. BPKF 6 formülasyonu ve içerik bilgisi.

<u>Yaygın İsmi</u>	<u>INCI Name</u> <u>(International Nomenclature Chemical Ingredient)</u>	<u>Yüzde (%)</u>
Zeytin yağı	Oleum europea oil	28
Lanolin	Lanolin	2,5
Shea yağı	Shea butter	0,75
Bees wax	Bees wax	3,0
Kalendula yağı	Calendula oil	0,75
DEHYLMUS PGPH	Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	4,00
LAMEFORM TGI	Polyglyceryl-3 Diisostearate (water in oil emulsifier)	3,00
BHT	Butyl hydroxy toluene	0,03
Gliserin	Glycerine	8
<u>ZnO</u>	<u>Zinc oxide</u>	<u>20</u>
Vitamin E	Vitamin E	0,50
D-Pantenol	Dex-panthenol (Provitamin B5)	0,40
MgSO4.7H2O	Magnesium sulphate	1
Deiyonize su	Deionized water	27,57

Tablo 10. BPKF 7 formülasyonu ve içerik bilgisi.

<u>Yaygın İsmi</u>	<u>INCI Name</u> <u>(International Nomenclature Chemical Ingredient)</u>	<u>Yüzde (%)</u>
Zeytin yağı	Oleum europea oil	5
Lanolin	Lanolin	2,5
Shea yağı	Shea butter	0,75
Bees wax	Bees wax	3,0
Kalendula yağı	Calendula oil	0,75
DEHYLMUS PGPH	Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	4,00
LAMEFORM TGI	Polyglyceryl-3 Diisostearate (water in oil emulsifier)	3,00
BHT	Butyl hydroxy toluene	0,01
Gliserin	Glycerine	8
<u>ZnO</u>	<u>Zinc oxide</u>	<u>20</u>
Vitamin E	Vitamin E	0,50
D-Pantenol	Dex-panthenol (Provitamin B5)	0,40
MgSO4.7H2O	Magnesium sulphate	1
Deiyonize su	Deionized water	26,09

Tablo 11. BPKF 8 formülasyonu ve içerik bilgisi.

<u>Yaygın İsmi</u>	<u>INCI Name</u> <u>(International Nomenclature Chemical Ingredient)</u>	<u>Yüzde (%)</u>
Zeytin yağı	Oleum europea oil	28
Lanolin	Lanolin	2,5
Shea yağı	Shea butter	0,75
Bees wax	Bees wax	3,0
Kalendula yağı	Calendula oil	0,75
DEHYLMUS PGPH	Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	4,00
LAMEFORM TGI	Polyglyceryl-3 Diisostearate (water in oil emulsifier)	3,00
BHT	Butyl hydroxy toluene	0,01
Gliserin	Glycerine	8
<u>ZnO</u>	<u>Zinc oxide</u>	<u>20</u>
Vitamin E	Vitamin E	0,50
D-Pantenol	Dex-panthenol (Provitamin B5)	0,40
MgSO4.7H2O	Magnesium sulphate	1
EDTA	Etylenediaminetetraaceticacid	0,05
Deiyonize su	Deionized water	27,59

2.1.2.2 FORMÜLASYONDA YAPILAN KONTROLLER

2.1.2.2.1 FİZİKOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

pH ölçümleri:

Formülasyonlarda fizikokimyasal çalışmalar için hazırlanan her bir formülasyona pH ölçümleri kozmetiğe uygun pH metre (Heidolph) ile yapılmıştır. Kozmetik ürünler için ve cilt için ideal pH değerleri cildin hafif asidik yapısında pH: 5.5 ile nötral pH düzeyinde yani pH:7.5 arasında olması beklenmiştir.

Viskozite Analizleri:

Viskozite analizleri (Brookfield DV II Pro, Rheocalc program) viskozimetre ile 0.05 rpm ile 1 rpm arası, 30-100 Tork arasında çalışılarak kıvam ve akış özellikleri bakımından incelenmiştir.

Partikül boyutu, Zeta potansiyeli, Polidispersite indeksi tayini:

Hazırlanan tüm formülasyonlar için ortalama boyut tayini yapılmıştır. Formülasyonlardan alınan numuneler 1/100 seyreltme oranı ile distile su yardımıyla seyreltilerek 5 dakika boyunca vortekslenerek (HARMONY VTX-3000 L) partikül boyut ölçüm cihazında (Malvern ZS 501 model) ölçülebilir akışkan sıvı haline getirilerek ölçülmüştür.

Zeta (ζ) potansiyel ölçümleri dispers sistemlerde stabilite göstergesi olan sekonder parametrelerdir. Ölçümler 10 sıralı ölçümün ortalaması olarak 3 tekrar halinde yapılmıştır. Tüm ölçümler 25 °C de 2 dakika bekleme süresi ile stabil hale getirilerek 90 °C ölçüm açısıyla yapılmıştır.

Polidispersite indeksi (PDI), dispers sistemlerdeki ölçümlerde doğru ölçümün parametrelerinden birisidir. 0.1 değeri ile 0.5 değeri arasında olan PDI değerleri, ölçümün kalitesi ve doğruluğu açısından önemlidir. 3 tekrarlı ölçümlerin ortalamaları alınarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

HLB (Hidrofilik Lipofilik Denge) hesaplanması:

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.

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. Daha öncede belirtildiği gibi hidrofilik ve lipofilik emülgatör karışımlarının kullanılması ile daha dayanıklı y/s emülsiyonlar elde edilebilir.

Hazırlanan 8 formülasyonun HLB değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmış ve formülasyonun HLB değeri çıkan sonuca göre s/y tipi emülgatör seçilmiştir (DEHYLMUS PGPH; HLB; 3.5 ve LAMEFORM TGI; HLB: 3.5). BPKF-5 formülasyonunda kontrol amacıyla s/y tipi emülsiyona uygun olmayan spermaceti (cetyl ester wax; HLB: 11.8) kullanılarak emülgatör seçimin HLB değerleriyle ilişkisi doğrulanmıştır.

Stabilite çalışmaları:

Optimum formülasyona (BPKF-8) 3 ay boyunca 25 °C ±2 de % 60 ±5 nem şartlarında ve 40 °C±2 de % 75 ±5 nem şartlarında stabilite testi uygulanmıştır. Stabilite süresince 0. gün, 15. gün, 30. gün, 60. gün ve 90. günlerde alınan numunelere görünüş, koku, pH, viskozite parametreleri izlenmiştir.

2.1.2.2.2 MİKROBİYOLOJİK KONTROLLER

Yapılan sekiz farklı formülasyon için 96 saat boyunca mikrobiyolojik analiz yapılmıştır. Koyun kanlı agar üzerine ekilen numuneler, 37 °C de 4 gün boyunca inkübasyonda kalır ve içeriğinde mikroorganizma üreyip üremediği kontrol edilir. Eğer inkübasyon sonucunda üreme varsa, kozmetik kanununda içermemesi gereken patojen tayini için ileri identifikasyon çalışması yapılır.

Üç yaşından küçük çocuklara, yaşlılara uygulanan, ciddi zayıflamış bağışıklık yanıtı gösteren kişilere uygulanan kozmetik ürünlerin mikrobiyolojik tarama testlerinin sonucunda koloni oluşturabilir mikroorganizma sayısının izin verilen limitlere uygun olması gerekmektedir.

Kozmetik mevzuatında bitmiş ürün için kabul kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Toplam aerob mezofilik mikroorganizma sayısı 1000 cfu/g dan az olmalıdır.
- Toplam küf ve maya sayısı 1000 cfu/g dan az olmalıdır.
- Göz çevresi ve bebek ürünlerinde 100 cfu/g dan az olmalıdır.

- Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus and Candida albicans adlı patojen mikroorganizmalar bitmiş kozmetik ürün içinde kesinlikle bulunmamalıdır. Aşağıda örnek analiz raporu verilmiştir.

Mikrobiyolojik Uygunluk Kontrolü

a) **D deney Laboratuvarının Tanıtılması:** Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Analiz Laboratuvarı

b) **Numunenin Tanıtılması**

Ürünün Adı.....

Stabilite Şartları.....

Aktif Maddeler ve Konsantrasyonları.....belirtilmemiştir.

c) **D deney Metodu ve Geçerliliği**

Metot.....

Kantitatif Değerlendirme

d) **D deney Şartları**

Ürün Deneyi Konsantrasyonları.....% 100

Numune Miktarı.....14ml/gr

İnkübasyon Sıcaklığı.....37°C±1°C

e) **Sonuç:** EN ISO 21149, EN ISO 22717, EN ISO 22718, EN ISO 18416, EN ISO 21150, EN ISO 16212 standartlarına göre çalışılan,

Sıra Numarası.....

Teslim Tarihi.....

Analiz Periyodu.....

Olan üründe **üreme saptanmamıştır/...cfu/g saptanmıştır.**

Şeklinde analizler yapılarak raporlanmıştır.

2.1.2.3 GÜVENLİK DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI

Kozmetik ürünlerde yapılan güvenlik değerlendirmesinde kozmetik ürünün içerdiği maddelere maruziyet (maruz kalınma) dozu SED (mg/kg vücut ağırlığı/gün) değeri ile ifade edilir ve hesaplama yöntemleri aşağıda verilmektedir;

Eldeki veriler ışığında SED iki yöntemle hesaplanabilir (65).

1) Birim yüzeydeki dermal absorpsiyon miktarı($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) biliniyor ise;

$$\text{SED} = \frac{\text{DA}_a(\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3} \text{ mg}/\mu\text{g} \times \text{SSA} (\text{cm}^2) \times \text{F}(\text{gün}^{-1})}{60 \text{ (ortalama yetişkin vücut ağırlığı-kg)}}$$

SED (mg/kg vücut ağırlığı/gün) : Sistemik maruziyet dozu (maruz kalma dozu).

$\text{DA}_a(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$: Birim yüzeydeki dermal absorpsiyon miktarı.
(Kullanım koşulları taklit edilerek yapılan deney sonucunda elde edilir).

SSA : Bitmiş ürünün temas ettiği cilt yüzey alanı.
(Her bir ürün tipi için geçerli SSA değeri farklıdır)

F (gün^{-1}) : Bitmiş ürünün uygulama sıklığı.

60 kg : Standart olduğu kabul edilen insan ağırlığı.

2) Uygulanan ürünün % olarak dermal absorpsiyon miktarı biliniyorsa hesaplama yöntemi;

$$\text{SED} = A(\text{mg}/\text{kg vücut ağırlığı} / \text{gün}) \times C(\%)/100 \times \text{DA}_p(\%)/100$$

SED(mg/kg vücut ağırlığı/gün) : Sistemik maruziyet dozu.

A(mg/kg vücut ağırlığı / gün): Vücut ağırlığının kg'ı başına uygulanan ürün miktarı ile uygulama sıklığına bağlı olarak bir kozmetik ürüne günlük maruziyet.

C(%) : Maruziyeti hesaplanacak olan maddenin bitmiş ürün içerisindeki yüzde konsantrasyonu.

$\text{DA}_p(\%)$: Ürünün Dermal absorpsiyon yüzdesi (Kullanım koşulları taklit edilerek yapılan deney sonucunda elde edilir. Bilinmiyorsa ürünün %100'ünün absorbe olduğu kabul edilir)

Güvenlik sınırının (MoS) hesaplanması:

Bütün belirgin absorpsiyon yolları dikkate alınarak ve deneyler sonucu gözlemlenen toksikolojik veriler ışığında belirlenen (NOAEL) değerine dayanarak sistemik etkiler ve güvenlik sınırı (MoS) hesaplanır. Bu değerlendirme yapılamıyor ise nedeni uygun bir şekilde gerekçelendirilmelidir(65).

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}} \geq 100$$

Bebek ürünlerinde MoS değerinin 240 tan yüksek çıkması beklenmektedir. Bu çalışmada bebek pişik kremi formülasyonu çalışması yapıldığı için bu kriterler göz önüne alınmıştır.

$$\text{SED} = \frac{\text{DA}_a (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3} \text{ mg}/\mu\text{g} \times \text{SSA} (\text{cm}^2) \times \text{F}(\text{gün}^{-1})}{3.5 \text{ (ortalama yenidoğan ağırlığı-kg)}}$$

- Uygulama Yeri: Pişik bölgesi.
- Uygulanan Ürünün Deriye Temas Ettiği Alan: 20 cm².
- Uygulanan Ürünün Miktarı: 0,25 g.(FTU-Finger Tip Unit).
- Uygulanan Ürünün Temas Sıklığı: 2 kez/gün.
- Normal ve Makul Öngörülebilir MaruziyetYolu: Pişik bölgesi dermal yolla (İstemsiz maruziyet yok).
- Hedef Kitle: Pişik problemi olan bebekler.

2.1.2.4.OPTİMUM FORMÜLASYONA AİT ANKET ÇALIŞMASI

BPKF 8- (K13/092) formülasyonu üzerinde 10 gönüllü panel grubuna 13 sorudan oluşan bir anket çalışması düzenlenmiştir. Gönüllülere bebekleri ile aşağıda belirtilen sorular ilgili yöneltilmiştir;

1- Hangi pişik önleyici kremi kullanıyorsunuz ?

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Desitin | <input type="checkbox"/> Mustela |
| <input type="checkbox"/> Sebamed | <input type="checkbox"/> Sudocrem |
| <input type="checkbox"/> Nivea | <input type="checkbox"/> Chicco |
| <input type="checkbox"/> Zeytinyağı | <input type="checkbox"/> Popolin |
| <input type="checkbox"/> Diğer | |

2- Pişik önleyici kremi ne sıklıkta kullanıyorsunuz ?

