

**AZELAİK ASİT İÇEREN KOZMETİK AMAÇLI
YÜZ MASKESİ FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Şebnem KOŞAR

Eskişehir 2025

**AZELAİK ASİT İÇEREN KOZMETİK AMAÇLI YÜZ MASKESİ
FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI**

Şebnem KOŞAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Kozmetoloji Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Mayıs 2025

Eskişehir

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Şebnem KOŞAR'ın "Azelaik Asit İçeren Kozmetik Amaçlı Yüz Maskesi Formülasyon Çalışmaları" başlıklı tezi tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Kozmetoloji Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Ebru BAŞARAN
Üye	Prof. Dr. Evrim AKYIL
Üye	Doç. Dr. Necibe Başaran Mutlu AĞARDAN
Üye
Üye

ÖZET

AZELAİK ASİT İÇEREN KOZMETİK AMAÇLI YÜZ MASKESİ FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI

Şebnem KOŞAR

Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı

Kozmetoloji Bilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mayıs 2025

Danışman: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN

Özellikle yüz bölgesinde kahverengi lekeler ile karakterize bir cilt problemi olan melazma bir hiperpigmentasyon bozukluğu olarak tanımlanan ve özellikle estetik açıdan kişileri rahatsız eden yaygın bir cilt problemi olarak tanımlanmaktadır. Tedavisinde anti-inflamatuar, antibakteriyel ve tirozinaz inhibitörü özellikleri sayesinde pigmentasyonun azaltılmasında etkili olan azelaik asit kullanılan en etkili maddeler arasında yer almaktadır. Azelaik asidin sınırlı çözünürlüğü ve deriden penetrasyonundaki zorluklar etkili tedavinin sağlanmasında engel teşkil etmektedir. Bu tez kapsamında azelaik asidin topikal uygulanabilirliğini ve terapötik etkinliğini artırmak amacıyla Carbopol® 940, Poloxamer® 407 ve Pluronic® F127 polimerleri kullanılarak jel yapılı taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Hazırlanan formülasyonların fizikokimyasal özellikleri değerlendirilerek melazma tedavisinde kullanılma potansiyelleri yüksek olan ve çalışmanın bir sonraki basamağı olan *in vivo* çalışmalara uygun formülasyonlar oldukları sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Azelaik asit, Hiperpigmentasyon, Melazma, Jel taşıyıcı sistemler

ABSTRACT
FORMULATION STUDIES OF COSMETIC FACE MASKS
CONTAINING AZELAIC ACID

Şebnem KOŞAR

Department of Pharmaceutical Technology
Program in Cosmetology

Graduate School of Anadolu University, May 2025

Supervisor: Prof. Dr. Ebru BAŞARAN

Melasma, a skin problem characterized by brown spots especially on the face, is defined as a hyperpigmentation disorder and is a common skin problem that disturbs people especially in terms of aesthetics. Azelaic acid, which is effective in reducing pigmentation due to its anti-inflammatory, antibacterial and tyrosinase inhibitor properties in its treatment, is among the most effective substances used. The limited solubility of azelaic acid and the difficulties in its penetration through the skin constitute an obstacle to providing effective treatment. In this thesis, gel carrier systems were formulated using Carbopol[®] 940, Poloxamer[®] 407 and Pluronic[®] F127 polymers in order to increase the topical applicability and therapeutic efficacy of azelaic acid. By evaluating the physicochemical properties of the prepared formulations, it was concluded that they have high potential for use in the treatment of melasma and are suitable for *in vivo* studies, which is the next step of the study.

Key words: Azelaic acid, Hyperpigmentation, Melasma, Gel delivery systems

TEŞEKKÜR

Tez alıŐma s¼recim boyunca kıymetli bilgileri, y¼nlendirmesi ve sonuna kadar desteğini esirgemeyen beni bu s¼rete yapabileceğime cesaretlendiren sevgili danışman hocam Prof. Dr. Ebru BAŞARAN'a, deney s¼relerimde desteğini esirgemeyen ve yardımcı olan sayın hocam AraŐ. Gör. Kadir AYKAÇ'a ve Eczacılık Teknolojisi B¼l¼m¼ndeki hocalarıma çok teŐekk¼r ediyorum.

Yine bu s¼re boyunca yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili yakın arkadaşlarım Fatih DELİCE ve Alperen K¼K' e çok teŐekk¼r ederim.

T¼m y¼ksek lisans s¼recim boyunca T¼BİTAK Bilim İnsanı Destek BaŐkanlıęı (BİDEB) 2211-A Yurt içi lisans¼st¼ burs programı kapsamında aldığım destek için T¼rkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma kurumuna çok teŐekk¼r ederim.

Son olarak bug¼nlere gelmemde çok emeği ve payı olan maddi ve manevi her zaman yanımda olan sevgili babam ve anneme çok teŐekk¼r ederim. Hepinize Minnettarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Şebnem KOŞAR

27/05/2025

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken üretken yapay zekâ programlarından ChatGPT'den destek aldığımı beyan ederim. Tezin hazırlığı aşamasında üretken yapay zekâ programlarından çeviri ve cümle kurulumu desteği aldım. Üretken yapay zekâ programlarından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Şebnem KOŞAR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	i
ÖZET	iii
SUMMARY	iii
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
GÖRSELLER DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	2
2.1. Derinin Anatomisi	2
2.1.1. Derinin katmanları	2
2.1.2 Cilt tipleri	7
2.2 Azelaik Asit	14
2.2.1 Azelaik Asit'in fiziksel ve kimyasal özellikleri	14
2.2.2 Azelaik Asit'in farmakolojik özellikleri	17
2.2.3 Azelaik Asit'in kullanıldığı cilt hastalıkları	18
2.3 Hiperpigmentasyon ve Nedenleri, Korunma/tedavi Yöntemleri	24
2.4 Maske Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Temel Uygulamaları	26
3. GEREÇLER	30
3.1 Kullanılan Malzemeler	30
4. YÖNTEMLER	32
4.1. Önformülasyon Çalışmaları	32
4.1.1 Etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi	32

4.1.2 Çözünürlük.....	32
4.1.3 Termal analiz (DSC)	32
4.1.4 Azelaik asit ultraviyole(UV) analizi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.2 Etkin Madde Miktar Tayini Analitik yöntem validasyonu	32
4.2.1 UV spektrotometresi	32
4.2.2 Doğrusallık	33
4.2.3 Doğruluk	33
4.2.4 Kesinlik	33
4.2.5 Seçicilik	33
4.3 Yardımcı Maddelerin Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi	33
4.3.1 Çözünürlük.....	33
4.3.2 Optimum jelleşme konstrasyonlarının belirlenmesi.....	34
5. FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI.....	34
5.1 Carbopol 940 ile Yüz Maskesi Formülasyon Çalışmaları.....	34
5.2 Poloxamer 407 ile Yüz Maskesi Formülasyon Çalışmaları.....	34
5.4.2 Jelleşme sıcaklığı.....	35
5.4.3 Jelleşme kapasitesi	36
5.4.4 Reolojik analizler	36
5.4.5 İn vitro salım çalışmaları.....	36
6.1 Azelaik Asit Ve Çalışmaları.....	37
6.1.1.Çözünürlük.....	37
6.1.2.DSC analizi	37
6.1.3.Azelaik asidin miktar tayini için UV spektrofotometrik çalışmaları	37
6.1.4. Etkin madde miktar tayini analitik yöntem validasyonu.....	387
6.2.Yardımcı Maddeler İle Yapılan Çalışmalar.....	39
6.2.1.Çözünürlük.....	39
6.2.2. Optimum jelleşme konstrasyonlarının belirlenmesi.....	40
6.2.3 Jelleşme kapasitesi	44
6.3.Formülasyon Çalışmaları.....	45
6.3.1. Carbopol 940 ile yüz maskesi formülasyon çalışmaları	45

6.3.2. Poloxamer 407 ile yüz maskesi formülasyon çalışmaları	49
6.3.3. Pluronik F127 ile yüz maskesi formülasyon çalışmaları	52
6.4. Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmaları	55
6.4.1. Ph analizi	55
6.4.2. Jelleşme sıcaklığı	55
6.4.3.Reolojik analizler	56
6.4.4 <i>İn vitro</i> permeasyon çalışmaları	58
7. SONUÇ	61
8. KAYNAKLAR.....	63
9.ÖZ GEÇMİŞ	73

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Baumann Cilt Tipi Sınıflandırması	8
Tablo 6.1 Pluronik® F127'nin 25°C- 35°C Sıcaklıklardaki Jelleşme Durumu	41
Tablo 6.2 Poloxamer® 407'nin F127'nin 25°C- 35°C Sıcaklıklardaki Jelleşme Durumu	43
Tablo 6.3. Carbopol® 940'ın %0.1-%0.5 Konsantrasyonlarında Jelleşme Durumu ..	44
Tablo 6.4 Carbopol® 940 ve Tween® 80 ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri ..	47
Tablo 6.5 Carbopol® 940 ve SLS ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri	48
Tablo 6.6 Poloxamer® 407 ve Tween® 80 ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri .	50
Tablo 6.7 Poloxamer® 407 ve SLS ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri	51
Tablo 6.8 Pluronik® F127 ve Tween® 80 ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri .	53
Tablo 6.9 Pluronik® F127 ve SLS ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri	54
Tablo 6.10 Seçilen formülasyonlara Ait pH Analiz Sonuçları	55
Tablo 6.11 Jel Formülasyonlarının Salın Kinetik Parametre ve Modelleri	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Epidermisin Temel Yapısının Mikroskopik Görünümü	3
Şekil 2.2. Epidermisin Katmanları.....	4
Şekil 2.3. Cildin Temel Yapı Bileşenleri ve Fonksiyonları	7
Şekil 2.4. Pilosebase Ünitesi	9
Şekil 2.5. Kuru Cilt ve Normal Cilt Epidermis Tabakasındaki Farklılık	10
Şekil 2.6. Azelaik Asidin Kimyasal Formülü	15
Şekil 6.1. Azelaik Aside Ait DSC Termogramı	38
Şekil 6.2. Azelaik Asidin Etanol Ortamındaki UV Spektrumu	38
Şekil 6.3. Azelaik Asidin Etanollü Ortamdaki Standart Eğrisi	39
Şekil 6.6. Carbopol® 940 Jel Reogramı	57
Şekil 6.7. Pluronik® F127 Jel Reogramı	58
Şekil 6.8. Poloxamer® 407 Jel Reogramı	58
Şekil 6.9. Formülasyonlara Ait % Kümülatif Salın Profilleri	59

GÖRSELLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Görsel 2.1. Wood's Lambası.....	22
Görsel 2.2. Epidermal Melazmanın Klinik Olarak ve Wood's Lambası Altındaki Görüntüsü	23
Görsel 6.1. Etkin madde İçeren Pluronik® F127 Jel Oluşum Aşamaları	45
Görsel 6.2. Etkin madde İçeren Poloxamer® 407 Jel Oluşum Aşamaları	45

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADA	: Adipik Asit
α -MSH	: α -Melanosit Uyarıcı Hormon
CMC	: Kritik Misel Konsantrasyonu
CMT	: Kritik Misel Sıcaklığı
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
GLA	: Glutarik Asit
HLB	: Hidrofilik Lipofilik Denge
MC1R	: Melanokortin-1 Reseptörünün
MCDA	: Orta Zincirli Dikarboksilik Asitler
PA	: Pimelik Asit
PEG 400	: Polietilen Glikol 400
PEO	: Polietilen Oksit
PF 127	: Pluronik F127
PIE	: İltihap Sonrası Eritem
PIH	: İltihap Sonrası Hiperpigmentasyon
PPO:	Polipropilen Oksit
PX	: Poloxamer
SA	: Sebasik Asit
SUA	: Süksinik Asit

SUBA	: Suberik Asit
SC	: Stratum Corneum
SLS	: Sodyumlauryl Sülfat
TEA	: Trietanol Amin
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cilt sağlığı ve estetik görünüm, dermatoloji ve özellikle kozmetik alanlarında son yıllarda giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Günümüzde cilt lekeleri, hiperpigmentasyon ve akne gibi dermatolojik problemler, bireylerin yaşam kalitesini, psikolojik ruh halini ve zbenliklerini olumsuz etkileyen yaygın sorunlar arasında yer almaktadır. Bu tür cilt rahatsızlıklarının tedavisinde çeşitli farmasötik ve kozmetik çözümler geliştirilmektedir. Son yıllarda, doğal ve biyolojik olarak aktif bileşenlerin cilt sağlığını destekleyici etkileri nedeniyle bu tür maddelere yönelik ilgi artmıştır.

