T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FINDIK YAĞI VE TİTANYUM DİOKSİT NANOPARTİKÜL İÇEREN NEMLENDİRİCİ KREM FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ

Özlem ÇELİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Doç. Dr. Azade ATTAR

Şubat, 2025

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FINDIK YAĞI VE TİTANYUM DİOKSİT NANOPARTİKÜL İÇEREN NEMLENDİRİCİ KREM FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ

Özlem ÇELİK tarafından hazırlanan tez çalışması 21.02.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Azade ATTAR
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç.Dr. Azade ATTAR, Danışman _____

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Melda ALTIKATOĞLU YAPAÖZ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Serap DEMİR, Üye
Marmara Üniversitesi _____

Danışmanım Doç. Dr. Azade ATTAR sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Fındık Yağı Ve Titanyum Dioksit Nanopartikül İçeren Nemlendirici Krem Formülasyonların Geliştirilmesi" başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Özlem ÇELİK

Aileme…

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca daima yanımda olup bilgisini, tecrübesini, bilimsel desteğini, sabrını ve anlayışını eksik etmeyen değerli hocam ve danışmanım Sn. Doç. Dr. Azade ATTAR'a ,

Tez çalışmam sırasında doğrudan ve dolaylı olarak emeği geçen herkese,

Ve son olarak sevgisini ve desteğini benden hiç esirgemeyen sevgili ailem ve sevgili kardeşim Zehra Sultan ÇELİK'e teşekkür ederim.

Özlem ÇELİK

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ **ix**
KISALTMA LİSTESİ **x**
ŞEKİL LİSTESİ **xi**
TABLO LİSTESİ **xii**
ÖZET **xiii**
ABSTRACT **xiv**
1 GİRİŞ **1**
1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 2
1.3 Hipotez 2
2 KAYNAK ARAŞTIRMASI **3**
2.1 Deri 3
2.2 Derinin Yapısı 3
2.2.1 Epidermis 4
2.2.2 Dermis 5
2.2.3 Hipodermis 5
2.3 Deri Ekleri 6
2.3.1 Saç ve saç kökleri 6
2.3.2 Tırnaklar 6
2.3.3 Yağ bezleri 6
2.3.4 Ter bezleri 7

2.4 Derinin Fonksiyonları 7
2.5 Kozmetik Ürünlerin Deriden Penetrasyonu 8
2.6 Cilt Yaşlanması 9
2.6.1 Yaşlanmaya Bağlı Yapısal Değişiklikler 10
2.6.2 Deride Yaşlanmaya Karşı Uygulanan Tedavi Ve İyileştirme Stratejileri 13
2.7 Cilt Tipleri 16
2.7.1 Yağlı Cilt 16
2.7.2 Kuru Cilt 17
2.7.3 Normal Cilt 17
2.7.4 Karma Cilt 18
2.7.5 Hassas Cilt 18
2.8 Deriye Uygulanan Katı Preparatlar 19
2.8.1 Nemlendiriciler 19
2.8.2 Nemlendirici Formları 24
2.9 Krem Yapımı İçin Kullanılacak Fındık Yağı Bilgileri 25
2.10 Nanopartikül Ve Titanyum Dioksit Nanopartikül 26
3 MATERYAL VE METOT **28**
3.1 Kullanılan Araç ve Gereçler 28
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 28
3.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler 28
3.2 Yöntem 29
3.2.1 Formülasyon çalışmaları 29
3.2.2 Formülasyon Üzerine Yapılan Çalışmalar 31
3.2.3 Kremlerin Fiziksel Analizi 31
3.2.4 Kremlerin Performans Testleri 32
3.2.5 Sitotoksisite (MTT) Testi 33
4 SONUÇ **35**
4.1 Kremlerde Yapılan Fiziksel İnceleme ve Stabilite Sonuçları 35
4.2 Kremlerin Emülsiyon Tipinin Belirlenmesi 38

4.3 Antibakteriyel Stabilite Çalışması 38
4.4 Krem Uygulamasının Cilt Reaksiyonları Üzerindeki Etkisi 40
4.5 Uzun ve Kısa Süreli Salon Testlerinin Ardından Elde Edilen Nem Yüzdeleri 42
4.6 Uzun ve Kısa Süreli Salon Testlerinin Ardından Elde Edilen Yağ Yüzdeleri 44
4.7 Sitotoksisite Testi Sonuçları 45
KAYNAKÇA **50**
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **57**

SİMGE LİSTESİ

gr	Gram
mg	Miligram
mL	Mililitre
pH	Power of Hidrojen
°C	Santigrat derece
O/W	Suda Yağ
y/s	Suda Yağ
TiO2	Titanyum Dioksit
UV	Ultraviyole
s/y	Yağda Su
W/O	Yağda Su
%	Yüzde

KISALTMA LİSTESİ

ALA	Alfa Lipoik Asit
CHD	Koroner Kalp Hastalığı
ECM	Ekstraselüler Matriks
NMF	Doğal Nemlendirici Faktörler
MNP	Metal Nanopartiküller
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
SC	Stratum Korneum
SPF	Güneş Koruma Faktörü
TESK	Transepidermal Su Kaybı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Derinin yapısı **4**

Şekil 2.2 Cilt tipleri **18**

Şekil 2.3 Fındık ve fındık yağı **25**

Şekil 2.4 Kozmetik alanlarda kullanılan nanopartiküller ve kullanım alanları…... **26**

Şekil 4.1 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlar…….....…….. **36**

Şekil 4.2 Kold krem formülasyonu emülsiyon tipi **38**

Şekil 4.3 Seçilen krem formülasyonunun E.coli ve S.aureus üzerinde etkileri..... **38**

Şekil 4.4 F1 formülasyonunun uygulandığı bölge (sol alt çene)..... **40**

Şekil 4.5 F2 formülasyonunun uygulandığı bölge (sağ alt çene) **41**

Şekil 4.6 F3 formülasyonunun uygulandığı bölge (orta çene) **41**

Şekil 4.7 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının ölçüm sonucunda nem yüzdesi değişim grafiği **43**

Şekil 4.8 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının ölçüm sonucunda yağ yüzdesi değişim grafiği **44**

Şekil 4.9 F2 numune ile 24 saat maruziyet sonucunda CCD-1079Sk hücre hattında canlılık(Ortalama ± standart sapma)..... **47**

Şekil 4.10 CCD-1079Sk hücre hattı ışık mikroskobu görüntüsü **47**

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Yaşlanmış deride ortaya çıkan yapısal değişiklikler..... **12**

Tablo 2.2 Deride meydana gelen değişimlere bağlı olarak uygulanabilecek yaklaşımlar.. ..... **14**

Tablo 3.1 Kold krem formülü **30**

Tablo 4.1 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonların pH değerleri **35**

Tablo 4.2 Seçilen krem formülasyonunun antibakteriyel test sonuçları **39**

Tablo 4.3 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının nem yüzdeleri..... **42**

Tablo 4.4 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının ölçüm sonucunda yağ yüzdeleri **44**

Tablo 4.5 MTT Sitotoksisite testi sonucu elde edilen yüzde (%) hücre canlılık veriler **46**

ÖZET

Fındık Yağı Ve Titanyum Dioksit Nanopartikül İçeren Nemlendirici Krem Formülasyonların Geliştirilmesi

Özlem ÇELİK

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Azade ATTAR

Bu çalışmanın amacı, Türk fındığı yağı ve titanyum dioksit nanopartikül içeren krem formülasyonu geliştirmek ve cilt üzerindeki etkilerini incelemektir. Son yıllarda kozmetik preparatlarda doğal içeriklerin kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Bu doğal içeriklerden biri de fındık yağıdır. Fındık yağı içeriğinde yüksek oranda oleik asit, linoleik asit, E vitamini ve potasyum, çinko, kalsiyum gibi mineraller bulundurur. Çalışmamızda ülkemizde yüksek miktarda yetiştirilen ve ihracatımızın büyük kısmını oluşturan fındığın yalnızca besin maddesi olarak değil kozmetik ürünlerde de kullanılabileceğini gösterdik. Bu çalışmada Türk fındığı (*Corylus colurna* L.) yağını titanyum dioksit nanopartikülün özellikleri ile birleştirerek cilt üzerinde doğal, nemlendirici ve antimikrobiyal etkilere sahip krem formülasyonları geliştirilmiştir. Formülasyonlar cold krem w/o (su içinde yağ) olarak hazırlanmıştır. Hazırlanan formülasyonlarda pH, viskozite, antimikrobiyal test, sitotoksisite testi ve nemlendirme testleri yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda tüm formülasyonların pH değerleri 6.9 ile 7.1 arasında bulunmuştur. Viskoziteler Brookfield viskozimetre kullanılarak 10500 torkta 14860 cP ölçülmüştür. *E. coli* ve *S. aureus* kullanılarak yapılan antibakteriyel testler sonucunda sırasıyla 12 ve 16 mm inhibisyon zonu ölçülmüş ve pozitif kontrol olan

streptomisine karşı gelişen 17 ve 23 mm zonlarla kıyaslandığında güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu görülmüştür. *In vitro* sitotoksisite testi CCD1079Sk insan meme adenokarsinoma hücre hattı ile gerçekleştirilmiştir. MTT analizinde 24 saat sonunda krem formülasyonun 1, 0.5, 0.25, 0.13, 0.06 ve 0.03 mg/mL konsantrasyonlarında toksik olmadığı görülmüştür. Cilt analiz cihazıyla yapılan ölçümlerde cilt nem değerlerinde artış gözlenmiştir. Formülasyon uygulama öncesi %33 nem ihtiva eden cilt düzenli kullanım ile 30. günde %46 neme ulaşmıştır.

Anahtar Kelimeler: Türk fındığı yağı, titanyum dioksit nanopartikül, krem, nemlendirici

ABSTRACT

Development Of Moisturizing Cream Formulations Containing Hazelnut Oil And Titanium Dioxide Nanoparticles

Özlem ÇELİK

Department of Bioengineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Azade ATTAR

The aim of this study is to develop, compare, and evaluate the effects of cream formulations containing hazelnut oil and titanium dioxide nanoparticles in different combinations. In recent years, there has been a growing interest in the use of natural ingredients in cosmetic preparations. One of these natural ingredients is hazelnut oil. Hazelnut oil is rich in oleic acid, linoleic acid, vitamin E, and minerals such as potassium, zinc, and calcium. It is aimed to promote the use of hazelnut, which is widely cultivated in our country and constitutes a significant part of our exports, not only as a food source but also in cosmetic products. In this study, cream formulations with natural, moisturizing, and antimicrobial effects were developed by combining hazelnut oil with the properties of titanium dioxide nanoparticles. The hazelnut oil used in the study was produced from Turkish hazelnuts (Corylus colurna L.) using a 100% cold-press method. The formulations were prepared as cold creams in a water-in-oil (w/o) system. Tests for pH, viscosity, antimicrobial activity, cytotoxicity, and moisturization were conducted on the prepared formulations. The results showed that the pH values of all formulations ranged between 6.9 and 7.1. The viscosity of the F2-coded formulation was measured as

14,860 cps at 10,500 torque using a Brookfield viscometer. Antimicrobial tests were performed on samples containing active ingredients, and no contamination was observed. Cytotoxicity testing of the F2-coded formulation was conducted using the MTT method, and the sample was found to be non-toxic on the tested cell line. Measurements with a skin analysis device indicated an increase in skin moisture levels.

Keywords: Turkish hazelnut oil, Titanium dioxide nanoparticle, cream, moisturizer

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Fındık (*Corylus sp.*), Betulaceae familyasına ait ve dünya genelinde 22 türle temsil edilen bir bitki cinsidir. Bu bitkinin kültüre alınmış türlerinin orijin merkezi Türkiye olarak kabul edilmektedir. Kültürü yapılan türler arasında *Corylus avellana L.* (adi fındık) , *C. Colurna L.* (Türk fındığı) ve *C. Maxima Mill*. (Lambert fındığı veya kan fındığı) yer almaktadır. Türkiye, dünya genelindeki fındık üretiminde birinci sırada bulunmaktadır [1]. Fındık yağı, yüksek düzeyde fenolik bileşik içermesi nedeniyle güçlü antioksidan özelliklere sahiptir. Yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerde antioksidan bileşenler yaygın olarak kullanılmaktadır. Benzer şekilde, fındık yağı, içeriğindeki E vitamini, retinol ve diğer antioksidan maddeler sayesinde yaşlanma karşıtı formülasyonlarda yer almaktadır. Zengin lipid içeriği ile uzun süre nemlendirme sağlayarak, nemlendirici, yenileyici ve canlandırıcı bir bileşen olarak cilt bakım ürünlerinde yer almaktadır [1].

Cildi koruma amacıyla birçok kozmetik bileşen, nanopartiküller içine entegre edilmektedir. Metal veya metal oksit nanopartiküller, antibakteriyel, antifungal, güneş ışınlarına karşı koruyucu (fotoprotektif) ve hücre yenilenmesini destekleyici Cildi koruma amacıyla birçok kozmetik bileşen, nanopartiküller içine entegre edilmektedir. Metal veya metal oksit nanopartiküller, antibakteriyel, antifungal, güneş ışınlarına karşı koruyucu (fotoprotektif) ve hücre yenilenmesini destekleyici etkileri nedeniyle kozmetik ürünlerde yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Gümüş, TiO_2, Zn ve NO gibi bazı nanopartiküller, hücre içi reaktif oksijen türlerinin seviyesini artırarak protein sentezinin bozulmasına, hücre zarı bütünlüğünün zarar görmesine ve DNA yapısında ciddi hasarlara neden olabilmektedir. Bu biyolojik etkilerinden ötürü, söz konusu nanopartiküller

antiseptik ve antibakteriyel ajanlar olarak kullanılmaktadır. Metal oksit nanopartiküller (NP'ler), katalitik özellikleri, optoelektronik performansları ve antibakteriyel aktiviteleri ile dikkat çeken üstün özelliklere sahip olup, geniş bir uygulama yelpazesinde kullanılmaktadır [2].

1.2 Tezin Amacı

Günümüzde bireyler, yaşlanma belirtilerini geciktirmek ve sağlığını korumak amacıyla bitkisel içerikli ürünlere giderek daha fazla ilgi göstermektedir. Bu bitkilerin biri de fındık yağıdır. Çalışmamızda, fındık yağı ve titanyum dioksit nanopartikül içeren kombinasyon formülasyonun antibakteriyel özellikte ve cildi yağlandırmadan nemlendirme etkisinin olup olmadığını, sitotoksik özellik gösterip göstermediğinin test edilmesi amaçlanmaktadır. Laboratuvarda farklı oranlarda fındık yağı ve titanyum dioksit nanopartikül içeren kombine formülasyonlarının hazırlanması ve karakterizasyonu, derinin nemlenmesini ve sebum seviyelerini azaltmak için en uygun formülasyonun belirlenmesini amaçlamaktadır.

1.3 Hipotez

Fındık yağı ve titanyum dioksit nanopartikülleri (TiO_2NP) içeren nemlendirici krem formülü, antibakteriyel, antifungal ve antioksidan özelliklere sahiptir. Bu doğal bileşenlerden oluşan formülasyon, uzun raf ömrü ve cilt sağlığını destekleyerek çevre dostu bir kozmetik ürün olarak değerlendirilmektedir.

2
KAYNAK ARAŞTIRMASI

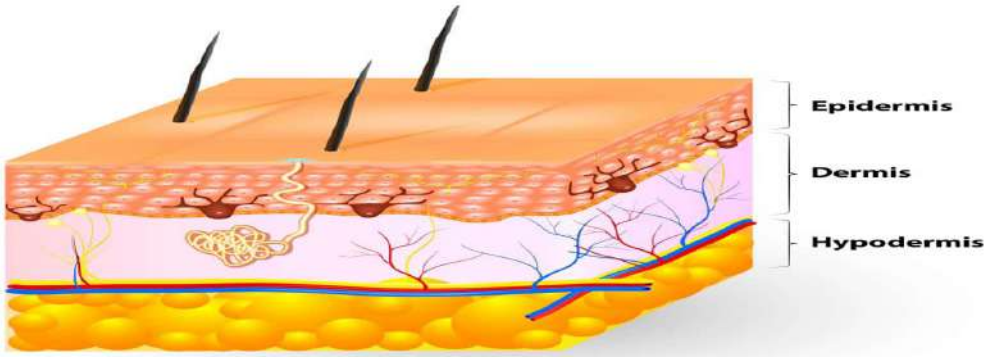
2.1 Deri

Deri, toplam vücut ağırlığının büyük bir kısmını oluşturur. Karmaşık bir yapısı olan derinin en önemli görevi iç ortam ile dış ortam arasında bariyer görevi görmesidir. Ayrıca homeostatik düzenleme, elektrolit ve protein kaybının önlenmesi, duyusal algı, bağışıklık gözetimi gibi çok sayıda işlevi vardır [3]. Cilt, kimyasalların etkisini azaltarak, mikroorganizmaların yayılmasını engelleyerek, sıvı kaybını önleyerek ve ultraviyole ışınlara karşı koruma sağlayarak önemli bir bariyer görevi üstlenir [4]. Patojen canlıların vücuda girişini engellerken bizim için hayati değere sahip sıvı kayıplarını da önlemektedir [5]. Cilt, damarsız bir doku olan epidermis hariç, dokuların beslenmesi, yara iyileşmesi, bağışıklığın ve kan basıncının kontrolünde görev alan zengin bir kan damar ağına sahiptir [6]. Derinin pH değeri, ırk, genetik yapı ve vücudun farklı bölgelerine bağlı olarak 4,4 ile 5,6 arasında değişiklik göstermektedir. Epidermis tabakası daha asidik bir pH'ya sahipken, dermis tabakasına ilerledikçe bu değer artar ve nötr seviyelere yaklaşır [6]. Derinin kalınlığı 1 ila 4 mm arasında değişiklik göstermekte olup, yapısında Merkel hücreleri, Langerhans hücreleri ve melanositler gibi çeşitli cilt hücrelerinin yanı sıra ter bezleri, yağ bezleri, saç kökleri ve kılcal damarlar yer almaktadır [7].

2.2 Derinin Yapısı

Cilt üç ana katmandan oluşur. Bunlar :

- Epidermis,
- Dermis ve
- Hipodermistir [8].