- Her alt değiştirmede
- Günde Bir Defa
- Sadece pişik olduğunda
- Hiç kullanmam

3- Bebeğinizde hiç pişik oldumu ?

- Evet
- Hayır

4- Bebeğinizde şuan devam eden bir pişik problemi var mı ?

- Yok
- Az
- Var

(5,6 ve 7. anket sorularında birden çok seçenek seçilebilir.)

5- Pişik kreminde aradığınız özellikleri sıralayınız ?

- | | | | |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Kokusu | <input type="checkbox"/> | Formulasyonda bulunan etken maddeler |
| <input type="checkbox"/> | Kıvamı | <input type="checkbox"/> | Ambalajı |
| <input type="checkbox"/> | Kullanım sonrası etkisi | <input type="checkbox"/> | Bilinirlik |
| <input type="checkbox"/> | Etkinlik | | |

6 - Pişik kremi nasıl alırsınız ?

- | | | | |
|--------------------------|----------------|--------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> | Yakın önerisi | <input type="checkbox"/> | İnternet |
| <input type="checkbox"/> | Reklamlar | <input type="checkbox"/> | Eczane |
| <input type="checkbox"/> | Doktor Önerisi | <input type="checkbox"/> | Diğer |

7- Pişik kremi nereden alırsınız ?

- | | | | |
|--------------------------|----------|--------------------------|--------|
| <input type="checkbox"/> | Eczane | <input type="checkbox"/> | Market |
| <input type="checkbox"/> | İnternet | <input type="checkbox"/> | Diğer |

8 - Pişik kreminin sürülüşünü ve hissiyatını beğendiniz mi ?

- | | | | |
|--------------------------|-------|--------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> | Evet | <input type="checkbox"/> | Az |
| <input type="checkbox"/> | Hayır | <input type="checkbox"/> | Kararsız |

9 - Pişik kremi beklentilerinizi ne ölçüde karşıladı.

- | | | | |
|--------------------------|--------------|--------------------------|------|
| <input type="checkbox"/> | Çok İyi | <input type="checkbox"/> | İyi |
| <input type="checkbox"/> | Orta- Kısmen | <input type="checkbox"/> | Kötü |

10 - Kullanmış olduğunuz ürünü kullandığınız diğer ürünlerle, bir cümlede kıyaslayınız.

.....

11 - Ürün ile gözlemediğiniz olumlu ve olumsuz düşünceleri yazınız ?

.....

12 - İçerisinde bulunan Doğal Zeytin yağı, Bal Mumu, % 20 Çinko oksit, Lanolin, d. Panethenol (provitamin B5), ve E vitaminin bebek üzerinde etkileri hakkında bilginiz var mı ? varsa belirtiniz ?

.....

.....

.....

13 - Pişik kremi için harcanmanız ne kadar ile sınırlı olursa memnun kalırsınız ?

10 - 15 "

15 - 25 "

25 - 35 "

Fiyatın önemi yok kaliteli olmasını tercih ederim.

3.SONUÇLAR

3.1. FİZİKOKİMYASAL ÇALIŞMA SONUÇLARI

pH ölçüm sonuçları:

Aşağıda tablo halinde formülasyonlara ait pH ölçüm sonuçları verilmiştir.

Tablo 12. Formülasyonlara ait pH sonuçları.

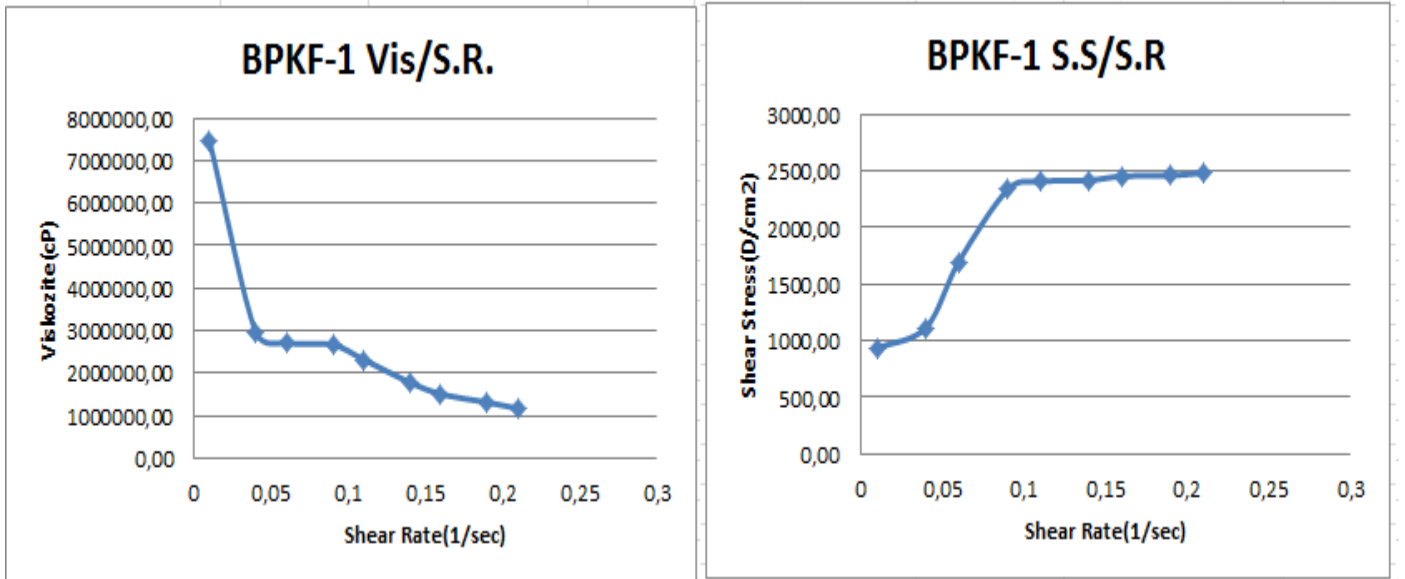
Formülasyon kodu	<u>pH ölçüm sonucu</u>
BPKF 1- (K13/112)	7.101
BPKF 2-(K13/108)	7.263
BPKF 3- (K13/100)	7.203
BPKF 4- (K13/085)	7.837
BPKF 5- (K13/003)	7.325
BPKF 6- (K13/097)	6.959
BPKF 7- (K13/075)	6,692
BPKF 8- (K13/092)	7,263

Viskozite ve reolojik çalışma sonuçları:

Aşağıda tablo ve grafikler halinde formülasyonlara ait viskozite ve reolojik ölçüm sonuçları verilmiştir.

Tablo 13. BPKF 1- (K13/112) e ait viskozite sonuçları.

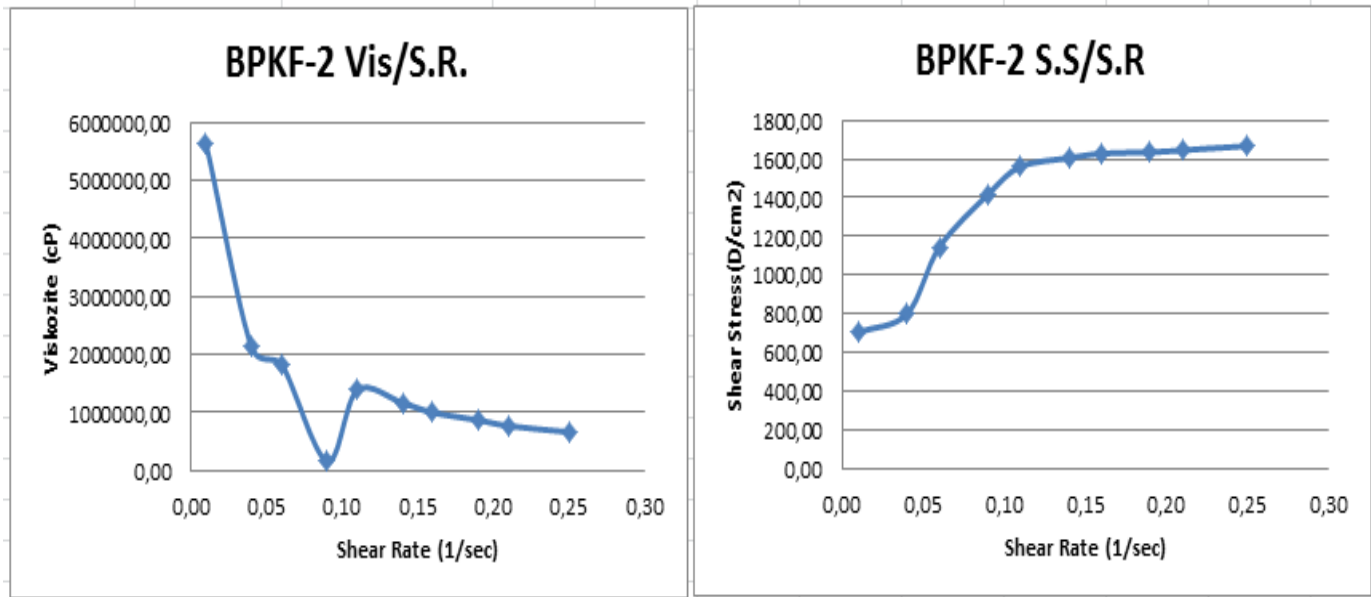
	Viskozite (cP)	Dönüş Hızı (RPM)	Tork (%)	Kayma Gerilimi (D/cm ²)	Kayma Oranı (1/sec)	Sıcaklık (°C)	Bath (°C)	Zaman Aralığı (mm:ss.t)
1	7480000,0	0,05	37,4	935,00	0,01	22,1	EEEE	00:01:01,1
2	2973333,3	0,15	44,6	1115,00	0,04	22,2	EEEE	00:01:00,1
3	2712000,0	0,25	67,8	1695,00	0,06	22,2	EEEE	00:01:00,0
4	2665714,2	0,35	93,3	2332,50	0,09	22,1	EEEE	00:01:00,1
5	2137777,7	0,45	96,2	2405,00	0,11	22,0	EEEE	00:01:00,0
6	1758181,8	0,55	96,7	2417,50	0,14	21,9	EEEE	00:01:00,1
7	1509230,7	0,65	98,1	2452,50	0,16	21,9	EEEE	00:01:00,1
8	1312000,0	0,75	98,4	2460,00	0,19	21,9	EEEE	00:01:00,0
9	1168235,2	0,85	99,3	2482,50	0,21	21,9	EEEE	00:01:00,1
10	EEEE	0,95	100	EEEE	0,24	22,1	EEEE	00:01:00,1



Şekil 18. BPKF 1- (K13/112) e ait viskozite sonuç grafiği.

Tablo 14. BPKF 2- (K13/108) e ait viskozite sonuçları.

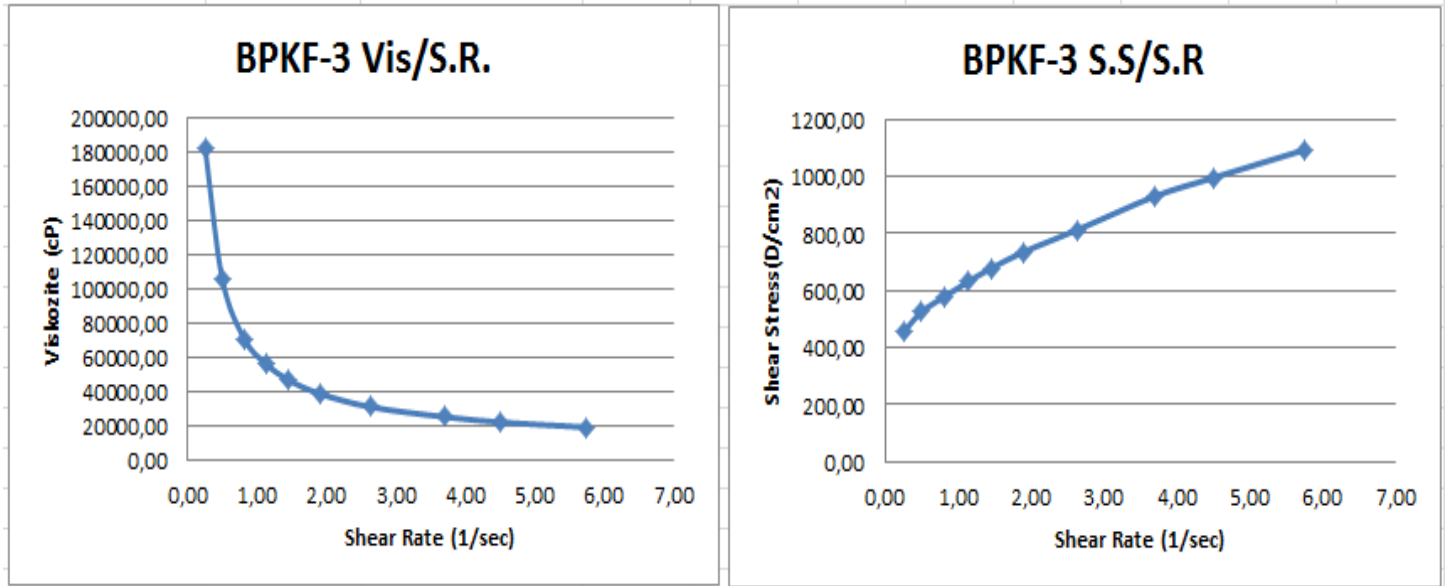
	Viskozite (cP)	Dönüş Hızı (RPM)	Tork (%)	Kayma Gerilimi (D/cm ²)	Kayma Oranı (1/sec)	Sıcaklık (°C)	Bath (°C)	Zaman Aralığı (mm:ss.t)
1	5640000,0	0,05	28,2	705,00	0,01	22,4	EEEE	00:01:01,1
2	2133333,3	0,15	32,0	800,00	0,04	22,4	EEEE	00:01:00,0
3	1832000,0	0,25	45,8	1145,00	0,06	22,4	EEEE	00:01:00,1
4	1620000,0	0,35	56,7	1417,50	0,09	22,4	EEEE	00:01:00,0
5	1386666,6	0,45	62,4	1560,00	0,11	22,4	EEEE	00:01:00,1
6	1167272,7	0,55	64,2	1605,00	0,14	22,5	EEEE	00:01:00,1
7	1001538,4	0,65	65,1	1627,50	0,16	22,4	EEEE	00:01:00,1
8	872000,00	0,75	65,4	1635,00	0,19	22,4	EEEE	00:01:00,1
9	774117,65	0,85	65,8	1645,00	0,21	22,3	EEEE	00:01:00,0
10	667000,00	1,00	66,7	1667,50	0,25	22,3	EEEE	00:01:00,0



Şekil 19. BPKF 2- (K13/108) e ait viskozite sonuç grafiği.