Azelaik asit, doğal olarak bulunan bir dikarboksilik asit olup, antimikrobiyal, anti-enflamatuar ve tirozinaz enzimini inhibe edici gibi birçok aktif özellikleriyle dikkat çekmektedir. Akne vulgaris, rozasea ve hiperpigmentasyon gibi cilt sorunlarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan bu bileşen, aynı zamanda cilt bariyerini güçlendirme ve melanin üretimini dengeleme özellikleriyle ne çıkmaktadır. Ancak, azelaik asidin topikal formülasyonlardaki çözünürlüğü ve cilt tarafından emilimi, uygulama şekline bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bu doğrultuda, azelaik asit içeren yenilikçi formülasyonların geliştirilmesi, bileşenin etkinliğini artırmak açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu tez çalışmasının temel amacı, azelaik asit içeren jel formunda maske olarak kullanılmak üzere formülasyonlarının hazırlanması ve karakterizasyonunun gerçekleştirilmesidir. Çalışma kapsamında, Carbopol® 940, Poloxamer® 407 ve Pluronik® F127 polimerleri ile jel yapılı taşıyıcı sistemler kullanılarak maske formülasyonları oluşturularak bu formüllerin fizikokimyasal özelliklerini analiz etmektir. Bu amaçla geliştirilen jel formülasyonların karakteristik özellikleri değerlendirilerek, azelaik asidin cilt üzerindeki etkinliğini artıracak en uygun formülasyon belirlenmeye çalışılmıştır.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Derinin Anatomisi

Deri, yetişkin insanların toplam vücut ağırlığının yaklaşık. %15'ini oluşturan, 2 m² yüzey alanına ve ortalama 3,6 kg ağırlığa sahip en büyük organdır (Gilaberte et al., 2016). Deri vücudu fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlere karşı yapısında bulundurduğu langerhans hücresi gibi çeşitli bileşenlerle kalkan fonksiyonu ile koruma sağlayan, çevresel streslere karşı yalıtım yapan bariyer görevi görmektedir. Cilt yüzeyinden aşırı su kaybını önleyerek elektrolit dengesinin korunmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca hipodermis tabakasında depolanan adipoz doku sayesinde termoregülasyonun sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır (Kolarsick et al., 2011). Deri, yalnızca lokal değil, sistemik düzeyde de çeşitli biyolojik etkiler gösteren hormonlar, nöropeptitler ve sitokinlerin salgılanmasının yanı sıra vücutta meydana gelebilecek enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasında etkin rol oynayan antimikrobiyal peptitler üreterek endokrin ve immünolojik sistemlerde önemli bir rol üstlenmektedir (Kanitakis, 2002). Deri sistemi, yüzey ektodermi ve alttaki mezenkimal bağ dokudan gelişmektedir. Saç kökleri, tırnaklar, yağ ve ter bezleri gibi çeşitli uzantılarla birlikte bütüncül bir yapı oluşturmaktadır. Anatomik olarak epidermis, dermis, hipodermis olmak üzere üç temel katmandan meydana gelmektedir. Derinin üç tabakası dış ortama karşı etkili bir bariyer oluşturmasının yanı sıra duyuusal bilginin iletilmesinde ve homeostazın korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (Gilaberte et al., 2016).

2.1.1. Derinin katmanları

Deri epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere 3 ayrı tabakadan oluşmaktadır.

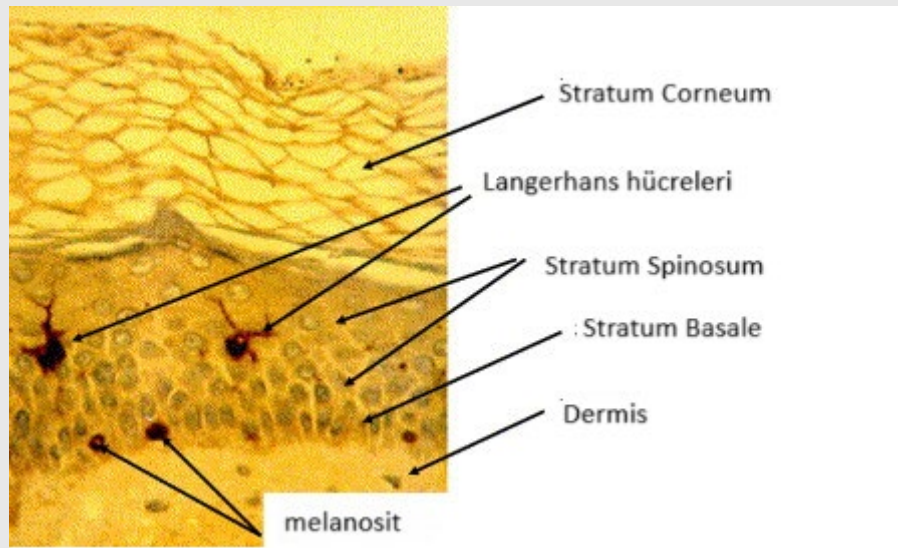
2.1.1.1. Epidermis

Epidermis, derinin en dış tabakası olup, kalınlığı en ince 0,5 mm (göz kapağı) ile 1,5 mm (avuç içi ve ayak tabanı) arasında değişen dış ortamla doğrudan bağlantılı tabakadır. Birkaç katmandan oluşan epidermis, sürekli yenilenen bir epitel yapıdır (Baroni et al., 2012). En alt tabaka olan bazal tabaka (*Stratum basale*), epidermisin dermisle birleştiği noktada bulunur ve yeni hücrelerin üretildiği bölgedir. *Stratum basaleden* üst kısımlara doğru ilerledikçe, dikenli tabaka (*Stratum spinosum*) ve granüler tabaka (*Stratum granulosum*) yer almaktadır. Epidermisin en üst katmanı boynuzsu tabaka olarak da adlandırılan *Stratum corneum* olup, dış ortamla doğrudan temas halinde olan bu tabaka ölü hücrelerden oluşmaktadır. *Stratum*

corneum cilt yüzeyinde cildin bariyer fonksiyonunun yerine getirilmesinden sorumlu olan bölgedir (Proksch et al., 2008). Katmanlı bir skuamöz epitel tabakasından oluşan epidermis temel olarak %80 oranında keratinositler ve melanositlerden meydana gelmesinin yanı sıra, yapısında Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri gibi çeşitli hücre türleri içermektedir. Epidermiste en yaygın hücre tipi keratinositlerdir. Bu hücreler, bazal tabakadan granüler tabakaya kadar uzanarak ilerlerken son yüzeysel tabaka olan *Stratum corneum*'un korneositlerine dönüşmektedirler. Keratinositler, keratin başta olmak üzere çeşitli proteinler üretmektedir. Keratin, *Stratum corneum*'un temel yapısal bileşenlerinden biridir. Melanositler, tüm memelilerde deri ve saç rengini belirleyen pigmentleri sentezleyen hücrelerdir. Epiderminin bazal tabakasında bulunan bu hücreler, melanin pigmentini melanozom adı verilen sitoplazmik organeller içerisinde üretirler. Melanozomlar, melanositlerden keratinositlere taşınarak hücre çekirdeğini ultraviyole (UV) ışınlarının zararlı etkilerine karşı korur ve cilde rengini verir. Melanin üretimi ve melanozom transferi, epiderminin sürekli yenilenme sürecinin bir parçası olarak devam eder. Ancak, özellikle kadınların bronzlaşma amacıyla UV ışınlarına maruz kalması bu sürecin hızlanmasına neden olmaktadır. Epidermis'in temel yapısı mikroskopik olarak Şekil 2.1'de gösterilmiştir (Wickett & Visscher, 2006).

Şekil 2.1

Epiderminin Temel Yapısının Mikroskopik Görünümü

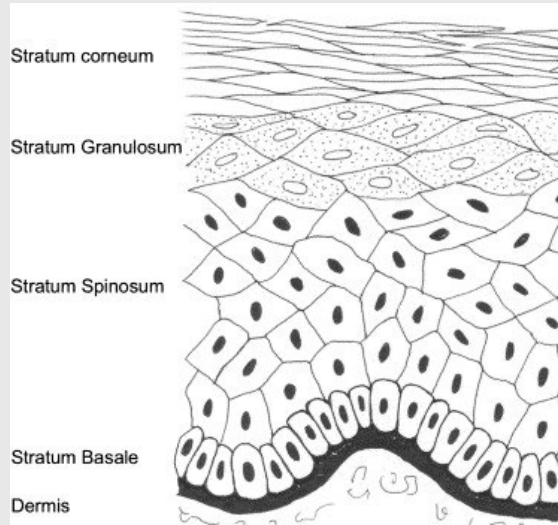


Kaynak: Wickett & Visscher, 2006

Doğrudan bazal membran üzerinde bulunan bazal katman (*Stratum basale*) hızlı bölünme özelliğine sahip hücrelerden oluşmaktadır. Zamanla bu hücrelerin bir kısmı *Stratum spinosum*'a ilerlerken farklılaşma geçirirken bir kısmı da apoptoza uğramaktadır. Dikenli katmanda (*Stratum spinosum*) hücreler arasındaki bağlantılar desmozomlar aracılığıyla sağlanmaktadır. Hücresel farklılaşmanın ilk aşamalarının gerçekleştiği katmandır. Granüler katman (*Stratum granulosum*) keratin sentezinin yoğun olduğu ancak canlı hücrelerin bulunduğu son katman olup, hücreler keratohyalin granülleri içermeye başlayarak hücresel farklılaşmanın son aşamasına geçmektedir. Boynuzsu katman (*Stratum corneum*) epidermisin dış ortamla bağlantılı, bariyer görevini yerine getiren en yüzeysel katmandır. Çekirdeksiz, ölü, düz korneositlerden oluşmaktadır. Bu dört katman, epidermisin işlevselliğini ve yapısal dayanıklılığını sağlayan temel bileşenlerdir (Kanitakis, 2002). Epidermis'in katmanları Şekil 2.2'de gösterilmiştir (Wickett & Visscher, 2006).

Şekil 2.2

Epidermisin Katmanları



Kaynak: Wickett & Visscher, 2006

2.1.1.2. Dermis

Dermis, epidermisin hemen altında yer alan, bağ dokusu açısından zengin ve cilde dayanıklılık ile esneklik kazandıran bir tabakadır. Bu tabaka fibroblastlar, kollajen ve elastin lifleri, kan damarları, sinir uçları ve bağışıklık hücrelerini içermektedir. Dermis, epidermise besin ve oksijen sağlarken, aynı zamanda cildin mekanik gücünü destekleyen temel yapı

taşlarını barındırmaktadır. Bu tabaka papiller dermis ve retiküler dermis olmak üzere iki ana bölgeden oluşmaktadır. Papiller dermis, epidermise daha yakın olan ve ince kollajen liflerinden oluşan üst kısımdır. Kan damarları ve sinir uçları açısından zengindir. Bu nedenle cildin beslenmesi ve duyuşal işlevleri bu tabakada gerçekleşmektedir. Retiküler dermis ise daha derinde bulunan, daha kalın kollajen lifleri içeren ve cildin esnekliğini sağlayan alt kısımdır. Ter ve yağ bezleri, kıl kökleri ve kas lifleri dermis içinde yer almaktadır. Dermis, aynı zamanda yara iyileşmesi ve bağışıklık tepkisinde de önemli rol oynamaktadır (Smith & Holbrook, 1986). Dermis, sinir ve damar ağları, epidermal uzantılar, fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücreleri gibi birçok hücreşel ve yapışal bileşeni içeren lifli ve amorf bağ dokusundan oluşan karmaşık bir sistemdir. Lenfositler, plazma hücreleri ve diğler lökositler gibi kan yoluyla taşınan bağışıklık hücreleri, farklı uyaranlara yanıt olarak dermise geçiş yapabilir. Cildin büyük bir kısmını oluşturan dermis, esneklik, elastikiyet ve dayanıklılık kazandırarak vücudu mekanik hasarlara karşı koruma, su dengesini düzenleme, ısı kontrolünde duyuşal algıyı sağlamada rol alan reseptörleri barındırmaktadır. Epidermis ile sürekli etkileşim içinde olan dermis, dermal-epidermal birleşimde ve epidermal uzantıların gelişiminde önemli bir rol oynar. Ayrıca, yaralanmalar sonrası doku onarımında ve yeniden şekillenme süreçlerinde bu iki yapı birlikte çalışır. Epidermisin belirgin bir farklılaşma sürecinden geçmesine karşın, dermis bağ dokusu bileşenlerinin yapısı ve organizasyonu açısından derinliğe bağlı olarak farklılık gösterir. Kolajen ve elastik lifler gibi matris bileşenleri, hem sağlıklı ciltte hem de hastalık süreçlerinde ve çevresel faktörlere yanıt olarak sürekli olarak yenilenerek yeniden şekillendirilmektedir. Dermisin bileşenleri, melanositlerin köken aldığı nöral kret hücreleri hariç olmak üzere, embriyonik mezoderm kaynaklıdır. Fetal dönemde, altıncı haftaya kadar dermis, asit-mukopolisakkaritlerle dolu, dendritik yapıli fibroblast öncülerinden oluşur. 12. haftada fibroblastlar aktif hale gelerek retikulum lifleri, elastik lifler ve kolajen sentezler. 24. haftada ise dermis altındaki damar ağı gelişmeye başlar ve yağ hücreleri ortaya çıkar. Bebeklerdeki dermis, daha küçük kolajen demetlerinden oluşurken, erişkinlerde kolajen demetleri belirgin şekilde kalınlaşır. Ayrıca, bebek dermisinde yoğun fibroblast bulunmasına rağmen, yetişkinlerde bu hücrelerin sayısı önemli ölçüde azalmaktadır (Lai-Cheong John A McGrath, 2013). Dermisin temel yapı taşı kolajen olup, insan cildinde genetik olarak farklı en az 15 türü bulunmaktadır. Vücutta yaygın olarak bulunan ve cildin dayanıklılığını arttıran bu protein, tendonlar, bağlar, kemiklerin iç yüzeyi