Şekil 2.1 Derinin yapısı [8]

2.2.1 Epidermis

Epidermis, yaklaşık 0,1-0,3 mm kalınlığında olup, hücrelerin %95'ini keratinositler oluşturur. Melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri de epidermisin diğer önemli hücre türleridir. Kan damarlarının bulunmadığı epidermis, besin ihtiyacını dermoepidermal bileşke aracılığıyla dermisten yayılan kan damarlarından karşılar. Katmanlar halinde organize olmuş epidermis; en dıştan içe doğru stratum corneum (boynuzsu tabaka), stratum granulosum (granüler tabaka), stratum spinosum (sivri katman) ve stratum basale (bazal katman) olmak üzere dört farklı tabakadan oluşur [7]. SC hücreleri, geniş, düz, çok yüzlü bir yapıya sahip olup keratinle doludur. Ayrıca lipid açısından zengin bir matrisle birbirleriyle örtüşen bir düzen sergilerler. Bu özellikler, SC'nin madde geçirgenliğinde kritik bir rol üstlenmesini sağlar [9]. Keratinositler, epidermiste bazal tabakadan stratum korneuma (SC) kadar düzenli bir şekilde sıralanmıştır. SC'deki keratinositler, sert, lifli ve geçirimsiz bir protein olan keratini sentezlerken çeşitli değişimlerden geçer. Keratinositlerin ana görevi keratin üretmektir. Keratin, keratinositlerin hücresel iskeletini oluşturan ve ara filamentlerden oluşan bir yapıdır [10].

Kemik iliği kökenli Langerhans hücreleri, antijen üretme görevi görür. Bu özellikleri sayesinde, cildin immünolojik savunma mekanizmasının ilk aşamasında önemli bir rol oynarlar. Lobüllü bir çekirdek yapısına sahip olan bu hücreler, raket benzeri Birbeck granülleri ile ayırt edilir [11]. Merkel hücreleri, saç foliküllerine yakın bölgelerde, epidermisin bazal tabakasında lokalize olmaktadır. Bu hücreler, sitoplazmalarında nöropeptid granülleri, nörofilamentler ve keratin içeren bir yapıya sahiptir ve işlevsel özellikleriyle öne çıkmaktadır [12].

2.2.2 Dermis

Dermis, epidermisin altında yer alır, deriyi ve deri eklerini (saç, tırnak vb.) destekleyen dokudur. Kalınlığı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, göz kapaklarında en ince, sırtta ise en kalındır. Dermis yaşlandıkça daha ince hale gelme eğilimdedir. Dermis vücut bölgesine bağlı olarak 0,5-5 mm kalınlığındadır [13].

Dermis, iki ana bölümden oluşur: üst kısmı papiller dermis, alt kısmı ise retiküler dermistir. Papiller dermis, gevşek bir düzenlemeye sahip kollajen lifleri, elastik lifler, fibroblastlar, kan damarları ve sinir uçlarını içerir. Retiküler dermis ise daha yoğun kollajen lifleri, kalın elastik lifler, epidermisin derin uzantıları, kan damarları ve sinir ağlarıyla zengindir. Kollajen, dermisin ana yapısal bileşeni olup, alanin, arginin, lisin, glisin, prolin ve hidroksiprolin gibi amino asitlerin oluşturduğu bir zincirden meydana gelir [14]. Dermis, sağlıklı cildin geçirgen olmayan tabakasıdır. Dermis, yağ dokusu tarafından desteklenir. Aynı zamanda cilde güç, besin ve bağışıklık sağlar [15]. Dermis, bağ dokusu, yağ bezleri, ter bezleri, kan damarları ve sinirler gibi yapılar içerir. Cilt yaşlanmasında ve cilt sağlığında önemli görevler alan fibroblastlar dermişte bulunur. Fibroblastlar; kolajen, hyaluranik asit, elastin dahil olmak üzere ECM'i (Ekstrasellüler Matriks) üretir [4]. Dermis, UV radyasyonu, iltihaplanma ve doğal yaşlanma süreci de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin neden olduğu hasara karşı savunmasızdır bu da kırışıklıklar, elastikiyet kaybı ve nem azalmasıyla ortaya çıkan cilt yaşlanmasına neden olur [16].

2.2.3 Hipodermis

Değişken miktarda yağ dokusu içeren, deri altı doku olarak bilinen derinin en alt tabakasıdır. Bol miktarda yağ depolayarak, vucütta ısı yalıtımı, enerji depolama ve cildin kas ve kemiklere bağlanması gibi görevlere sahiptir [5].

Deri altı doku, vücudu mekanik travmalara karşı koruma işlevi görür ve aynı zamanda yedek enerji kaynağı olarak görev yapar. Bu tabakanın kalınlığı, anatomik özelliklere ve bireysel farklılıklara bağlı olarak değişiklik gösterebilir ve bireyin beslenme durumunu yansıtabilir. Deri altı doku, özellikle yanak, kalça, uyluk, göz altı, şakak ve çene bölgelerinde yoğun olarak bulunur [17]. Deri altı doku, üç ana katmandan oluşmaktadır: apikal, manto ve derin katman. Apikal katman, kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirleri barındıran bir yapıya sahiptir. Manto tabakası, adiposit hücrelerinden oluşarak cilde uygulanan mekanik baskıyı geniş bir

alana yayar ve bu sayede dokuya direnç kazandırır. Ancak, göz kapakları, tırnak yatakları ve burun gibi bazı vücut bölgelerinde deri altı dokusunda manto katmanı bulunmamaktadır [18].

2.3 Deri Ekleri

Saç, tırnaklar, ter bezleri ve yağ bezleri deri eklerini oluşturur.

2.3.1 Saç ve saç kökleri

Saç, vücudun çoğu yerinde bulunan bir deri uzantısıdır. Vücudun avuç içi ve ayak tabanı yüzeyleri, dudaklar ve ürogenital açıklıklar genellikle saçtan yoksun bölgeleri arasındadır [19]. Kıllar, avuç içi ve ayak tabanı dışındaki tüm vücut yüzeyinde yaygın olarak bulunur. İnsan vücudundaki kıllar, vellus kılları ve terminal kılları olmak üzere iki ana türe ayrılır. Vellus kılları, vücudun her bölgesinde bulunan ince, kısa ve hafif pigmentli kıllardır. Terminal kıllar ise kafa derisi, kaşlar, kirpikler, koltuk altı ve pubis gibi belirli vücut bölgelerinde yer alır ve pigmentli, kalın yapıya sahip olurlar. Her bir saç kökü, saç gövdesi ve ampulden oluşur. Saç kökünde, epidermisin bazal hücrelerine benzer şekilde hücre bölünmesinden sorumlu olan matris hücreleri bulunur. Bu hücreler, farklılaşarak saç şaftını oluşturur [20].

2.3.2 Tırnaklar

El ve ayak parmaklarının uçlarında yer alan, sert keratinize olmuş yapılar tırnakları oluşturur. Her bir tırnak, tırnak matrisi, tırnak yatağı, tırnak plağı ve proksimal ile lateral tırnak kıvrımlarından meydana gelir [21]. Tırnak matrisi, hücre bölünmesi gereçekleşen hücrelerden oluşur ve bu hücreler, tırnak plağını oluşturmak için keratinleşir.Tırnak plağının çoğunluğunu keratin oluşturur ve bu yapı, tırnak matriksinden türetilir; tırnak yatağı ise dermisteki damarlar nedeniyle pembemsi bir renkte olup, tırnak matrisinin uç kısmından hiponikiyuma kadar uzanır. Hiponikiyum, tırnak plağının serbest kenarının alt kısmında yer alır. Proksimal ve lateral tırnak kıvrımları, tırnağın korunmasında hayati öneme sahiptir [22].

2.3.3 Yağ bezleri

Yağ bezleri epidermisten türeyerek dermiş içerisinde gelişim gösterir. Yağ bezlerinin (Glandula sebacea) büyük bir kısmı, kıl foliküllerinin yan taraflarında glandular tomurcukların çoğalmasıyla oluşum sürecine girer. Bu tomurcuklar,

çevrelerindeki embriyonal bağ dokusuna doğru büyüyerek, birkaç alveol ve kanal yapılarını oluşturacak şekilde dallanır. Alveol yapılarının merkezindeki hücreler, salgı maddeleriyle dejenerasyona uğrar ve bu süreç sonucunda üretilen sebum, kıl folikülleri yoluyla deri yüzeyine ulaşır. Epidermise doğrudan açılan ter bezleri, epidermisten dermişe doğru uzanan proliferasyon tomurcukları aracılığıyla gelişir [23].

2.3.4 Ter bezleri

Ter bezleri vücudun tüm yüzeyinde bulunur ve cildin yağlanması, vücut sıcaklığının düzenlenmesi, su ve tuz dengesinin sağlanması gibi görevlerde rol oynar. Normal fizyolojik özelliklerin korunması için oldukça önemlidir. Ekrin ve apokrin ter bezleri vardır. Ekrinden gelen ter bezleri, sayıları fazladır ve vücutta yaygın olarak bulunur. Salgıladıkları sıvının büyük oranda sulu olması nedeniyle ekrin olarak tanımlanırlar [24]. Bu bezler, özellikle yüz, avuç içi ve ayak tabanlarında yoğun olarak bulunmakla birlikte, vücutta cilt yüzeyinin her bölgesinde yer alır. Cildin nem dengesini sağlamada ve vücut ısısını düzenlemede önemli bir rol oynarlar. Salgıladıkları ter, asidik özellik taşır ve pH değeri 4,0 ile 6,8 arasında değişir [25].

Apokrin ter bezleri, vücudun yalnızca belirli bölgelerinde bulunur. Örnek olarak koltuk altı, göz kapakları, kulak kanalının dış kısmı vb. verilebilir [24]. Bu bezler, androjenlere bağımlıdır ve ergenlik döneminde etkinleşirler [25].

2.4 Derinin Fonksiyonları

Cilt, insan ile çevre arasındaki temel bariyer olarak, bireyin değişen çevresel koşullarda hayatta kalmasını sağlayan hayati fizyolojik işlevlere sahiptir. Cildin temel görevi, fiziksel ve kimyasal travmaların yanı sıra mikroorganizma ve radyasyon gibi zararlı dış etkenlere karşı koruma sağlamaktır. Aynı zamanda termoregülasyon sürecinde önemli bir rol üstlenmekte, bu işlevde saç ve diğer deri ekleri de etkili olmaktadır. Çevreden gelen çeşitli duyusal uyarılar, cilt aracılığıyla algılanarak bireyin çevresiyle etkileşimini şekillendirir.

Hipodermis başta olmak üzere cilt, vücudun su depolama sisteminde önemli bir yer tutar. Bariyer olma fonksiyonunun ötesinde, cilt, özellikle lipofilik bileşiklerin emiliminde etkin bir yapıya sahiptir. Korku, öfke veya mutluluk gibi duygusal durumlar; kan akışındaki değişiklikler, kıl foliküllerinin pozisyonları veya cilde

bağlı kasların hareketleri aracılığıyla ciltte somut bir şekilde ifade edilebilir. Ayrıca, güneşe maruz kalma yoluyla D vitamini sentezi de ciltte gerçekleşir ve bu süreç, bireyin genel sağlığını destekleyen kritik bir biyolojik mekanizma olarak öne çıkar [26].

2.5 Kozmetik Ürünlerin Deriden Penetrasyonu

Cilt biyolojisindeki yeni bilgiler ve teknolojik ilerlemeler sayesinde, cilt üzerindeki terapötik etkilerin artırılması amacıyla aktif maddelerin cilde nüfuz etmesini sağlayan yeni uygulama yöntemleri geliştirilmiştir. Perkütan uygulamaların temel amacı, cildin hedef bölgesine etkili bir miktarda aktif madde iletmek ve yan etkileri minimuma indirerek etkinliği en üst düzeye çıkarmaktır. Bu, cildin karmaşık yapısının anlaşılması ve uygulanan araçların fiziksel ve kimyasal parametrelerinin doğru şekilde kullanılmasıyla mümkün olabilir. Cilt, aktif maddelerin ulaşmasını sağlayan çeşitli biyolojik yapı ve bölmeler içerir. Bu bölmelerde, aktif maddelerin ya da cilt hedeflerinin fizyolojik durumunu değiştirebilecek birçok kimyasal ve biyolojik süreç gerçekleşir. Cilt bariyerinden geçebilecek aktif maddelerin yolları ise üç ana kategoriye ayrılmaktadır.

Aktif maddelerin cilt bariyerini geçerek cilde nüfuz etme yolları üç ana başlık altında sınıflandırılabilir:

1. Stratum corneum (SC) tabakasından doğrudan geçiş,

2. Saç kökleri aracılığıyla geçiş,

3. Saç kökleri ile bağlantılı ter ve yağ bezleri aracılığıyla geçiş.

Deriden aktif madde emiliminin en büyük engeli, SC tabakasının bariyer işlevidir. Aktif maddelerin, hedef bölgeye ulaşabilmesi için bu bariyeri aşarak transepidermal bir şekilde nüfuz etmesi gerekmektedir. Penetrasyon süreci, aynı zamanda eklerin salgılama faaliyetleriyle de etkilenebilir. Bu yapı, epidermisin en dış katmanında yer alır. Transepidermal yol, ayrıca transselüler ve hücreler arası yollar gibi daha küçük alt yollarla bölünebilir. Hidrofilik maddelerin verilmesi, ter bezleri yolu ile gerçekleştirilir. Ancak bu yol, diğer yollarla karşılaştırıldığında daha az hacimde aktif madde taşır. Bu sebeple, deri penetrasyonunda en önemli yol transepidermal yoldur [7]. Epidermisin su içeriği, cildin yumuşaklığının korunması ve kuruluğun önlenmesi açısından temel bir unsurdur. Genellikle, nemlendiricilerin

Transepidermal Su Kaybını (TESK) oklüzyon yoluyla önlediği düşünülmektedir. Epidermisin derin tabakalarındaki su, *stratum corneum* hücrelerinin su içeriğini artırmak üzere yukarı doğru taşınır ve ardından buharlaşır. Bu süreçle günlük yaklaşık 250-300 ml su kaybı gerçekleşir. *Stratum corneum*un yapısı, suyun akışkanlığı, ciltte depolanması ve nemlenmenin tüm aşamalarında en önemli faktör olarak rol oynamaktadır [27]. Stratum korneum'un lipid yapısı, cildin nemini koruma, kimyasal maddelerin girişini engelleme ve topikal olarak uygulanan bileşenlerin geçişini kolaylaştırma işlevlerini bir arada yerine getirir. Bununla birlikte, cilt nem seviyesi %10'un altına düştüğünde, stratum korneum'un yapısal bütünlüğü zarar görür. Doğal nemlendirici faktörler (DNF), stratum korneumun su tutma kapasitesini destekleyen ve toplam yapısının yaklaşık %15-20'sini oluşturan maddelerdir [27].

Doğal nemlendirici faktörler (DNF), keratinositlerde bulunan filagrin proteininden türeyen amino asitler, laktik asit, pirrolidon karboksilik asit, üre, ürokonik asit, çekerek ya da yapılarındaki suyu çözerek nem tutucu (humektan) işlevi görürler [27].

Cilt bariyeri; yıkama alışkanlıkları, temizlik maddeleri, deterjanlar, çözücüler, su, asitler, alkaliler, gıdaların sıvıları, mikroorganizma teması, belirli deri hastalıkları, düşük çevresel nem ve yüksek sıcaklık gibi dış faktörlerden etkilenebilir. Bunun yanı sıra yaşlanma da bariyer üzerinde belirgin bir etki yaratır. İki yaşından küçük çocukların cildi, yetişkin cildine göre beşte bir oranında daha incedir ve bariyer yapısı tam anlamıyla gelişmiş değildir. İleri yaşlarda ise korneositlerin birbirine bağlanma yeteneği azalır, cilt incelir (60 yaş civarında %50'ye kadar), elastikiyet kaybı meydana gelir ve nem tutma kapasitesinde düşüş yaşanır [27].

2.6 Cilt Yaşlanması

Derinin yaşlanması, zamanla ilişkili olarak iki ana kategoriye ayrılabilir [28], [29], [30].

İntrinsik Yaşlanma (doğal, zamana bağlı yaşlanma): Bu süreç, genetik faktörler ve kronolojik yaşlanmanın etkisiyle hücre yenilenmesinin yavaşlamaya başlaması ve sonunda durması ile gerçekleşir. Zamanla, ciltteki keratinosit ve fibroblast sayısı artar, yaşlanma hızı hızlanır, doku sertleşir ve kırışıklıklar ortaya çıkar [29].

Ekstrinsik Yaşlanma (çevresel etkenlere bağlı erken yaşlanma): Derinin erken yaşlanması, çevresel faktörlerin, örneğin iklim koşulları, hava kirliliği, güneş ışığına maruz kalma veya ciltle temasta bulunan ürünlerin yanlış kullanımı gibi stres faktörlerinin etkisiyle gerçekleşir. UV ışınlarına maruz kalma, serbest radikal üretimine yol açarak kollajen ve elastin liflerinin yapısını bozar, bu da hücre yenilenmesinin azalmasına neden olur. Sonuç olarak, hiperpigmentasyon, cilt kuruluğu ve kırışıklıklar ortaya çıkabilir.

Hem intrinsik hem de ekstrinsik faktörler cildin nem kaybına yol açarak kurumasına sebep olur. Ayrıca, yaşlanma süreciyle birlikte, hormonlar nedeniyle bağ dokusu proteinlerinin miktarı azalır [28], [29], [30].

İntrinsik yaşlanma sürecinin belirtileri arasında; cildin ince ve şeffaf bir görünüm kazanması, ince çizgilerin belirginleşmesi, subkütan yağ dokusundaki hücrelerin azalması nedeniyle göz altı ve yanak bölgelerinde hacim kaybı ve çökme, cildin kuruması, deri kalınlığında artışa bağlı olarak ultraviyole (UV) ışınlarına karşı eritematik tepkinin azalması, yaşlılık lekelerinin (pigmentasyona bağlı) ortaya çıkması, melanosit sayısındaki azalma ile ciltte beyazlaşma, ayrıca derinin mikrosirkülasyonunda ve elastikiyetinde azalma gözlemlenmektedir [28],[29], [30].