Tablo 15. BPKF 3- (K13/100) e ait viskozite sonuçları.

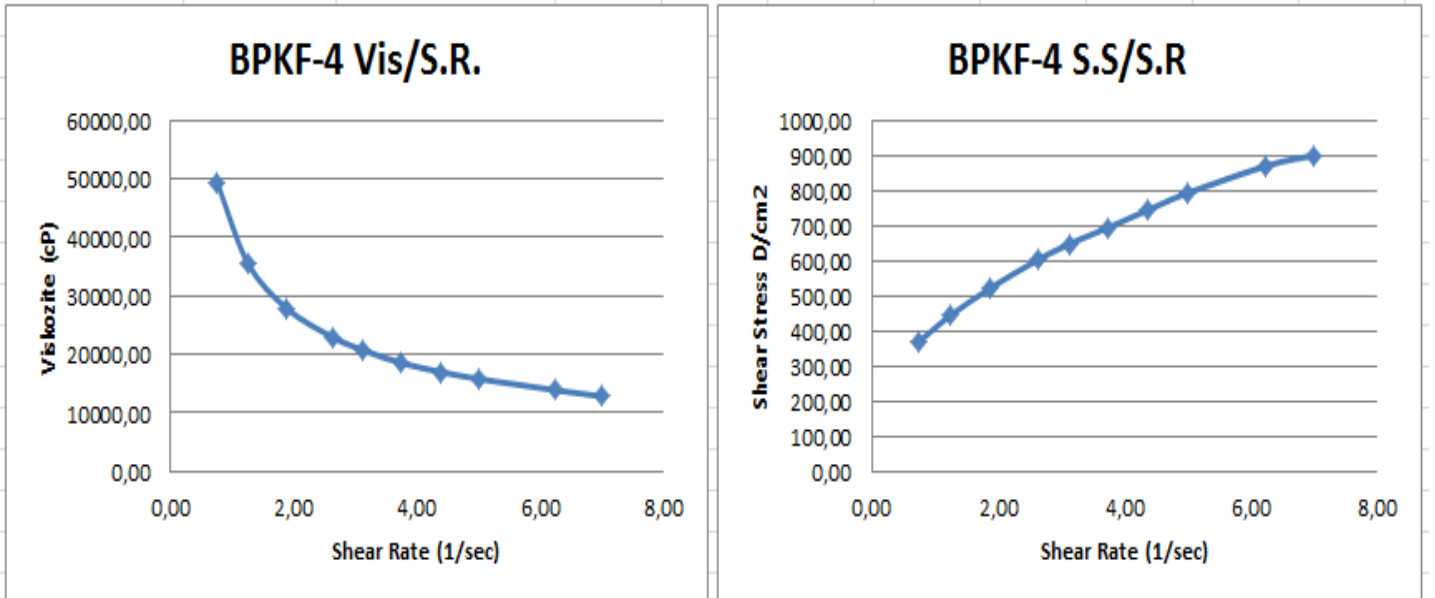
	Viskozite (cP)	Dönüş Hızı (RPM)	Tork (%)	Kayma Gerilimi (D/cm ²)	Kayma Oranı (1/sec)	Sıcaklık (°C)	Bath (°C)	Zaman Aralığı (mm:ss.t)
1	182000,00	1,00	18,2	455,00	0,25	22,9	EEEE	00:01:04,4
2	105000,00	2,00	21,0	525,00	0,50	23,0	EEEE	00:01:00,1
3	70303,03	3,30	23,2	580,00	0,82	23,0	EEEE	00:01:00,1
4	56000,00	4,50	25,2	630,00	1,13	23,0	EEEE	00:01:00,0
5	46724,14	5,80	27,1	677,50	1,45	23,0	EEEE	00:01:00,0
6	38684,21	7,60	29,4	735,00	1,90	23,0	EEEE	00:01:00,0
7	30952,38	10,50	32,5	812,50	2,63	23,0	EEEE	00:01:00,0
8	25135,14	14,80	37,2	930,00	3,70	23,1	EEEE	00:01:00,1
9	22111,11	18,00	39,8	995,00	4,50	23,1	EEEE	00:01:00,0
10	19000,00	23,00	43,7	1092,50	5,75	23,1	EEEE	00:01:00,0



Şekil 20. BPKF 3- (K13/100) e ait viskozite sonuç grafiği.

Tablo 16. BPKF4 - (K13/85) e ait viskozite sonuçları.

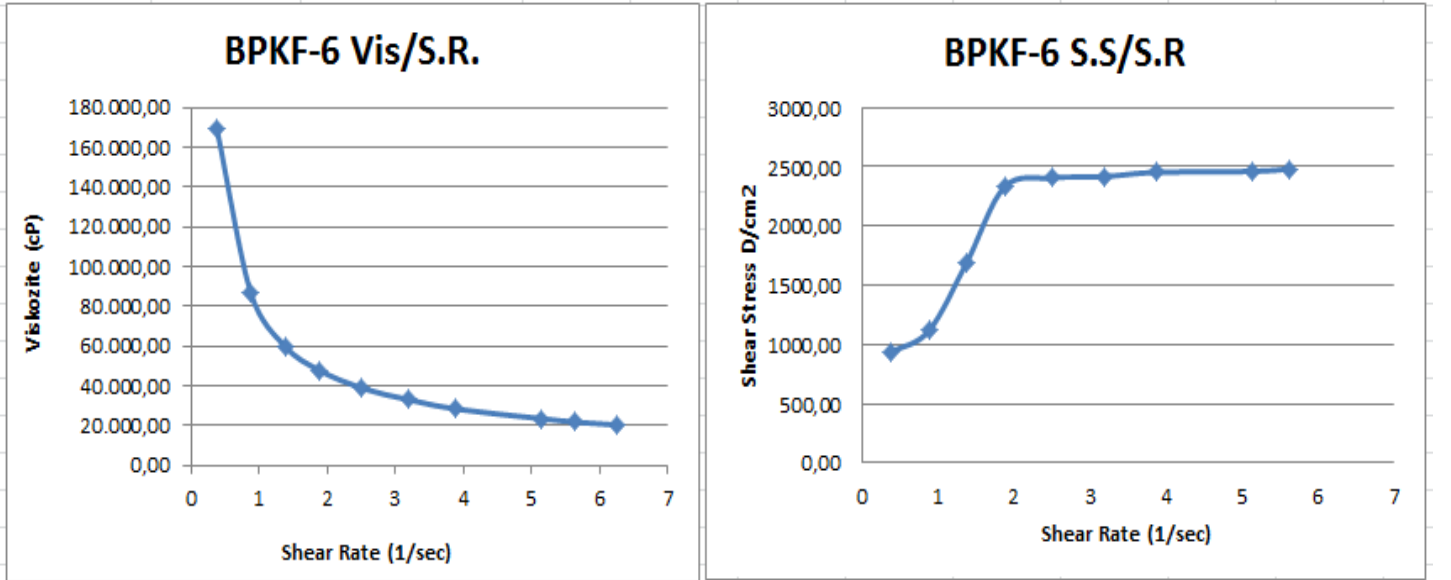
	Viskozite (cP)	Dönüş Hızı (RPM)	Tork (%)	Kayma Gerilimi (D/cm ²)	Kayma Oranı (1/sec)	Sıcaklık (°C)	Bath (°C)	Zaman Aralığı (mm:ss.t)
1	49333,33	3,00	14,8	370,00	0,75	21,9	EEEE	00:01:03,1
2	35600,00	5,00	17,8	445,00	1,25	21,9	EEEE	00:01:00,1
3	27866,67	7,50	20,9	522,50	1,88	21,8	EEEE	00:01:00,1
4	22952,38	10,50	24,1	602,50	2,63	21,6	EEEE	00:01:00,1
5	20720,00	12,50	25,9	647,50	3,13	21,7	EEEE	00:01:00,1
6	18533,33	15,00	27,8	695,00	3,75	21,6	EEEE	00:01:00,0
7	17028,57	17,50	29,8	745,00	4,38	21,6	EEEE	00:01:00,0
8	15850,00	20,00	31,7	792,50	5,00	21,6	EEEE	00:01:00,0
9	13920,00	25,00	34,8	870,00	6,25	21,6	EEEE	00:01:00,1
10	12857,14	28,00	36,0	900,00	7,00	21,6	EEEE	00:01:00,0



Şekil 21. BPKF 4- (K13/85) e ait viskozite sonuç grafiği.

Tablo 17. BPKF 6- (K13/97) e ait viskozite sonuçları.

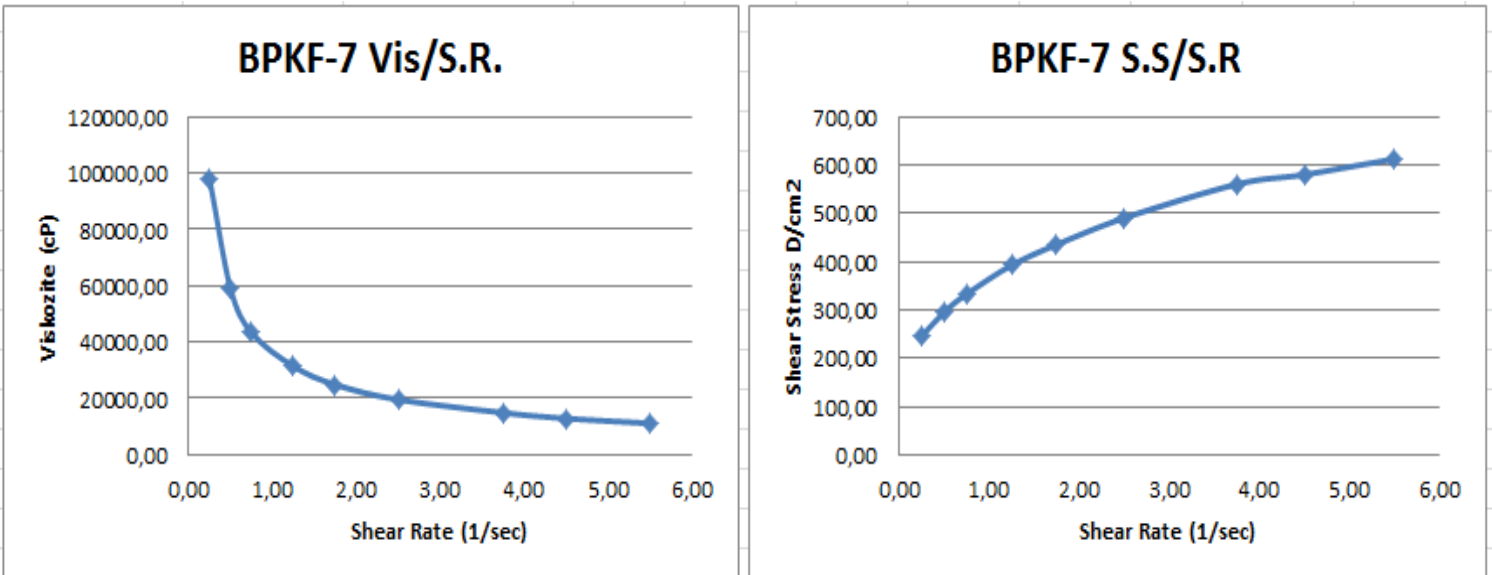
	Viskozite (cP)	Dönüş Hızı (RPM)	Tork (%)	Kayma Gerilimi (D/cm ²)	Kayma Oranı (1/sec)	Sıcaklık (°C)	Bath (°C)	Zaman Aralığı (mm:ss.t)
1	169333,33	1,50	25,4	635,00	0,38	22,0	EEEE	00:01:00,1
2	86571,43	3,50	30,3	757,50	0,88	22,0	EEEE	00:01:00,1
3	60000,00	5,50	33,0	825,00	1,38	22,0	EEEE	00:01:00,0
4	48000,00	7,50	36,0	900,00	1,88	21,9	EEEE	00:01:00,1
5	39000,00	10,00	39,0	975,00	2,50	21,9	EEEE	00:01:00,0
6	33280,00	12,50	41,6	1040,00	3,13	21,9	EEEE	00:01:00,1
7	28580,65	15,50	44,3	1107,50	3,88	22,0	EEEE	00:01:00,0
8	23658,54	20,50	48,5	1212,50	5,13	22,1	EEEE	00:01:00,0
9	22000,00	22,50	49,5	1237,50	5,63	22,1	EEEE	00:01:00,1
10	20440,00	25,00	51,1	1277,50	6,25	22,1	EEEE	00:01:00,1



Şekil 22. BPKF 6- (K13/97) e ait viskozite sonuç grafiği.