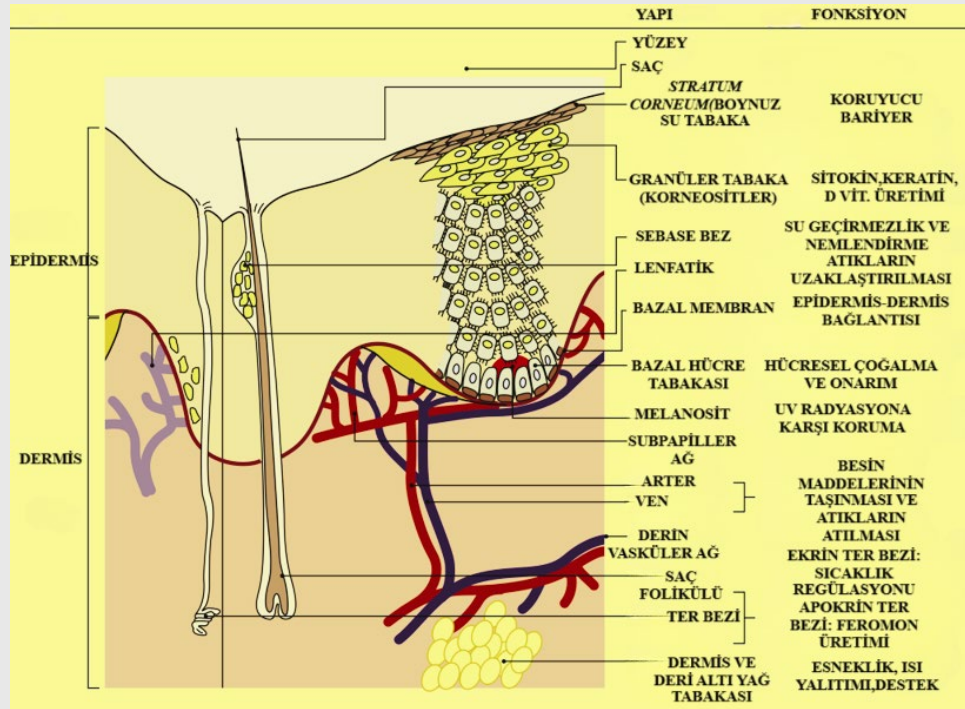
ve dermiste yer alan ana bileşenlerdir. Elastik lifler, cildin esnekliğini sağlarken, deformasyon ve yırtılmaya karşı sınırlı direnç gösterir. Kolajen lifleri proteolitik enzimler (kolajenazlar) tarafından parçalanarak yerine yeni lifler sentezlenir ve sürekli bir döngü içinde yenilenir. Dermis tabakasının sağlamlığında büyük rol oynayan kolajen, cildin kuru ağırlığının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Fibroblastlar, belirli bir helezon yapısına sahip prokolajen polipeptit zincirlerini sentezleyerek kolajen üretimini başlatır. Daha sonra bu hücreler, sentezledikleri prokolajeni dış ortama salgılar ve burada kolajen fibrilleri şeklinde organize olur. Glisin, hidroksiprolin ve hidroksilizin gibi amino asitler, kolajenin yapısını güçlendirerek onu zenginleştirir. Ciltte bulunan ve dermisen ana yapısını oluşturan fibriller kolajenler, vücuttaki en yaygın proteinler arasında yer almaktadır. Dermisen en önemli bileşeni tip I kolajendir. Papiller ve adventitial dermiste kolajen lifleri gevşek bir şekilde yerleşirken, retiküler dermiste daha yoğun ve kalın kolajen demetleri bulunur. Tip IV kolajen, bazal membran bölgesinde konumlanmış olup bağ dokusunu desteklerken, tip VII kolajen, esas olarak keratinositler tarafından üretilerek bağlayıcı fibrillerin temel bileşeni olarak görev yapar (James W.D., 2011). Elastik lifler, yapısal ve kimyasal olarak kolajenden farklıdır. Elastik lifler, protein filamentleri ve amorf yapılı elastin proteini olmak üzere iki ana bileşenden oluşmaktadır. Fibroblastlar, elastik lifleri glikozaminoglikanlardan oluşan hücre dışı matrikse entegre eder. Bu lifler papiller dermiste ince bir yapıdayken, retiküler dermiste daha kalın ve yoğun bir formda bulunur. Hyaluronik asit, sağlıklı dermiste küçük bir bileşen olarak yer alırken, bazı patolojik durumlarda fazla miktarda birikerek başlıca mukopolisakkarit haline gelmektedir (Gniadecka et al., 1998).

2.1.1.3. Hipodermis

Hipodermis, diğer adıyla subkutan doku, dermisen altında yer alan ve cildi kas ve kemik yapılarından ayıran tabakadır. Bu katman, gevşek bağ dokusu ve yağ hücrelerinden oluşmaktadır. Hipodermis, vücut için enerji deposu görevi görmesinin yanı sıra, darbelere karşı koruma sağlar ve vücut sıcaklığının düzenlenmesine katkıda bulunur. Yağ dokusu açısından zengin olan hipodermis, bireyler arasında farklılık göstermesinin yanı sıra vücut bölgelerine göre kalınlığı değişkenlik göstermektedir. Örneğin, karın, kalça ve uyluk bölgelerinde hipodermis daha kalınken, el sırtı ve göz çevresi gibi bölgelerde daha ince bir yapıdadır. Hipodermis aynı zamanda kan damarları ve sinir uçları içererek, cildin genel

fonksiyonlarının yerine getirilmesine katkıda bulunmaktadır. Embriyolojik gelişim sürecinde, beşinci ayın sonuna doğru subkutan yağ dokusunda yağ hücreleri (lipositler) oluşmaya başlamaktadır. Bu lipositler, büyük kan damarları ve kollajen liflerden oluşan septalar ile birbirinden ayrılan lobüller halinde organize olur. Panikulus, vücuttaki bölgesel farklılıklara bağlı olarak değişen kalınlıklarda bulunur. Endokrin bir organ olarak kabul edilen subkutan doku, vücuda kaldırma kuvveti sağlayarak mekanik destek sunar ve aynı zamanda hücresel enerji deposu görevi görür. Androstendion, aromataz enzimi aracılığıyla östrona dönüştürülmesi gibi hormon dönüşüm süreçleri bu bölgede gerçekleşmektedir. Ayrıca, lipositler, vücut ağırlığını düzenleyen ve hipotalamus üzerinde etkili olan leptin hormonunu üretir (James W.D., 2011). Derinin temel yapı bileşenleri ve fonksiyonları Şekil 2.3’de gösterilmiştir.

Şekil 2.3 Derinin Temel Yapı Bileşenleri ve Fonksiyonları



Kaynak: Venus, Waterman, & McNab, 2010

2.1.2 Cilt tipleri

Modern kozmetik ve cilt bakım pazarı 1915 yılından bu yana Helena Rubinstein ve Elizabeth Arden adlı iki kozmetikçinin girişimi sırasında cilt tipleri kuru, yağlı, hassas, karma olmak üzere 4 ayrı temel kategoride değerlendirilmiştir. Kozmetik pazarının zamanla büyümesi,

insanların ihtiyaç ve beklentilerinin artmasıyla birlikte yeni bir kavram olan cildin biyolojik fonksiyonlarında çeşitli değişiklikler yapma özelliklerine sahip maddeler için kozmesötik madde olarak adlandırılan yeni ürünler ortaya çıkartmıştır. Kozmesötik madde içeren ürünlerin ortaya çıkışıyla geleneksel cilt tiplerinin tanımlanmasında çeşitli ifadeler eklenerek sınıflandırılmada farklılıklar meydana gelmiştir. Baumann Cilt Tipleme Sistemi (BSTS) olarak adlandırılan bu yeni yaklaşımda cilt yağlı-kuru, hassas-dirençli, lekelenmeye eğilimli olarak pigmentli-pigmentsiz, yaşlanmaya eğilimli kırışik-sıkı olarak çeşitli parametreler yer almaktadır. Bu parametreler kendi içlerinde farklı kombinasyonlarda 16 farklı cilt tipi varyasyonunu ortaya çıkartmıştır. Baumann Cilt Tipi sınıflandırması hekimlere ve eczacılara hastaların ihtiyaç ve beklentilerine göre ürün önerilmesinde kolaylık sağlamıştır. Baumann Cilt Tipi sınıflandırılması Tablo 2.1’de gösterilmiştir (Leslie Baumann, 2009).

Tablo 2.1

Baumann Cilt Tipi Sınıflandırması

	Yağlı		Kuru		
	Pigmentli	Pigmentsiz	Pigmentli	Pigmentsiz	
Hassas	YHPLK’	YHPSK’	KHPLK’	KHPSK’	Kırışik Sıkı
Hassas	YHPLS	YHPSS	KHPLS	KHPSS	
Dirençli	YDPLK’	YDPSK’	KDPLK’	KDPSK’	Kırışik Sıkı
Dirençli	YDPLS	YDPSS	KDPLS	KSPSS	

* Y: Yağlı, K: Kuru, PL: Pigmentli, PS: Pigmentsiz, H: Hassas, D: Dirençli, K’: Kırışik, S: Sıkı

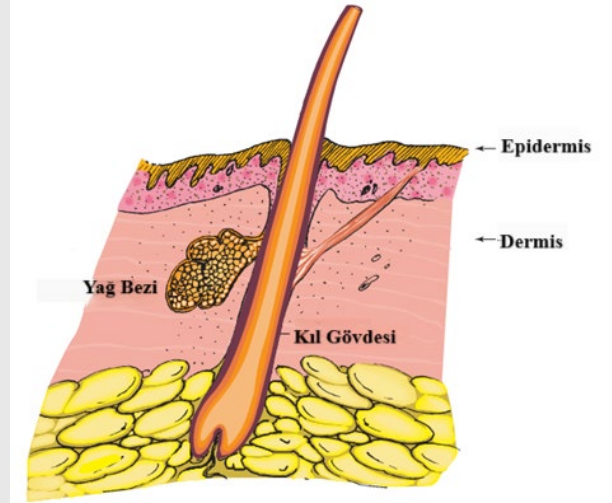
Kaynak: Leslie Baumann, 2009

2.1.2.1 Yağlı cilt

Hem kadın hem de erkekleri etkileyen yağlı cilt, özellikle puberte döneminde başlayan cildin T bölgesi denilen alın, burun, çene bölgesindeki yağ bezlerinin androjenik hormonlar, diet, genetik, sıcak nemli iklimde yaşama gibi çeşitli içsel ve dışsal faktörlere bağlı olarak artan sebum salgısı sonucu parlak görünümüyle sonuçlanan geniş gözeneklerle karakterize bir cilt tipidir. Yağ bezleri yaşam boyu sayıları aynı kalmakla birlikte kıl folikülleriyle birlikte pilosebase ünite olarak adlandırılan bir yapı oluşturan tek veya çok loblu yapılardır (Leslie Baumann, 2009). Pilosebase ünitesi Şekil 2.4’te gösterilmiştir.

Şekil 2.4

Pilosebaze Ünitesi



Kaynak: Leslie Baumann, 2009

Yağ bezleri insan vücudunda avuç içi ve ayak tabanı hariç her yerde değişik sayı ve büyüklükte bulunmaktadır. Genellikle kıl foliküllerinin çoğunlukta olduğu bölgelerde sayıları artmakla beraber en yoğun olarak yüz ve saçlı deride bulunurken en düşük yoğunlukta dudaklarda bulunmaktadır. İstisnai durum olarak göz kapakları gibi kıl folikülü olmayan yerlerde bulunan yağ bezlerine meibomian bezleri olarak adlandırılmaktadır. Yaş aldıkça yağ bezleri büyüme eğilimi göstermektedir. Yağ bezleri lipid üreten hücreleri olan sebositler ve yağ bezi kanallarını kaplayan epitel tabakalı skuamöz hücrelerden oluşmaktadır. Sebum yağ bezlerinin temel hücreleri olan sebositlerin holokrin hareketiyle boşalması sonucu oluşan sonuç ürünüdür. Sebum, kolesterol, kolesterol esterleri, yağ asitleri, digliseritler ve trigliseritler gibi çeşitli maddeler içermektedir. Fazla salgılanan sebum ve kıl folikülleriyle bağlantılı olan pilosebaze birimde meydana gelen influmasyon sonucu akne olarak adlandırılan kişilerin psikososyal hayat ve öz imajını olumsuz etkileyen bir sorun meydana gelmektedir (Sakuma & Maibach, 2012).

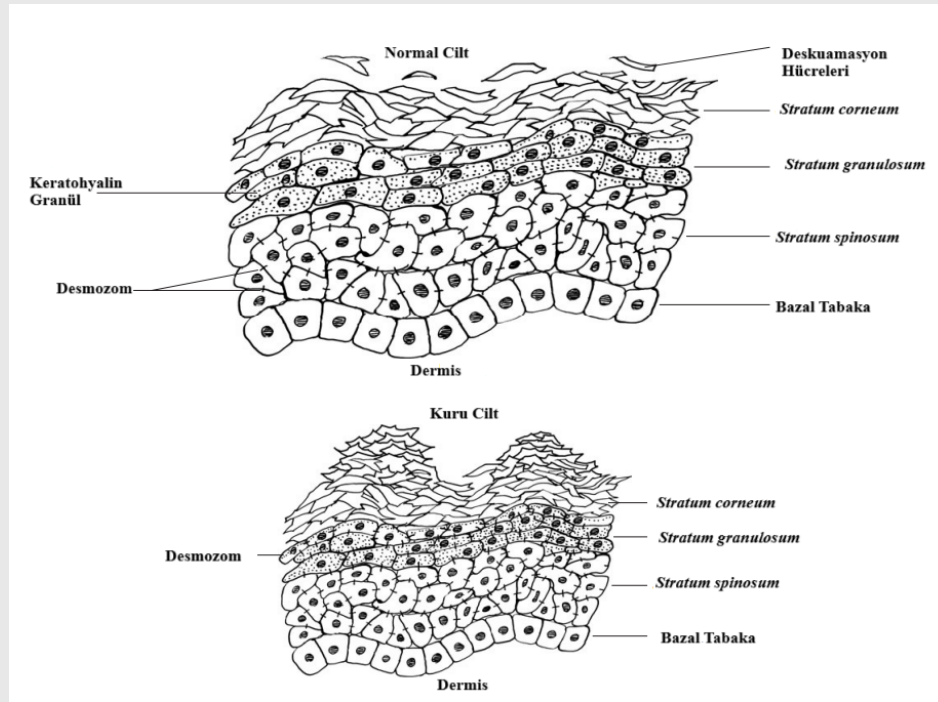
2.1.2.2 Kuru cilt

Kuru cilt, epidermal lipid bileşeninde azalma veya transepidermal su kaybının fazla olduğu ciltlerde görünen nem kaybıyla karakterize bir cilt tipidir. Sağlıklı bir ciltde *Stratum corneum*'daki su içeriği en az %10 olmalıdır. Cilt kuruluşunun ilk klinik belirtisi donuk,

pullu ve beyazlamış bir cilttir. Cilt yüzeyindeki *Stratum corneum* tabakasındaki su kaybı arttıkça korneositler arasındaki kohezyon kaybı artmaktadır. Düşük su seviyesi desmozomların anormal tutulmasına ve desmozom sindiriminde görev alan enzimlerin yapısal bozulmasına bağlı olarak bunun sonucunda anormal bir şekilde dökülmesi ve cildin pürüzlü ve kuru görünmesine neden olan korneositlerin görünür kümelerine yol açmasıyla sonuçlanmaktadır (Jepps et al., 2013). Kuru cilt ile normal cildin epidermis tabakasında meydana gelen değişim Şekil 2.5'te gösterilmiştir.