Ekstrinsik yaşlanma sürecinde, uzun süreli güneş ışığına maruz kalma, özellikle UVA ve UVB ışınlarının etkisiyle foto-yaşlanma gelişir. Bu ışınlar, cildin yapısal bütünlüğünü zayıflatarak erken yaşlanma belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur [31]. UVB ışınları, kısa dalga boyları sayesinde epidermisi hedef alarak hasara yol açarken, UVA ışınları daha uzun dalga boylarıyla dermise geçer ve burada tahribata neden olur. Foto-yaşlanma etkisiyle cilt, kırışıklıklar, sarkmalar ve sertleşmeler gösterirken, aynı zamanda pigment değişiklikleri de ortaya çıkar [32]. Çevresel faktörler, genç bireylerde zamana bağlı olmayan yaşlanma süreçlerinin gelişmesine neden olabilir [33].

2.6.1 Yaşlanmaya Bağlı Yapısal Değişiklikler

Yaşlanma süreci, epidermis, dermis ve subkutan dokularda değişikliklere yol açmaktadır. Epidermisteki yaşlanma ile ilgili değişiklikler pek çok araştırma ile belgelenmiştir. Genel olarak epidermisin yaşla birlikte inceldiği kabul edilse de, El-Domyati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, güneşe maruz kalan cilt

örneklerinin epidermal kalınlığının, güneşten korunmuş deriye göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir [34]. Contet-Audonneau ve arkadaşları, kırışıklıkların bulunduğu bölgelerdekispinal tabakaya yakın dokunun daha ince olduğunu belirlemişlerdir [35].

Yaşlanma süreciyle birlikte dermoepidermal bileşkenin düzleşmesi, ciltteki en belirgin değişikliklerden biridir. Dermoepidermal bileşkenin normaldeki girintili ve çıkıntılı yapısı, deri dokusunun mekanik hasarlara karşı korunmasında önemli bir rol oynar. Ancak yaşla birlikte, dermal papillaların ve epidermal rete çizgilerinin silinmesiyle bu yapılar arasındaki mesafe azalır. Bu değişiklik, epidermis ile dermis arasındaki etkileşimin zayıflamasına, derinin daha kırılgan hale gelmesine ve besin maddelerinin iletiminde aksamalara neden olur [36].

Yaşlanmış deride, melanositlerin boyutları büyür ve morfolojik çeşitlilik artar. Melanosit sayısının azalması ve pigment transferinin bozulması, ciltte düzensiz pigmentasyon oluşmasına yol açar. Ayrıca, UV ışınlarına karşı koruyucu bariyerin zayıflamasına neden olur. Dermiste yaşlanmaya bağlı olarak gözlemlenen en belirgin değişiklikler arasında kollajen, elastin ve glikozaminoglikanlardaki değişiklikler yer alır. Yaşla birlikte, kollajen lifleri kalınlaşır ve halat benzeri yapılar oluşturur. Genç deride tip I kollajen %80, tip III kollajen ise %15 oranında bulunurken, yaşla birlikte tip I kollajen miktarı azalır [37]. UV ışınlarına maruz kalan deride de tip I kollajen miktarında azalma gözlemlenmektedir [37], [38]. Yaşlanmış deride ortaya çıkan yapısal değişiklikler Tablo 2.1'de gösterilmiştir [39].

Tablo 2.1 Yaşlanmış deride ortaya çıkan yapısal değişiklikler [39].

	Yapısal değişiklik	Klinik sonucu
Epidermis	Dermoepidermal bileşkede düzleşme	Vezikül oluşumuna yatkınlık
	Melanositlerde azalma	Düzensiz pigmentasyon
	Fokal melanosit kümelenmesi	Senil lentigo
	Bazal hücrelerde heterojenlik	Bening/malign epidermal neoplaziler
	Langerhans hücrelerinde azalma	Bening/malign epidermal neoplaziler
Dermis	Dansitede azalma	Zayıf koruyuculuk
	Kollajen fibrillarin çapraz bağlarında ve hacimlerinde artma	Yalıtım kapasitesinde azalma
	Elastik fibrillerinin kaybı	Yüzeysel deri gevşekliği, kırışıklıklar
	Damarlanmada azalma	Solukluk, dermal klirens azalması
	Azalmış ‘ground substance’	Termoregülasyon bozukluğu

2.6.2 Deride Yaşlanmaya Karşı Uygulanan Tedavi Ve İyileştirme Stratejileri

Deri yaşlanması, ciltteki yapısal ve moleküler değişiklikler sonucu deri fonksiyonlarının bozulmasıyla kendini gösterir. Bu süreci tersine çevirmek veya yavaşlatmak amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Önleyici tedbirler: Güneşten korunma, sigaranın bırakılması,
- Medikal tedavi: Tretionin, C vitamini, D vitamini, E vitamini, Nemlendiriciler, Alfa hidroksi asitler
- Deri yenileme
- Kimyasal peeling, Dermabrazyon, Lazer ablazyon
- Dolgu maddelerinin enjeksiyonu

-Otojenik dolgu maddeleri

-Allojenik dolgu maddeleri

-Kserojenik dolgu maddeleri

-Sentetik dolgu maddeleri

- Botulinum toksini enjeksiyonu [39].

Vücudumuzun en dış tabakasını oluşturan deride, hücre metabolizmasının bir sonucu olarak yaşlanma sürecinde süperoksit hidrojen peroksit ve hidroksil radikaller, reaktif oksijen türlerinin birkaç örneğidir. Bu reaktif türler, lipitler ve proteinler gibi temel biyomoleküllerle hızla reaksiyona girerek yapısal hasara yol açabilir. Deride meydana gelen temel hasar, reaktif oksijen türlerinin lipit yapısında değişikliklere yol açarak eritem ve inflamasyon gibi reaksiyonlara neden olması ve aynı zamanda elastin ile kollajen lifleri gibi protein ve aminoasit yapılarına geri dönüşü olmayan zararlar vermesidir. Bu sebeple, reaktif oksijen türleri (ROS), günümüzde deri yaşlanmasının başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir [39]

Deride meydana gelen değişimlere bağlı olarak uygulanabilecek yaklaşımlar Tablo 2.3'te ayrıntılı şekilde özetlenmiştir [39].

Tablo 2.2 Deride meydana gelen değişimlere bağlı olarak uygulanabilecek yaklaşımlar [39].

	Klinik Bulgu	Tedavi Seçeneği
Hiperpigmentasyon	TCA ile peeling Glikolik asit ile peeling. Topikal tretionin	Q switched ruby lazer. Pulsed dye lazer
Yüzeysel kırışıklıklar	Tretionin krem Glikolik asit ile peeling. TCA ile peeling	Fenol ile peeling. Dermabrazyon. Ablatif lazer
Orta ve derin kırışıklıklar	Fenol ile peeling. Ablatif lazer Dermabrazyon	Yüz germe operasyonları Dolgu maddesi enjeksiyonu
Mimik çizgileri	Botulinum toksin enjeksiyonu. Dolgu maddesi enjeksiyonu	
Telenjektazi	Pulsed dye lazer	

2.6.2.1 Antioksidanlar

Antioksidanlar, zararlı oksijen molekülleri ve serbest radikalleri etkisiz hale getirerek, vücut dokularındaki oksidatif stresi engeller ve hücre zarlarını korur [39]. Antioksidan özelliklere sahip ürünlerde sıkça tercih edilen bileşikler arasında A, C, E ve B grubu vitaminler, alfa-lipoik asit, koenzim Q-10 (ubiquinol), idebenon, polifenoller ve kinetin bulunmaktadır. Bu maddeler, inflamasyon, güneş ışınlarının neden olduğu cilt hasarları ve kanser oluşumuna karşı farklı derecelerde koruma etkisi göstermektedir [40]. Vitamin E, cilt üzerinde kozmetik açıdan faydalı etkiler sağladığı öne sürülen bir tür vitamindir. E vitamini, güneş ışınlarının güneş

spektrumunu emerek epidermiste antioksidan olarak görev yapan, uzun süreli serbest radikal maruziyeti sonrası tükenir ve bunun sonucunda oksidatif hasar meydana gelir. Bu nedenle, pek çok araştırma, özellikle en aktif formu olan alfa-tokoferol içeren topikal E vitamini uygulamasının, güneş yanığı, kırışıklıklar ve hiperpigmentasyon gibi serbest radikallerin yol açtığı hasarların iyileştirilmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir. İnsan denekleriyle yapılan çalışmalar, topikal %2 E vitamini uygulamasının UV kaynaklı cilt eritemini %20 oranında azalttığını ortaya koymuştur [41]. Nikotinamid, diğer adıyla niasinamid, B3 vitamini olarak bilinen bir bileşiktir. Nikotinamid (veya niasinamid), NADP'nin öncüsü olan ve güçlü indirgenmiş formu NADPH ile ilişkili bir metabolik kofaktördür. Niasinamidin, antioksidan aktivitelerde önemli bir rol oynadığı ve topikal uygulamalarla epidermal lipit ve protein seviyelerini artırarak cilt bariyerini güçlendirdiği yapılan araştırmalarla gösterilmiştir [42]. Bu süreç, cildin su kaybını minimize ederek, cildin tahrişe ve hiperpigmentasyona karşı daha dirençli hale gelmesini sağlamaktadır. Ayrıca, niasinamid, melanositlerden keratinositlere pigment transferini inhibe eden bir mekanizma aracılığıyla yüzdeki dispigmentasyonun azalmasına katkı sağlamaktadır [43]. Vitamin C, UV kaynaklı serbest radikalleri azaltarak kollajen üretimini teşvik eder ve bu özellikleri sayesinde yaşlanma karşıtı ürünlerde yaygın olarak kullanılır. Ayrıca, renk açıcı etkisi de mevcuttur. Kozmetik ürünlerde ise askorbil palmitat, magnezyum askorbil fosfat ve L-askorbik asit gibi üç farklı formda yer almaktadır [44]. Topikal %3 askorbik asidin cilt üzerindeki etkilerini inceleyen 12 haftalık, kör plasebo kontrollü bir çalışma, C vitamininin cilt tarafından iyi tolere edildiğini ve yüz kırışıklıklarında önemli ölçüde azaldığını buldu. Ayrıca, %5-17 arasında değişen daha yüksek dozlar, cilt dokusunun iyileşmesine ve fotoyaşlanma belirtilerinin düzelmesine yol açmıştır [45]. Koenzim Q, diğer adıyla ubiquinon, deri dahil tüm dokularda bulunan endojen bir antioksidandır. Redükte formu, hücre membranlarında ve serum LDL'lerinde lipid peroksidasyonunu engelleyerek oksidatif stresi azaltır. Koenzim Q, hem kronolojik hem de ekstrinsik yaşlanmada kullanılabilmektedir. Yapılan bir araştırmada, %1 idebenon içeren kremle 6 hafta sonunda deri pürüzlülüğünde ve kuruluğunda %26 azalma, cilt hidrasyonunda %36 artış, ince kırışıklıkların derinliğinde %29 azalma ve UV ışınlarına bağlı hasarda %33 iyileşme gözlenmiştir. %0,5'lik formülde ise deri pürüzlülüğünde ve kuruluğunda %23, cilt hidrasyonunda %37 artış, kırışıklıklarda %27 azalma ve fotodamage'da %30 iyileşme sağlanmıştır.

Şu ana kadar topikal Koenzim Q'nun herhangi bir yan etkisi rapor edilmemiştir ve bu ürünler genellikle etkili nemlendirici olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, kültür hücrelerinde UV ışınlarına karşı antioksidan özellik gösterdiği ve epidermis ile dermis tabakalarına penetre olabildiği belirlenmiştir [46],[47]. Alfa lipoik asit (ALA), anti-aging etkisiyle bilinen birçok kozmetik üründe kullanılan ve insan hücrelerinde doğal olarak bulunan bie antioksidandır. Alfa lipoik asit (ALA), deri hücrelerinin metabolizmasını artırarak, gelecekte meydana gelebilecek hasarların önlenmesine yardımcı olur ve yaşlanmış derinin iyileşmesini destekler. Yaşla birlikte glutatyon seviyeleri düşer, bu da cildi serbest radikaller ve çevresel zararlılara karşı daha hassas hale getirir. ALA, bu koruyucu antioksidanın ve detoksifikasyon süreçlerini destekleyen bileşiklerin seviyelerini yeniden normale getirerek cildi korur.

Lipoik asidin antioksidan etkileri şu şekildedir:

- Serbest radikalleri nötralize ederek zararsız hale getirme,
- Ağır metallerle bağlanarak onları etkisiz hale getirme,
- C vitamini, B vitamini, CoQ10 ve glutatyon gibi diğer antioksidan bileşiklerle birlikte sinerjik bir etki gösterme.

Podda ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalarda, topikal olarak uygulanan alfa lipoik asidin, uygulamanın ardından 2 saat içinde denge seviyesine ulaştığını; ALA'nın büyük kısmının stratum korneumda (%45) biriktiğini, az bir kısmının ise epidermisin diğer katmanlarında (%1) ve dermis ile yağ dokusunda (%4) bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı araştırmada, UV ışınlarına maruz kalmadan 2 saat önce %5 konsantrasyonla ALA içeren bir krem uygulandığında, cildin UVA/B ışınlarına bağlı oksidatif hasara karşı önemli bir şekilde korunduğu da vurgulanmıştır [39].

2.7 Cilt Tipleri

2.7.1 Yağlı Cilt

Sebumun aşırı üretimiyle meydana gelen bir durumdur. Cilt alın, burun ve çene yani T bölgesinde parlak ve yağlı görünümüyle karakterizedir. Yağlı ciltte genellikle gözenekler genişlemiştir. Genişleyen gözenekler yağ birikimiyle tıkanarak siyah nokta ve akneye neden olmaktadır. Bunun yanı sıra yağlı cilt,

kırışıklıklar ve ince çizgilere karşı doğal bir koruma sağlar ve daha yavaş yaşlanma belirtileri gösterir. Yağlı cilt, sebaseöz bezlerin aşırı çalışması ve sayı artışı nedeniyle fazla sebum üretiminin sonucunda parlak bir görünüm ve genişlemiş gözeneklerle tanımlanır. Bu cilt tipi genellikle ergenlik dönemindeki hormonal değişiklikler nedeniyle artan sebum üretimi ile ortaya çıkar ve klinik olarak alın, burun ve çene bölgesinde (T bölgesi) artan yağ bezi aktivitesinin bir sonucu olarak fazla sebum salgısı ile karakterizedir [48].

2.7.2 Kuru Cilt

Kuru cilt, yetersiz nem düzeyi nedeniyle pullanma, elastikiyet kaybı ve pürüzlü yüzey yapısı gibi belirtiler gösterebilir, bu da genellikle donuk bir görünümle sonuçlanır. Kuru cilt hidrasyon eksikliği nedeniyle hassasiyetin artmasına ve rahatsızlık hissine yol açar. Bu durum ciltte irritasyona neden olmaktadır. Çevresel faktörler, genetik yatkınlık, yaşlanma ve yetersiz nemlendirme gibi durumlar kuru cilt üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Düzenli nemlendirme, sağlıklı bir cilt bariyerini korumak ve nem dengesinin sağlaması için kritik bir rol oynar. Nem kaybı ciltte kuruluk, egzema ve dematit gibi dermatolojik problemlere sebep olabilir [49]. Uygun olmayan cilt bakım ürünlerinin kullanımı, uzun süreli UV maruziyeti ve rüzgârlı, kuru hava koşullarına maruz kalma, cilt bariyerine zarar vererek nem kaybını hızlandırmaktadır. Bu durum, cildin elastikiyetini kaybetme sürecini tetikleyerek erken yaşlanma belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Cilt bariyerindeki bozulmalar sonucu trans-epidermal su kaybı artar ve bu da ciltte kuruluğa neden olur. Kuruyan cilt yüzeyinde zamanla çatlaklar meydana gelir. Özellikle, kollar ve bacaklar gibi daha az yağ bezi bulunan vücut bölgelerinde kuruluk ve çatlak oluşumu daha fazla gözlemlenmektedir [50].

2.7.3 Normal Cilt

En ideal cilt tipidir. Bu cilt tipinde yağ ve nem dengesi uygun düzeydedir. Cilt pürüzsüz ve esnektir. Bu cilt tipine sahip kişiler aşırı yağlanma veya kuruluk problemi yaşamadıkları için genellikle daha az cilt sorunlarıyla karşılaşırlar. Eşit bir cilt tonuna sahip ve temiz görünen cilt, orta büyüklükte gözeneklerle karakterizedir. Cilt, aşırı yağlanmayı engeleyen ve nem dengesini koruyan homeostatik bir sebum üretimiyle desteklenir [49]. Normal cilt, dermisin yağ dokuları tarafından desteklendiği ve bazal tabakadaki aktif kan dolaşımının

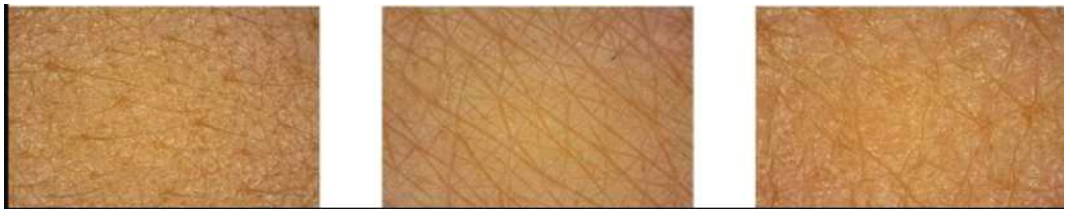
sağladığı güçlü biyolojik aktivite ile nem dengesini ve esnekliğini koruyan bir epidermis tabakasına sahip bir cilt tipidir. Stratum corneum (SC) tabakası ince ve yarı saydamdır. Bu cilt tipinde, dehidrasyona bağlı ince çizgiler ve ciltteki sebumdan kaynaklanan büyük gözenekler bulunmaz. Normal cilt, yumuşak, nemli, sağlıklı bir renk ve canlılıkla parlayan bir görünüm sergiler [51].

2.7.4 Karma Cilt

Karma cilt, aynı anda kuru, yağlı ve normal cilt özelliklerini bir arada barındıran bir cilt tipidir. Karma cilt tipinin en sık karşılaşılan formu, yağlı T bölgesine sahip normal yanaklarla veya kuru yanaklarla birlikte normal bir T bölgesine sahip cilt yapısını içermektedir [14].