Tablo 18. BPKF 7- (K13/75) e ait viskozite sonuçları.

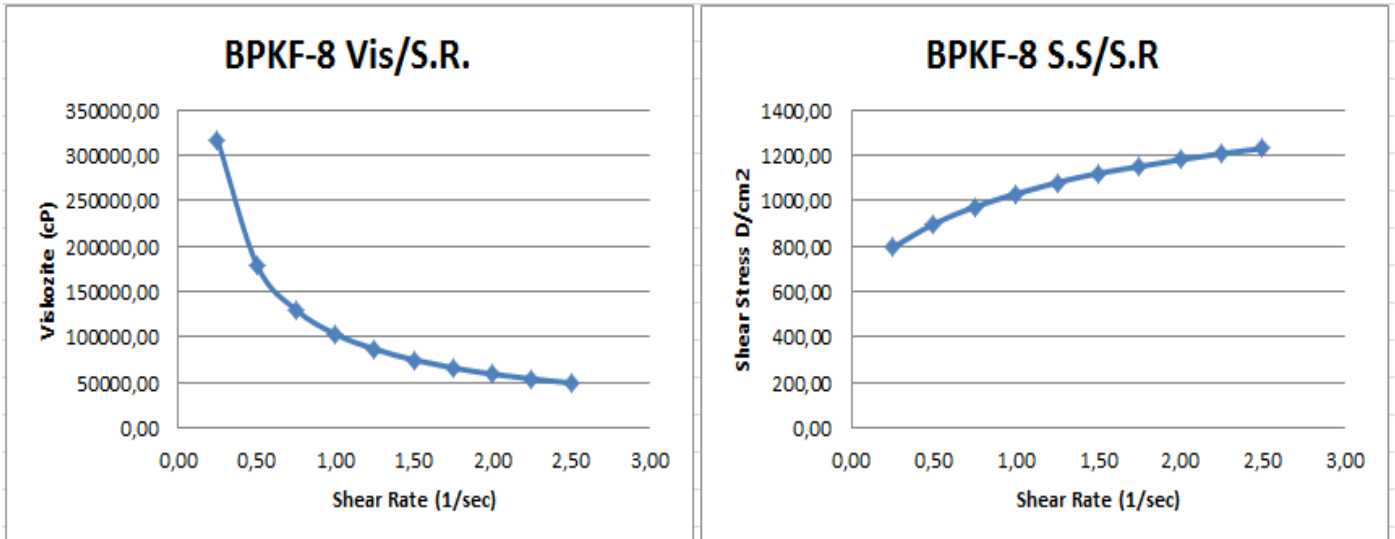
	Viskozite (cP)	Dönüş Hızı (RPM)	Tork (%)	Kayma Gerilimi (D/cm ²)	Kayma Oranı (1/sec)	Sıcaklık (°C)	Bath (°C)	Zaman Aralığı (mm:ss.t)
1	98000,00	1,00	9,8	245,00	0,25	23,3	EEEE	00:01:01,2
2	59000,00	2,00	11,8	295,00	0,50	23,3	EEEE	00:01:00,1
3	44333,33	3,00	13,3	332,50	0,75	23,4	EEEE	00:01:00,0
4	31400,00	5,00	15,7	392,50	1,25	23,4	EEEE	00:01:00,0
5	24857,14	7,00	17,4	435,00	1,75	23,4	EEEE	00:01:00,0
6	19600,00	10,00	19,6	490,00	2,50	23,4	EEEE	00:01:00,0
7	14933,33	15,00	22,4	560,00	3,75	23,3	EEEE	00:01:00,0
8	12888,89	18,00	23,2	580,00	4,50	23,3	EEEE	00:01:00,0
9	11136,36	22,00	24,5	612,50	5,50	23,4	EEEE	00:01:00,0



Şekil 23. BPKF 7- (K13/075) e ait viskozite sonuç grafiği.

Tablo 19. BPKF 8- (K13/92) e ait viskozite sonuçları.

	Viskozite (cP)	Dönüş Hızı (RPM)	Tork (%)	Kayma Gerilimi (D/cm ²)	Kayma Oranı (1/sec)	Sıcaklık (°C)	Bath (°C)	Zaman Aralığı (mm:ss.t)
1	317000,00	1,00	31,7	792,50	0,25	21,6	EEEE	00:01:00,1
2	179500,00	2,00	35,9	897,50	0,50	21,6	EEEE	00:01:00,1
3	129666,67	3,00	38,9	972,50	0,75	21,5	EEEE	00:01:00,0
4	103000,00	4,00	41,2	1030,00	1,00	21,6	EEEE	00:01:00,0
5	86400,00	5,00	43,2	1080,00	1,25	21,6	EEEE	00:01:00,0
6	74666,67	6,00	44,8	1120,00	1,50	21,6	EEEE	00:01:00,0
7	65714,29	7,00	46,0	1150,00	1,75	21,6	EEEE	00:01:00,0
8	59000,00	8,00	47,2	1180,00	2,00	21,6	EEEE	00:01:00,0
9	53666,67	9,00	48,3	1207,50	2,25	21,7	EEEE	00:01:00,0
10	49200,00	10,00	49,2	1230,00	2,50	21,7	EEEE	00:01:00,0



Şekil 24. BPKF 8- (K13/92) e ait viskozite sonuç grafiği.

Partikül Boyut Analizi, Zeta Potansiyeli ve Polidispersite İndeksi Sonuçları

Aşağıda tablo ve grafikler halinde formülasyonlara ait partikül boyut analizi, zeta potansiyeli ve polidispersite indeksi sonuçları verilmiştir.

Tablo 20. Partikül boyutu, PDI ve zeta potansiyeli sonuç tablosu (n=3).

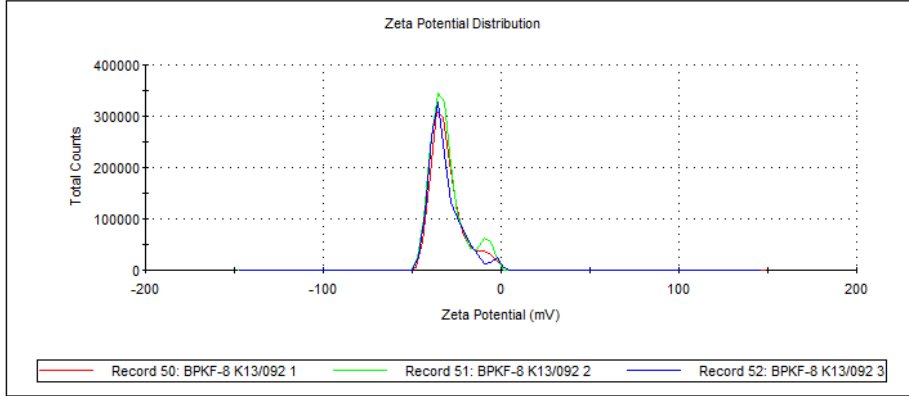
Formülasyon kodu	Partikül Boyutu (nm)	(Poly Dispersity Index) PDI	Zeta potansiyeli (mV)
BPKF 1- (K13/112)	508 ± 49.91	0.481 ± 0.01	-35.2 ± 2.55
BPKF 2-(K13/108)	367.5 ± 40.83	0.491 ± 0.07	-31.8 ± 1.80
BPKF 3- (K13/100)	609.3± 10.20	0.512 ± 0.08	-9.5 ± 0.79
BPKF 4- (K13/085)	513.4 ± 77.15	0.541 ± 0.08	-20.2 ± 1.85
BPKF 5- (K13/003)	741.4 ± 19.74	0.545 ± 0.07	-23.2 ± 1.00
BPKF 6- (K13/097)	584.1 ± 36.42	0.619 ± 0.11	-26.6 ± 0.20
BPKF 7- (K13/075)	521.2 ± 5.10	0.490 ± 0.05	-25.6 ± 0.76
BPKF 8- (K13/092)	533.2 ± 6.93	0.370 ± 0.03	-30.9 ± 0.72

Yukarıdaki sonuçlara göre ideal partikül boyutu 100 ile 1000 nm arası olması kozmetik ürünler açısından idealdir. Ayrıca PDI<0.5 olması homojen bir dağılım olduğunu gösterir. Zeta potansiyeli ölçümlerinde -/+ 25 mV üzerindeki değerler dispers sistemlerde stabilitenin göstergesi kabul edilir. Bu durumda sonuçlardan **BPKF 8- (K13/092)** formülasyonunun en ideal formülasyon olduğu görülmüştür.

Aşağıda Şekil 25 ve Şekil 26 da optimum formülasyona ait partikül boyutu ölçümü ve zeta potansiyeli ölçümü sonuç grafiği gösterilmiştir.

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -31,7	Peak 1: -32,7	95,9	7,79
Zeta Deviation (mV): 9,28	Peak 2: -4,43	4,1	3,43
Conductivity (mS/cm): 0,0890	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality : **Good**



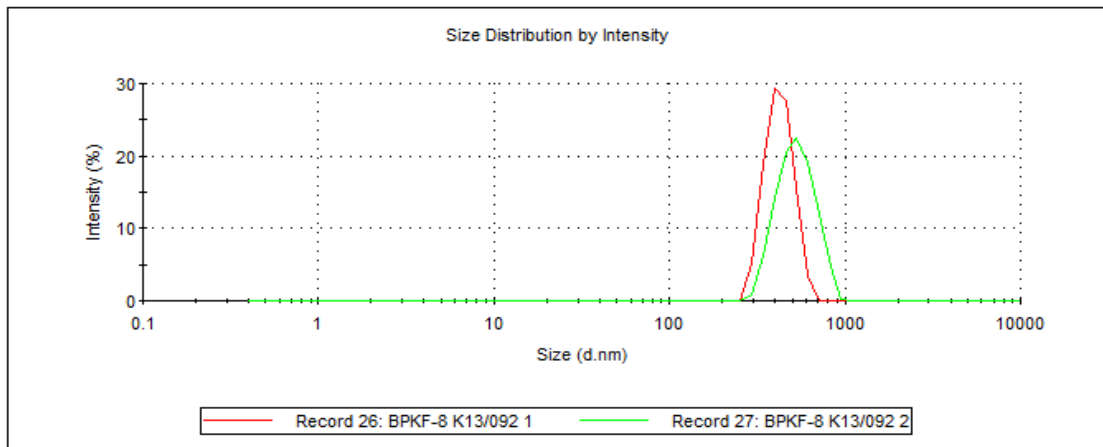
Şekil 25. BPKF 8- (K13/092) formülasyonuna ait zeta potansiyeli sonucu.

Sample Name: BPKF-8 K13/092 2	Dispersant Name: Water
SOP Name: mansettings.dat	Dispersant RI: 1,330
File Name: Ahmet.Arif Kurt.dts	Viscosity (cP): 0,8866
Record Number: 27	Measurement Date and Time: 04 Ocak 2014 Cumartesi 23:33:43
Material RI: 2,00	
Material Absorbtion: 0,00	

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 239,3	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (d.nm): 540,9	Peak 1: 536,0	100,0	127,1
PdI: 0,388	Peak 2: 0,000	0,0	0,000
Intercept: 0,921	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality : **Good**



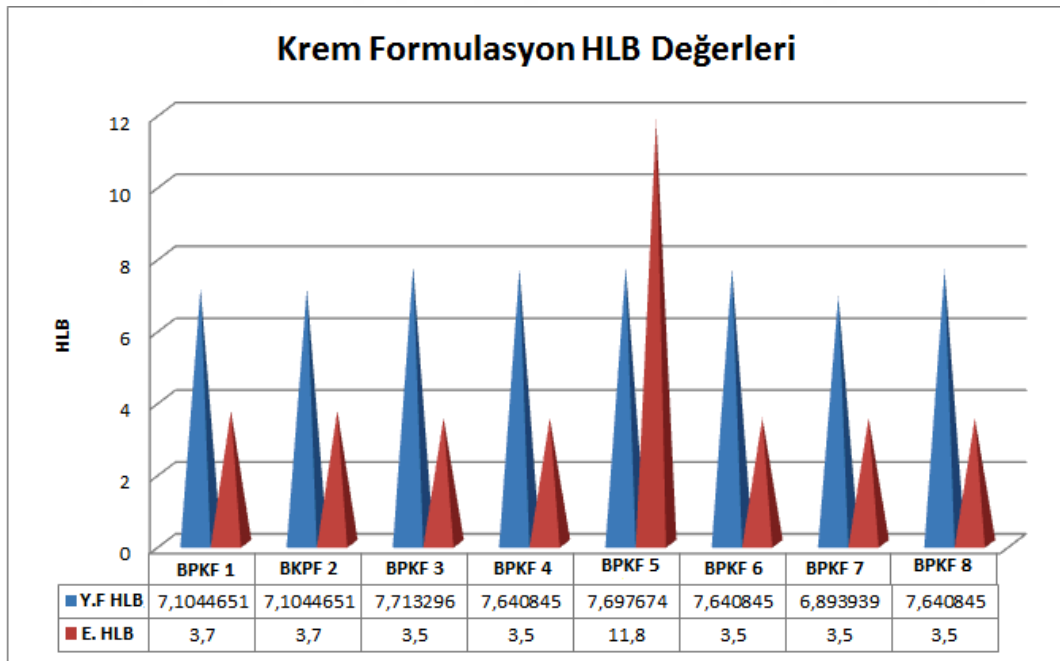
Şekil 26. BPKF 8- (K13/092) formülasyonuna ait boyut dağılımı sonucu.

HLB hesaplama sonuçları:

Aşağıda tablo ve grafik halinde formülasyonlara ait ve seçilen emülgatörlere ait HLB değerleri verilmiştir.