Şekil 2.5

Kuru Cilt ve Normal Cilt Epidermis Tabakasındaki Farklılık



Kaynak: Leslie Baumann, 2009

Kuru ciltte azalan cilt elastikiyeti nedeniyle cilt yüzeyinde yarıklar ve çatlaklar gözlenmektedir. Cildin sağlıklı bariyeri bozulduğu için cilt enfeksiyonlarına açık hale gelmektedir. Genellikle kuru cilt şikayetleri olan çoğu bireyin altta yatan ciddi bir hastalığı bulunmamaktadır. Bunun yerine, *stratum corneum*'un su tutma kapasitesini olumsuz etkileyen çevresel faktörlere sıklıkla maruz kaldığı görülmektedir (Feingold, 2007). Bazı dermatologlara göre, son yıllarda kuru cilt vakalarında artış gözlemlenmiştir. Bunun başlıca sebepleri arasında, kişilerin sık sık sıcak suyla duş alması, köpüren temizleyiciler, kokulu banyo köpükleri ve

banyo tuzları, kireçli su kullanmaları sayılabilmektedir. Bu alışkanlıklar, ciltteki doğal koruyucu bariyer işlevinden sorumlu olan lipidleri uzaklaştırarak bariyer fonksiyonunu zayıflatmaktadır. Bunun sonucunda epidermal lipid bileşimindeki değişiklikler de kserozis, atopik dermatit gibi çeşitli cilt problemlerine yol açmaktadır. Cilt yüzeyinde oluşan çatlaklar zamanla tahriş, iltihaplanma ve kaşıntı semptomlarının gözlemlenmesine neden olmaktadır. Bu durum özellikle kollar, bacaklar ve gövde gibi yağ bezlerinin daha az bulunduğu bölgelerde daha belirgin hale gelmektedir (Fartasch et al., 1992).

2.1.2.3 Hassas cilt

Hassas cilt, özellikle başta yüz bölgesi olmak üzere vücudun birçok bölgesinde görülen ve cildin aşırı tepki vermesiyle karakterize edilen prevalansı yüksek klinik bir cilt tipidir. Fiziksel, kimyasal veya duygusal etkenlere maruz kaldığında yanma, batma, kaşıntı ve gerginlik gibi subjektif belirtilerin yanı sıra kızarıklık, pullanma ve genişlemiş kılcıl damarlar gibi gözlemlenebilir semptomlar da klinik vakalarda görülmektedir. Hassas ciltle ilgili rahatsızlıklar, genellikle bireyin günlük yaşamını büyük ölçüde etkilemeyen ve doğrudan tahrişe sebep olmayan çeşitli iç ve dış etkenler tarafından ortaya çıkmaktadır. Çoğu zaman, belirgin klinik bulgular olmaksızın yalnızca kişinin kendi hisleriyle fark edilen hassas cilt, bireyler arasında farklılık gösterdiğinden, hassas cilt üzerine yapılan araştırmalar ve bakım uygulamalarında çeşitli zorluklara yol açabilmektedir (Berardesca et al., 2013). Cinsiyet, yaş, cilt tipi ve etnik köken ile hassas cilt arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla epidemiyolojik araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Hassas cilde neden olan faktörler arasında cinsiyet, etnisite, yaş ve ekzojen faktörler gibi alt segmentlere ayırmak mümkündür (Jiang et al., 2024).

Etnik kökenin hassas cilt üzerindeki etkisini inceleyen araştırmalar, etnik kökenin kesin bir bilimsel kavram olmaması nedeniyle bazı kısıtlamalar içermektedir. Cildin bariyer fonksiyonu çeşitli faktörlere bağlı bozuldukça, yapısında meydana gelen incelmeye bağlı olarak yüzeysel damarların hassasiyetinin artması sonucu kızarıklığa daha yatkın hale gelmektedir (Jiang et al., 2024). Yapılan çeşitli araştırmalarda Kafkasyalı bireylerde, Afrikalı ve Asyalılarla karşılaştırıldığında eritem yani cilt yüzeyinde kızarıklık vakalarının daha çok görüldüğü gözlenmektedir. Bunun nedeni iklim şartlarına bağlı cildin nemlendirilmesinde önemli bir madde olan seramid içeriğinin azalması ve Filaggrin proteinini kodlayan gendeki

mutasyonların etnik kökenler arasındaki farklı oranlarda görülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Filaggrin, epiderminin son aşama farklılaşmasını destekleyen ve cilt bariyerinin oluşumunda kilit rol oynayan bir proteindir. Hassas cilt, pek çok içsel faktörden etkilenmektedir. Cinsiyet, yaş, genetik eğilim, hormonal değişiklikler, fizyolojik faktörler (stres ve duygusal yük gibi), cilt pigmentasyonu, ince *stratum corneum* yapısı, kızarıklık ve tahrişe yatkınlık, düşük *stratum corneum* nem seviyesi, epidermal sinir yoğunluğunun artışı, ter bezlerinin fazla çalışması, nötr lipit miktarının artması, bariyer lipitlerinin azalması ve yüksek transepidermal su kaybı gibi unsurlar, hassas cilt gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Farage, 2019).

Cilt tipleri de hassasiyetle doğrudan ilişkilidir. Normal, yağlı, kuru ve karma cilt tipleri arasında özellikle kuru cilt yapısına sahip bireylerin hassasiyet belirtileri yaşama olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra, cilt fototipi ile cilt hassasiyeti arasında doğrudan bir bağlantı olduğu ve duyuşal hassasiyet üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Güneş ışınları, düşük sıcaklık, rüzgar, nem oranındaki değişimler, sanayinin aktif olduğu bölgelerdeki kirli hava gibi çevresel etkenler, hassas ciltli bireylerde tahrişe ve rahatsızlığa neden olmaktadır (Pons-Guiraud, 2004). Araştırmalar, hassas veya çok hassas cilt yapısına sahip bireylerin, dış etkenlerden kaynaklanan kızarıklık, batma ve tahriş gibi reaksiyonlara karşı daha duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle sıcaklık değişimleri, suyla temas, rüzgarlı hava, hava kirliliği, klima gibi hava akımı sağlayan cihazların bulunduğu ortamlarda uzun süreli kalma, kuru hava ve soğuk hava gibi unsurların, bu belirtileri daha sık tetiklediği gözlemlenmiştir (Jiang et al., 2024).

Cinsiyetin de hassas cilt oluşumunda belirleyici bir faktör olduğu bilinmektedir. Kadın cildi, erkek cildine oranla daha ince olduğu için nem dengesinin bozulmasına daha yatkındır. Ayrıca, kadın vücudunun adet döngüsü sırasında androjen hormonlarından kaynaklı cilt bariyeri üzerindeki etkileri nedeniyle kadınların hassas cilt geliştirme olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, tıraş ürünleri ve kozmetiklerin yaygın kullanımı nedeniyle hassas cilt sorunları yaşayan erkeklerin sayısı da giderek artmaktadır. Bu durumun en önemli nedenlerinden biri, kadınların erkeklere kıyasla daha fazla kozmetik ürün kullanması olduğu tahmin edilmektedir (Berardesca et al., 2013).

2.1.2.4 Lekeli cilt

Cilt rengi, melanositler tarafından sentezlenen melanin içeren melanozomların epidermisteki keratinositlere transfer edilmesi ve sonrasında parçalanmasıyla oluşur. Karotenoidler ve hemoglobin gibi ek faktörler de cilt tonunu etkilemektedir. Ancak, insan cilt rengini belirleyen en önemli unsur epidermiste bulunan melaninin miktarı, yapısı ve dağılımıdır. Araştırmalar, tüm etnik gruplarda melanosit sayısının aynı olduğunu, ancak melanositlerin aktivitesi ve keratinositlerle olan etkileşiminin cilt rengini şekillendirdiğini göstermektedir. Daha koyu tenli bireylerde, melanositler daha fazla melanin üretirken melanozomlar daha büyük, daha yoğun pigmente sahip olmasına ek olarak daha yavaş parçalanarak metabolize olmaktadır (Halder et al., 2003). Cilt rengini belirleyen ana faktörlerden biri olan melanin, UV ışınlarını emerek serbest radikal oluşumunu önlemesi sayesinde cildi güneşin zararlı etkilerine ve erken yaşlanmaya karşı korumaktadır. Melanositler, melanin üreten hücreler olarak, melanozomlar içinde bu pigmentin sentezini gerçekleştirir. Melaninle dolu melanozomlar, epidermin bazal tabakasındaki bir melanositten yaklaşık 30-35 komşu keratinosite aktarılır. Yaşlanmayla beraber melanosit sayısında azalma görülmektedir. Melanin pigmenti koyu kahverengi-siyah renkte eumelanin ve sarı-kırmızı tonlarında feomelanin olmak üzere iki ana formda bulunur. Eumelanin, elipsoidal yapıli fibril içeren melanozomlarda birikir ve yüksek miktarda UV ışınlarına maruz kalındığında üretimi artar. Feomelanin ise sülfür içeren amino asit sistein bakımından zengindir ve küresel melanozomlarda sentezlenir. Saç, cilt ve göz rengini belirleyen melanin pigmenti, çoğunlukla eumelanin ve feomelanin kombinasyonlarından oluşur. Genel olarak genetik faktörlerin, bu pigmentlerin yapısal seviyelerini belirlediği düşünülmektedir. Pigmentasyon düzeyini belirlemede eumelanin miktarı, feomelanine göre daha belirleyici bir faktördür. Farklı etnik gruplar arasında melanozomların yapısında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Koyu tenli bireylerde melanozomlar daha büyük, daha yoğun ve bireysel olarak dağılmışken, açık tenli bireylerde daha küçük, kümelenmiş ve hücre içinde zarla çevrili halde bulunur. Daha açık cilt tiplerinde melanozomlar daha hızlı metabolize olup parçalanarak üst epidermal katmanlarda daha az melanin birikimine neden olur. Bunun sonucunda, koyu cilt tiplerinde melanositlerin daha büyük olduğu, melanin üretiminin daha yüksek olduğu ve melanozomların açık tenlilere kıyasla farklı şekilde organize olduğu görülmektedir (Costin & Hearing, 2007). Cilt tonunun güneş ışınlarına karşı doğal bir savunma mekanizması

sunduğu bilinmektedir. Fitzpatrick cilt tipleri IV-VI kategorisindeki bireylerin fotoyaşlanmaya daha dayanıklı olduğu belirlenmiştir. Bu durum, büyük ölçüde melaninin UV ışınlarına karşı koruyucu etkisiyle ilişkilidir. Araştırmalar, koyu tenli bireylerin epidermisinin UVB ışınlarına karşı yaklaşık 13,4 koruma faktörüne sahip olduğunu, açık tenli bireylerde ise bu oranın 3,4 seviyelerinde olduğunu ortaya koymaktadır. Siyahi ten rengine sahip bireylerde epidermiste UVB ışınlarının yalnızca %5,7'si geçerken, açık tenli bireylerde bu oran %29,4'e kadar çıkmaktadır. UVA ışınlarına karşı koruma açısından ise siyahi ten rengine sahip bireylerin epidermis 5,7, açık tenli epidermis ise 1,8 koruma faktörü göstermektedir. Melanin üretimi, pigmentasyon sürecinde önemli bir rol oynar ve α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) ile melanokortin-1 reseptörünün (MC1R) adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından aktive edilmesiyle tetiklenir. Bu süreçte tirozin içeren kimyasal reaksiyonlar sonucu melanin sentezlenir ve eumelanin (koyu pigment) veya feomelanin (açık pigment) üretimi gerçekleşir. Melanositler tarafından sentezlenen melanin, epidermis ve saç foliküllerindeki keratinositlere aktarılır. Melanin sentezindeki veya dağılımındaki değişiklikler ise ciltte hiperpigmentasyona yol açabilir. Genel olarak, farklı cilt tipleri ve pigmentasyon seviyeleri güneş ışınlarına karşı farklı düzeylerde duyarlılık göstermektedir. Ciltte melanozomların yapısı ve dağılımındaki değişiklikler, bireylerin güneş ışığına nasıl tepki verdiğini ve cildin yaşlanma sürecinin nasıl ilerlediğini etkileyen kritik faktörler arasında yer almaktadır (Vashi et al., 2017).

2.2 Azelaik Asit

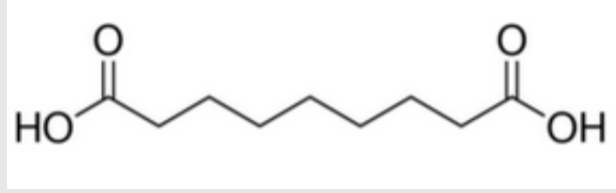
2.2.1 Azelaik Asit'in fiziksel ve kimyasal özellikleri

Azelaik asit, çavdar, arpa ve diğer tahıllarda doğal olarak bulunan ve aynı zamanda *Malassezia furfur* mayası tarafından sentezlenebilen bir dikarboksilik asittir. Dokuz karbon içeren, doymuş ve fenolik olmayan bir molekül olup, çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir (Şekil 2.6). Azelaik asidin kimyasal formülü $C_9H_{16}O_4$ olup, moleküler ağırlığı 188.22 g/mol'dür. İçerdiği iki karboksil fonksiyonel grubu nedeniyle, sulu çözeltilerde zayıf bir asit gibi davranır ve pKa1 değeri 4.5, pKa2 değeri ise 5,3 olarak ölçülmüştür (Feng et al., 2024).

Emilimi, uygulandığı topikal formülasyonun pH derecesine ve iyonizasyon seviyesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Daha fazla iyonize olduğunda çözünürlüğü artarak epidermal geçirgenliği artmaktadır.