2.7.5 Hassas Cilt

Hassas cilt, cildin genel olarak fiziksel, kimyasal ve diğer uyaranlara karşı aşırı tepki gösterdiği yanma, ağrı, kaşıntı, karıncalanma ve gerginlikle kendini gösteren bir sendromdur. Hassas cilt sadece yüzle sınırlı değildir, aynı zamanda eller, kafa derisi, ayaklar, boyun, gövde ve sırt gibi vücudun farklı bölgelerinde de sıklıkla görülür [39]. Bu duruma genellikle stratum korneum hasarı eşlik eder ve bunun sonucunda su tutma kapasitesi zayıflar ve sonrasında kuruluk ve pullanma görülür [52]. Hassas cildin gelişim mekanizması genellikle içsel ve dışsal faktörlerin etkileşimiyle gerçekleşir. İçsel ve dışsal faktörler cilde zarar verdiğinde cilt bariyer fonksiyonu etkilenir. Vücut yüzeyindeki duyusal sinirlerin afferent sinyalleri artar ve sonuçta cildin dış uyaranlara karşı duyarlılığı artar. Sonuçta bu tepki ciltte bir inflamatuvar tepkiye sahip olarak hassas cildin görünümü etkileyebilir. Bozulmuş cilt bariyer fonksiyonu hassas cildin önemli nedenlerinden biridir [53]. Yetişkinlerin yaklaşık %50-%70'i özellikle yüz olmak üzere vücudun tüm bölgelerini etkileyebilen hassas cilde sahiptirler [54]. Cilt tipleri şekil 2.2'de gösterilmiştir [49].



Şekil 2.2 Cilt tipleri [49]

2.8 Deriye Uygulanan Katı Preparatlar

2.8.1 Nemlendiriciler

Nemlendiricinin ne olduğu konusunda herkes hemfikir değildir. Pazarlamacılar, cildi nemlendirmenin önemini vurgulamak için bu terimi kullandılar. Nemlendirici ve yumuşatıcı kavramları, oklüzifler ve nem çekici maddeler de bu kategorilere dahil edilse bile, sıklıkla eş anlamlı gibi kullanılmaktadır. Yumuşatıcılar, çoğunlukla lipitlerden ve bunların türevlerinden oluşur ve ciltteki korneositler arasındaki boşlukları doldurarak cildin nem seviyesini, pürüzsüzlüğünü, yumuşaklığını ve esnekliğini artırır. Oklüzifler ise genellikle yağ bazlı olup, cilt üzerinde hidrofobik bir bariyer oluşturarak transepidermal su kaybını azaltır ve cildin su içeriğini korur. Son olarak, higroskopik maddelerden oluşan nemlendiriciler, dermisten veya nemli bir ortamdan su çekerek stratum korneumun su tutmasına katkıda bulunur [55].

2.8.1.1 Nemlendiricileri Neden Kullanırız?

Nemlendiriciler, kozmetik ürünler arasında en sık tercih edilen formüllerden biridir ve genellikle cildi yumuşatma amacıyla kullanılır. Kuru ciltle başa çıkmada etkili olan bu ürünler, ağrı, gerginlik, kaşınma, yanma hissi ve tahrişi azaltmada yardımcı olur. Cildin ihtiyaç duyduğu nemi sağlayarak rahatlatıcı bir etki sunar ve kullanıcılar tarafından yaygın bir şekilde tercih edilir. Nemlendiriciler, hem normal hem de kuru cilt tiplerinde yaygın olarak tercih edilen ürünlerdir. Bu preparatlar, stratum korneum içeriğini arttırarak ciltte nemlendirici etkinin sağlanmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, cildin doğal pH dengesinin korunmasında katkıda bulunur ve lipid çift tabakalarının düzenlenmesini kolaylaştırır. Bu süreç, korneositlerin birbirine bağlanma kapasitesini iyileştirirken, hücreler arası boşluklarda nemin tutulmasını da destekler [56]. Nemlendiriciler, cildi nemlendirme işlevinin yanı sıra pek çok avantaj da sunar. Bu ürünlerin sağlayabileceği olası faydaları şu şekilde sıralanabilir:

1.Anti-inflamasyon: Telmestein, palmitoil-etanolamin ve gliseretinik asit, Vitis vinifera ve seramidler ayrıca nemlendirici maddeler, baskın bariyer lipidler ve filaggrin yıkımı ürünleriyle birlikte, iltihaplı cilt durumlarında, örneğin dermatitte, yatıştırıcı etkiler sunar. Bu bileşenler, siklooksijenaz aktivitesini engellemek, sitokinlerin üretimini düşürmek ve proinflamatuar prostanoidlerin sentezini

azaltmak gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla güçlü anti-enflamatuar özellikler sergiler [57].

2.Su bazlı nemlendiriciler: Cilt yüzeyinden suyun buharlaşmasıyla bir serinletme etkisi yaratarak rahatlama sağlar. Ayrıca, bazı nemlendiriciler, kaşıntı semptomlarını hafifletmek amacıyla soğutucu bir his veren mentol gibi katkı maddeleri içerebilir [57].

3.Antimitotik etki: Mineral yağlar, düşük düzeyde epidermal antimitotik özellikler sergiler ve epidermal mitotoik aktivitenin arttığı dermatozlar, örneğin psoriasis, gibi durumlarda terapötik yarar sağlar [57].

4.Yara iyileşmesi: Hyaluronik asidin, yara iyileşme sürecini hızlandırmada etkili olduğu kanıtlanmıştır [57].

2.8.1.2 Nemlendiricilerin Etki Mekanizması

Cilt, altındaki dokuları koruma, enfeksiyon, mekanik hasar ve kimyasal irritasyon gibi dış etkenlere karşı koruyan bir bariyer işlevi görür. Bu bariyerin işlevindeki bozulmalar, farklı dermatit türleriyle ilişkilendirilen artmış transepidermal su kaybına neden olabilir [58]. Daha derin epidermal katmanlardan gelen su, stratum korneum hücrelerini nemlendirerek yukarıya doğru hareket eder ve ardından buharlaşarak kaybolur. Epidermal su içeriği, cilt kuruluğunu engellemek ve cildin esnekliğini korumak için kritik bir rol oynar [59]. Stratum korneum, hücreler arası lipitlerin (örneğin seramidler, kolesterol ve yağ asitleri) kaybının su bariyerinin bozulmasına ve dolayısıyla kuru cilde yol açmasına neden olduğu, tuğla ve harç modellerini içeren aktif bir bariyer işlevi görür [60]. Stratum korneumun yapısı, cilt su akışı, suyun tutuması ve genel nem dengesi açısından kritik bir rol oynayan temel bir faktördür [59]. Stratum korneumum oluşumu ve işlevselliği, dört temel biyolojik süreç tarafından belirlenir: korneositlerin diferansiyasyonu, stratum korneum lipidlerinin sentezi ve dzüenlenmesi, doğal nemlendirme faktörünün (NMF) üretimi ve deskuamasyon mekanizması [61]. Korneositler, stratum korneumun fiziksel bariyerini oluşturarak cildin korunmasında temel bir rol oynar ve nemli kaldıklarında cilt elastikiyetine de katkıda bulunurlar. Stratum korneumun lipid çift katmanları, hem su kaybını önleyen bir nem bariyeri işlevi görür hem de çoğu kimyasalın cilde girişini engeller; buna karşın, topical olarak uygulanan maddelerin emilimi için de bir yol sağlar. Korneositlerde bulunan doğal nemlendirme

faktörü(NMF), korneositlerin neminş koruyan ve tutan higroskopik moleküllerden oluşan bir karışımdır. NMF'nin yaklaşık %50'si, keratinosit proteinlerden biri olan filagrinin yıkımı sonucu oluşan amino asitlerden meydana gelirken, geri kalan kısmı laktatlar, üre ve elektrolitler gibi çeşitli tuzlardan oluşur. NMF üretimi, dış ortamın nem seviyeleriyle doğrudan ilişkilidir. Stratum korneumda gerçekleşen deskuamasyon (soyulma) süreci, korneodesmozomların düşük nem seviyelerinde daha az etkili olan, suya bağımlı hidrolitik enzimler tarafından parçalanmasıyka gerçekleşir. Kuru cilt belirtileri, stratum korneumun su içeriği %10'un altına düştüğünde ve korneositler cilt yüzeyinde birikerek cilt bariyerinin sürekliliğini kaybettiğinde ortaya çıkar [62]. Nemlendiriciler, cilt bariyerinin onarımını destekleyerek cildin bütünlüğünün ve görünümünün korunmasına katkı sağlar. Bu ürünler, nemlendirici, yumuşatıcı ve kapatıcı etkileriyle çeşitli mekanizmalar üzerinden etki gösterir ve her birinin kendine özgü bir etki mekanizması bulunmaktadır [63]. Nemlendiriciler, cilt nem seviyesini arttırarak stratum korneumun su içeriğini iyileştirir. Bu etki, doğrudan su fazlarından cilde su sağlanması ve trans epidermal su kaybını azaltmak amacıyla tıkayıcı bir bariyer oluşturulması yoluyla gerçekleşir. Ayrıca, nemlendiriciler küçük cilt çatlaklarını kapatır ve cildi sürtünmeye karşı korur. Ek olarak, nemlendiricilerin uygulanması, kısmen dökülmüş cilt pulları arasındaki boşlukları doldurarak cilt yüzeyini pürüzsüzleştirir ve hücreler arası lipid çift katmanlarının suyu emme, tutma ve yeniden dağıtma kapasitesini geri kazandırır. Cilt mekaniği, nem seviyesindeki artışa bağlı olarak değişim gösterir; bu duurm, korneodesmozomların parçalanmasını kolaylaştırarak korneosit birikimini engeller ve cilt bariyerinin bütünlüğünü destekler [64].

2.8.1.3 Nemlendirici Bileşenleri ve Ana Sınıflandırmalar

Nemlendiriciler, cildi kurutucu hastalıkların tedavisinde kullanıldığında, hem estetik hem de tedavi edici özellikler taşıyan ürünler olarak kabul edilebilir [65]. Nemlendiriciler, aktif bileşenler ve emülgatörler, antioksidanlar ve koruyucular gibi yardımcı maddelerden oluşmaktadır. Güncel araştırmalar, hem aktif bileşenlerin hem de yardımcı maddelerin cilt üzerinde belirgin etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bzı bileşenler, cilt bariyer fonksiyonunu ve klink sonuçları iyileştirirken, diğerleri cilt sağlığını olumsuz yönde etkleyebilir. Örneğin, emülgatörler cilt bariyerini zayıflatma potansiyeline sahipken, petrolatum

anında bariyer onarımına katkı sağlayan bir etki göstermektedir. Bazı nemlendirici tipleri şunlardır [66]:

Yumuşatıcılar: Doymuş yağ asitleri uzun zincirli bir yapıda (örneğin, linoleik, oleik, laurik asitler ve yağ alkolleri), yumuşatıcıların temel yağ asitleri arasında yer almakta olup, yün yağı, palmiye yağı ve hindistan cevizi yağı gibi doğal kaynaklarda bulunur. Bu bileşenler, kozmetik formülasyonlarda ve topical ilaçlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yumuşatıcılar, cilt bariyer fonksiyonu üzerinde eicosanoid üretimi, membrane akışkanlıı ve hücre sinyal iletimi gibi birçok mekanizma üzerinden etkiler göstererek cilt fizyolojisi ve patolojisini düzenler. Aynı zamanda, cilt onarımını ve geçirgenlik baryerini destekleyerek terapötik faydalar sunmada önemli bir rol oynar [67].

Humektanlar: Birçok humektan, aynı zamanda yumuşatıcı özellikler de taşımaktadır. Stratum korneum hidrasyonunda kritik bir rol oynayan doğal nemlendirme faktörleri, düşük molekül ağırlıklı çözünebilir higroskopik maddelerden oluşur. Bu bileşenlere amino asitler, pirolidon karboksilik asit ve laktik asit örnek olarak verilebilir[68]. Humektanlar, dermisten epidermise su geçişini arttırırken suyun kolayca buharlaşmasına neden olarak transepidermal su kaybını da arttırabilir. Bu nedenle, epidermal bariyer fonksiyonunu ve hidrasyonu optimize etmek amacıyla nemlendiricilerin sıklıkla oklüzif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılması gerekmektedir [58].

Oklüzifler: Oklüzif ajanlar, nemli cilde uygulandığında cilt üzerinde hidrofobik bir bariyer oluşturark en belirgin etkilerini gösterir; bu etki, korneositler arası matrise katkıda bulumarak cilt bariyerinin güçlenmesine neden olur. Oklüzifler, hücreler rası lipid alanlarına yayılır ve etkinliklerini arttırarak cilt bariyer fonksiyonunu destekler [58]. Petrolatum, en iyi klasik oklüzif nemlendiricidir; %5'lik minimum konsantrasyonu, zeytinyağına kıyasla 170 kat daha fazla su buharı kaybı direnci göstererek transepidermal su kaybını %98 oranında azaltabilir [69]. Mineral yağlar, dimetikon ve lanolin gibi silikonlar, transepidermal su kaybını %20 ila %30 azaltabilir.. Lanolin, yaygın olarak kullanılan bir bileşendir ve koyun yağ bezleri tarafından salgılanır. Lanolin, diesterler, esterler, yüksek molekül ağırlıklı hidroksiesterler, lanolin alkoller ve lanolin asitlerden oluşan karmaşık bir yapıya sahiptir. İnsan sebumuna göre trigliserit içermez [60].

2.8.1.4 Nemlendirici Formülasyonları

Çoğu nemlendirici, yumuşatıcılar, oklüzif ajanlar ve nemlendirici ajanların bir kombinasyonunu içermektedir. Oklüzifler ve nemlendiricilerin birlikte kullanımı, cildin su tutma yeteneğini artırmada etkili olmaktadır. Belirli yumuşatıcıların formülasyona dahil edilmesi, nemlendiricinin aktif bileşenlerinin görünümünü ve stabilitesini artırma potansiyeline sahiptir [65]. Gliserol, oklüzif ajanlarla birleştirildiğinde, cilt kuruluğunun sinerjik bir etkiyle hafifletilmesi sağlanmaktadır [70]. Nemlendiricilerde en yaygın formülasyonlar kozmetik emülsiyonlardır. Bunlar genellikle losyonlar olarak bilinen su içinde yağ emülsiyonları veya kremler olarak bilinen yağ içinde su emülsiyonlarıdır. Formülasyonların uyumluluğu, tüketici bekentilerine ve beklenen sonuçlarla uyumlu olacak şekilde tasarlanır. Ancak, reçete edilen nemlendirici üründen memnun olmayan hastalarda uyum olasılığı genellikle düşük olmaktadır [55].

2.8.1.5 Nemlendirici Uygulama Yöntemleri

Nemlendiricilerin uygulama zamanı ve yöntemleri, optimum faydaların sağlanmasında önemli bir rol oynar. Nemlendiriciler ve hidrofilik matrisler dışında, daha yaygın olarak kullanılan oklüzif yağlar, atmosferden veya alt cilt katmanlarından su çeker. Bu yağlar, genellikle duştan önce veya sünger banyosunda nemlendirilmiiş cilde uygulanmalıdır [71]. Nemlendiriciyi her iki avuca da uyguladıktan sonra saç köklerine hafifçe dağıtılmaldır. Yağ folikülitinin aşırı sürtünmesini önlemek için, uygulama yöntemlerinin hastaya ayrıntılı bir şekilde anlatılması gerekir. Nemlendiricinin dağılımı, taşıyıcı formülasyona bağlıdır. Kalın merhemler, daha düşük viskoziteli formülasyonlar ve daha uçucu bileşenlere kıyasla daha homojen bir şekilde dağılır. Aktif bileşenlerin çevredeki yüzeylere transferi, krem ve merhemler için losyonlar ve tentürlere göre daha kolaydır [72]. Uygulama sonrasında, bileşenler cilt yüzeyinde kalabilir, cilde emilebilir, metabolize olabilir veya buharlaşma, dökülme veya diğer maddelerle temas yoluyla vücuttan kaybolabilir. 8 saat sonra cilt yüzeyinde nemlendiricinin yalnızca %50'si kalmıştır. Sonuç olarak cilt kuruluğunun şiddetine göre, önerilen kullanım sıklığı 1 ila 3 kez arasında değişiklik göstermektedir [72].

2.8.1.6 Nemlendiricilerin Yan Etkileri

Diğer topikal ilaçlarla karşılaştırıldığında, nemlendiriciler geniş vücut yüzey alanlarında uzun süreli kullanımda bile nadiren sağlık tehlikeleriyle ilişkilendirilir. Ancak, nemlendiricilerle ilişkilendirilen bazı rahatsızlıklar, her türlü madde gibi, özellikle bazı bireylerin hassas cilt bölgelerinde reaksiyonlara neden olabilir. En yaygın yan etki, inflamasyon belirtileri ve semptomları ile birlikte veya bunlar olmadan görülen duyusal reaksiyonlar veya öznel hisler şeklinde cilt tahrişidir [68].

2.8.1.7 Nemlendiricilerin Sıklıkla Kullanıldıkları Dermatozlar

Epidermolitik hiperkeratoz, egzema, asteatotik egzema, variköz egzema, kserozis, rozasea, nodüler prurigo, hipotiroidizm, ayak diyabeti, retinoid tedavisiyle oluşan kuruluk, yenidoğan bebek ve yaşlılarda sıklıkla nemlendirici kullanımı önerilir [27].

2.8.2 Nemlendirici Formları

2.8.2.1 Kremler

Taşıyıcı sistemler arasında en yaygın kullanılan formülasyonlar, su ve yağ karışımından oluşan ve su içeriği daha yüksek olan ürünlerdir. Yağlı bir tabaka bırakmamaları nedeniyle kullanıcılar tarafından tercih edilmekte, epidermisi hızla nemlendirmekte ve cilt tarafından kolayca emilmektedir [27].

2.8.2.2 Merhemler

Tek fazlı sistemler, katı ve sıvı bileşenlerin bir araya gelmesiyle oluşur. Bu sistemler genellikle mum, yağ ve parafin karışımından oluşmaktadır. Cilt yüzeyinde lipid bir tabaka oluşturarak koruyucu bir bariyer sağlarlar ve uygulama sonrası yağlı bir his bırakırlar [27].

2.8.2.3 Banyo Yağları

Geleneksel sabunlar, banyo jelleri ve köpükler, sabun ve banyo yağlarının yerini almaktadır. Bu ürünler genellikle yarı geçirgen hidrofobik solüsyonlar şeklinde formüle edilmektedir. Banyo yağları, önerilen dozlarda kullanılmalı ve hidrolipid tabakanın zarar görmemesi için banyo süresi 10 dakikayı aşmamalıdır. Ayrıca, bu tür uygulamaların günde bir defadan fazla gerçekleştirilmemesi önerilmektedir [27].