Tablo 21. Tüm formülasyonlara ait HLB hesaplama değerleri tablosu.

Krem F. Adı	Yağ Faz HLB	Emülgatör HLB
BPKF1	7,1044651	3,7
BPKF2	7,1044651	3,7
BPKF3	7,713296	3,5
BPKF4	7,640845	3,5
BPKF5	7,697674	11,8
BPKF6	7,640845	3,5
BPKF7	6,893939	3,5
BPKF8	7,640845	3,5



Şekil 27. Tüm formülasyonlara ait HLB değerlerinin karşılaştırma grafiği.

Yukarıdaki sonuçlara göre 5. Formülasyonda kullanılan emülgatörün yanlış seçildiği görülmektedir. Diğer 7 formülasyonda HLB değerlerine bakıldığında emülgatör seçiminin doğru olduğu belirlenmiştir ve faz ayrımı görülmemiştir.

Stabilite çalışma sonuçları:

Aşağıda tablo halinde BPKF-8 formülasyonu için 3 ay boyunca 25 °C ±2 de, % 60 ±5 nem şartlarında ve 40 °C±2 de % 75 ±5 nem şartlarında yapılan 0. gün, 15. gün, 30. gün, 60. gün ve 90. günlerde alınan numunelere ait görünüş, koku, pH, viskozite sonuçları verilmiştir.

Tablo 22. BPKF-8 için 25 °C, % 60 nem şartlarındaki 90 günlük stabilite test sonuçları.

<u>Kontrol Parametreleri</u>	0.GÜN	15.GÜN	30.GÜN	60.GÜN	90.GÜN
<u>Görünüş</u>	Opak beyaz	Opak beyaz	Opak beyaz	Opak beyaz	Opak beyaz
<u>Koku</u>	Kokusuz	Kokusuz	Kokusuz	Kokusuz	Kokusuz
<u>pH</u>	7,26	7,20	7,19	7,16	7,10
<u>Viskozite (%50 Tork)</u>	49200 cp	49185 cp	48000 cp	47100 cp	46900 cp

Tablo 23. BPKF-8 için 40 °C, % 75 nem şartlarındaki 90 günlük stabilite test sonuçları.

<u>Kontrol Parametreleri</u>	0.GÜN	15.GÜN	30.GÜN	60.GÜN	90.GÜN
<u>Görünüş</u>	Opak beyaz	Opak beyaz	Opak beyaz	Opak beyaz	Opak beyaz
<u>Koku</u>	Kokusuz	Kokusuz	Kokusuz	Kokusuz	Kokusuz
<u>pH</u>	7,26	7,10	7,05	6,95	6,80
<u>Viskozite (%50 Tork)</u>	49200 cp	48550 cp	47200 cp	46100 cp	44600 cp

3.2. MİKROBİYOLOJİK ANALİZ SONUÇLARI

96 saatlik inkübasyon sonucunda yapılan mikrobiyolojik analizlere ilişkin sonuçlar aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Tablo 24. Mikrobiyolojik analiz sonuçları (96 saat- cfu/g.).

Formülasyon kodu	<u>Mikrobiyoloji sonucu cfu/g</u>	<u>Patojen ve türü</u>
BPKF 1- (K13/112)	--	--
BPKF 2-(K13/108)	--	--
BPKF 3- (K13/100)	--	--
BPKF 4- (K13/085)	--	--
BPKF 5- (K13/003)	--	--
BPKF 6- (K13/097)	--	--
BPKF 7- (K13/075)	--	--
BPKF 8- (K13/092)	--	--

Yapılan çalışma sonucunda hazırlanan formülasyonların hiçbirinde üreme saptanmamıştır.

3.3. OPTİMUM FORMÜLASYON SEÇİMİ

Optimum formülsayon seçiminde pH, viskozite ve ürünün fiziksel görünümü dikkate alınmıştır. Çalışma sonucunda 1. ve 2. formülasyonda vazelin ve parafin yağı gibi petrol türevleri içerdiği için elimine edilmişlerdir.

BPKF 4- (K13/085) ve BPKF 7- (K13/075) formülasyonda yer alan sodyum borat-boraks, kozmetik yönetmeliğinde bulunan 3 yaş altındaki çocukların kullanılması uygun görülmeyen maddelerden biri olduğundan dolayı 4. ve 7. formülasyonu elenmiştir.

BPKF 5- (K13/003) kodlu 5. Üründe emülgatör olarak setil ester wax kullanılmış olup, hazırlanan üründe fiziksel faz ayrımı gözlemlendiği için bu formülasyon elenmiştir.

BPKF 3- (K13/100), BPKF 6- (K13/097) ve BPKF 8- (K13/092) kodlu formülasyonları olan 3, 6 ve 8. formülasyonlar arasındaki kıyaslamalarda üç formülasyonun tamamında zeytin yağı, lanolin, shea butter, bees wax, çinko oksit gibi doğal maddeler kullanılmıştır. Ancak, pH, viskozite değerleri ve yağların oksidasyonunu önlemek için kullanılan BHT oranları kıyaslandığında birbirlerine kıyasla en düşük oranda kullanılan 8. formülasyon olan BPKF 8- (K13/092) en ideal formül olarak seçilmiş ve optimizasyon çalışmalarında partikül boyut analizi, zeta potansiyeli, güvenlik değerlendirme çalışmaları ve ürünün kullanımına ait anket çalışmaları üzerinde odaklanılarak sonuçlara yer verilmiştir.

3.4. OPTİMUM FORMÜLASYONA AİT GÜVENLİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

BPKF 8- (K13/092) formülasyonuna ait güvenlik değerlendirme sonuçları aşağıda verilmiştir. Kozmetik mevzuatına göre içerisindeki içeriklerin konsantrasyonlarına oranlarıyla yapılan değerlendirmelerde MoS (güvenlik sınırı) değerinin bebeklerde kullanılması öngörüldüğü için 240 değerine eşdeğer veya üzerinde olması gerekmektedir (65).

- a. **Uygulama Yeri:** Pişik bölgesi.
- b. **Uygulanan Ürünün Deriye Temas Ettiği Alan:** 20 cm².
- c. **Uygulanan Ürünün Miktarı:** 0,25 g.(5 FTU- 5 Finger Tip Unit).
- d. **Uygulanan Ürünün Uygulama Sıklığı:** 2 kez/gün.
- e. **Normal ve Makul Öngörülebilir Maruziyet Yolu:** Pişik bölgesi dermal yolla (İstemsiz maruziyet yok).
- f. **Hedef Kitle:** Pişik problemi olan bebekler.

$$DA_a (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3} \text{ mg}/\mu\text{g} \times SSA (\text{cm}^2) \times F(\text{gün}^{-1})$$

SED=

3.5 (Ortalama yenidoğan ağırlığı-kg)

$$DA_a=0.25 (250.000\mu\text{g})/20= 12500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

$$SSA= 20 \text{ cm}^2$$

$$F(\text{uygulama sıklığı})=2/\text{gün}$$

$$SED (\text{Sistemik maruziyet dozu}) = 143 \text{ mg}/\text{gün}$$

NoAEL= Değişken (her bir hammadde için)

MoS (Margin of safety)=>240 (herbir hammadde için konsantrasyona bağlı olarak bebekler için güvenlik sınırı üzerindedir).

$$\text{SED} = \frac{12500 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 10^{-3} \text{ mg}/\mu\text{g} \times 20 \times 2}{3.5}$$

SED= 143

NO(A)EL

$$\text{MoS} = \frac{\text{SED} \times 100}{\text{NO(A)EL}} \geq 240 \text{ (bebekler için)}$$

SED*%kons.

Hammaddeler için hesaplamalar:

SED=143

1-Vitamin E için NOAEL=2000 mg/kg/gün (66).

(Konsantrasyon aralığı 0.1-1 arası)

NO(A)EL

$$\text{MoS} = \frac{\text{SED} \times 100}{\text{NO(A)EL}} \geq 240 \text{ (bebekler için)}$$

SED*%kons.

$$\text{MoS} = \frac{2000}{143 \times 0,1/100} = 13986,0$$

% 0.1 konsantrasyon için →

$$\text{MoS} = \frac{2000}{143 \times 1/100} = 1398,6$$

% 1 konsantrasyon için →

2- D-Panethenol için NOAEL=1000 mg/kg/gün (67).

(Konsantrasyon aralığı 0.1-1 arası)

NO(A)EL

MoS = ----- \geq 240 (bebekler için)

SED*%kons.

$$\text{\% 0.1 konsantrasyon için} \quad \longrightarrow \quad \text{MoS} = \frac{1000}{143 * 0,1 / 100} = 6993$$

$$\text{\% 1 konsantrasyon için} \quad \longrightarrow \quad \text{MoS} = \frac{1000}{143 * 1 / 100} = 699.3$$

3-Lanolin için NOAEL=5000 mg/kg/gün (68).

(Konsantrasyon aralığı 1-5 arası)

NO(A)EL

MoS = ----- \geq 240 (bebekler için)

SED*%kons.

$$\text{\% 1 konsantrasyon için} \quad \longrightarrow \quad \text{MoS} = \frac{5000}{143 * 1 / 100} = 3496$$

$$\text{\% 5 konsantrasyon için} \quad \longrightarrow \quad \text{MoS} = \frac{5000}{143 * 5 / 100} = 699$$

4-BHT için NOAEL=2000 mg/kg/gün (69).

(Konsantrasyon aralığı 0.01-0.1 arası)

NO(A)EL

MoS = ----- \geq 240 (bebekler için)

SED*%kons.

$$\text{\% 0.01 konsantrasyon için} \rightarrow \text{MoS} = \frac{2000}{143 \cdot 0.01 / 100} = 139860$$

$$\text{\% 0.1 konsantrasyon için} \rightarrow \text{MoS} = \frac{2000}{143 \cdot 0.1 / 100} = 13986$$

5-Dehlymus PGPH için NOAEL=5000 mg/kg/gün (70).

(Konsantrasyon aralığı 1-8 arası)

NO(A)EL

MoS = ----- \geq 240 (bebekler için)

SED*%kons.

$$\text{\% 1 konsantrasyon için} \rightarrow \text{MoS} = \frac{5000}{143 \cdot 1 / 100} = 3496$$

$$\text{\% 8 konsantrasyon için} \rightarrow \text{MoS} = \frac{5000}{143 \cdot 8 / 100} = 437$$

6-Lameform TGI için NOAEL=5000 mg/kg/gün (71).

(Konsantrasyon aralığı 1-5 arası)

NO(A)EL

MoS = ----- \geq 240 (bebekler için)

SED*%kons.

5000

% 1 konsantrasyon için → MoS = ----- =3496

143*1/100

5000

% 5 konsantrasyon için → MoS = ----- =699

143*5/100

7-Gliserin için NOAEL=12600 mg/kg/gün (72).

(Konsantrasyon aralığı 2-10 arası)

NO(A)EL

MoS = ----- \geq 240 (bebekler için)

SED*%kons.

12600

% 2 konsantrasyon için → MoS = ----- =4405

143*2/100

12600

% 10 konsantrasyon için → MoS = ----- =881

143*10/100

8-Çinko Oksit için NOAEL=7950 mg/kg/gün (73).

(Konsantrasyon aralığı 10-20 arası)

NO(A)EL

MoS = ----- \geq 240 (bebekler için)

SED*%kons.

7950

% 10 konsantrasyon için \rightarrow MoS = ----- =556

143*10/100

7950

% 20 konsantrasyon için \rightarrow MoS = ----- =278

143*20/100

9-Magnezyum Sülfat için NOAEL= 1029 mg/kg/gün (74).

(Konsantrasyon aralığı 0.2-2 arası)

NO(A)EL

MoS = ----- \geq 240 (bebekler için)

SED*%kons.

1029

% 0.2 konsantrasyon için \rightarrow MoS = ----- =3597

143*0.2/100

1029

% 2 konsantrasyon için \rightarrow MoS = ----- =359.7

143*2/100

10-EDTA için NOAEL= 2000mg/kg/gün (75).

(Konsantrasyon aralığı 0.01-0.1 arası)

NO(A)EL

MoS = ----- \geq 240 (bebekler için)

SED*%kons.

2000

% 0.01 konsantrasyon için \rightarrow MoS = ----- =139860

143*0.01/100

2000

% 0.1 konsantrasyon için \rightarrow MoS = ----- =13986

143*0.1/100

11-Zeytinvağı-Shea Butter-Calendula Oil-Beeswax(Natural) için;

İçeriğindeki bu hammaddeler doğal yağlar olduklarından ve gıda olarak kullanıldıkları için NO(A)EL değerleri yoktur. Bu durumda kullanım konsantrasyonlarına bakılmaksızın topikal uygulamalarda güvenli olarak kabul edilirler.

Yapılan çalışma sonucunda her bir içerik üzerinden ve belirli konsantrasyon aralıklarında yapılan hesaplamalara göre MoS değeri **240** değerinin üzerinde çıkmıştır ve budurmda mevzuat ve regülasyonlara bakıldığında bebekler için güvenli olduğu düşünülmektedir (65).

3.5. OPTİMUM FORMÜLASYONA AİT ANKET ÇALIŞMA SONUÇLARI

BPKF 8- (K13/092) formülasyonu üzerinde 10 gönüllü panel grubuna 13 sorudan oluşan anket çalışmasına ait sorulara gönüllüler sırasıyla aşağıdaki cevapları vermişlerdir;

1- Hangi pişik önleyici kremi kullanıyorsunuz ?

% 50 Nivea, % 40 Popolin, % 10 Bepantol.