Şekil 2.6

Azelaik asidin kimyasal formülü



Kaynak: [http-x \(https://tr.tnjchem.com/azelaic-acid-cas-123-99-9_p602.html\)](https://tr.tnjchem.com/azelaic-acid-cas-123-99-9_p602.html)

Azelaik asit, *in vitro* ortamda tirozinaz enzimini ve bazı oksidoredüktazları geri dönüşümlü şekilde inhibe ederek mitokondriyal solunumu baskıladığı görülmüştür. Aynı zamanda anaerobik glikoliz mekanizmasını durdurma yeteneği de bulunmaktadır. Hem aerobik hem de anaerobik bakterilere karşı (örneğin, *Cutibacterium acnes*) antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Hücre kültürü çalışmalarında, malign melanositlerde zaman ve doza bağlı olarak sitotoksik etki sergilediği ve bu etkinin mitokondriyel disfonksiyon ve DNA replikasyonunun engellenmesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Tirozinaz içermeyen tümör hücre dizilerinde de benzer etkiler gözlemlenirken, sağlıklı hücrelerin genellikle aynı konsantrasyonlardan etkilenmediği saptanmıştır. Radyoizotop etiketleme çalışmaları, azelaik asidin kanser hücrelerine sağlıklı hücrelerden daha yüksek oranda geçtiğini göstermiştir. Bu durum, azelaik asidin anormal hücrelerde artan penetrasyon kabiliyeti ve hücresel enzim aktivitelerini geçici olarak inhibe etmesiyle bağlantılı sonucunu doğurmuştur. Kutanöz malign melanom tedavisindeki olası faydaları araştırılmaya devam etmekte olup, akne ve hiperpigmentasyon gibi dermatolojik rahatsızlıkların tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Azelaik asidin kesin etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, yapılan araştırmalar bu bileşiğin oksidoredüktaz aktivitesini, serbest radikal oluşumunu ve DNA sentezini baskılamasının terapötik süreçlerde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Nazzaro-Porro & Rome, 1987). Süksinik (SUA), glutarik (GLA), pimelik (PA), suberik (SUBA), adipik (ADA), azelaik ve sebasik asitler (SA), karbon zinciri C4 ile C10 arasında değişen orta zincirli dikarboksilik asitlerin (MCDA'lar) başlıca bileşenleridir. Bu asitler; kimya, gıda, tekstil, tarım ilacı, ilaç ve sıvı kristal üretimi gibi birçok sektörde yaygın şekilde kullanılmaktadır. MCDA'ların çift karboksil grubu içermesi, onları endüstriyel ve farmasötik açıdan önemli hale getirmekte ve geniş kullanım alanlarına olanak sağlamaktadır. Son

yıllarda, MCDA'ların biyolojik etkilerine dair araştırmalar hız kazanmış olmasına rağmen, mevcut literatür bu bileşiklerin ilaç ve kozmetik endüstrilerindeki biyolojik özelliklerini kapsamlı bir şekilde karşılaştıran çalışmalar açısından halen yetersizdir. Bunun yanısıra, MCDA'lar ile ilgili en güncel araştırma ve pazarlama stratejilerini detaylandıran çalışmalar da sınırlı sayıda bulunmaktadır (Liao et al., 2024).

Azelaik asit, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ kimyasal formülüne sahip olup, doymuş bir 1,7-heptandikarboksilik asittir. Doğal olarak buğday, çavdar ve arpa gibi tahıllarda bulunmaktadır. Saf haldeyken beyaz, kokusuz bir toz şeklindedir. Erime noktası 109-111 °C, kaynama noktası ise 286 °C'dir. Suda çözünürlüğü 2,14 g/L olup, yoğunluğu 1,443 g/mL olarak belirlenmiştir. pKa değerleri sırasıyla 4,550 ve 5,498 olarak hesaplanmıştır (Schallreuter & Wood, 1989). MCDA'ların fizikokimyasal nitelikleri büyük oranda farklılık göstermekte olup, bu durum moleküler yapı özellikleri ile ilişkilendirilmektedir. SUA ve GLA gibi daha kısa karbon zincirli bileşikler, organik çözücülerde orta derecede çözünürken, suda oldukça çözünür kristal formda katılardır. Buna karşılık, ADA'dan SA'ya doğru karbon zinciri uzadıkça suda çözünürlük giderek azalmaktadır. Örneğin, ADA higroskopik bir yapıya sahip olmamakla birlikte, sıcak suda çözünürlüğünü koruyabilmektedir. Başka bir ifadeyle, MCDA'ların karbon sayısı arttıkça su içindeki çözünürlüğü azalır. Ayrıca, MCDA'ların karbon atom sayısı tek sayıdan çift sayıya geçtiğinde erime noktalarında dikkate değer dalgalanmalar gözlemlenmektedir. Örneğin, GLA, çift karbon atomlu SUA ve ADA gibi dikarboksilik asitlere kıyasla daha düşük bir erime sıcaklığına sahiptir ve bunun yanında tek karbon sayılı bileşiklere özgü daha yüksek çözünürlük göstermektedir. Bu farklılık, tek karbonlu MCDA'larda karboksil gruplarının hidrokarbon zinciri boyunca düzlemsel olarak diziliminin zorluğundan kaynaklanmaktadır. Gerçekte, tek karbon sayılı MCDA'ların çift karbon sayılı türevlerine kıyasla daha fazla enerjiye sahip olduğu düşünülmektedir. Çözünme süreci sırasında bu enerji açığa çıkması sonucu çözelti sıcaklığının azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, tek karbonlu bileşiklerin daha yüksek çözünürlüğü, moleküler burulma (torsiyonel) gerilimlerine bağlı olduğu görülmektedir. Ancak, bu bileşiklerin moleküler yapısını bükme için belirli bir enerji gereklidir. Bu süreç, kristal yapıların çözünmesine ve moleküllerin serbest hale geçmesine yol açmaktadır. Moleküler burulma enerjisi, uzun zincirli bileşiklerde yaygın olarak gözlenen van der Waals etkileşimlerinden

daha etkili olduğundan, kısa zincirli dikarboksilik asitlerde baskın olduğu düşünülmektedir (Liao et al., 2024).

2.2.2 Azelaik Asit'in farmakolojik özellikleri

Azelaik asit antibakteriyel, anti-inflamatuar ve keratinizasyonu düzenleyici özellikleri sayesinde dermatolojik tedavilerde yaygın olarak kullanılan doğal bir dikarboksilik asittir. Özellikle akne vulgaris, rosacea ve hiperpigmentasyon gibi cilt rahatsızlıklarının tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Tirozinaz enzimi, mitokondriyal solunum zinciri ve DNA sentezi üzerindeki inhibitör etkileri sayesinde melanin üretimini baskılayarak hiperpigmentasyon tedavisinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, oksidatif stresle mücadele ederek serbest radikal oluşumunu ve nötrofillerin reaktif oksijen türleri üretimini engellemektedir. Antibakteriyel etkisi, *Propionibacterium acnes* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi cilt florasında yer alan mikroorganizmalara karşı aktivite göstermesiyle ilişkilidir. Azelaik asidin, bakteriyel DNA sentezini hedef alan tiyoredoksin redüktaz enzimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Aynı zamanda anti-androjenik ve anti-seboreik etkileri sayesinde testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü engelleyerek sebum üretimini dolaylı olarak azaltmaktadır. Bu özellikleri sayesinde akne tedavisinde etkili bir ajan olarak değerlendirilmektedir (Akamatsu & Niwa, 1991).

Keratinizasyon sürecini dengeleyerek aşırı hücre birikimini ve gözeneklerin tıkanmasını önlemektedir. Epidermal farklılaşmayı düzenleyici etkisi, erken ve ileri aşamadaki keratinosit proliferasyonunu baskılayarak cilt yüzeyinde daha dengeli bir yapı oluşmasını sağlamaktadır. Keratinositlerin olgunlaşmasını geciktirerek ciltte kalınlaşma ve tıkanma eğilimini azaltır. Topikal olarak uygulanan azelaik asit, cildin tüm katmanlarına nüfuz edebilmekte ve emilim oranı kullanılan formülasyona göre değişkenlik göstermektedir. %15'lik jel formülasyonları, %20'lik formlara kıyasla daha düşük tahriş potansiyeline sahip olduğundan daha sık tercih edilmektedir. Klinik çalışmalar, azelaik asidin uzun süreli kullanımının iyi tolere edildiğini ve sistemik toksisite riskinin son derece düşük olduğunu göstermektedir. Hafif yan etkiler arasında geçici kızarıklık, yanma hissi ve hafif kaşıntı yer almakta olup, genellikle birkaç hafta içinde azalma eğilimindedir. Yan etkilerin çoğu yanlış kullanım veya aşırı uygulama ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, fototoksisteye yol açmadığı ve kronik kullanıma uygun olduğu bildirilmiştir (Nazzaro-Porro & Rome, 1987).

Azelaik asit, hem akne hem de hiperpigmentasyon tedavisinde umut vaadeden bir ajan olarak değerlendirilmeye devam etmektedir. Mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da, anti-inflamatuar, antibakteriyel ve antioksidan özellikleri sayesinde çok yönlü bir etki spektrumu sunmaktadır. Piyasada serum, jel ve krem gibi farklı formülasyonlarda bulunabilen bu bileşik, hem kozmetik hem de tıbbi ürünlerde yer almaktadır. Kozmetik ürünler ile tıbbi cihazlar arasındaki temel fark, içerdiği aktif bileşen konsantrasyonudur. Topikal formülasyonlardaki oranı genellikle kozmetiklerde %10, tıbbi ürünlerde ise %20'ye kadar çıkabilmektedir. Farmasötik ve kozmetik ürünlerde kullanılan azelaik asit genellikle sentetik olarak sentezlenerek elde edilmektedir. Bununla birlikte, azelaik asitin kullanımı bazı yaygın akne tedavi ajanlarının dezavantajlarından arındırılmış olmasıyla dikkat çekmektedir. Örneğin, benzoil peroksit alerjik reaksiyonlara neden olabilirken, oral tetrasiklinler antibiyotik direnci sorununa yol açabilmektedir. İzotretinoinin mukokutanöz yan etkileri ve teratojenik riski, siproteron asetatın ise hormonal dengesizlik potansiyeli bulunmaktadır. Azelaik asit, bu riskleri taşımayan güvenli bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (Apriani et al., 2018).

Bireysel lezyonların kontrolünde uzun süre güvenle kullanılabilen azelaik asit, gerektiğinde bir yıl veya daha uzun süre uygulanabilir ve hastalığın tekrarlama durumu durumunda tedavi yeniden başlatılabilir olmasından dolayı dermatolog ve eczacılar tarafından sıklıkla tercih edilip kullanımı hastalara önerilmektedir. Bu özellikleri sayesinde azelaik asit, akne ve hiperpigmentasyon tedavisinde hem etkili hem de tolere edilebilir bir alternatif sunmaktadır (Fitton et al., 1991).

2.2.3 Azelaik Asit'in kullanıldığı cilt hastalıkları

Azelaik asit, *akne vulgaris*, gül hastalığı (*akne rozasea*), melazma, lentigo maligna, postinflamatuar melanoderma ve fiziksel ya da fotokimyasal hiperpigmentasyon gibi, aşırı aktif veya anormal melanosit fonksiyonuyla ilişkili çeşitli ciltte görülen hiperpigmentasyon bozukluklarının topikal tedavisinde endike aktif bir bileşendir (Fitton et al., 1991). Akne vulgaris, iltihaplı bir cilt rahatsızlığı olup, dünya çapında nüfusun yaklaşık %9'unu ve ergenlerin %85'ine kadarını etkileyerek dermatolojide önemli bir sorun teşkil etmektedir (Bhate & Williams, 2013). Karmaşık bir patogenez mekanizmasına sahip olan akne oluşumunu; genetik yatkınlık, hormonal değişimler, kıl folikülü ve yağ bezi kanalında aşırı

keratin üretimi, *Cutibacterium acnes*'in kolonizasyonu ve beslenme alışkanlıkları gibi çeşitli faktörler tetiklemektedir. Enflamasyon, aknenin ilerleyişinde kritik bir rol oynayarak kalıcı damar genişlemesine, kılcıl damarların artışına ve melanin üretiminde düzensizliklere neden olur. Bu süreç, iltihap sonrası eritem (PIE) ve iltihap sonrası hiperpigmentasyon (PIH) gibi durumlara yol açmaktadır. PIE genellikle açık ten rengine sahip bireylerde görülürken, PIH daha çok koyu tenli kişilerde yaygındır. Bu pigmentasyon değişiklikleri çoğu zaman birlikte ortaya çıkmakta olup, özellikle yanak, çene hattı ve alın bölgelerinde belirginleşmektedir (Shucheng et al., 2024). Azelaik asit antibakteriyel etkisi nedeniyle, serumlar, jeller ve kremler gibi kolayca temin edilebilen çeşitli tıbbi ve kozmetik ürünlerde formüle edilmektedir. Hem farmasötik hem de kozmetik formüller ile tıbbi cihazlar, sentetik olarak üretilmiş azelaik asit içermektedir (Spaggiari et al., 2023).

Rosacea, ağırlıklı olarak yanakları, burnu, çeneyi ve alını etkileyen kronik ve enflamatuvar bir cilt rahatsızlığıdır. Eritematotelenjiyektatik rosacea, papülopüstüler rosacea, fimatöz rosacea ve oküler rosacea olmak üzere dört alt tipi tanımlanmıştır. Bu hastalığın belirtileri arasında kalıcı yüz kızarıklığı, papüller, püstüller, kılcıl damar genişlemeleri (telenjiyektazi) ve tekrarlayan sıcak basmaları bulunur. Ayrıca, yağ bezlerinin büyümesi ve doku sertleşmesi (fibrozis) ile karakterize fimatöz değişiklikler de gözlemlenen vaka örnekleri bulunmaktadır. Bu bulgunun en yaygın formu burun dokusunda kalınlaşma ile kendini gösteren rinofimadır (Van Zuuren et al., 2015). Rosacea hastalarının yaklaşık dörtte üçünde gözlerin etkilenmesi sonucu oküler rosacea olarak adlandırılan durum meydana gelmektedir. Bu durum, yabancı cisim hissi, kuruluk, yanma, kaşıntı, kızarıklık, ışığa duyarlılık, sulanma ve bulanık görme gibi semptomlarla kendini klinik olarak göstermektedir. Oküler rosacea vakalarında nadir de olsa, görme kaybına yol açabilen keratit gelişimi ihtimali vardır. Yüzde oluşan kızarıklık ve sivilce benzeri döküntüler, bireylerde utanç hissi, düşük özgüven ve kaygıya neden olarak, yaşam kalitesinde ciddi bir düşüşe yol açarak depresyon ve sosyal damgalanma hissini tetikleyebilmektedir (Dursun et al., 2019). Rosacea genellikle 30 ila 50 yaşları arasında ortaya çıkmakta olup, hastalığın belirli dönemlerde alevlenip daha sonra yatıştığı döngüsel bir seyir izlediği bilinmektedir. Farklı topluluklarda rosacea sıklığı %1'den daha düşük oranlardan %22'ye kadar değişebilmektedir (Van Zuuren, 2017). Bu hastalık, genellikle yüzün orta kısmında görülse de bazen boyun, saçlı deri ve gözleri de etkilediği

gözlemlenmiştir. Hastalık, başlangıçta hafif enflamatuvar belirtilerle ortaya çıkıp ilerleyen süreçte telenjiektazi, kalıcı kızarıklık ve rinofima gibi daha belirgin formlara dönüşmektedir. Rosacea en çok açık tenli bireylerde, özellikle Kelt, Kuzey ve Doğu Avrupa kökenlilerde yaygın olarak görülmektedir. Kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, erkekler genellikle daha ağır ve ilerlemiş formları deneyimlemektedir (Gupta & Chaudhry, 2005).