2.9 Krem Yapımı İçin Kullanılacak Fındık Yağı Bilgileri

Fındık (Corylus sp.), Betulaceae familyasının bir üyesi olup, dünya genelinde 22 farklı türe sahip bir bitki cinsidir. Türkiye, fındık üretimi açısından önemli bir merkez olup, bu türlerin başlıca yetiştirildiği ülkelerden biridir. Türkiye'de yetiştirilen başlıca fındık türleri arasında Corylus avellana L. (adi fındık), C. colurna L. (Türk fındığı) ve C. maxima Mill. (Lambert ya da Kan fındığı) yer almaktadır. Dünya çapında fındık üretiminde Türkiye, en büyük üretici ülke konumundadır[1]. Fındık, yüksek enerji değeriyle bilinen ve 100 gramında 640-725 kalori arasında enerji sağlayan besleyici bir kaynaktır. İçeriğinde yaklaşık %62 yağ bulunan fındık, 100 gramda 12,6-19,6 gram protein barındırmakta olup, bitkisel kaynaklı besinler arasında yüksek protein kalitesine (%66,6) sahiptir. Fındık, bitkisel kaynaklı besinler arasında en yüksek demir içeriğine sahip olup (%3,4 ile 4,99 arasında), günde 25 gram tüketildiğinde, bireylerin günlük E vitamini gereksiniminin tamamını ve B6 vitamini ihtiyacının %25'ini karşılamaktadır. Fındık, gallik asit, kafeik asit, vanilik asit, ferulik asit, sinapik asit, katekhin, kaemferol ve kuersetin gibi fenolik bileşikler açısından zengin bir kaynaktır [73]. Fındık ve fındık yağı şekil 2.3'te gösterildiği gibidir [74].



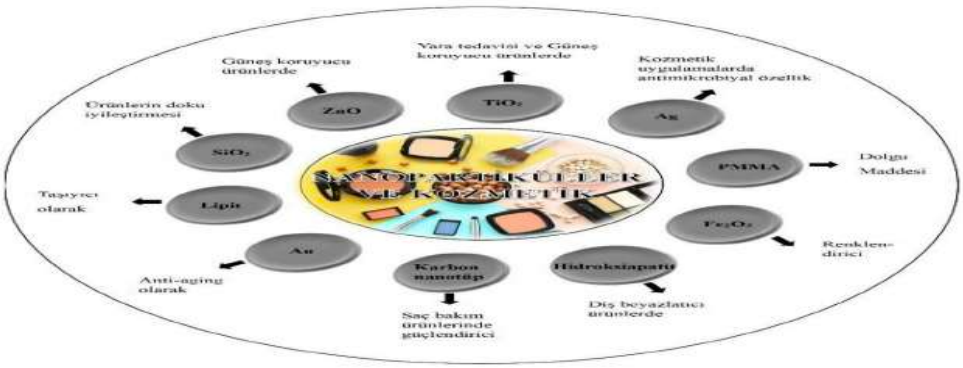
Şekil 2.3 Fındık ve fındık yağı [74]

Fındık ve ondan elde edilen yağlar, zengin polifenol ve tokoferol içerikleri sayesinde güçlü antioksidan özelliklere sahip olup, sağlıklı beslenmenin bir parçası olarak önerilmektedir. Araştırmalar, fındığın diyete eklenmesinin tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) açısından plazma lipid profillerinde iyileşmelere yol açtığını ve koroner kalp hastalığı (CHD) riskini azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte, MUFA bakımından zengin olan kuruyemişlerin oksidatif stresi orta derecede iyileştirme kapasitesine sahip olduğu öne sürülmektedir. Fındık, genellikle sağlıklı beslenme programlarının bir parçası olarak tavsiye edilmekle birlikte, kozmetik

endüstrisinde de geniş bir kullanım alanına sahiptir. Fındık yağı, pek çok kozmetik ürünün formülasyonunda kullanılmaktadır. Özellikle yüz ve vücut temizleyiciler, gündüz-gece bakım kremleri, banyo yağları, şampuanlar, tıraş ürünleri, kişisel bakım ürünleri ve bronzlaştırıcılar gibi çeşitli alanlarda tercih edilmektedir. Cilt bakımında ise fındık yağı, nemlendirici, cilt üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturan ve cildi yenileyen bir bileşen olarak önemli bir rol üstlenmektedir [75].

2.10 Nanopartikül Ve Titanyum Dioksit Nanopartikül

Nanoteknoloji, metrenin milyarda biri büyüklüğündeki nanometre (1 nm = 10^{-9} m) ölçeğindeki maddeleri inceleyen bir bilim dalıdır ve bu maddelerin atomik ve moleküler seviyede kontrol edilmesine yönelik çalışmaları kapsar. Nanopartikül (NP), nanoyapıların temel yapı taşı olarak kabul edilir. Kesin bir tanımı olmamakla birlikte, genellikle boyutları 1 nm ile 100 nm arasında değişen parçacıklar olarak tanımlanır [76]. Kozmetik ürünlerde, farklı kimyasal bileşim ve morfolojik yapıya sahip çeşitli nanopartiküller tercih edilmektedir. Bu partiküllerin boyut ve şekillerine bağlı olarak kazandıkları özel özellikler, onları cilt görünümünü iyileştirme, koruma, temizleme ve antibakteriyel etkiler sağlama gibi işlevler için ideal hale getirmektedir. Özellikle ultraviyole ışınlarının filtrelenmesinde önemli bir rol oynayan nanopartiküller, kozmetik formülasyonlarda etkinliklerini artırmaktadır. Örneğin, metaller, metal oksitler, nanokil mineralleri ve mezogözenekli nanoyapılar, düşük konsantrasyonlarla etkili olup ciltte emilmeden kalabilmeleri ve istenilen sonuçları hızlıca elde edebilmeleri nedeniyle kozmetik endüstrisinde sıkça tercih edilmektedir. Şekil 2.4'de Kozmetik alanda kullanılan nanopartiküller ve kullanım alanları gösterilmiştir [2].



Şekil 2.4 Kozmetik alanlarda kullanılan nanopartiküller ve kullanım alanları [2]

Nanokozmetikler, geleneksel kozmetik ürünlerine göre aktif bileşenlerin ciltte daha derinlemesine ve etkili bir şekilde nüfuz etmesini sağlar. Ayrıca, transdermal kontrollü salım mekanizması sunarak ürünlerin etkinliğini ve performansını artırır. Nanokozmetikler, aynı zamanda kararsız aktif bileşenleri koruyarak bozulmalarını engeller, duyusal özellikleri geliştirir, formülasyonun stabilitesini güçlendirir ve ürünün raf ömrünü uzatır. Tüm bu avantajlar, nanokozmetiklerin daha güvenli ve verimli bir kullanım alanı yaratmasına imkan tanır [2] . Cilt bakım ürünleri, geniş bir yelpazeye sahip olup çeşitli kategorilere ayrılmaktadır. Bu ürünler, işlevsel özelliklerine göre sınıflandırılmakta ve nemlendiriciler, temizleyici sütler veya kremler ile cildi ölü hücrelerden arındırmayı hedefleyen ürünleri içermektedir. Bunun yanı sıra, bu sınıflandırma; cilt onarımını destekleyen ve güçlendiren ürünler, cildi yumuşatıcı ve beyazlatıcı etkili ürünler, yüz temizleme ürünleri ile pigmentasyon karşıtı ürünleri de kapsamaktadır. Ciltteki nem seviyesini dengelemek ve sürdürebilmek amacıyla nemlendiriciler tercih edilmektedir. Özellikle yüz, baş, omuzlar ve göğüs bölgesindeki cilt, çevresel faktörlere karşı yüksek duyarlılık göstermekte ve cilt kanseri açısından en riskli alanlar arasında yer almaktadır. Bu bölgelerdeki cilt, diğer vücut bölgelerine kıyasla daha fazla hücre yenilenmesi süreci geçirdiğinden, artan nem ihtiyacını karşılamak için düzenli bakıma gereksinim duymaktadır. Uygun nem desteği, yeni ve sağlıklı cilt hücrelerinin oluşumunu destekleyebilir [2]. Kozmetik ürünlerde, aktif bileşiklerin daha iyi emilimini sağlamak, oksidasyona karşı koruma sunmak ve taşınmalarını kolaylaştırmak amacıyla pek çok içerik, nanopartiküllerle formüle edilmektedir. Metal ve metal oksit nanopartiküller, antibakteriyel, antifungal, fotoprotektif özellikleri ve hücre yenilenmesini destekleyici etkileri nedeniyle kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır [77]. TiO2 ve NO gibi bazı nanopartiküller, hücre içinde reaktif oksijen türlerinin seviyesini artırarak çeşitli biyolojik süreçleri olumsuz etkileyebilir. Bu süreçler arasında protein sentezinin aksaması, hücre zarının zarar görmesi ve DNA'nın hasar alması yer alır. Bu özellikleri nedeniyle, bu nanopartiküller antiseptik ve antibakteriyel uygulamalarda tercih edilmektedir [77]. Ayrıca, Titanyum ve NO'nun antimikrobiyal etkinliklerinin yara iyileşme sürecine olumlu katkı sağlayabileceği bilimsel olarak ortaya konulmuştur [77].

3
MATERYAL VE METOT

3.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Çalkalamalı su banyosu
- Kaba terazi
- Hassas terazi
- Buzdolabı
- Etüv
- pH metre
- Manyetik karıştırıcı
- Cilt nem ölçüm cihazı
- Işık mikroskobu
- Hava akım kabini
- Mikropipet
- Saf Su Cihazı
- Steril Lam ve Lamel
- Petri Kabı
- Mikropipet
- İnkübatör

3.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Beyaz balmumu
- Balık nefsi
- Sodyum Benzoat

- Gül suyu
- Fındık yağı
- Boraks
- Titanyumdioksit nanopartikül
- Distile su
- Badem yağı
- Dimetil sülfoksit (DMSO)
- DMEM besiyeri
- MTT(3-(4,5-DimethylthiazoI-2-yI)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide]
- Fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS)
- Antibiyotik Diskleri
- Hücre Kültür Plakaları
- Mikroplaka Okuyucu

3.2 Yöntem

3.2.1 Formülasyon çalışmaları

Çalışmada, fındık yağı ve titanyumdioksit nanopartikül içeren, yağ içinde su tipi kold krem karışımlarının hazırlanmasına karar verilip, kold krem formülasyonları laboratuvarda farklı derişimlerde fındık yağı ve titanyum dioksit nanopartikül içerir şekilde tasarlanmıştır.

3.2.1.1 Kold Krem Formülü

Formülasyonda Balık nefsi, beyaz balmumu, boraks, sodyum benzoat, badem yağı, gül suyu, fındık yağı, titanium dioksit nanopartikül ve distile su kullanılmıştır. Kold kremi üretmek için kullanılan kimyasallar ve kullanılan miktarları Tablo 3.1'de gösterilmektedir.

Tablo 3.1 Kold krem formülü

Formülasyonlar(g)	F1	F2	F3
Balık nefsi	12,5	12,5	12,5
Beyaz balmumu	12	12	12
Boraks	0,5	0,5	0,5
Sodyum benzoat	0,25	0,25	0,25
Badem yağı	5	5	5
Gül suyu	0,25	0,25	0,25
Fındık yağı(%)	-	1	2
Titanyumdioksit nanopartikül(%)	-	0,05	0,1
Distile su	100 mL'ye tamamlandı.	100 mL'ye tamamlandı.	100 mL'ye tamamlandı.

3.2.1.2 Kold Krem Formülasyonlarını Hazırlama

İstenilen miktarlarda badem yağı, beyaz balmumu ve balık nefsi karıştırıldı ve bir porselen kapsüle yerleştirildi. Ardından su banyosunda erimeleri için bekletildi. Boraks ve sodyum benzoat ayrı bir yere alındıktan sonra distile su ile karıştırıldı. (Boraks'ın daha iyi erimesi için bu karışım da su banyosu içerisinde karıştırıldı.) Sıcaklığı porselen kapsülle aynı hale getirmek için havan su banyosu içinde bekletildi. Havana porselen kapsülde bulunan karışım aktarıldı ve soğuyana kadar havaneli ile karıştırıldı. Soğuduktan sonra boraks ve sodyum benzoatın karışımı da havan içerisine eklendi. Oluşan karışımı iyice karıştırdıktan sonra, ılıkken bir miktar gül suyu eklendi. Son olarak, titanyumdioksit nanopratikül ve fındık yağı

saat camında tartıldı. Havana ile karıştırıldı ve temiz pomatlara dolduruldu ve etiketlendi.

3.2.2 Formülasyon Üzerine Yapılan Çalışmalar

3.2.2.1 Formülasyonların Steril Kaplara Dolumu

Kremler, daha önce numaralandırılmış falcon tüplere alınarak doldurma işlemleri tamamlandı.

3.2.2.2 Formülasyonlarda Stabilite Analizi

Falcon tüplerine önce stabilite çalışması için hazırlanan kremler dolduruldu. Son olarak, her bir krem üç ayrı tüpe bölündü ve buzdolabında +4 °C, etüvdede +40 °C ve normal oda koşullarında (25 °C) stabilizasyon işlemine tabi tutuldu. 3 ay (90 gün) sürecek stabilite analizi sonrası kremlerde meydana gelen değişiklikler kaydedildi.

3.2.2.3 Formülasyonda Antibakteriyel Stabilite Analizi

Disk Difüzyon Testi ile yapılmıştır. Hazırlanan formülasyonların antimikrobiyal aktiviteleri, agar disk difüzyon metodu kullanılarak test edildi. Önceden petrilere dökülen besi yerlerine 0,5 McFarland bulanıklık standardına göre (108 CFU/mL) hazırlanan bakteri süspansiyonlarından 20 µL alınıp, besiyerine yayılarak ekim yapıldı. Daha sonra, besi yeri üzerinde açılan yaklaşık 5 mm çapındaki kuyucuklara örnek çözeltilerinden (1 mg/mL) 20 µL eklenerek, 37°C'de 24 saat inkübasyona tabi tutuldu. Değerlendirme, inkübasyondan sonra oluşan bölgenin çapları (mm) ölçülmesiyle yapıldı. Her bir örnek için bu prosedür üç kez tekrar edilmiştir. Bu hesaplama, sonuçların ortalamasını kullanarak yapılmıştır. Ticari streptomisin antibiyotiğinin antimikrobiyal aktivitesi pozitif kontrol olarak kullanılırken, distile su negatif kontrol olarak kullanıldı.

3.2.3 Kremlerin Fiziksel Analizi

3.2.3.1 Kremlerin pH Analizi

Numaralı tüpteki kremlerin pH'ı kalibre edilmiş bir pH metre ile ölçüldü. Her formülasyon için ölçümler üç kez tekrarlandı ve bu ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

3.2.3.2 Viskozite Analizi

F2 numaralı kremin viskozitesi değerlendirildi. Bu işlem için büyük bir behere F2 numaralı krem alındı ve ölçümler üç kez yapıldı. 3 ölçüm sonrası değerlerin ortalaması kaydedildi.

3.2.3.1 Kremlerin Emülsiyon Tipinin Analizi

Kremlerin emülsiyon türlerini belirlemek için boya testi kullanıldı. Bir miktar krem lam üzerine önce uygulandı, ardından metilen mavisi uygulandı. Daha sonra spatül ile iyice karıştırıldı ve mikroskop altında incelendi. Metilen mavisi su içinde çözündüğünden, emülsiyonun tamamının karışıp karışmadığına veya sürekli aynı fazda kalıp kalmadığını incelemek için bir araştırma yapıldı.

3.2.4 Kremlerin Performans Testleri

Hazırlanan formülasyonlardan mikrobiyolojik ve güvenlik testinden geçenler in vivo ortamda performans testine alındı. Araştırmacı, krem formülasyonlarının derinin nem değerine etkilerini incelemek için tek bir katılımcı olarak kendi üzerinde çalışmalar yaptı. Güvenlik testinin bir parçası olarak, kolunun iç kısmına krem numuneleri sürüldüğünde alerjik bir durumun ortaya çıkıp çıkmadığı belirlendi..

3.2.4.1 Krem Uygulama Açıklama Formu

- Formülasyon1(F1) sol alt çene altı, Formülasyon2(F2) sağ alt çene altı, Formülasyon3(F3) orta çene altı bölgesine uygulanacaktır.
- Kremleri sürmeden önce ellerinizi yıkayınız.
- Kremleri kullandığınız süre boyunca uygulama bölgelerine farklı kozmetik ürünleri sürmemeye özen gösteriniz.
- Her uygulamada kremlerden eşit miktarda alınız ve aynı büyüklükte bir alana yerleştiriniz.
- Krem günde bir kez sabah uygulanacaktır.
- Uygulama yapılacak olan bölge temiz ve kuru olmalıdır.
- Belirtilen miktarda kremi uygulayın ve tamamen emilene kadar dairesel hareketlerle masaj yaparak cilde yedirin.
- Uygulama sonrası 15 dakika boyunca bölgeyi yıkamayın.
- Göz çevresi ve açık yaralara uygulamayınız.

- Ciltte kızarıklık, kaşıntı veya tahriş gözlenirse uygulamayı durdurunuz ve araştırma sorumlusuna bildiriniz.

3.2.4.2 Kremin Uygulanması

Katılımcıların sağ çene altı, sol çene altı ve orta çene altı nem seviyeleri ölçüldü ve kremler uygulanmadan önce mercimek tanesi büyüklüğünde uygulama yapıldı. Kremin uygulandığı bölgelerde 0.dk, 15.dk ve 24 saat sonra nem ölçümleri yapıldı ve sonuçlar kaydedildi. Uzun süreli etki tayini için 1 ay boyunca kremler kullanıldı. 15.gün ve 30.gün krem uygulanan bölgelerde ölçüm yapıldı.



Şekil 3.1 FCM-2 Cilt yağ ve nem ölçer

3.2.4.3 Subjektif Analiz

Uygulamalar sonrası değerlendirme için anket formu hazırlandı ve kremleri kullandıktan sonra meydana gelen tüm değişiklerin (emilim, yumuşaklık, ilk tepki veya rahatsızlık hissi vb.) kaydedilmesi istendi.

3.2.5 Sitotoksisite (MTT) Testi

F2 kodlu formülasyon başlangıç konsantrasyonu 1mg/mL olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözülerek hazırlandı. Deney için kullanılacak numunenin DMSO içeriği kuyu başına %1'i geçmeyecek şekilde ayarlandı ve ardışık konsantrasyonlarla çalışıldı.