2- Pişik önleyici kremi ne sıklıkta kullanıyorsunuz ?

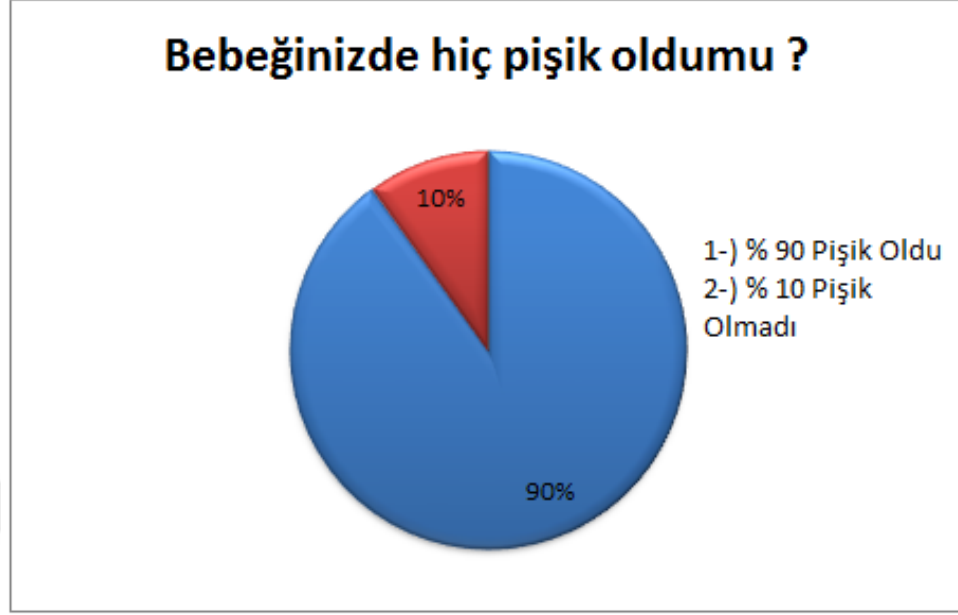
% 70 sadece pişik olduğunda,

% 30 her alt değiştirildiğinde.



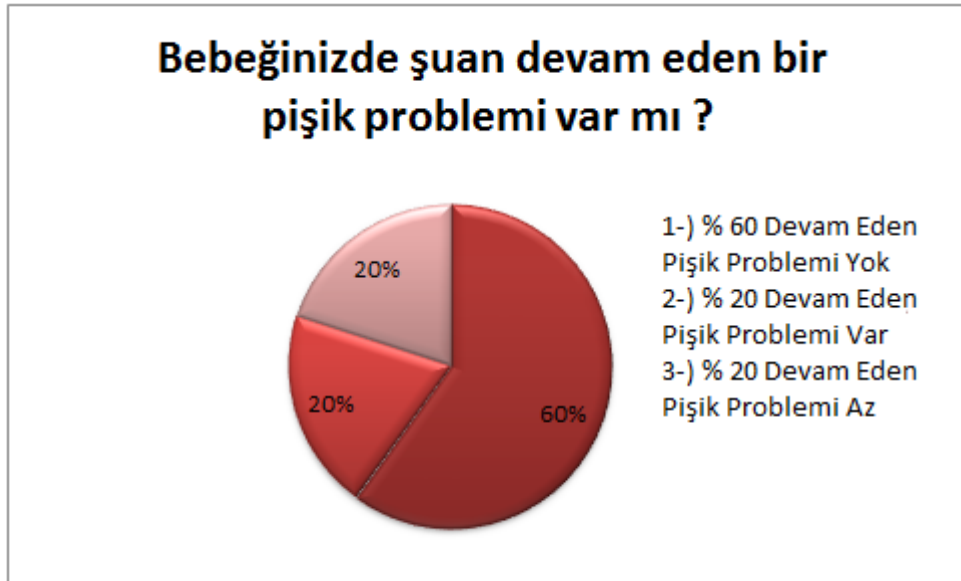
3- Bebeğinizde hiç pişik oldumu ?

% 90 Evet, % 10 Hayır.



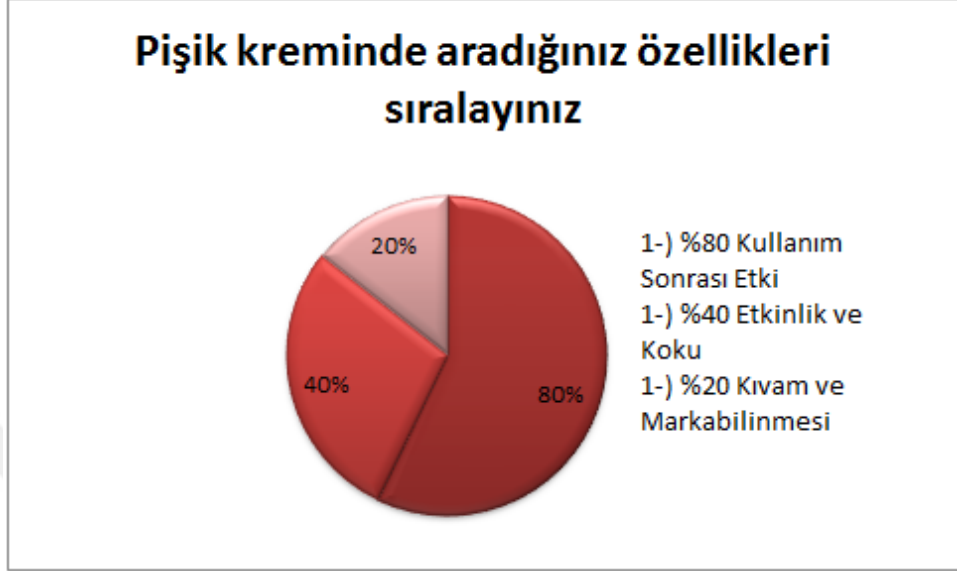
4- Bebeğinizde şuan devam eden bir pişik problemi var mı ?

% 60 yok, % 20 az, % 20 var.



5- Pişik kreminde aradığınız özellikleri sıralayınız ?

Kullanım sonrası etki (% 80) > Etkinlik ve koku (%40) > kıvam ve marka bilinmesi (% 20)



6- Pişik kremi nasıl alırsınız ?

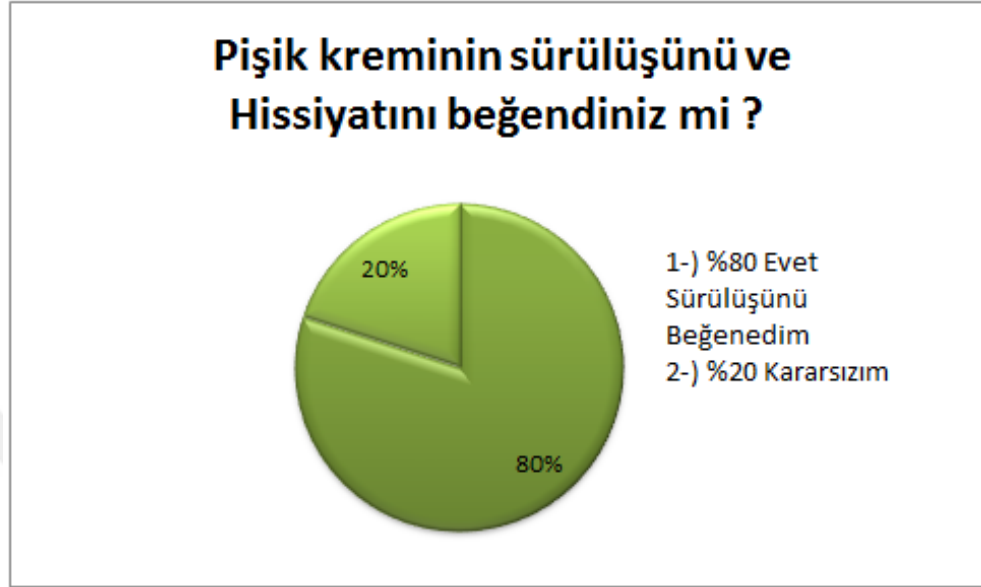
% 50 Doktor tavsiyesi, % 50 Eczacı tavsiyesi ile.

7- Pişik kremi nereden alırsınız ?

% 90 Eczaneden, % 10 marketten.

8- Pişik kreminin sürülüşünü ve Hissiyatını beğendiniz mi ?

% 80 Evet, % 20 Kararsız.



9- Pişik kremi beklentilerinizi ne ölçüde karşıladı?

% 60 iyi, % 40 çok iyi.



10- Kullanmış olduğunuz ürünü kullandığınız diğer ürünlerle, bir cümlede kıyaslayınız.

Uzun etkili, çok iyi, kuruluk bırakmaması.

11- Ürün ile gözlemlediğiniz olumlu ve olumsuz düşünceleri yazınız ?

Olumlu, gayet etkili, düzenli kullanımda kesin çözüm.

12- İçerisinde bulunan Doğal Zeytin yağı, Bal Mumu, % 20 Çinko oksit, Lanolin, d. Panethenol (provitamin B5), ve E vitaminin bebek üzerinde etkileri hakkında bilginiz var mı ? varsa belirtiniz ?

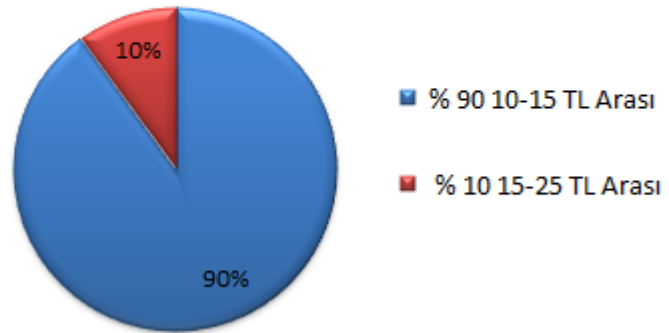
Çok etkili bir krem, çinko oksit cilt yenileyici.

13- Pişik kremi için harcanmanız ne kadar ile sınırlı olursa memnun kalırsınız ?

% 90 10-15 TL arası,

% 10 15-25 TL arasında.

Pişik kremi için harcanmanız ne kadar ile sınırlı olursa memnun kalırsınız ?



4.TARTIŞMA

Optimum formülasyon seçimi:

ZnO içeren 8 farklı formülasyon çalışması tasarlanmış olup pH, viskozite, mikrobiyolojik analizler, zeta potansiyeli ve partikül boyutu analizleri yapılmıştır. İçerikleri ve yüzdesel olarak Tablo 4 ile Tablo 11 arasında verilmiştir.

Yapılan tüm formülasyonlar s/y tipi emülsiyonlardan oluşturuldu. Literatür araştırmalarında s/y tipi emülsiyonların yağ fazını ve çinko oksiti taşıma kapasitelerinin diğer sistemlere göre oldukça başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir (46).

Tüm formülasyonlar yağ ve su fazlarına ayrıldıktan sonra her iki faz, 70 °C ye kadar su banyosunda ısıtıldı. Sonrasında su fazı yağ fazına yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika boyunca yüksek devirde iyice homojenize edildi (44). Çalışmanın amacına uygun olması için formülasyonların hiç birine antimikrobiyal koruyucu ajan ilave edilmedi. Ayrıca allerjen içeriklerinden dolayı herhangi bir esans, boyar madde konmadı.

Optimum formülasyon seçiminde pH, viskozite, HLB, partikül boyutu, zeta potansiyeli, polidispersite indeksi karakteristikleri ve ürünün fiziksel görünümü dikkate alınmıştır.

pH: Formülasyonlarda fizikokimyasal çalışmalar için hazırlanan her bir formülasyona pH ölçümleri yapılmıştır. pH seviyeleri 6-7 aralığında tayin edilmiş olup cildin yapısı için uygun bulunmuştur.

Viskozite: Tüm formülasyonlara viskozimetre ile 0.05 rpm ile 1 rpm arası, 30-100 Tork arasında çalışılarak kıvam ve akış özellikleri bakımından incelenmiştir. 5. Formülasyon olan BPKF 5- (K13/003) formülasyonu kontrol amaçlı y/s tipi emülgatör ile hazırlandığı için faz ayrımı görülmuş ve reolojik çalışma yapılamamıştır. BPKF-1 ve BPKF-2 formülasyonlarında % 23 oranında kullanılan vazelinden dolayı oldukça kıvamlı olduğu gözlemlenen ürünlere yapılan analiz sonucunda % 50 torkta 2.000.000 cP viskozite sonucu alınmıştır. BPKF-3, BPKF-4, BPKF-6 ve BPKF-7 formülasyonlarında 11.000 ile 19.000 arasında ve losyon görünümünde bulunmuştur. BPKF-8 formülasyonunda ise 50.000cP viskozite değeri tayin edilmiş olup kremler için ideal olduğu düşünülmektedir.

HLB: HLB hesaplama sonuçları Tablo 21 ve Şekil 27 de verilmiştir. 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. Emülgatör seçiminde emülsiyon içersindeki yağ fazlarının ihtiyaç duyduğu HLB hesabı yapıp en uygun emülgatör seçilir (45).

Hazırlanan 8 formülasyonun HLB değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmış ve formülasyonun HLB değeri çıkan sonuca göre s/y tipi emülgatör seçilmiştir (DEHYLMUS PGPH; HLB; 3.5 ve LAMEFORM TGI; HLB: 3.5). BPKF-5 formülasyonunda kontrol amacıyla s/y tipi emülsiyona uygun olmayan spermaceti (cetyl ester wax; HLB: 11.8) kullanılarak emülgatör seçimin HLB değerleriyle ilişkisi doğrulanmıştır. Sonuçlara göre 5. formülasyonda kullanılan emülgatörün yanlış seçildiği (y/s emülgatör) görülmektedir. Diğer 7 formülasyonda HLB değerlerine bakıldığında lipofilik emülgatör seçiminin doğru olduğu belirlenmiştir ve faz ayrımı görülmemiştir.