Melazma, Yunanca “melas” kelimesinden türetilmiş olup “siyah” anlamına gelir. Güneşe maruz kalan cilt bölgelerinde ortaya çıkan, yaygın ve edinilmiş bir hiperpigmentasyon türüdür. Klinik vakalarda belirgin sınırları olan, düzensiz ve harita benzeri hiperpigmente lekeler şeklinde kendini göstermektedir. En sık görüldüğü bölgeler yanaklar, alın, çene ve üst dudak olmakla birlikte, zaman zaman diğer güneşe maruz kalan alanlarda da oluşabilmektedir. Hamilelik sırasında gelişen melazma için geçmişte “kloazma” terimi kullanılmıştır. Ancak, Yunanca “kloazein” kelimesinden gelen bu terim “yeşil olmak” anlamına geldiği hâlde pigmentasyon hiçbir zaman yeşil renkte görülmediğinden, günümüzde “melazma” terimi daha doğru kabul edilmektedir. Melazma her etnik grupta görülebilse de, genetik olarak daha koyu ten rengine sahip kişilerde (Fitzpatrick cilt tipleri IV-VI) daha sık rastlanır. Özellikle yoğun güneş ışığına maruz kalan bölgelerde yaşayan Doğu Asya, Güneydoğu Asya ve Hispanik kökenli bireylerde açık kahverengi cilt tonlarında görülme prevalansı daha yüksektir. Hindistan’da ise en sık görülen pigmentasyon bozukluklarından biridir (Bandyopadhyay, 2009).

En sık yüz bölgesinde ortaya çıkar ve alın, yanaklar, burun, çene ve üst dudakta düzensiz, açık kahverengiden griye kadar değişen lekeler şeklinde belirmektedir. Melazma, kadınlarda özellikle üreme çağında daha sık görülse de, vakaların yaklaşık %10’u erkeklerde de ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde gelişen melazma, klinik belirtiler ve histolojik özellikler açısından kadınlardakiyle büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (Kim & Pandya, 1998). Cilt koyulaşması, melanin miktarındaki artış veya melaninin düzensiz dağılımı gibi farklı patofizyolojik mekanizmaların bir sonucu oluşmaktadır. Ciltte melanin seviyesinin yükselmesi, hipermelanoz ya da melanoderma olarak adlandırılmaktadır. Melazma, klinik olarak en sık sentrofasiyal, malar ve mandibular bölgelerde, simetrik olarak dağılmış, düzensiz kenarlı koyu lekeler şeklinde görülmektedir. Pigmentin yerleşimine göre farklı türleri vardır. Epidermal melazmada pigment kahverengi olup sınırları daha belirginken

dermal formda ise pigment gri-kahverengi renkte ve daha belirsiz kenarlara sahiptir. Kahverengi hipermelanoz, epidermiste melanosit yoğunluğunun normal seviyede bulunmasına bağlı olarak gelişen melanotik hipermelanoz ya da epidermal melanosit sayısındaki artış sonucunda meydana gelen melanositik hipermelanoz şeklinde sınıflandırılmaktadır. Her iki durumda da melanin üretiminde artış gözlenmektedir.

Seruloderma ise üç temel patofizyolojik mekanizma ile ilişkilendirilmektedir. İlk mekanizma, epidermal hücrelerden dermise melanin transferinin bozulması sonucu ortaya çıkan pigment inkontinansıdır. Bu durumda, melanin granülleri dermiste melanofajlar içerisinde birikmekte veya hücre dışı matriste serbest halde bulunabilmektedir. İkinci mekanizma, dermiste ektopik melanositlerin varlığına bağlı olarak melanin üretiminin gerçekleşmesidir. Üçüncü mekanizma ise dermiste biriken ekzojen pigmentlerle melaninin etkileşime girmesi sonucunda seruloderma oluşumunun tetiklenmesidir (Grimes et al., 2006).

Epidermis ve dermiste birlikte melanin bulunduğu karma tip melazmadan bahsedilmektedir. Wood lambası (Görsel 2.1) kullanılarak sınıflandırma yapılabilse de bazı durumlarda sonuçlar net olarak hangi melazma türüne ait olduğu belli olmadığı için belirsiz tip olarak adlandırılmaktadır. Birden fazla enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik dermatolojik rahatsızlığın teşhisine yardımcı olan, hem hastalığın teşhisini hem de yönetimini iyileştiren birçok uygulaması olan Wood lambası 20. yüzyılın başlarında yaşamış önemli bir fizikçi olan Robert Williams Wood tarafından 1903 yılında icat edilmiştir. Wood's lambası tarafından üretilen UV radyasyon, yüksek basınçlı cıva arkının, içinde %9 nikel oksit bulunan baryum silikat bileşiğinden süzülmesiyle elde edilen Wood's filtresi aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu özel filtre, 320 nm ile 400 nm arasındaki UV spektrumundaki dalga boylarını seçici olarak geçirmektedir. En yüksek emisyonunu 365 nm dalga boyunda gerçekleştirmektedir. Wood's lambasından çıkan filtrelenmiş ışık, doku tarafından emildiğinde, floresan süreci yoluyla daha uzun dalga boylarına sahip ve genellikle görünür spektruma giren radyasyon yayılmasına neden olmaktadır. Normal sağlıklı cilt, Wood's lambası altında mavi bir floresan parlaklık sergilerken, çeşitli dermatolojik bozukluklara sahip cilt bölgeleri kendine özgü floresan desenleri göstererek tanısal farklılıkları ortaya koymaktadır (Sharma & Sharma, 2016) Wood's lambası Görsel 2.1'de gösterilmiştir.

Görsel 2.1 *Wood's Lambası*



Kaynak: Lalit Kumar Gupta, 2004, <http-1>

Wood's lambası, ciltteki melanin derinliğini değerlendirmek için etkili bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Epidermiste bulunan pigmentasyon farklılıkları, Wood ışığı altında daha belirgin hale gelirken, dermal pigmentasyon için bu kontrast daha az belirgindir. Ancak bu yöntem, yalnızca açık ten rengine sahip bireyler için geçerli olup, Fitzpatrick cilt tipi V veya VI olan kişilerde aynı etkinliği göstermemektedir. Sanchez ve çalışma arkadaşları, Wood ışığının sağladığı bulgulara dayanarak epidermal, dermal, karışık ve Wood ışığı ile ayırt edilemeyen belirsiz tip olmak üzere melazmayı dört alt tipe ayırmıştır. Ayrıca, Wood ışığı melazma tedavisinde prognostik bir gösterge olarak da değerlendirilmektedir. Çünkü epidermal tip melazma, diğer alt tiplerle kıyaslandığında depigmentasyon ajanlarına daha iyi yanıt verme eğilimindedir. Wood's lambası, kimyasal peeling uygulamalarında da önemli bir rehber olarak kullanılmaktadır. Peeling solüsyonlarına belirli oranlarda salisilik asit (1:5) veya floresan sodyum (1:15) eklenmesi, Wood ışığı altında sırasıyla yeşil ve sarı-turuncu floresans olarak gözlemlenmektedir. Bu teknik, peeling solüsyonunun düzensiz uygulanmasını önleyerek tüm yüzeyin eşit şekilde tedavi edilmesini sağlayarak böylece daha başarılı sonuçlar elde edilmesine yardımcı olmaktadır (Lalit Kumar Gupta, 2004). Melazmalı hastalarda epidermal hipermelanoz, fiziksel muayene sırasında açık ile koyu kahverengi tonlar arasında değişen bir renk spektrumu sergiler ve Wood lambası ile değerlendirildiğinde lezyonların belirginliği arttığı gözlemlenmektedir. Dermal melanoz ise doğal ışık altında incelendiğinde, Tyndall etkisine bağlı olarak ışık saçılımı ve mavi dalga boyunun geri

yayılması sonucunda karakteristik mavi-gri bir görünüm göstermektedir. Ancak, Wood lambası kullanıldığında dermal melanoz belirginleşmez. Melazmanın karma tipi ise hem epidermal hem de dermal bileşenler içerir. Bu durumda epidermal pigmentasyon, Wood lambası altında daha koyu kahverengi tonlarında görünerek kontrast oluşturmaktadır (Ortonne & Passeron, 2005). Epidermal melazmanın klinik olarak ve Wood's lambası altındaki görüntüsü Görsel 2.1'de gösterilmiştir.

Görsel 2.2 *Epidermal Melazmanın Klinik Olarak ve Wood's Lambası Altındaki Görüntüsü*



Kaynak: Lalit Kumar Gupta, 2004

PİH, özellikle koyu tenli bireylerde yaygın olarak görülen ve kalıcılığı yüksek ve tedavisi zor olan bir pigmentasyon bozukluğudur. Bu durum, iltihaplı dermatozlar, travma ve lazer tedavisi gibi tıbbi müdahaleler başta olmak üzere çeşitli tıbbi ve etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Ayrıca güneş ışığı, bazı farmakolojik ajanlar ve kimyasal maddeler hiperpigmentasyonun şiddetini artıran ek faktörler arasında yer almaktadır (Nieuweboer-Krobotova, 2013). PİH, inflamatuvar sürecin ardından gelişen ve edinilmiş kutanöz tabakadaki melanin artışı ile karakterize edilen bir pigmentasyon bozukluğudur. Deri lezyonlarının morfolojisi, genellikle alta yatan inflamatuvar hastalığın cilt yüzeyinde lokalizasyonu ile uyumlu bir dağılım göstermektedir. Bu hiperpigmentasyon, etiyolojik faktörlere bağlı olarak yaygın veya sınırlı bir alanda ortaya çıkabilmektedir. Postinflamatuvar pigment değişikliklerinin temel nedenleri arasında enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, ilaç kullanımı, fototoksik döküntüler ve fiziksel travmalar yer almaktadır. Bu faktörler,

inflamasyon sonrası melanin üretiminde artışa yol açarak ciltte kalıcı veya geçici pigmentasyon düzensizliklerine neden olabilmektedir. İnflamasyon sonrası meydana gelen değişimler hem epidermiste hem de dermiste görülebilmektedir. Epidermal hiperpigmentasyon formunda, melanin üretimi artar veya melaninin keratinositlere daha fazla aktarımı olmaktadır. Bu iki durumun aynı anda görüldüğü vakalar da mevcuttur. Dermal hiperpigmentasyon formunda ise, bazal membranın hasar görmesi sonucu melaninin dermise geçmesiyle burada bulunan dermal makrofajlar, melanofajlar olarak adlandırılan hücreler aracılığıyla fagosite edilir. Ayrıca, makrofajlar epidermise göç ederek melanozomları fagosite edip daha sonra dermise geri döndüğü durumlar da olmaktadır. Dermal melanofajlarda biriken melanin, uzun yıllar boyunca kalıcı olabilmektedir. Daha koyu ten rengine sahip bireylerde, inflamatuvar bir cilt hastalığının iyileşme süreci PİH veya postinflamatuvar hipopigmentasyon ile sonuçlanabilmektedir. Cilt rengindeki bu değişiklikler, diskoid lupus eritematozus, seboreik dermatit, tinea versicolor, atopik dermatit ve sarkoidoz gibi birçok primer dermatolojik hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Vashi & Kundu, 2013). Diskromi, genellikle altta yatan dermatozun desenini ve dağılımını takip etmekle birlikte, pigmentasyon yoğunluğu her zaman önceki inflamasyonun derecesi ile doğrudan ilişkili değildir. Epidermal pigmentasyon genellikle kahverengi tonlarında olup, birkaç ay içinde kendiliğinden gerileme gözlenmektedir. Buna karşın, dermal düzeyde biriken pigment gri-kahverengi renkte olup, uzun yıllar boyunca kalıcı olabilmektedir(Schalka, 2017).

2.3 Hiperpigmentasyon ve Nedenleri, Korunma/tedavi Yöntemleri

Hiperaktif veya anormal melanosit fonksiyonuyla ilişkili olan melazma, lentigo maligna, postinflamatuvar melanoderma ve fiziksel ya da fotokimyasal hiperpigmentasyon gibi çeşitli kutanöz hiperpigmenter bozukluklar, toplumda yaygın olarak gözlemlenen çeşitli sebeplerden kaynaklanan bir hipermelanotik durum oluşturmaktadır. Bu rahatsızlıklar, önemli psikolojik etkiler yaratırken, tedavileri zorlayıcı olup uzun vadeli bir süreç gerektirmektedir (Kang & Ortonne, 2010).