MTT (3-(4,5-DimethylthiazoI-2-yI)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide] testi, sarı tetrazolyum tuzunu mor formazan ülüniine dönüştüren mitokondriyal süksinat-

tetrazolyum redüktaz aktivitesi temeline dayamr. Dehidrogenaz enzimleri tarafından üretilen formazan ürününün miktarı doğrudan kültürdeki canlı hücre miktarını verir.Yapılan MTT testi ile hücre topluluğundaki canlı hücrelerin oranı kolorimetrik olarak mikroplak okuyuculu speklrofotometre ile kantitatif olarak saptandı. CCD1079Sk (CRL-2097, ATCC@, VA, ABD) insan meme 2denokarsinoma (pasaj 33) hücresi DMEM besiyeri (%10 fetal sığır serumu, %1 penisilin/streptomisin) içerisinde $5x10^3$ hücre/kuyucuk olacak şekilde süspanse olarak hazırlanarak 96 kuyucuklu hücre kültürü plaklarınaa dağıtıldı. Hücreler gece boyu 37 ^{O}C'de %5 C02'li etüvde inkübe edildikten sonra, taze besiyeri ile denenecek numunenin 6 farklı konsantrasyonu hazırlanıp (Numune konsantrasyonları: 1.00 - 0.50 - 0.25 - 0.13 - 0.06 - 0.03 mg/mL), üç biyolojik tekrar olarak 24 saat boyunca inkübe edildi. Maruziyet süresi sonunda platelere kuyu konsantrasyonu 0,5 mg/mL olacak şekilde fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS) içerisinde seyreltilen MTT eklendi ve 37 ^{0}C'de karbondioksitli etüvde 3 saat daha inkübe edildi. Oluşan formazan ürünleri dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözülerek kuyulardaki absorbans değerleri 540 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçüldü. Konsantrasyon gruplarınaa ait yüzde (%) canlılık oranları kontrol grubu esas alınarak hesaplandı. Kontrol grubu, numune çözücüsünün uygulandığı grup olarak değerlendirildi.

4
SONUÇ

4.1 Kremlerde Yapılan Fiziksel İnceleme ve Stabilite Sonuçları

Bölüm 3, laboratuvarda hazırlanan kremlerin stabilite çalışması öncesi ve sonrası pH ölçümleri nasıl yapıldığını açıklamaktadır. Tablo 4.1, elde edilen sonuçları göstermektedir. Çalışmanın sonucunda, 0. ve 90. ve günlerde yapılan ölçümlerde formülasyonların pH değerlerinde kayda değer bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bu durum, formülasyonların pH açısından kararlılığını doğrulamaktadır.

Tablo 4.1 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonların pH değerleri

pH	F1	F2	F3
0.gün	7.1	7.01	6.9
90.gün	7.1	7.01	6.9

İnsan cildinin doğal pH seviyesi genellikle 4.5 ile 6.0 arasında, hafif asidiktir. Bu asidik yapı, cildin koruyucu bariyerinin (asit manto) sağlıklı kalmasında önemlidir. pH 7, nötr bir değeri temsil eder. Bu nedenle, formülasyonlar cilt pH'sına göre hafif bazik olarak değerlendirilebilir. F1'in pH'ı 7.1 ile en yüksek değere sahiptir. Bu formülasyon, nötrden hafif bazik bir profile sahiptir ve diğerlerine göre cilt pH'sından daha uzak olabilir. F2'nin pH'ı 7.01 ile F1'e göre cilt pH'sına daha yakındır. F3'ün pH'ı 6.9 ile hafif asidik bir tarafa kaymıştır ve cilt pH'sına en yakın formülasyondur. Fındık yağı ve titanyumdioksit nanopartiküllerinin artan miktarlarının pH'ı etkilediği görülmektedir. F3'teki daha yüksek miktarlar pH'ı

hafif asidik bir tarafa kaydırmış olabilir. Bu durum, ciltle daha uyumlu bir formülasyon sağlama potansiyeline işaret eder. Boraks, hafif bazik bir madde olarak formülasyonların nötre yakın bir pH'ta kalmasını sağlayabilir. F1 ve F2'nin hafif bazik yapısı, hassas ciltlerde tahrişe neden olma riski taşıyabilir. F3, pH değerinin cilt pH'sına daha yakın olması nedeniyle ciltle daha uyumlu ve daha nazik bir formülasyon olabilir.

Laboratuvarda hazırlanan 3 krem formülasyon Şekil 4.1.'de gösterildiği gibi homojen, beyaz ve opak bir görünüme sahiptir. Oda sıcaklığında, buzdolabı ve etüvde 3 ay süreyle bekletilen numunelerde herhangi bir faz ayrışması ve renk değişimi gözlenmemiştir.F1 kodlu formülasyonda fındık yağı kullanılmadığı için kokusu hafif ve doğal olarak algılanmaktadır. F2 ve F3 kodlu formülasyonlarda ise belirgin şekilde fındık aroma kokusu hissedilmektedir. Etüvde bekletilen numunelerde koku belirgin şekilde azalmıştır. Ek olarak etüvdeki örnekler 3 ay sonra incelendiğinde örneklerin kuruduğu tespit edilmiştir. Oda sıcaklığında ve buzdolabında bekletilen formülasyonlarda herhangi bir koku değişimi gözlenmemiştir. Kremlerin kıvamı yoğun ve oldukça uygun görülmüştür.



Şekil 4.1 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlar

pH değerinin sabit kalması, formülasyonlarda kimyasal reaksiyonların (örneğin, oksidasyon veya hidroliz) meydana gelmediğini gösterir. Sodyum benzoat gibi koruyucuların etkin bir şekilde çalıştığını ve mikrobiyal faaliyetlerin pH üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı anlaşılmaktadır. Ayrıca, kullanılan yağların oksidasyona karşı dirençli olduğu veya formülasyonda kullanılan bileşenlerin

oksidasyonu önlediği anlamına gelir. Emülsiyon sisteminin (yağ-su karışımının) stabil olduğunu ve bileşenlerin uygun oranda kullanıldığını gösterir. Beyaz balmumu ve boraks gibi stabilizatörlerin formülasyonda etkin rol oynadığı söylenebilir. F2 ve F3'teki farklı oranlardaki fındık yağı, emülsiyon stabilitesini bozacak bir etki yaratmamıştır. Bu da iyi bir formülasyon geliştirme sürecine işaret eder. Kullanılan yağların (badem yağı ve fındık yağı) oksidasyona uğramadığı ve formülasyonda herhangi bir bozulma meydana gelmediği anlamına gelir. Titanyumdioksit nanopartikülleri (F2 ve F3'te) stabil kalmış ve herhangi bir agregasyon veya kimyasal reaksiyon göstermemiştir. Koruyucuların, mikroorganizmalara karşı etkili olduğu ve ürünlerin mikrobiyolojik stabilitesinin sağlandığı düşünülebilir. F1, F2 ve F3 formülasyonları, fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan stabil görünmektedir. F2 ve F3, içeriklerinde fındık yağı ve titanyumdioksit nanopartikülleri bulunmasına rağmen stabilitelerini korumuştur, bu da formülasyonların doğru bir şekilde optimize edildiğini gösterir.

Yapılan bu çalışmada; 3 ay boyunca yapılan stabilite çalışmalarında en iyi sonucun oda sıcaklığında saklanan kremlerde görüldüğü, çok iyi bir raf ömrüne veya stabiliteye sahip oldukları ve kullanım için güvenli oldukları anlamına gelmektedir.

F2 kodlu krem formülasyonunun Brookfield viskozimetre ile yapılan ölçümde, 10.500 rpm'de 14.860 cP viskozite değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu değer, cilt nemlendirici kremler için ideal bir viskozite aralığında olduğunu göstermektedir, çünkü uygulama sırasında yayılabilirlik ve emilim kolaylığı sağlar. Yüksek viskozite, ürünün cilt üzerinde uzun süre kalmasına ve koruyucu bir bariyer oluşturmasına katkıda bulunurken, aşırı bir kalınlık hissi yaratmaması, kullanıcı deneyimi açısından önemlidir. Formülasyonda kullanılan balmumu ve doğal yağların yapısal özellikleri bu viskoziteye katkı sağlamış olabilir. Literatürde, 10.000–20.000 cP aralığındaki viskoziteye sahip kremlerin optimal performans gösterdiği ve hem nemlendirme hem de bariyer fonksiyonlarında etkili olduğu belirtilmiştir [78]. Bu bağlamda, F2 formülasyonu dengeli bir viskoziteye sahip olup, etkin bir cilt bakım ürünü olarak değerlendirilebilir.

4.2 Kremlerin Emülsiyon Tipinin Belirlenmesi

Laboratuvarda yapılan kold krem formülasyonlarının dış fazları metilen mavisiyle boyanmadı ve bu nedenle emülsiyon s/y tipi olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.2 Kold krem formülasyonu emülsiyon tipi

4.3 Antibakteriyel Stabilite Çalışması

Laboratuvarda hazırlanan kremlerde etken madde bulunan F2 formülasyonlarında antibakteriyel stabilite çalışması yapılmış ve sonuçlar şekil 4.3 ve Tablo 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3 Seçilen krem formülasyonunun E.coli ve S.aureus üzerinde etkileri

Tablo 4.2 Seçilen krem formülasyonunun antibakteriyel test sonuçları

	Negatif kontrol (dH2O)	3 krem	4 Pozitif kontrol (streptomisin)
E.coli	-	12	17
S.aureus	-	16	23

E. coli'de F2 kremi için 12 mm'lik bir inhibisyon zonu oluşmuştur. Bu, F2'nin E. coli üzerinde orta düzeyde bir antibakteriyel etkiye sahip olduğunu gösterir. S. aureus ise 16 mm'lik inhibisyon zonu oluşturmuştur, F2'nin S. aureus'a karşı daha güçlü bir antibakteriyel etkinlik gösterdiğini ifade eder. Bu, hazırlanan formülasyonun gram pozitif bakterilere karşı daha etkili olabileceğini düşündürür. Streptomisin, antibiyotik olarak doğal olarak daha güçlü bir inhibisyon zonu oluşturmuş (E. coli için 17 mm, S. aureus için 23 mm). Ancak, F2 kremi, bir kozmetik ürün formülasyonu olarak dikkate alındığında, bu oranlar anlamlıdır. F2'nin inhibisyon zonları, streptomisin kadar güçlü olmasa da, özellikle kozmetik ürünlerin mikrobiyal büyümeyi önleme potansiyeli açısından önemli bir etki gösterir. F2'nin antibakteriyel etkisi, formülasyonda yer alan bazı bileşenlerden kaynaklanabilir:

Sodyum Benzoat: Koruyucu olarak bilinir ve genellikle bakteriyel büyümeyi inhibe etme özelliğine sahiptir. Bu, formülasyonun antibakteriyel etkisinde temel bir rol oynayabilir.

Fındık Yağı: Fındık yağının antibakteriyel özellikleri sınırlı olmakla birlikte, yağ asitleri belirli bakteriler üzerinde etkili olabilir.

Titanyumdioksit Nanopartikülleri: Bu nanopartiküller, antibakteriyel etkiye katkıda bulunabilir. Özellikle fotokatalitik etkileriyle bakterilerin büyümesini engelleyebilir.

pH Faktörü: F2'nin pH'ı 7.01 olup, nötre yakın olması nedeniyle bakteriyel gelişim için çok elverişli bir ortam oluşturmamaktadır.

F2'nin *S. aureus* (gram pozitif bakteri) üzerinde daha yüksek bir inhibisyon zonu göstermesi, bu bakterinin yapısal özelliklerinden kaynaklanabilir, çünkü Gram pozitif bakteriler, hücre duvarı yapıları nedeniyle bazı maddelere karşı daha duyarlıdır. Bu da F2'nin bileşenlerini Gram pozitif bakterilere karşı daha etkili bir mekanizma ile çalışıyor olabileceğini göstermektedir. F2 kremi, *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı belirgin bir antibakteriyel etki göstermektedir. Bu, kozmetik ürünlerde enfeksiyon riskini azaltma ve mikrobiyal kontaminasyonu önleme açısından olumlu bir sonuçtur. Bu sonuçlar, F2'nin kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde antimikrobiyal özellikli bir formülasyon olarak kullanılabileceğini gösterir. F2'nin bakterilere karşı gösterdiği bu etkinlik, kozmetik ürünler için oldukça değerli bir özelliktir.

4.4 Krem Uygulamasının Cilt Reaksiyonları Üzerindeki Etkisi

Yapılan testlerde, formüle edilen kremlerin uygulama sonrası cilt üzerinde herhangi bir olumsuz reaksiyona yol açmadığı gözlemlenmiştir. Cilt üzerinde kaşıntı, kızarıklık, tahriş veya herhangi bir inflamatuar belirti tespit edilmemiştir. Cilt yüzeyi, uygulama öncesi ve sonrası değerlendirilmiş ve bu durumu destekleyen fotoğraflar elde edilmiştir.(Şekil 4.4.,Şekil 4.5)

Bu bulgular, krem formülasyonunun cilt ile uyumlu olduğunu ve tahrişe yol açma potasiyelinin olmadığını göstermektedir.



Uygulama öncesi Uygulama sonrası

Şekil 4.4 F1 formülasyonunun uygulandığı bölge (sol alt çene)



Uygulama öncesi Uygulama sonrası

Şekil 4.5 F2 formülasyonunun uygulandığı bölge (sağ alt çene)



Uygulama öncesi Uygulama sonrası

Şekil 4.6 F3 formülasyonunun uygulandığı bölge (orta çene)

Her üç krem formülasyonunun da cilt üzerinde uygulanmasının ardından tahrişe neden olmaması, ürünlerin dermatolojik açıdan güvenli olduğunu ve ciltle uyumlu bir yapıya sahip olduklarını gösterir. Bu sonuç, ürünlerin kullanıcı dostu olmasını ve ticari olarak uygulanabilirliğini destekler. Formülasyonların pH değerlerinin (7.1, 7.01, 6.9) hafif bazik olmasına rağmen tahrişe neden olmaması, cilt bariyerine zarar vermediğini ve formülasyonların pH'ının ciltle uyumlu olduğunu gösterir. Kremlerde kullanılan bileşenlerin (balık nefsi, beyaz balmumu, badem yağı, fındık yağı vb.) ciltte alerjik reaksiyon veya tahriş yaratmadığı anlaşılmaktadır. Bu, formülasyonda potansiyel irritanların bulunmadığını veya miktarlarının dikkatlice optimize edildiğini gösterir. Balık nefsi (balık yağı), balmumu ve badem yağı gibi bileşenler, cildin nem seviyesini artırıcı ve koruyucu bir film tabakası oluşturma özellikleriyle bilinir. Bu, cildi yatıştırıcı ve koruyucu bir etki yaratmış olabilir. F3 formülasyonunda artan fındık yağı oranına rağmen herhangi bir tahriş gözlenmemesi, bu bileşenin de iyi tolere edildiğini ve hassas ciltler için uygun bir seçenek olabileceğini düşündürür. Antibakteriyel özellikler genellikle ciltte tahriş

riskini artırabilir, ancak F2 ve F3 gibi antimikrobiyal özelliklere sahip formülasyonların tahrişe neden olmaması, ürünlerin hem etkili hem de nazik bir yapıya sahip olduğunu gösterir.

Formülasyonların tahrişe neden olmaması, ürünlerin dermatolojik açıdan güvenli olduğunu ve cilt bakımında rahatlıkla kullanılabileceğini kanıtlar.

Bu sonuçlar, özellikle hassas ciltler için formüle edilmiş kozmetik ürünler geliştirilmesi açısından olumlu bir göstergedir.

Tahrişe neden olmayan ve ciltle uyumlu olan bu formülasyonlar, kullanıcılar için güvenli ve etkili bir nemlendirici krem seçeneği sunmaktadır. Bu da ürünlerin geliştirilmesine ve pazarlama aşamalarına güçlü bir temel oluşturmaktadır.

4.5 Uzun ve Kısa Süreli Salon Testlerinin Ardından Elde Edilen Nem Yüzdeleri

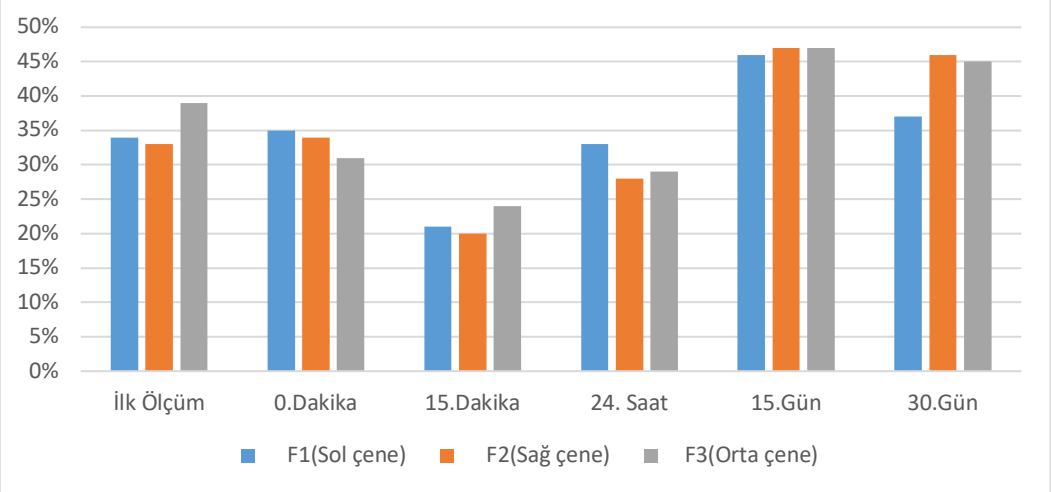
Tablo 4.3, laboratuvarda geliştirilen krem formülasyonlarının 0.dakika, 15.dakika, 24.saat, 15.gün ve 30.gün boyunca yapılan ölçümlerin sonuçlarını göstermektedir.

Verilere göre nem yüzdeleri 15.Dakikaya kadar azalmış 24.Saat, 15.Gün ve 30.Gün artmıştır.