Partikül boyutu analizleri: Hazırlanan tüm formülasyonlar için ortalama boyut tayini yapılmıştır. Formülasyonlardan alınan numuneler 1/100 seyreltme oranı ile distile su yardımıyla seyreltilerek partikül boyut ölçüm cihazında ölçülmüştür. Tablo 20 deki sonuçlara göre ideal partikül boyutu 100 ile 1000 nm arası olması kozmetik ürünler açısından idealdir. Formülasyonların hiç birinde 100 nm değerinin altında partikül içermediği görülmüştür. Kozmetik kanununa göre bir kozmetik üründe 100 nm den küçük nanomateryal içermesi sakıncalı görülmüştür (65). Analizlerin sonucu nanomateryal içermediğini doğrulamaktadır. Optimum formülasyon olarak seçilen BPKF-8 için ortalama partikül boyutu $533.2 \text{ nm} \pm 6.93$ olarak bulunmuştur.

Zeta (ζ) potansiyeli ölçümleri: Zeta (ζ) potansiyel ölçümleri dispers sistemlerde stabilite göstergesi olan sekonder parametrelerdir. Ölçümler 10 sıralı ölçümün ortalaması olarak 3 tekrar halinde yapılmıştır. Tüm ölçümler 25°C de 2 dakika bekleme süresi ile stabil hale getirilerek 90°C ölçüm açısıyla yapılmıştır. Zeta potansiyeli ölçümlerinde $-/+ 25 \text{ mV}$ üzerindeki değerler dispers sistemlerde stabiliteyi doğrulayan parametrelerden biridir. Çalışmalara bakıldığında (Tablo 20) en uygun zeta potansiyeli değerinin BPKF-8 formülasyonunda $-30.9 \text{ mV} \pm 0.72$ olarak görülmektedir.

Polidispersite indeksi: Polidispersite indeksi (PDI), dispers sistemlerdeki ölçümlerde doğru ölçümün parametrelerinden birisidir. 0.1 değeri ile 0.5 değeri arasında olan PDI değerleri, ölçümün kalitesi ve doğruluğu açısından önemlidir. 3 tekrarlı ölçümlerin ortalamaları alınarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tablo 20 de görüldüğü üzere BPKF 8- (K13/092) formülasyonunun bu parametre sonucu (0.370 ± 0.03) dikkate alındığında en ideale yakın formülasyon olduğu görülmüştür.

Mikrobiyolojik analiz: Yapılan sekiz farklı formülasyon için 96 saat boyunca mikrobiyolojik analiz yapılmıştır. Koyun kanlı agar üzerine ekilen numuneler, 37 °C de 4 gün boyunca inkübasyonda kalır ve içeriğinde mikroorganizma üreyip üremediği kontrol edilir. Eğer inkübasyon sonucunda üreme varsa, kozmetik kanununda içermemesi gereken patojen tayini için ileri identifikasyon çalışması yapılır. Yapılan sekiz farklı formülasyon için 96 saatlik inkübasyon boyunca mikrobiyolojik analiz yapılmıştır. Koyun kanlı agar üzerine ekilen numuneler, 37 °C de 4 gün boyunca inkübasyonda kalır ve içeriğinde mikroorganizma üreyip üremediği kontrol edilir. Eğer inkübasyon sonucunda üreme varsa, kozmetik kanununda içermemesi gereken patojen tayini için ileri identifikasyon çalışması yapılır. Tablo 12 deki sonuçlara göre formülasyonların hiçbirinde mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre üreme görülmemiştir. Bu durumun, formülasyonların tamamında % 7 ile % 27 arasında antimikrobiyal özelliği bulunan çinko oksit kullanımından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Formülasyon içerikleri: Bebek pişik kremi formülasyonları hazırlanırken piyasada bulunan ürünler ve literatürde pişik kremleriyle yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulmuştur. Piyasada bulunan ürünlerde olduğu gibi içerisinde vazelin bulunan BPKF1 ve BPKF-2 formülasyonlarında oldukça kıvamlı sürülümü zor ve komadojenik (yağlanmayı artırıcı) özellikler görülmüştür. Viskozite sonuçları ile doğrulanmıştır. BPKF 4- (K13/085) ve BPKF 7- (K13/075) formülasyonda yer alan sodyum borat- boraks, kozmetik yönetmeliğinde bulunan 3 yaş altındaki çocukların kullanılması uygun görülmeyen maddelerden biri olduğundan dolayı 4. ve 7. formülasyonlar elenmiştir. BPKF 5- (K13/003) kodlu 5. Üründe emülgatör olarak setil ester wax kullanılmış olup, hazırlanan üründe fiziksel faz ayrımı gözlemlendiği için bu formülasyon elenmiştir. BPKF 3- (K13/100), BPKF 6- (K13/097) ve BPKF 8- (K13/092) formülasyonlarında antioksidan özelliklerinden dolayı zeytin yağı, shea yağı, balmumu, kalendula yağı kullanılmıştır.. Ancak, pH, viskozite, partikül boyutu, zeta potansiyeli değerlerinin yanısıra, yağların oksidasyonunu önlemek için kullanılan BHT oranları kıyaslandığında birbirlerine kıyasla en düşük oranda kullanılan 8. formülasyon olan BPKF 8- (K13/092) en ideal formül olarak seçilmiştir.

Piyasada bulunan ürünlerde çinko oksit kullanımı yaklaşık % 40 civarında olduğu görülmüştür (61,63). Ancak, yapılan güvenlik değerlendirme çalışmasında % 25in üzerinde çinko oksit kullanımı bebekler için uygun olmadığını göstermiştir. Yaptığımız çalışmada BPKF-8 formülasyonunda % 20 çinko oksit kullanılmış ve MoS (güvenlik sınırı) değeri 240 in üzerinde bulunmuştur. Formülasyonlarda koruyucu kullanılmamıştır. Piyasada bulunan

ürünlerin hemen hemen tamamında antimikrobiyal özelliğinden dolayı izotiyazolinon ve paraben türevi toksik özellikleri bulunan koruyucular kullanılmasına karşın, bebeklerde tek kullanımlık olarak düşünülen optimum formülasyonumuzda koruyucu, parfüm ve boyar madde kullanılmamıştır. Böylece olası allerji riskleri minimuma indirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca eczanelerde majistral eczacılık uygulamaları (compounding pharmacy practices) açısından koruyucu, boyar madde, parfüm içermeyen, çinko oksit ve doğal yağlardan oluşturulmuş bir ürün tüketiciler açısından daha güvenilir olacağı düşünülmüştür.

Stabilite çalışmaları:

Optimum formülasyona (BPKF-8) 3 ay boyunca $25^{\circ}\text{C} \pm 2$ de % 60 ± 5 nem şartlarında ve $40^{\circ}\text{C} \pm 2$ de % 75 ± 5 nem şartlarında stabilite testi uygulanmıştır. Stabilite süresince 0. gün, 15. gün, 30. gün, 60. gün ve 90. günlerde alınan numunelere görünüş, koku, pH, viskozite parametreleri izlenmiştir.

Tablo 22 ve Tablo 23 te BPKF-8 formülasyonu için 3 ay boyunca $25^{\circ}\text{C} \pm 2$ de, % 60 ± 5 nem şartlarında ve $40^{\circ}\text{C} \pm 2$ de % 75 ± 5 nem şartlarında yapılan 0. gün, 15. gün, 30. gün, 60. gün ve 90. günlerde alınan numunelere ait görünüş, koku, pH, viskozite sonuçları verilmiştir. Sonuçlara göre her iki stabilite şartlarında koku ve görünüşün değişmeyerek stabil kaldığı görülmüştür. pH değerleri 7.26 değerinden 7.10 değerine düşmesine rağmen anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Viskozite değerleri 49.000 cP değerlerinden 45.000 cP değerlerine düşmesi yüksek sıcaklıkta stabiliteye alınmasından kaynaklanmasına rağmen stabilite açısından bir problem görülmemiştir.

Optimum formülasyona ait güvenlik değerlendirmesi:

Kozmetik ürünlerde yapılan güvenlik değerlendirmesinde kozmetik ürünün içerdiği maddelere maruziyet (maruz kalınma) dozu SED(mg/kg vücut ağırlığı/gün) değeri ile ifade edilir. Bütün belirgin absorpsiyon yolları dikkate alınarak ve deneyler sonucu gözlemlenen toksikolojik veriler ışığında belirlenen (NOAEL) değerine dayanarak sistemik etkiler ve güvenlik marjı (MoS) hesaplanır (65).

BPKF 8- (K13/092) formülasyonuna ait güvenlik değerlendirme sonuçları bölüm 3.5. te verilmiştir. Kozmetik mevzuatına göre içerisindeki içeriklerin konsantrasyonlarına oranlarıyla yapılan değerlendirmelerde MoS (güvenlik sınırı) değerinin, bu ürünün bebeklerde kullanılması öngörüldüğü için 240 değerine eşdeğer veya üzerinde olması gerekmektedir.

Yapılan çalışma sonucunda her bir içerik üzerinden ve belirli konsantrasyon aralıklarında yapılan hesaplamalara göre MoS değeri 240 değerinin üzerinde çıkmıştır ve bu durumda mevzuat ve regülasyonlara bakıldığında bebekler için BPKF 8- (K13/092) formülasyonunun güvenli olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Optimum formülasyona ait anket çalışması:

BPKF 8- (K13/092) formülasyonu için 10 gönüllü panel grubuna 13 sorudan oluşan bir anket çalışması düzenlenmiştir. Ankette hangi pişik önleyici kremi kullanıyorsunuz sorusuna % 50 Nivea, % 40 Popolin, % 10 Bepantol cevabını vermişlerdir. Pişik önleyici kremi ne sıklıkta kullanıyorsunuz sorusuna % 70 sadece pişik olduğunda, % 30 her alt değiştirildiğinde cevabını vermişlerdir. Bebeğinizde hiç pişik oldumu sorusunun cevabında her 10 bebekten 9 u pişik olduğu anlaşılmaktadır. Pişik kreminde aradığınız özellikleri sıralayınız sorusunda en önemli özelliğin kullanım sonrası etki olduğu belirtilmiştir. Kullanıcılar pişik kremi % 50 doktor tavsiyesi ve % 50 eczacı tavsiyesi ile aldıklarını belirtmişlerdir. Pişik kremi ise % 90 kullanıcı eczaneden % 10 u marketten aldıklarını belirtmişlerdir. BPKF-8 BPKF-8 formülasyonu ürünü denediklerinde sürülüşünü ve hissiyatını beğendiniz mi sorusuna % 80 evet, % 20 oranında kararsız olduğu cevabını vermişlerdir. Beklentilerini karşılama konusundaki soruya % 40 çok iyi olduğu % 60 iyi olduğunu belirtmişlerdir. Ürünün özelliklerini diğer ticari ürünlerle kıyaslandığında bir cümleyle anlatılması istendiğinde; uzun etkili, çok iyi, kuruluk bırakmaması cevapları alınmıştır. BPKF-8 ile ilgili olumlu veya olumsuz düşünceler sorulduğunda olumlu, gayet etkili, düzenli kullanımda kesin çözüm gibi cevaplar alınmıştır. İçerisinde bulunan doğal zeytin yağı, bal mumu, % 20 çinko oksit, lanolin, d-panethenol (provitamin B5), ve E vitaminin bebek üzerinde etkileri hakkında bilginiz var mı sorusuna; çok etkili bir krem, çinko oksit, cilt yenileyici gibi cevaplar vermişlerdir. Pişik kremi için harcanmanız ne kadar ile sınırlı olursa memnun kalırsınız sorusuna % 90 kullanıcı 10-15 TL arası, % 10 kullanıcı 15-25 TL arasında olmasını belirtmişlerdir.

Yukarıda belirtilen tüm çalışmalar sonucunda BPKF-8 formülasyonunun pH, viskozite, HLB, partikül boyutu, zeta potansiyeli, polidispersite indeksi, mikrobiyolojik analizler, 25 ve 40 °C 3 aylık stabilite çalışmaları, kozmetik ürünlere ait güvenlik değerlendirmelerine tüketici memnuniyet anketi çalışmaları sonucunda en uygun formülasyon olduğu sonucu doğrulanmıştır. Gelecekte eczane eczacılığı açısından tüketicilere pişik önleyici krem hazırlanmasında koruyucu, parfüm, boyar madde içermeyen doğal yağlardan ve çinko oksitten oluşan, daha güvenli bir kozmetik ürün hazırlanmasında ümit vermektedir.

5.ÖZET

Bebeklerde yaygın olarak görülen pişik, temel olarak sürtünme, ıslaklık, bakteriler, antibiyotikler, uygun olmayan bez kullanımı, parfüm veya diğer kimyasalları içeren değişik türdeki ıslak havlular, anne sütünden geçen bazı gıdalar pişik etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum uyku bozukluğu ve huzursuzluğa neden olarak çocuklarda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Bu çalışmada; birbirinden farklı 8 formülasyon içerisinde çinko oksit kullanılarak, fiziksel, kimyasal özellikleri üzerinde araştırmalar yapılmış, pişik kremleri hazırlanıp optimum formülasyona ulaşma hedeflenmiştir. Tüm formülasyonlar s/y tipi emülsiyonlardan oluşturulmuştur. Yapılan çalışmalarda s/y tipi emülsiyonların yağ fazını ve çinko oksiti taşıma kapasitelerinin diğer sistemlere göre oldukça başarılı sonuçlar verdiği saptanmıştır.