Melazma, ciltte düzensiz kahverengi veya grimsi kahverengi hiperpigmentasyon oluşumuna yol açan bir pigment bozukluğudur. Kadın-erkek farketmeksizin her iki cinsiyette ve tüm cilt tiplerinde görülebilir de, özellikle kadınlarda ve koyu tenli bireylerde (Fitzpatrick cilt tipleri IV-VI) daha yaygındır. Yüksek UV maruziyeti olan bölgelerde yaşayan Hispanikler, Latinler,

Asyalılar ve Afrikalı Amerikalılar bu duruma daha yatkındır (Prignano et al., 2007). Melazma genellikle yavaş ilerleyen, simetrik bir şekilde gelişen ve yıllarca sürebilen bir durumdur. Yaz aylarında belirgin şekilde artarken, kışın semptomlarında hafifleme gösterebilmektedir. Bazı durumlarda, "kloazma" terimi ile eş anlamlı olarak kullanılsa da, melazmanın farklı sebepleri olabilir. Genetik yatkınlık, hamilelik, doğum kontrol hapları kullanımı, hormonal dengesizlikler ve UV ışınlarına aşırı maruz kalma, bu hastalığa katkıda bulunan temel etkenler arasındadır. Ayrıca, retinol gibi fototoksik içerikli kozmetik ve ilaçlar, özellikle antiepileptik ajanlar, melazmanın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Eğer melazma hamilelik sırasında meydana gelirse, "gebelik maskesi" olarak adlandırılmaktadır. Genellikle doğum sonrası birkaç ay içinde kendiliğinden düzelebilmektedir. Ancak bazı vakalarda bu durum kalıcı hale gelerek tıbbi ve dermakozmetik müdahale gerekebilmektedir. Hamilelikle ilişkili melazma; plasenta, yumurtalık ve hipofiz hormonlarındaki artışla bağlantılı olabileceği yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır. Aynı zamanda, melanosit uyarıcı hormon, östrojen ve progesteron seviyelerindeki yükselme de melanogenez sürecini hızlandırarak pigmentasyon artışına neden olmaktadır (Gupta et al., 2006). Erkeklerde melazma, kadınlardakine benzer klinik ve histolojik özellikler sergilese de, hormonal faktörlerin hastalık üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olmayabileceği düşünülmektedir. Erkeklerde melazmanın gelişimiyle en çok ilişkili faktörler arasında güneş maruziyetine bağlı kötüleşme ve aile öyküsüne bağlı genetiğin önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Melazma, dirençli ve tekrarlayan doğası nedeniyle tedavi edilmesi güç bir durumdur. Tedavi sürecinde temel hedefler arasında hastalığın tekrarını önlemek veya şiddetini azaltmak, etkilenen alanların boyutunu küçültmek, kozmetik açıdan iyileşme sağlamak ve yan etkileri en aza indirerek iyileşme süresini hızlandırmak yer almaktadır (Kang & Ortonne, 2010). Tedavi prensipleri; UV ışınlarından korunmayı, melanosit aktivitesini ve melanin üretimini baskılamayı, ayrıca melanin granüllerini parçalayarak vücuttan uzaklaştırmayı kapsamaktadır. Melazmanın yönetiminde önerilen genel yaklaşımlar arasında doğum kontrol haplarının, parfümlü kozmetiklerin ve fototoksik ilaçların kullanımının bırakılması ile UVA ve UVB'yi kapsayan koruyuculukta kimyasal veya mineral filtreli geniş spektrumlu güneş kremlerinin düzenli olarak kullanılması bulunmaktadır. Güneş ışığına maruziyet, melazmanın şiddetini artıran en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle güneşten korunma, hastalığın başarılı bir şekilde kontrol altına alınması için kritik bir adımdır. Cilt beyazlatıcı ajanları kullanan hastaların,

güneş ışığına veya yapay UVA/UVB ışınlarına maruz kalmaları durumunda hastalığın yeniden ortaya çıkmasını ve şiddetinin artması gözlemlenmektedir. Bu durum, melazma tedavisinde geniş spektrumlu güneş kremlerinin (SPF 30 ve üzeri) kullanımının önemini vurgulamaktadır. Güneş koruyucu kremler, yıl boyunca günlük olarak uygulanmalı ve melanositlerin güneş ışığına maruz kalarak tekrar aktifleşmesini en aza indirmek için uzun vadeli olarak kullanılmalıdır. Melazma tedavisi genellikle tatmin edici sonuçlar vermemekte ve bazı yan etkilere yol açabilmektedir. Tedavi sürecinde lokal tahriş, ciltte skar oluşumu ve daha açık tonlarda düzensiz pigmentasyon alanları gibi istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Günümüzde mevcut tedavi yaklaşımları, topikal ajanların kullanımını ve son yıllarda yaygınlaşan lazer uygulamalarını içermektedir. Bu tedavi yöntemleri ultraviyole ışınlarını bloke eden güneş koruyucular, topikal kortikosteroidler, topikal retinoidler, azeleik asit ve kojik asit gibi depigmente edici ajanlar, hidrokinon gibi cilt beyazlatıcı bileşenler, glikolik asit gibi kimyasal peeling ajanları, lazer tedavisi, kombine tedavi protokolleri, yoğun darbeli ışık terapisi şeklinde sınıflandırılmaktadır (Salim et al., 2002).

2.4 Maske Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Temel Uygulamaları

Yüz maskeleri, cilt bakım rutinlerinin temel unsurlarından biri olarak kabul edilmektedir. Kozmetik yüz maskeleri için küresel pazarda 50 milyar doları aşan bir ekonomik büyüklük bulunmaktadır. Kozmetik yüz maskelerinin oluşturduğu kısım, kozmetik sektörünün en rekabetçi alanlarından birini oluşturmaktadır. Cilt bakımına yönelik kozmetik ürünler, yalnızca yüz ve vücut cildinin sağlığını destekleyen formüller içermenin ve oluşturmanın yanı sıra aynı zamanda estetik açıdan daha çekici bir görünüm sağlamak amacıyla da geliştirilmiştir. Yüz cildinin temel ihtiyaçları arasında, cilt yüzeyindeki kir, sebum ve çevresel kirleticileri arındıran bir temizleyici ürün ile cildin nem dengesini koruyacak bir nemlendirici yer almaktadır. Bununla birlikte, yüz bakımına yönelik yüzlerce farklı ürün; kitlesel markaların perakende mağazaları, eczaneler, kozmetik stantları ve özel butiklerde tüketicilere sunulmaktadır. Cilt bakımına yönelik ideal bir ürün, nonkomedojenik, nonaknejenik ve hipoalerjenik özellikler taşımalıdır (Quattrone, Czajka, & Sibilla, 2017). Tarihi kökeni oldukça eskiye dayanan yüz bakım uygulamaları, güzellik ve gençliği koruma amacıyla çeşitli maddelerin yüze uygulanmasını içermektedir. Örneğin, Kleopatra'nın genç ve sağlıklı bir cilt görünümünü muhafaza etmek için yüzüne kırmızı şarap sürdüğü rivayet

edilmektedir. Günümüzde, cilde dışarıdan uygulanan bu tür bakım yöntemleri, "yüz maskesi" olarak adlandırılmaktadır (Mehta et al., 2019).

Yüz maskeleri, cilt gençleştirme amacıyla en yaygın kullanılan kozmetik ürünler arasında yer almaktadır. Yüz maskeleri, kolay ulaşılabilir ve pratik bir şekilde uygulanabilir ürünlerdir. Ayrıca cilt üzerinde kısa sürede hızlı etki gösterme potansiyeline sahiptir. Maskelere gençleştirici özellikler kazandırmak amacıyla çeşitli biyoaktif bileşenler eklenmektedir. Bunlar arasında nemlendiriciler, peeling etkili ajanlar, arbutin, azelaik asit, allontoin gibi cilt tonunu dengeleyici bileşenler, bitkisel özler, farklı vitamin türleri, proteinler, mineraller, büyüme faktörleri (GF), bal ve koenzim Q gibi destekleyici maddeler bulunmaktadır. Bir yüz maskesinin, cildi derinlemesine nemlendirmesi, fazla sebümü arındırması ve gençleştirici etkiler sunması beklenen temel etkilerdir. Maskeler genellikle jel, emülsiyon, tabaka ve macun gibi çeşitli formlarda üretilir ve reolojik olarak kullanımı kolaylaştıran psödoplastik akış özelliklerine sahiptir (Liu, 2014). Cilt maskeleri; kırıksıklık karşıtı, aydınlatıcı, nemlendirici, sıkılaştırıcı, yatıştırıcı ve onarıcı etkileriyle öne çıkmaktadır. Kağıt maskeler, soyulabilir maskeler, durulanan maskeler ve hidrojel bazlı maskeler olmak üzere genellikle dört ana kategoriye ayrılır. Bu maskelerin her biri, içerdiği bileşenlere bağlı olarak farklı cilt tipleri için belirli üstünlükler sunmaktadır. Kağıt maskeler, kozmetik alanda uzun süredir kullanılan ve yaygın olarak bulunan bir maske türüdür. Ancak, bu maskelerle ilgili temel endişeler arasında, cilt için zararlı olabilecek yapay koku ve renklendiriciler, parabenler ve ftalat esterleri yer almaktadır. Bazı uzmanlar, kağıt maskelerin, cilt yüzeyindeki bakteri sayısını artırabileceğini bu nedenle özellikle yağlı ve akneye eğilimli ciltler için uygun olmadığını belirtmektedir. Ayrıca, kağıt maskeler su fazının hızlı buharlaşmasını engelleyerek, içeriklerin cilde daha derinlemesine nüfuz etmesi için gereken süreyi uzatmaktadır. Ürün içeriği markaya göre değişiklik göstermekle birlikte, kağıt maskelerde yaygın olarak Aloe Vera ve C vitamini gibi bileşenlerin yanı sıra inci, salyangoz özü ve deniz yosunu gibi daha az rastlanan içeriklere de yer verilebilmektedir. Durulama gerektiren maskeler; nemlendirici, temizleyici, tonikleyici, peeling etkili, balmumu bazlı ve çamur maskeleri gibi çeşitli kategorilere ayrılmaktadır. Balmumu içeren maskeler, epidermal su dengesini düzenleyerek cilt yüzeyinde örtücü bir etkiyle transepidermal su kaybını azaltmak amacıyla genellikle kuru ciltler için formüle edilmektedir. Stratum corneum ve cilt

yüzeyindeki lipid tabakasının su içeriği dengesi, cildin sağlıklı görünümünde belirleyici bir faktördür. Nem tutma kapasitesi yüksek olan doğal ve organik kaynaklı polimerik bileşikler, bu bağlamda oldukça umut verici bileşenler olarak kozmetik sektöründe sıklıkla değerlendirilmektedir. Nemlendiricilerde sentetik bileşenler de kullanılabilir. Ancak bazı olumsuz etkileri söz konusudur. Örneğin, nemlendirici olarak tercih edilen propilen glikol, alerjik reaksiyonlara, ürtikere ve egzamaya yol açtığı vakalar mevcuttur. Yumuşatıcı ve bariyer sağlayıcı ajan olarak kullanılan petrolatum, ciltte kuruluk ve çatlaklara sebep olabilmektedir. Antimikrobiyal özellik taşıyan parabenler, bazı bireylerde alerjik reaksiyonlar ve deri döküntülerine neden olabilmektedir. Emülgatör olarak kullanılan dietanolamin ise ciltte tahrişe yol açabilmektedir. Koruyucu madde olarak yaygın şekilde kullanılan diazolidinil üre, imidazolidinil üre ve benzalkonyum klorür, kontakt dermatit gibi yan etkilere neden olabilmektedir (Nilforoushzadeh et al., 2018).

Soyulabilir maskeler, cilt yüzeyine uygulandıktan sonra cilt üzerinde soyulabilir bir film tabakası oluşturmaktadır. Soyulabilir maskeler genellikle polivinil alkol (PVA) veya polivinil asetat (PVAc) bazlı olup, ciltte gerginlik hissi yaratmasına ilaveten gözeneklerin tıkanmasına da yol açabilmektedir. Maske formülasyonlarında bitkisel sabunlar, nemlendiriciler, plastikleştiriciler, koku ve koruyucu bileşenler de kullanılmaktadır. Maskelerin uygulanabilirliğini artırmak amacıyla alkol gibi kurutucu ajanların kullanımı sıklaştırılır ve matris konsantrasyonu düzenlenmelidir. Alkol, suya kıyasla daha düşük bir buharlaşma basıncına sahip olduğundan, uygulama süresini kontrol eden bir kurutucu madde olarak sıkça tercih edilmektedir. Alkol oranı arttıkça kuruma süresi de kısalmaktadır. Maskenin viskozitesini, film tabakasının oluşumunu ve uygulama kalınlığını belirleyen en önemli faktörlerden biri matris konsantrasyonudur. Bu konsantrasyonun optimal düzeyde ayarlanması gerekmektedir (Fujiwara et al., 2004).

Hidrojel, ağırlıklarının birkaç katı kadar su emebilme kapasitesine sahip üç boyutlu polimer ağlarıdır. Bu maskeler, özellikle hassas ciltler için geliştirilmiş olup, serinletici ve yatıştırıcı etkileriyle piyasada öne çıkmaktadır. Nanoselüloz içeren ipek serisin bazlı yüz maskeleri, cilt bakımı açısından biyoyumlu özellikler göstermektedir. Ayrıca, PVA-CMC hidrojel formülasyonlarında karboksimetilselüloz (CMC) destekleyici bileşen olarak kullanılmıştır. Aydınlatıcı aktif bileşenler olan C ve E vitaminleri, alfa-hidroksi asitler (AHA)

ve hidrokinon gibi bileşenler, yaygın yüz hiperpigmentasyonu tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri'nde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak hidrokinon, kanser riski nedeniyle Avrupa ülkelerinde, örneğin Fransa'da, yasaklanmıştır (Fujiwara et al., 2004).