Tablo 4.3 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının nem yüzdeleri

Nem	F1(Sol çene)	F2(Sağ çene)	F3(Orta çene)
İlk Ölçüm	%34	%33	%39
0.Dakika	%35	%34	%31
15.Dakika	%21	%20	%24
24. Saat	%33	%28	%29
15.Gün	%46	%47	%47
30.Gün	%37	%46	%45

Tablodaki sonuçlar, F1, F2 ve F3 kodlu kremlerin kullanımının cilt nem seviyesini zamanla artırdığını göstermektedir. İlk ölçümlere kıyasla, 15. ve 30. günlerde tüm formülasyonların nemlendirme etkisi belirgin şekilde artmış ve %45-47 düzeylerinde stabil bir nemlendirme sağlamıştır. Ancak, 15. dakikada nem seviyesinin düşmesi (F1: %21, F2: %20, F3: %24) kremlerin başlangıçta hızla emildiğini ve cildin nem seviyesini yeniden dengelemek için zamana ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Literatürde yapılan çalışmalar, balmumu ve doğal yağ içeren emülsiyonların nem kaybını önlemede ve cilt bariyerini güçlendirmede etkili olduğunu belirtmektedir[79]. Özellikle omega yağ asitleri ve antioksidanlar açısından zengin bileşenler, uzun vadeli nemlendirme ve cilt elastikiyetini artırma kapasitesine sahiptir[80]. Bu bağlamda, bu tez kapsamında hazırlanan kremler literatürde bildirilen benzer doğal içerikli nemlendiricilerle uyumlu sonuçlar göstermekte ve uzun süreli etkili bir nemlendirme sağlama açısından başarı sağlamaktadır. Tablo 4.3'de elde ettiğimiz verilerdeki değişikliklerin daha iyi anlaşılabilir olması için, bu verilerin % olarak nem değerlerindeki artış miktarların grafikte gösterimi Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının ölçüm sonucunda nem yüzdesi değişim grafiği

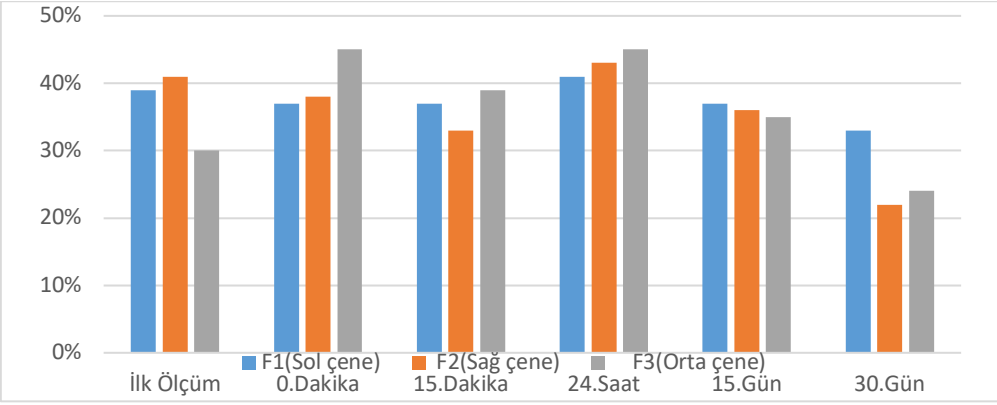
4.6 Uzun ve Kısa Süreli Salon Testlerinin Ardından Elde Edilen Yağ Yüzdeleri

Tablo 4.4, laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının 0.dakika, 15.dakika, 24.saat, 15.gün ve 30.gün boyunca yapılan ölçümlerin sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 4.4 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının ölçüm sonucunda yağ yüzdeleri

Yağ	F1(Sol çene)	F2(Sağ çene)	F3(Orta çene)
İlk Ölçüm	%39	%41	%30
0.Dakika	%37	%38	%45
15.Dakika	%37	%33	%39
24.Saat	%41	%43	%45
15.Gün	%37	%36	%35
30.Gün	%33	%22	%24

Tablo 4.4'de elde ettiğimiz verilerdeki değişikliklerin daha iyi anlaşılabilir olması için, bu verilerin % olarak yağ değerlerindeki değişimin grafikte gösterimi Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8 Laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının ölçüm sonucunda yağ yüzdesi değişim grafiği

Tablodaki yağ yüzdeleri, laboratuvarda hazırlanan krem formülasyonlarının ciltteki yağ seviyelerine etkisini göstermektedir. İlk ölçümlere kıyasla F1 ve F3 kodlu kremlerin 24 saat boyunca yağ seviyelerini artırdığı (%41 ve %45), ardından 30. gün itibarıyla bu seviyelerin tekrar düştüğü görülmektedir (%33 ve %24). F2 formülasyonu ise başlangıçta hafif bir artış sağlasa da (%43), uzun vadede belirgin bir düşüş göstermiştir (%22). Bu durum, F2'nin yağ dengesi üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olabileceğini, ancak uzun süreli kullanımda ciltte yağ azalmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, F1 ve F3 formülasyonlarının yağ seviyesini daha stabil bir şekilde desteklediği ve cildin doğal yağ bariyerine katkı sağladığı görülmektedir. Literatürde, badem yağı ve fındık yağı gibi içeriklerin ciltte yağ bariyerini güçlendirdiği ve nem ile yağ dengesini sağladığı belirtilmiştir; bu sonuçlar, özellikle F1 ve F3 formülasyonlarının bu etkiye uyumlu olduğunu göstermektedir.

4.7 Sitotoksisite Testi Sonuçları

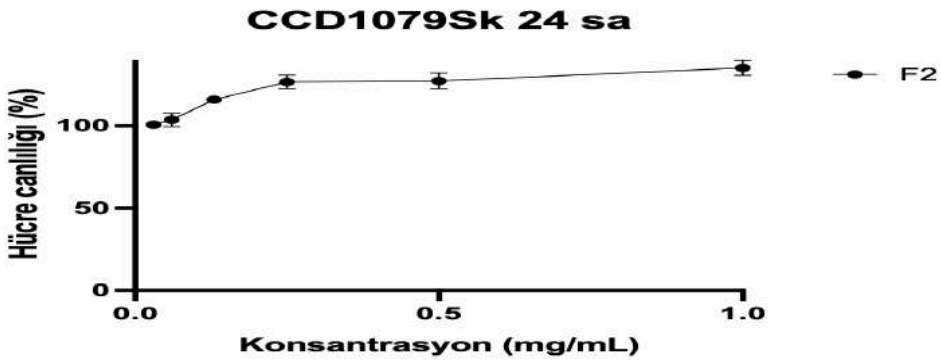
Numunelerin 24 saat maruziyet sonunda CCD-1079Sk insan meme adenokarsinoma hücre hattında hücre canlılığı üzerine etkileri Şekil 4.9'da verilmiştir. Çalışma en az üç biyolojik tekrarla yapılmıştır. Numunenin çalışılan deney konsantrasyonlarında ve hücre hattında toksik olmadığı görülmüştür. F2 formülasyonunun CCD-1079Sk insan meme adenokarsinoma hücre hattında 24 saatlik maruziyet sonrası MTT testi sonuçları, düşük konsantrasyonlarda (%100.67-103.67) hücre canlılığının hafif bir artış gösterdiğini, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda (%116.00-135.33) bu artışın daha belirgin hale geldiğini göstermektedir. Hücre canlılığındaki bu artış, formülasyonda bulunan doğal bileşenlerin (örneğin, badem yağı, fındık yağı ve gül suyu) hücre metabolizmasını destekleyici etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Özellikle antioksidan ve besleyici özelliklere sahip yağlar, hücrelerin enerji üretimini ve canlılığını artırabilir. Bununla birlikte, konsantrasyona bağlı bir yan etki veya toksisite gözlenmemesi, F2 formülasyonunun güvenli ve biyouyumlu olduğunu düşündürmektedir. MTT Sitotoksisite testi sonucu elde edilen yüzde (%) hücre canlılık verileri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 5 MTT Sitotoksisite testi sonucu elde edilen yüzde (%) hücre canlılık veriler

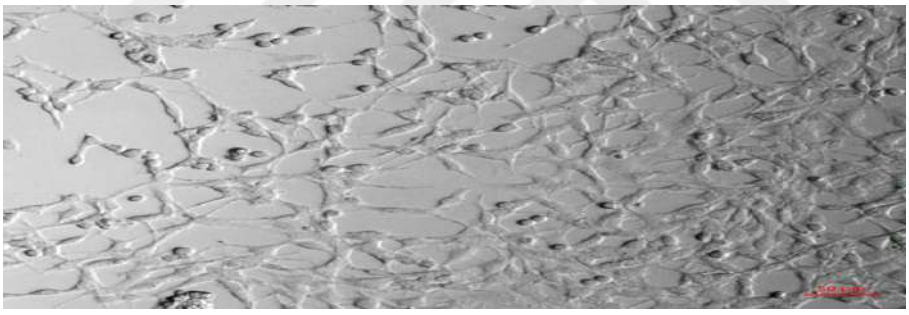
Konsantrasyon (mg/mL)	Hücre Canlılığı 24sa (%)	Standart Sapma (±SD)
1.00	135.33	4.62
0.50	127.33	4.93
0.25	126.67	4.16
0.13	116.00	2.00
0.06	103.67	4.04
0.03	100.67	0.58

F2 formülasyonunun CCD-1079Sk insan meme adenokarsinoma hücre hattında 24 saatlik maruziyet sonrası MTT testi sonuçları, düşük konsantrasyonlarda (%100.67-103.67) hücre canlılığının hafif bir artış gösterdiğini, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda (%116.00-135.33) bu artışın daha belirgin hale geldiğini göstermektedir. Hücre canlılığındaki bu artış, formülasyonda bulunan doğal bileşenlerin (örneğin, badem yağı, fındık yağı ve gül suyu) hücre metabolizmasını destekleyici etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Özellikle antioksidan ve besleyici özelliklere sahip yağlar, hücrelerin enerji üretimini ve canlılığını artırabilir. Bununla birlikte, konsantrasyona bağlı bir yan etki veya toksisite gözlenmemesi, F2 formülasyonunun güvenli ve biyouyumlu olduğunu düşündürmektedir. Literatürde, doğal bileşenlerin, özellikle fındık yağı ve badem yağının, hücre metabolizmasını desteklediği ve stres yanıtını azalttığı belirtilmiştir [81]. F2 formülasyonunun CCD-1079Sk hücre hattında hücre canlılığı üzerindeki etkileri, doğal içerikli kozmetik ürünlerin biyolojik sistemlerde genellikle destekleyici ve koruyucu etki gösterdiğini bildiren literatürle uyumludur [82]. Bu sonuçlar, F2 formülasyonunun, cilt uygulamalarında sadece bariyer fonksiyonlarını desteklemekle kalmayıp, aynı zamanda hücresel düzeyde yenilenme süreçlerine de

katkı sağlayabileceğini göstermektedir. F2 numune ile 24 saat maruziyet sonucunda CCD-1079Sk hücre hattında canlılık (Ortalama ± standart sapma) şekil 4.9'da, CCD-1079Sk (İnsan meme adenokarsinoma) hücre hattı ışık mikroskobu görüntüsü şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.9 F2 numune ile 24 saat maruziyet sonucunda CCD-1079Sk hücre hattında canlılık(Ortalama ± standart sapma)



Şekil 4.10 CCD-1079Sk hücre hattı ışık mikroskobu görüntüsü

Sonuç olarak, F2 formülasyonunun sonuçları, literatürde bildirilen doğal içeriklerin biyolojik sistemlerdeki destekleyici ve güvenli etkileriyle tutarlıdır ve bu formülasyonun hücresel düzeyde yenilenme ve metabolizma süreçlerine olumlu katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Derinin en dış tabakası olan stratum korneum, su içeriğinin azalmasıyla kuruluk, çatlama ve kaşıntı gibi sorunlara neden olabilir. Bu tabakadaki su kaybı, transepidermal su kaybı (TESK) olarak adlandırılır ve sürekli bir süreçtir. Deriden buharlaşan su, epidermis ve dermis tabakalarından sağlanır. Ancak sık banyo, güneş ışığına bağlı hasar veya cilt yaşlanması gibi faktörler TESK'yi artırarak cildin kuru, pürüzlü ve pullu bir görünüm almasına yol açabilir[83]. Emoliyanlar, kozmetik

ürünlerde cildin yumuşaklığını ve pürüzsüzlüğünü artırmak için kullanılan yardımcı maddelerdir. Genellikle bitkisel sabit yağlar tercih edilir. Fındık yağı, zengin lipid içeriği sayesinde nemlendirici etkinin uzun süreli olmasını sağlar; bu nedenle cilt bakım ürünlerinde nemlendirici, yenileyici ve canlandırıcı olarak kullanılmaktadır [1]. Yapılan çalışmalarda, fındığın zengin bir vitamin, mineral ve polifenol kaynağı olduğu belirlenmiştir [75]. Fındık yağındaki yağ asitlerinin bileşimi, yetiştiği coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterebilir. Ancak genel olarak, fındık yağı yüksek oranlarda palmitik (%3.8), palmitoleik (%37.0), stearik (%1.7), oleik (%84.5), linoleik (%10), dokosenoik (%3.4), linolenik (%1.1) ve eikosaenoik (%4.6) asitleri içermektedir [1]. Aktif bileşiklerin oksidasyona karşı korunması, daha iyi bir penetrasyon sağlanması ve taşınmanın kolaylaştırılması amacıyla birçok kozmetik içerik, nanopartiküller aracılığıyla formüle edilmektedir. Özellikle metal ve metal oksit nanopartiküller, antibakteriyel, antifungal, fotoprotektif etkileri ile hücre yenilenmesini destekleme potansiyeli nedeniyle kozmetik ürünlerde yaygın bir şekilde tercih edilmektedir [77].

Yapılan analizler ve değerlendirmeler, laboratuvarda hazırlanan bu cilt nemlendirici krem formülasyonlarının hem güvenlik hem de etkinlik açısından başarılı olduğunu göstermektedir. Formülasyonlar doğal bileşenler içerdiği için insan cildine uyumlu ve tahriş edici değildir. Nemlendirme testlerinde, özellikle 15. ve 30. günlerde cilt nem seviyesini etkili bir şekilde artırarak uzun vadeli bir nemlendirme sağladığı gözlenmiştir. Ayrıca, yağ yüzdesi analizleri, krem formülasyonlarının cildin doğal yağ dengesini desteklediğini ve bariyer fonksiyonunu koruduğunu ortaya koymuştur. F2 formülasyonunun antibakteriyel etkinlik testlerinde *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilere karşı inhibisyon zonu oluşturması, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahip bileşenlerin varlığına işaret etmektedir. Hücre canlılığı analizinde ise F2 formülasyonunun CCD-1079Sk hücre hattında metabolizmayı desteklediği ve biyouyumlu olduğunu kanıtlayan sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak, bu cilt nemlendirici krem, doğal ve güvenli bir ürün olarak cilt bariyerini güçlendirme, nemlendirme ve koruma sağlama açısından hem fonksiyonel hem de etkili bir kozmetik formülasyon olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmada geliştirilen doğal nemlendirici kremler mükemmel stabilite, güvenlik ve etkinlik göstererek kozmetik uygulamaları için oldukça umut verici hale gelmiştir. Üç ay boyunca pH

değişimlerinin, faz ayrımının ve duyusal değişikliklerin olmaması formülasyon stabilitelerini vurgulamaktadır. Cilt uygulama testleri kremlerin tahriş edici olmadığını doğrulayarak kullanıcı güvenliğini garanti altına almıştır. Nemlendirme ve yağ içeriği analizleri kremlerin cilt nemlendirmesini etkili bir şekilde iyileştirdiğini ve özellikle uzun süreli kullanımda doğal yağ dengesini desteklediğini ortaya koymuştur. F2 formülasyonunun *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel aktivitesi, cildi mikrobiyal tehditlerden koruma potansiyelini vurgulamaktadır. Dahası, MTT testi sonuçları formülasyonların biyouyumlu olduğunu ve F2'nin hücre canlılığını önemli ölçüde artırdığını ve ek rejeneratif faydalar sağladığını göstermiştir. Genel olarak, badem yağı, fındık yağı ve gül suyu gibi doğal bileşenlerin kombinasyonu, kremlerin cilt sağlığını ve korumasını desteklemedeki rolünü destekleyen işlevsel ve biyoaktif özellikler sağlar. Bu bulgular, formülasyonların modern cilt bakımı ihtiyaçları için etkili, güvenli ve çevre dostu seçenekler olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

[1] D. Çiçek Polat, "Fındık yağının kozmetik ürünlerde kullanımı", *Akad. Ziraat Derg.*, c. 8, sy Özel Sayı, ss. 175-178, Ara. 2019, doi: 10.29278/azd.551614.

[2] H. Kayacı ve M. Andaç, "Güneş Koruyucu Ürünlerde ZnO Nanopartiküllerinin Rolü: Güneşten Koruyucu Teknolojisinin Yenilikçi Boyutları", *Ata-Kim. Derg.*, c. 4, sy 2, ss. 68-82, Kas. 2024, doi: 10.62425/atakim.1459951.

[3] M. A. Farage, K. W. Miller, P. Elsner, ve H. I. Maibach, "Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review", *Int. J. Cosmet. Sci.*, c. 30, sy 2, ss. 87-95, Nis. 2008, doi: 10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x.

[4] M. Şahin, "Beslenme ve Cilt Sağlığı", içinde *Beş Duyu ve Sağlık Üzerine Etkileri*, Türkiye: Orient Publications, 2023, ss. 315-321.

[5] M. Akkuş ve S. İ. Söker, *Sağlık& Bilim 2023: Genel Embriyoloji-II*. Efe Akademi Yayınları, 2023.

[6] J. I. Mechanick, L. Sun, ve M. Zaidi, "Introduction to Molecular and Integrative Physiology of the Musculoskeletal System", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, c. 1211, ss. 1-2, Kas. 2010, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05815.x.

[7] U. Jacobi, K. Engel, A. Patzelt, M. Worm, W. Sterry, ve J. Lademann, "Penetration of pollen proteins into the skin", *Skin Pharmacol. Physiol.*, c. 20, sy 6, ss. 297-304, 2007, doi: 10.1159/000108101.

[8] M. Hosseini, K. R. Koehler, ve A. Shafiee, "Biofabrication of Human Skin with Its Appendages", *Adv. Healthc. Mater.*, c. 11, sy 22, s. 2201626, 2022, doi: 10.1002/adhm.202201626.

[9] J. Khavkin ve D. A. F. Ellis, "Aging skin: histology, physiology, and pathology", *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.*, c. 19, sy 2, ss. 229-234, May. 2011, doi: 10.1016/j.fsc.2011.04.003.