Bu amaçla pH, viskozite, HLB (hidrofilik lipofilik denge), mikrobiyolojik kalite, partikül boyutu açısından karşılaştırma yapılarak ve en uygun formülasyon ortaya çıkarılmıştır. Formülasyonlar arasındaki tüm parametreler kıyaslandığında içeriğinde zeytin yağı, lanolin, shea butter, bees wax, çinko oksit gibi doğal maddeler bulunan optimum formülasyon olan BPKF 8- (K13/092) en ideal formül olarak seçilmiş ve optimizasyon çalışmalarında partikül boyutu $533.2 \text{ nm} \pm 6.93$, polidispersite indeksi 0.370 ± 0.03 , zeta potansiyeli $-30.9 \text{ mV} \pm 0.72$ olarak tayin edilmiştir.

Kozmetik kılavuzunda belirtilen teorik güvenlik değerlendirme çalışmaları yapılmış ve sonucunda BPKF 8 de yer alan her bir hammadde üzerinden ve belirli konsantrasyon aralıklarında yapılan hesaplamalara göre MoS (Güvenlik sınırı) değeri 240 değerinin üzerinde bulunmuştur. Bu durumda mevzuat ve regülasyonlara bakıldığında bebekler için güvenli olduğu düşünülmektedir.

Son olarak ürünün kullanımına ait pediatri hekimlerince takip edilen anket çalışmaları için optimum formülasyon üzerine 13 soruluk bir çalışma yapılmıştır. Tüm çalışmalar sonucunda BPKF-8 formülasyonunun pH, viskozite, HLB, partikül boyutu, zeta potansiyeli, polidispersite indeksi, mikrobiyolojik analizler, 25 ve 40 °C 3 aylık stabilite çalışmaları, kozmetik ürünlere ait güvenlik değerlendirmelerive tüketici memnuniyet anketi çalışmaları sonucunda en uygun formülasyon olduğu sonucu doğrulanmıştır. Gelecekte eczane eczacılığı açısından tüketicilere pişik önleyici krem hazırlanmasında koruyucu, parfüm, boyar madde içermeyen doğal yağlardan ve çinko oksitten oluşan, daha güvenli bir kozmetik ürün hazırlanmasında ümit vermektedir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- 1) Ölçer A.B., Gönül N. Perkütan Absorpsiyon ve Perkütan Absorpsiyonu Etkileyen Faktörler. Ankara Ecz. Fak. Derg. 31 (1)33-49,2002.
- 2) Değim T. Deriden Emilim ve Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar. Modern Farmasötik Teknoloji. 337-365, 2005.
- 3) Amr K., Messaoud O., Darouti M., Abdelhak S., El-Kamah G. Mutational spectrum of Xeroderma pigmentosum group A in Egyptian patients. Gene 533 (2014) 52–56.
- 4) <http://www.vbeaute.com/blog/dry-skin>
- 5) Arbuckle R., Clark M., Harness J., Bonner N., Scott J., Draelos Z., Rizer R., Yeh Y., Copley-Merriman K. Item Reduction and Psychometric Validation of the Oily Skin Self Assessment Scale (OSSAS) and the Oily Skin Impact Scale (OSIS). Value in Health, Volume 12, Issue 5, July–August 2009, 828-837.
- 6) Baumann L. Understanding and Treating Various Skin Types: The Baumann Skin Type Indicator. Dermatologic Clinics, Volume 26, Issue 3, July 2008, 359-373.
- 7) Farage M. , Katsarou A., Maibach H. Sensory, clinical and physiological factors in sensitive skin: a review. Contact Dermatitis 2006: 55: 1–14.
- 8) <http://kidszonemania.com/give-your-babies-their-own-cosmetics/baby-skin-is-more-sensitive/>
- 9) Farage M. , Katsarou A., Maibach H. Sensory, clinical and physiological factors in sensitive skin: a review. Contact Dermatitis 2006: 55: 1–14.
- 10) http://en.wikipedia.org/wiki/File:Vernix_feet.jpg
- 11) Shwayder T., Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders Dermatol Ther., 18 (2) (2005), 87–103.
- 12) O'Connor NR, McLaughlin MR, Ham P (January 2008). "Newborn skin: Part I. Common rashes". Am Fam Physician 77 (1): 47–52.
- 13) Dyer J.A. Newborn skin care. Seminars in Perinatology Volume 37, Issue 1, February 2013, 3–7.
- 14) <http://www.dermis.net/bilder/CD085/550px/img0040.jpg>
- 15) <http://www.whattoexpect.com / first-year/ photo-gallery/ baby-skin conditions /aspx /slide>
- 16) Tolleson, A. and Frithz, A. (1993). "Borage oil, an effective new treatment for infantile seborrheic dermatitis". British Journal of Dermatology 129 (1): 95.

- 17) Mowad CM, KJ, Foglia A, Leyden JJ (1995). "The role of extracellular polysaccharide substance produced by *Staphylococcus epidermidis* in miliaria". *J. Am. Acad. Dermatol.* 33 (5 Pt 1): 729–733
- 18) Luby, S., Agboatwalla, M., Schnell, B.M., Hoekstra, R.M., Rahbar, M.H., Keswick, B.H., 2002. The effect of antibacterial soap on impetigo incidence, Karachi, Pakistan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 67, 430–435.
- 19) Kikuchi I, Inoue S. Circumscribed dermal melanosis (Mongolian spot)(1981) in "Biology and Diseases of Dermal Pigmentation", University of Tokyo Press , p83
- 20) Price HN; Schaffer JV (2010 May-Jun). "Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: Facts and controversies.". *Clinics in dermatology* 28 (3): 293–302.
- 21) Gupta A.K. Skinner A R, Management Of Diaper Dermatitis *Int.J.Dermatol.*2004; 43:830-834.
- 22) Visscher M O, Chatterjee R. Muson K A, Bare D E, Hoath S B Development of Diaper Rash In The Newborn. *Pediatr Dermatol* 2000;17;52-57.
- 23) Wolf R, Wolf D, Tüzün B, Tüzün Y. Diaper dermatitis. *Clinical Dermatology.* 2000; 18: 657- 660.
- 24) Adalat S, Wall D, Goodyear H. Diaper dermatitis-frequency and contributory factors in hospital attending children. *Pediatric Dermatology.* 2007;24(5): 483-488.
- 25) Daniel B W, Alan B F, Steven R F, Daniel P K. Characterization of diaper dermatitis in the United States. *Archive Pediatric Adolescent Medicine.*2000; 15: 943-946.
- 26) Çimen S, Aslan G, Yaprak E. Hastanede yatan 0-24 aylık bebeklerde pişik görülme durumu ve etkileyen etmenlerin incelenmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu 1.Ulusal Pediatri Hemşireliği Kongresi.* 2007; 21-23 Haziran, İzmir.
- 27) Davies, M.W., Dore, A.J., Perissinotto, K.L. Topical Vitamin A, or its derivatives, for treating and preventing napkin dermatitis in infants (Review) in *The Cochrane Library*, Issue 4, 1-11, 2008.
- 28) Örmeci, R.A. (1999). Çocuklarda enfeksiyon hastalıklarının sıklığı. *Pediatri Dergisi*,8(1), 27-30.
- 29) Adherton, D.J. (2001).The aetiology and management of irritant diaper dermatitis. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 15(1), 1-4.
- 30) <http://www.ttb.org.tr/STED/sted0901/diaper.pdf> Sadık Akşit. Diaper Dermait.
- 31) Wananukul, S., Limpongsanuruk, W., Singalavanija, S., Wisuthsarewong, W. (2006). Comparison of dexpanthenol and zinc oxide ointment with ointment base in the

- treatment of irritant diaper dermatitis from diarrhea: a multicenter study. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 89(10), 1654-1658.
- 32) Fiorillo, L. (2004). Therapy of pediatric genital diseases. *Dermatology Therapy*, 7, 117-128.
- 33) Önder, M., Adışen, E., Velagiç, Z. (2007). Diaper dermatit. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 50, 129-135.
- 34) Al-Waili, N.S. (2005). Clinical and mycological benefits of topical application of honey, olive oil and beeswax in diaper dermatitis. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(2), 141-163.
- 35) Borkowksi, S. (2004). Diaper rash care and management. *Pediatric Nursing*, 30(6), 467-470.
- 36) Spraker, M.K., Gisoldi, E.M., Siegfried, E.C., Fling, J.A., Espinosa, Z.D., Quiring, J.N., Zangrilli, S.G. (2006). Topical miconazole nitrate ointment in the treatment of diaper dermatitis complicated by candidiasis. *Cutaneous Medicine for The Practitioner*, 72(2), 112-120.
- 37) Baldwin, S., Odio, M.R., Haines, S.L., Connor, R.J., Englehart, J.S., Lane, A.T. (2001). Skin benefits from continuous topical administration of a zincoxide/petrolatum formulation by a novel disposable diaper. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 15(1), 5-11.
- 38) Shin, H.T. (2005). Diaper dermatitis that does not quit. *Dermatology Therapy*, 18, 124-135.
- 39) Adam, R. (2008). Skin care of the diaper area. *Pediatric Dermatology*, 25(4), 427-433.
- 40) Runeman, B. (2008). Skin interaction with absorbent hygiene products. *Clinics in Dermatology*, 26, 45-51.
- 41) Kimberly A H. Patient information: Diaper rash in infants and children. 2009; <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do>.
- 42) Prasad, H.R.Y., Srivastava, P., Verma, K.K. (2003). Diaper dermatitis- an overview. *Indian Journal of Pediatrics*, 70, 635-637.
- 43) Khalid, M. A. A, Khachemoune, A. (2009). Vaseline®: a historical perspective. *Dermatology Nursing*, 21(3), 143, 144. <http://www.unileverusa.com/ourbrands/personal care/vaseline.asp>.
- 44) Martin A, Busmante P, Chun AHC. 'Coarse Dispersions'. *Physical Pharmacy*. Philadelphia. 1993. s.477-511

- 45) Lieberman HA, Regier GA, Banker MA. 'Emulsions and Microemulsions' Pharmaceutical Dosage Forms: Dispers System,(Vol 2) New York 1982,s.335-378
- 46) Çelebi N. Emülsiyonlar. Modern Farmasötik Teknoloji. 277-300, 2005.
- 47) Conn J.B., Humphrey W.K. Process For Preparing Zinc Oxide . US Patent US2898191 A.
- 48) Gopalan R., Osman I.F., Amanı A., De Matas M., Anderson D. The effect of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles in the Comet assay with UVA photoactivation of human sperm and lymphocytes. Nanotoxicology, March 2009; 3(1): 3339.
- 49) Çinko oksit, Türk Kodeksi, 1974.
- 50) Evaluation and opinion on : Zinc oxide. SCCNFP/0649/03, 2003.
- 51) Concannon, P., Gisoldi, E., Phillips, S. and Grossman, R. (2001) Diaper dermatitis: A therapeutic dilemma. Results of a double-blind placebo controlled trial of miconazole nitrate 0.25%. Pediatric Dermatology, 18, 149-155.
- 52) Atherton D.J., A review of the pathophysiology, prevention and treatment of irritant diaper dermatitis, Curr Med Res Opin 2004; 20(5): 645-649.
- 53) Trotter S., Neonatal skincare: why change is vital, MIDWIVES, vol, No:4, April 2005.
- 54) Atherton D.J., Why can be done to keep babies' skin healthy?, MIDWIVES, Volume 7: no 7, July 2004.
- 55) Teillac-Hamel D., Is the skin of the child different?, Nouv, Dermatol, 1994; 13: 398-402.
- 56) S. Humphrey, Practical Management Strategies for Diaper Dermatitis, Volume 11, Number 7, September 2006, TOC.
- 57) Lawrence F. Eichenfield, MD et al., Textbook of Neonatal Dermatology, Neonatal Skin Care and Toxicology, Chapter5, p. 62-72.
- 58) Proksch E. and Lachapelle J.M., The management of dry skin with topical emollients-recent perspectives, JDDG; 2005, 3: 768-774.
- 59) <http://www.bepanthol.com.tr/tr/bebek-bakim/bepanthol-pisik-merhemi/>.
- 60) <http://www.nivea.com.tr/Urunler/Bebek-Bak%C4%B1m/PISIK-KREMI>.
- 61) <http://www.ilacpedia.com/oksizinc-krem-cinko-oksit>.
- 62) <http://www.johnsonsbaby.com/newborn-baby-skin-care>.
- 63) <http://www.desitin.com/desitin-maximum-strength-original-paste>.

- 64) http://www.sebamedturkey.com/urun_sira.asp?Head=Bebek+%EF%BF%BDr%EF%BF%BDnleri&resim=kategori_sol_6.png&ak=urunler_seba_baby.asp?grup%3D1.
- 65) 1223/2009 Kozmetik Tüzüğü, Avrupa Birliği Komisyonu Resmi Gazetesi, 2009.
- 66) http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out195_en.pdf
- 67) http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_04e6/0901b803804e6abc.pdf?filepath=productsafety/pdfs/noreg/233-00693.pdf&fromPage=GetDoc
- 68) http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-031601_17-Oct-88_001.pdf
- 69) <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2588.htm>
- 70) http://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0013/10264/PLC96FR.pdf
- 71) <http://www.cospha.ro/dbimg/Lameform%20TGI.pdf>
- 72) <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+492>
- 73) http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out222_en.pdf
- 74) http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out105_en.pdf
- 75) http://ec.europa.eu/food/fs/sc/sct/out191_en.pdf