[10] O. Arda, N. Göksügür, ve Y. Tüzün, "Basic histological structure and functions of facial skin", *Clin. Dermatol.*, c. 32, sy 1, ss. 3-13, 2014, doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.021.

[11] G. Stingl, E. C. Wolff-Schreiner, W. J. Pichler, F. Gschnait, W. Knapp, ve K. Wolff, "Epidermal Langerhans cells bear Fc and C3 receptors", *Nature*, c. 268, sy 5617, ss. 245-246, Tem. 1977, doi: 10.1038/268245a0.

[12] K. M. Morrison, G. R. Miesegaes, E. A. Lumpkin, ve S. M. Maricich, "Mammalian Merkel cells are descended from the epidermal lineage", *Dev. Biol.*, c. 336, sy 1, ss. 76-83, Ara. 2009, doi: 10.1016/j.ydbio.2009.09.032.

[13] J. E. Lai-Cheong ve J. A. McGrath, "Structure and function of skin, hair and nails", *Medicine (Baltimore)*, c. 49, sy 6, ss. 337-342, Haz. 2021, doi: 10.1016/j.mpmed.2021.03.001.

[14] J. Kanitakis, "Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin", *Eur. J. Dermatol. EJD*, c. 12, sy 4, ss. 390-399; quiz 400-401, 2002.

[15] M. M. Saber-Ayad, I. M. Talaat, N. M. Soliman Yakout, M. Elmasry, ve A. T. El-Serafi, "Skin Regeneration: Methods and Directions for Clinical Application", içinde *Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier, 2024. doi: 10.1016/B978-0-443-15717-2.00068-8.

[16] W. Kang, Y. Ha, Y. Jung, H. Lee, ve T. Park, "Nerol mitigates dexamethasone-induced skin aging by activating the Nrf2 signaling pathway in human dermal fibroblasts", *Life Sci.*, c. 356, s. 123034, Kas. 2024, doi: 10.1016/j.lfs.2024.123034.

[17] D. B. Hausman, M. DiGirolamo, T. J. Bartness, G. J. Hausman, ve R. J. Martin, "The biology of white adipocyte proliferation", *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, c. 2, sy 4, ss. 239-254, Kas. 2001, doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00042.x.

[18] M. M. Avram, A. S. Avram, ve W. D. James, "Subcutaneous fat in normal and diseased states 3. Adipogenesis: from stem cell to fat cell", *J. Am. Acad. Dermatol.*, c. 56, sy 3, ss. 472-492, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.jaad.2006.06.022.

[19] M. McKenna, M. Allman, ve R. Hargest, "Surgical anatomy of the skin", *Surg. Oxf.*, Eyl. 2024, doi: 10.1016/j.mpsur.2024.08.008.

[20] A. M. Park, S. Khan, ve J. Rawnsley, "Hair Biology: Growth and Pigmentation", *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.*, c. 26, sy 4, ss. 415-424, Kas. 2018, doi: 10.1016/j.fsc.2018.06.003.

[21] D. de Berker, "Nail anatomy", *Clin. Dermatol.*, c. 31, sy 5, ss. 509-515, 2013, doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.06.006.

[22] M. Johnson, J. S. Comaish, ve S. Shuster, "Nail is produced by the normal nail bed: a controversy resolved", *Br. J. Dermatol.*, c. 125, sy 1, ss. 27-29, Tem. 1991, doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb06034.x.

[23] A. Uysal, F. Oltulu, D. Ç. Kocatürk, ve B. Özdil, "DERİ VE DERİ EKLERİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ", *Güncel Dermatoloji Derg.*, c. 1, sy 1, ss. 1-10, Ağu. 2016.

[24] L. Celleno ve F. Tamburi, "Chapter 1 - Structure and Function of the Skin", içinde *Nutritional Cosmetics*, A. Tabor ve R. M. Blair, Ed., içinde Personal Care & Cosmetic Technology. , Boston: William Andrew Publishing, 2009, ss. 3-45. doi: 10.1016/B978-0-8155-2029-0.50008-9.

[25] A. D. Holmes *vd.*, "Dermatological Adverse Events Associated with Topical Brimonidine Gel 0.33% in Subjects with Erythema of Rosacea: A

Retrospective Review of Clinical Studies", *J. Clin. Aesthetic Dermatol.*, c. 8, sy 8, ss. 29-35, Ağu. 2015.

[26] G. McKnight, J. Shah, ve R. Hargest, "Physiology of the skin", *Surg. - Oxf. Int. Ed.*, c. 40, sy 1, ss. 8-12, Oca. 2022, doi: 10.1016/j.mpsur.2021.11.005.

[27] M. Daye, "Nemlendiriciler", *Selçuk Tıp Derg.*, c. 27, sy 2, ss. 124-127, Şub. 2011.

[28] J. Lademann, M. C. Meinke, W. Sterry, ve M. E. Darvin, "Carotenoids in human skin", *Exp. Dermatol.*, c. 20, sy 5, ss. 377-382, May. 2011, doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01189.x.

[29] A. L. Chasteen, N. Y. Bashir, C. Gallucci, ve A. Visekruna, "Age and antiaging technique influence reactions to age concealment", *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.*, c. 66, sy 6, ss. 719-724, Kas. 2011, doi: 10.1093/geronb/gbr063.

[30] M. A. Trelles, "Phototherapy in anti-aging and its photobiologic basics: a new approach to skin rejuvenation", *J. Cosmet. Dermatol.*, c. 5, sy 1, ss. 87-91, Mar. 2006, doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00230.x.

[31] Z. D. Draelos, "Cosmetics, categories, and the future", *Dermatol. Ther.*, c. 25, sy 3, ss. 223-228, 2012, doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01498.x.

[32] J. Zussman, J. Ahdout, ve J. Kim, "Vitamins and photoaging: do scientific data support their use?", *J. Am. Acad. Dermatol.*, c. 63, sy 3, ss. 507-525, Eyl. 2010, doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.037.

[33] S. Prahl *vd.*, "Aging skin is functionally anaerobic: importance of coenzyme Q10 for anti aging skin care", *BioFactors Oxf. Engl.*, c. 32, sy 1-4, ss. 245-255, 2008, doi: 10.1002/biof.5520320129.

[34] J. L. Contet-Audonneau, C. Jeanmaire, ve G. Pauly, "A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas", *Br. J. Dermatol.*, c. 140, sy 6, ss. 1038-1047, Haz. 1999, doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02901.x.

[35] M. Yaar ve B. A. Gilchrest, "Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes", *Clin. Exp. Dermatol.*, c. 26, sy 7, ss. 583-591, Eki. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00895.x.

[36] M. Gniadecka, O. F. Nielsen, S. Wessel, M. Heidenheim, D. H. Christensen, ve H. C. Wulf, "Water and protein structure in photoaged and chronically aged skin", *J. Invest. Dermatol.*, c. 111, sy 6, ss. 1129-1133, Ara. 1998, doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00430.x.

[37] G. J. Fisher, Z. Q. Wang, S. C. Datta, J. Varani, S. Kang, ve J. J. Voorhees, "Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light", *N. Engl. J. Med.*, c. 337, sy 20, ss. 1419-1428, Kas. 1997, doi: 10.1056/NEJM199711133372003.

[38] J. Varani *vd.*, "Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro", *Am. J. Pathol.*, c. 158, sy 3, ss. 931-942, Mar. 2001, doi: 10.1016/S0002-9440(10)64040-0.

[39] Ş. Tangül, "Deri yaşlanması ve antioksidanların önemi", *Ank. Üniversitesi Eczacı. Fakültesi Derg.*, c. 40, sy 1, ss. 36-53, 2016, doi: 10.1501/Eczfak_0000000578.

[40] C. M. Choi ve D. S. Berson, "Cosmeceuticals", *Semin. Cutan. Med. Surg.*, c. 25, sy 3, ss. 163-168, Eyl. 2006, doi: 10.1016/j.sder.2006.06.010.

[41] F. Dreher, B. Gabard, D. A. Schwindt, ve H. I. Maibach, "Topical melatonin in combination with vitamins E and C protects skin from ultraviolet-induced erythema: a human study in vivo", *Br. J. Dermatol.*, c. 139, sy 2, ss. 332-339, Ağu. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02447.x.

[42] D. L. Bissett, K. Miyamoto, P. Sun, J. Li, ve C. A. Berge, "Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin", *Int. J. Cosmet. Sci.*, c. 26, sy 5, ss. 231-238, Eki. 2004, doi: 10.1111/j.1467-2494.2004.00228.x.

[43] T. Hakozaki *vd.*, "The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer", *Br. J. Dermatol.*, c. 147, sy 1, ss. 20-31, Tem. 2002, doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x.

[44] M. P. Lupo, "Antioxidants and vitamins in cosmetics", *Clin. Dermatol.*, c. 19, sy 4, ss. 467-473, 2001, doi: 10.1016/s0738-081x(01)00188-2.

[45] F. Al-Niaimi ve N. Y. Z. Chiang, "Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications", *J. Clin. Aesthetic Dermatol.*, c. 10, sy 7, ss. 14-17, Tem. 2017.

[46] M. C. Lazarus ve L. S. Baumann, "The use of cosmeceutical moisturizers", *Dermatol. Ther.*, c. 14, sy 3, ss. 200-207, 2001, doi: 10.1046/j.1529-8019.2001.01030.x.

[47] A. Chiu ve A. B. Kimball, "Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage", *Br. J. Dermatol.*, c. 149, sy 4, ss. 681-691, Eki. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05540.x.

[48] T. H. Sakuma ve H. I. Maibach, "Oily skin: an overview", *Skin Pharmacol. Physiol.*, c. 25, sy 5, ss. 227-235, 2012, doi: 10.1159/000338978.

[49] S. Saiwaeo, S. Arwatchananukul, L. Mungmai, W. Preedalikit, ve N. Aunsri, "Human skin type classification using image processing and deep learning approaches", *Heliyon*, c. 9, sy 11, s. e21176, Kas. 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21176.

[50] P. M. Elias, E. R. Cooper, A. Korc, ve B. E. Brown, "Percutaneous transport in relation to stratum corneum structure and lipid composition", *J. Invest. Dermatol.*, c. 76, sy 4, ss. 297-301, Nis. 1981, doi: 10.1111/1523-1747.ep12526137.

[51] M. Roh, M. Han, D. Kim, ve K. Chung, "Sebum output as a factor contributing to the size of facial pores", *Br. J. Dermatol.*, c. 155, sy 5, ss. 890-894, Kas. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07465.x.

[52] Y. Du *vd.*, "Impact of skin sensitivity mechanisms on sebum secretion: Management strategies for oily sensitive skin", *J. Dermatol. Sci. Cosmet. Technol.*, c. 1, sy 2, s. 100017, Haz. 2024, doi: 10.1016/j.jdsct.2024.100017.

[53] Q. Jiao, L. Zhi, B. You, G. Wang, N. Wu, ve Y. Jia, “Skin homeostasis: Mechanism and influencing factors”, *J. Cosmet. Dermatol.*, c. 23, sy 5, ss. 1518-1526, 2024, doi: 10.1111/jocd.16155.

[54] J. W. Fluhr, D. J. Moore, M. E. Lane, N. Lachmann, ve A. V. Rawlings, “Epidermal barrier function in dry, flaky and sensitive skin: A narrative review”, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, c. 38, sy 5, ss. 812-820, 2024, doi: 10.1111/jdv.19745.

[55] M. Lodén, “Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders”, *Am. J. Clin. Dermatol.*, c. 4, sy 11, ss. 771-788, 2003, doi: 10.2165/00128071-200304110-00005.

[56] S. M. Mawazi *vd.*, “A Review of Moisturizers; History, Preparation, Characterization and Applications”, *Cosmetics*, c. 9, sy 3, s. 61, Haz. 2022, doi: 10.3390/cosmetics9030061.

[57] S. Purnamawati, N. Indrastuti, R. Danarti, ve T. Saefudin, “The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review”, *Clin. Med. Res.*, c. 15, sy 3-4, ss. 75-87, Ara. 2017, doi: 10.3121/cmr.2017.1363.

[58] J. N. Kraft ve C. W. Lynde, “Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection”, *Skin Ther. Lett.*, c. 10, sy 5, ss. 1-8, Haz. 2005.

[59] A. V. Rawlings, D. A. Canestrari, ve B. Dobkowski, “Moisturizer technology versus clinical performance”, *Dermatol. Ther.*, c. 17 Suppl 1, ss. 49-56, 2004, doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04s1006.x.

[60] M. Lodén, “The clinical benefit of moisturizers”, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, c. 19, sy 6, ss. 672-688; quiz 686-687, Kas. 2005, doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01326.x.

[61] “Cosmeceuticals: Function and the Skin Barrier”, Clinical Gate. Erişim: 06 Aralık 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://clinicalgate.com/cosmeceuticals-function-and-the-skin-barrier/

[62] C. W. Lynde, “Moisturizers: what they are and how they work”, *Skin Ther. Lett.*, c. 6, sy 13, ss. 3-5, Ara. 2001.

[63] K. C. Madison, “Barrier function of the skin: ‘la raison d’être’ of the epidermis”, *J. Invest. Dermatol.*, c. 121, sy 2, ss. 231-241, Ağu. 2003, doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.

[64] G. B. E. Jemec ve R. Na, “Hydration and plasticity following long-term use of a moisturizer: a single-blind study”, *Acta Derm. Venereol.*, c. 82, sy 5, ss. 322-324, 2002, doi: 10.1080/000155502320624023.

[65] Z. D. Draelos, “Therapeutic moisturizers”, *Dermatol. Clin.*, c. 18, sy 4, ss. 597-607, Eki. 2000, doi: 10.1016/s0733-8635(05)70210-2.

[66] M. Lodén, “Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders”, *Am. J. Clin. Dermatol.*, c. 4, sy 11, ss. 771-788, 2003, doi: 10.2165/00128071-200304110-00005.

[67] M. Mao-Qiang, B. E. Brown, S. Wu-Pong, K. R. Feingold, ve P. M. Elias, “Exogenous nonphysiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction”, *Arch. Dermatol.*, c. 131, sy 7, ss. 809-816, Tem. 1995, doi: 10.1001/archderm.131.7.809.

[68] M. Lodén, “Effect of moisturizers on epidermal barrier function”, *Clin. Dermatol.*, c. 30, sy 3, ss. 286-296, 2012, doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.015.

[69] R. Ghadially, L. Halkier-Sorensen, ve P. M. Elias, “Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function”, *J. Am. Acad. Dermatol.*, c. 26, sy 3 Pt 2, ss. 387-396, Mar. 1992, doi: 10.1016/0190-9622(92)70060-s.

[70] R. S. Summers, B. Summers, P. Chandar, C. Feinberg, R. Gursky, ve A. V. Rawlings, “The effect of lipids, with and without humectant, on skin xerosis”, *Journal of Cosmetic Science*, sy 13, ss. 27-39, Oca. 1996.

[71] M. Lodén, “The clinical benefit of moisturizers”, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, c. 19, sy 6, ss. 672-688; quiz 686-687, Kas. 2005, doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01326.x.

[72] U. I. Ivens, B. Steinkjer, J. Serup, ve V. Tetens, “Ointment is evenly spread on the skin, in contrast to creams and solutions”, *Br. J. Dermatol.*, c. 145, sy 2, ss. 264-267, Ağu. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04344.x.

[73] C. Akyol, “Fındık (Corylus avellana) Bitkisinin Tüketimi; Türkiye’de Kullanım Alanlarına Yönelik Bir Araştırma”, *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sos. Bilim. Derg.*, c. 10, sy 2, ss. 406-420, Ara. 2023, doi: 10.34086/rteusbe.1365257.

[74] “Fındık Yağı Yapımının Püf Noktaları”, Hacıbaba Kuruyemiş. Erişim: 04 Ocak 2025. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.hacibabakuruyemis.com/blogs/p/findik-yag-yapimi

[75] M. Monika ve K.-D. Anna, “Nut Oils and their Dietetic and Cosmetic Significance: a Review”, *J. Oleo Sci.*, c. 68, sy 2, ss. 111-120, Şub. 2019, doi: 10.5650/jos.ess18216.

[76] E. Ö. Çetin Uyanıkgil ve D. S. Salmanoğlu, “Metalik nanopartiküllerin hedeflendirilmesi”, *Ege Tıp Derg.*, c. 59, sy 1, ss. 71-81, Mar. 2020, doi: 10.19161/etd.698596.

[77] S. B. Hayta ve M. Akyol, “Nanoteknolojinin Dermatoloji Alanında Kullanımı”, *Güncel Dermatoloji Derg.*, c. 3, sy 2, Art. sy 2, Eki. 2018.

[78] M. Douguet, C. Picard, G. Savary, F. Merlaud, N. Loubat-Bouleuc, ve M. Grisel, “Spreading properties of cosmetic emollients: Use of synthetic skin surface to elucidate structural effect”, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, c. 154, ss. 307-314, Haz. 2017, doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.03.028.

[79] J. Rajkumar, N. Chandan, P. Lio, ve V. Shi, “The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair”, *Skin Pharmacol. Physiol.*, c. 36, sy 4, ss. 174-185, 2023, doi: 10.1159/000534136.

[80] R. L. McMullen, “The benefits and challenges of treating skin with natural oils”, *Int. J. Cosmet. Sci.*, c. 46, sy 4, ss. 553-565, Ağu. 2024, doi: 10.1111/ics.12960.

[81] T.-K. Lin, L. Zhong, ve J. L. Santiago, “Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils”, *Int. J. Mol. Sci.*, c. 19, sy 1, s. 70, Ara. 2017, doi: 10.3390/ijms19010070.

[82] V. Filatov *vd.*, "Synergetic Effects of Aloe Vera Extract with Trimethylglycine for Targeted Aquaporin 3 Regulation and Long-Term Skin Hydration", *Mol. Basel Switz.*, c. 29, sy 7, s. 1540, Mar. 2024, doi: 10.3390/molecules29071540.

[83] T. Çomoglu, "Kozmetikler", *Marmara Pharm. J.*, c. 1, sy 16, ss. 1-8, Oca. 2012, doi: 10.12991/201216414.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Ö.Çelik, 'Fındık Yağı Ve Titanyum Dioksit Nanopartikül İçeren Nemlendirici Krem Formülasyonların Geliştirilmesi',13Th International Mardin Artuklu Scientific Researches Conference, Mardin, Turkiye, January 13-15, 2025, ss.139-140.