Hekimler tarafından en sık reçete edilen depigmentasyon ajanları arasında azelaik asit, kojik asit ve retinoid ailesine ait tretinoin, adapalen, tazaroten ve izotretinoin gibi bileşenler yer almaktadır. Azelaik asidin renk açıcı etkisi, melanositler üzerinde gösterdiği antiproliferatif ve sitotoksik mekanizmalar ile ilişkilidir. En yaygın yan etkileri arasında, uygulamanın ilk 2-4 haftasında kendiliğinden düzelen geçici eritem, cilt tahrişi, pullanma, kaşıntı ve yanma hissi bulunmaktadır. Kojik asit, serbest radikal süpürücü ve antioksidan özellikler göstererek melanin biyosentezinde rol oynayan prekürsörlerin melanin dönüşümünü engellemektedir. Bunun sonucunda melanositlerdeki melanin miktarını azaltır. Ancak, alerjik reaksiyonlara yol açabileceği ve klinik çalışmalarda yalnızca sınırlı bir etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Çeşitli klinik araştırmalar, kojik asidin cilt hassasiyetini artıran bir bileşen olduğunu ve kontakt dermatit ile eritem gelişimiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Retinoidler, anti-enflamatuar etkiler göstermesinin yanı sıra epidermal hücre yenilenme hızını artırarak keratinositlerdeki pigment granüllerinin dağılımını kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte, retinoidlerin en yaygın yan etkileri arasında yanma hissi, batma, eritem, kuruluk, deri soyulması (deskuamasyon) ve pullanma yer almaktadır. Yan etkiler genellikle geri dönüşümlü olsa da, retinoid dermatiti özellikle koyu tenli bireylerde postinflamatuar hiperpigmentasyon riskini artırabilmektedir (Nilforoushzadeh et al., 2018).

3. GEREÇLER

3.1 Kullanılan Malzemeler

Aseton	: Merck, Almanya
Asotonitril	: Merck, Almanya
Azelaik asit	: Spec-Chem Ind Inc. Çin
Carbopol® 940	: Merck, Almanya
Disodyum hidrojen fosfat	: Merck, Almanya
Etanol	: Merck, Polonya
Metanol	: Merck, Fransa
Pluronic® F127	: Merck, Amerika
Poloxamer® 407	: Merck, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	: Merck, Almanya
2-Propanol	: Merck, Fransa
Potasyum klorür	: Merck, Almanya
Sodyum lauril sülfat	: Merck, Almanya
Sodyum klorür	: Merck, Danimarka
Trietanolamin	: Merck, Almanya
Tween® 80	: Merck, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

Buzdolabı	: Arçelik No Frost, Türkiye
Diferansiyel taramalı kalorimetre	: Shimadzu DSC-60, Japonya
Distile su cihazı	: MilliQ Milipore, Fransa
Etüv	: Elektro-mag M 5040BD, Türkiye
Franz Difüzyon Hücresi	: 2 Mag MIX Control 20, ABD
Hassas Terazı	: Ohaus, İsviçre
Mikropipet Seti	: Eppendorf, Almanya
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrofotometresi	: Ultra Shield CP MAS NMR, Bruker, Almanya
pH Metre	: WTW Profi Lab pH 597, Weilheim, Almanya
Reometre	: Brookfield, Amerika
Su banyosu	: GFL, Almanya
Termometre	: Ebro, Almanya
Ultrasonik Banyo	: Elma T470/H, Almanya
UV Spektrofotometre	: Shimadzu-UV 160, Japonya
Vorteks karıştırıcı	: Jeitech VM96B, Kore
Yatay çalkalayıcı	: THYS, Almanya

4. YÖNTEMLER

4.1. Önformülasyon Çalışmaları

4.1.1 Etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi

Azelaik asidin fiziksel özellikleri farmakopede belirtilen veriler ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

4.1.2 Çözünürlük

Azelaik asidin distile su, asetonitril, etanol, metanol, aseton ve 2-propanol gibi çeşitli organik çözücülerde gösterdiği çözünürlük davranışı incelenmiştir.

4.1.3 Termal analiz

Azelaik asidin 5 mg örnekleri alüminyum kaplar içinde tartılmış, ardından sıkıca preslenerek kapatılmıştır. Referans olarak ise boş bir analiz hücresi kullanılmıştır. Azelaik asidin termal davranışı, Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) yöntemi ile incelenmiştir. Bu analiz, DSC-60 (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MI, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında, 50 mL/dk hızında azot gazı akışı sağlanarak, 30-300 °C sıcaklık aralığında ve 10 °C/dk ısıtma hızı ile termal profil çıkarılmıştır. Örnekler, basınca dayanıklı alüminyum kaplar içinde incelenmiş ve referans olarak alüminyum tercih edilmiştir. Elde edilen termal analiz verileri, etkin maddenin formülasyon aşamalarından etkilenip etkilenmediğini belirlemek amacıyla sonraki analizlerde karşılaştırma ölçütü olarak kullanılmıştır.

4.2 Etkin Madde Miktar Tayini Analitik Yöntem Validasyonu

4.2.1 UV spektrofotometresi

Azelaik asidin miktar tayin yöntemi olarak UV spektrofotometresi seçilmiştir. Öncelikle Azelaik asidin etanol ile 300mg/100mL stok çözeltileri hazırlanmış ve hazırlanan stok çözeltilerin UV spektrofotometresinde 200-800 nm dalga boyu aralığında spektrumları alınarak Azelaik asidin maksimum absorbans verdiği değer bulunmuştur. Belirlenen dalga boyunda UV spektrofotometre analitik yöntem validasyon çalışmaları ICH klavuzları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (ICH Q2, 2005).

4.2.2 Doğrusallık

Azelaik asidin etanol ile 6 mg/mL derişiminde stok çözeltilisi hazırlanmıştır. 0.3-3 mg/ml arasında değişen 10 farklı konsantrasyonda seyreltmeler yapılmış ve hazırlanan çözeltilerin absorpsanları belirlenmiştir. Her bir analiz altı 6 kez tekrarlanarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizler sonucu hazırlanan konsantrasyonlara karşılık gelen absorpsan değerleri doğru denklemi oluşturulmuş ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır (ICH Q2, 2005).

4.2.3 Doğruluk

Stok çözeltiliden hareketle 0.6 mg/mL, 1.2 mg/mL, 1.8 mg/mL olmak üzere farklı üç konsantrasyonlarda numuneler hazırlanmış ve UV spektrofotometrede analizler (n=6) gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu araştırmada analizler altı tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir (ICH Q2, 2005).

4.2.4 Kesinlik

Stok çözeltiliden hareketle 0.6 mg/mL, 1.2 mg/mL, 1.8 mg/mL olmak üzere farklı üç konsantrasyonlarda numuneler hazırlanmış ve her bir konsantrasyon için, aynı koşullar altında ve üç farklı günde, analizler gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, yöntemin kesinliğini değerlendirmek amacıyla, her bir gün için altı tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler, yöntem tekrarlanabilirliği ve günler arası kesinlik değerlerini hesaplamak için uygun istatistiksel formüllerle analiz edilmiştir (ICH Q2, 2005).

4.2.5 Seçicilik

Seçicilik çalışmalarında etkin madde içermeyen jel formülasyonları ve *in vitro* salım ortamlarına karşı azelaik asit çözeltileri kullanılarak yöntemin azelaik asit için seçici olup olmadığı belirlenmeye çalışılmıştır (ICH Q2, 2005).

4.3 Yardımcı Maddelerin Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

4.3.1 Çözünürlük

Çalışmada jel formülasyonları Carbopol® 940, Pluronic® F127, Poloxamer® 407 olmak üzere üç farklı polimer kullanılarak hazırlanmıştır. Ön formülasyon çalışmalarında her bir polimerin çözünürlük özellikleri değerlendirilmiştir.

4.3.2 Optimum jelleşme konstrasyonlarının belirlenmesi

Formülasyonda kullanılacak jel konsantrasyonlarının belirlenmesi için sıcaklık değişimine bağlı olarak jelleşme gösteren Pluronik® F127 ve Poloxamer® 407 polimerlerinin vücut sıcaklığında jel oluşumu gösterecek derişimlerin belirlenmesi amacıyla farklı konsantrasyonlarda distile su ile hazırlanan çözeltilerin her birinin ayrı ayrı 25°C±1°C, 30°C±1°C, 32°C±1, 35°C±1°C sıcaklıklarda jelleşme davranışları gözlemlenmiştir.

Carpobol® 940'ın pH değişimine bağlı jel oluşturan bir polimer olmasına bağlı olarak 0.10%, 0.20%, 0.30%, 0.40%, 0.50% konsantrasyonlarında distile su ile hazırlanan çözeltilere pH değerini 5.5'a ayarlayacak miktarda trietanolamin (TEA) eklenerek jellerin oluşması sağlanmıştır. Elde edilen jellerin pH değerleri pH-metre (WTW Profi Lab pH 597, Weilheim, Almanya) cihazı kullanılarak ölçülerek jelleşme oluşumları gözlenmiştir.

5. FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI

5.1 Carbopol® 940 ile Yüz Maskesi Formülasyon Çalışmaları

Carbopol® 940'ın distile su ile %0.2, %0.3, %0.4, %0.5 konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmış ve hazırlanan bu çözeltilere TEA eklenerek pH 5.5 değerine ayarlanmıştır. Azelaik asidin sudaki düşük çözünürlüğüne bağlı olarak yardımcı çözücü olarak etkin maddenin çözünebildiği etanol, metanol, aseton ve 2-propanol, izopropil alkol, PEG® 400, vb çözücüler jele eklenerek jel yapısındaki değişimler gözlenmiştir.

Azelaik asidin melazma tedavisinde kullanılan mevcut farmasötik preparatlardaki konsantrasyonu dikkate alınarak formülasyonlara eklenecek azelaik asit miktarı belirlenmiş ve jel içinde daha homojen bir dağılım elde etmek üzere yüzey etkin madde olarak Tween® 80 (T80) ve sodyum lauril sülfat (SLS) farklı konsantrasyonlarda kullanılmıştır.

5.2 Poloxamer® 407 ile Yüz Maskesi Formülasyon Çalışmaları

Poloxamer® 407'nin distile su ile %5, %10, %15, %20, %25, %30 konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Formülasyon çalışmalarında hazırlanan bu konsantrasyonların, 25-35°C aralığında sıcaklığa bağlı jelleşme durumları kontrol edilmiştir. Azelaik asidin sudaki düşük çözünürlüğüne bağlı olarak yardımcı çözücü olarak etkin maddenin çözünebildiği etanol, metanol, aseton ve 2-propanol, izopropil alkol, PEG® 400, vb çözücüler 32°C±3'de

jele eklenerek jel yapısındaki değişimler gözlenmiştir. Azelaik asidin melazma tedavisinde kullanılan mevcut farmasötik preparatlardaki konsantrasyonu dikkate alınarak formülasyonlara eklenecek azelaik asit miktarı belirlenmiş ve jel içinde daha homojen bir dağılım elde etmek üzere yüzey etkin madde olarak T80 ve SLS farklı konsantrasyonlarda kullanılmıştır.

5.3 Pluronik® F127 ile Yüz Maskesi Formülasyon Çalışmaları

Pluronik® F127'nin distile su ile %5, %10, %15, %20, %25, %30 konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Formülasyon çalışmalarında hazırlanan bu konsantrasyonların, 25-35°C aralığında sıcaklığa bağlı jelleşme durumları kontrol edilerek optimum formülasyon belirlenmiştir. Azelaik asidin sudaki düşük çözünürlüğüne bağlı olarak yardımcı çözücü olarak etkin maddenin çözünebildiği etanol, metanol, aseton ve 2-propanol, izopropil alkol, PEG® 400, vb çözücüler 32°C±3'de jele eklenerek jel yapısındaki değişimler gözlenmiştir.

Azelaik asidin melazma tedavisinde kullanılan mevcut farmasötik preparatlardaki konsantrasyonu dikkate alınarak formülasyonlara eklenecek azelaik asit miktarı belirlenmiş ve jel içinde daha homojen bir dağılım elde etmek üzere yüzey etkin madde olarak T80 ve SLS farklı konsantrasyonlarda kullanılmıştır.

5.4 Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmaları

5.4.1 PH analizi

Oda sıcaklığında yapılan analizlerde etkin maddeli ve etkin maddesiz olarak hazırlanan formülasyonların pH ölçümleri, WTW Profi Lab pH 597 cihazı (Weilheim, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

5.4.2 Jelleşme sıcaklığı

Pluronik® F127 ve Poloxamer® 407 ile %5 - %30 konsantrasyon aralığında hazırlanan çözeltilerinin 25°C±1°C, 30°C±1°C, 32°C±1°C, 35°C±1°C sıcaklıklarda yapılan analizler sonucu jelleşme durumları incelenmiştir. Yapılan bu analizler sonucu azelaik asit içeren formülasyonların hazırlanmasında kullanılacak polimer oranı belirlenmiştir. Jelleşme sıcaklık analizi Su banyosu GFL(Almanya) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Jellerin sıcaklık ölçümünde Termometre Ebro (Almanya) cihazı kullanılmıştır.

5.4.3 Jelleşme kapasitesi

Etkin madde yüklü formülasyonların jelleşme kapasitelerini incelemek amacıyla hazırlanan formülasyonlar sıcak su banyosu GFL (Almanya) üzerindeki bir beher içindeki sıcak su ($32^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$) içine birkaç damla eklenerek jelleşme süreleri ve jellerin dağılma süreleri kronometre ile ölçülmüştür.

5.4.4 Reolojik analizler

Hazırlanan jellerin reolojik analizleri vücut sıcaklığı baz alınarak 32°C 'de Reometre (Brookfield, Almanya) cihazı kullanılarak analiz edilmiştir.

5.4.5 *İn vitro* permeasyon çalışmaları

Bu çalışmada geliştirilen jel taşıyıcı sistemin *in vitro* salım özelliklerini değerlendirmek amacıyla Hanson yarı otomatik Franz Difüzyon hücresi (2 Mag MIX Control 20, ABD) kullanılarak permeasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda, biyolojik membran yerine çalışmalarda yaygın olarak kullanılan sentetik selüloz asetat membran tercih edilmiştir. Çalışmada salım ortamı olarak fosfat tamponu (pH 5,5) kullanılmıştır. (Varga-Medveczky et al., 2021; EDQM, 2022).

Çalışmada kısaca selüloz asetat membran 24 saat pH 5,5 tamponunda bekletilerek ıslatılmış ve donör ve reseptör faz arasına hava kabarcığı kalmayacak şekilde yerleştirilmiştir. Donör kompartmana etkin maddeli jel formülasyonu, reseptör faza ise pH 5,5 tampon çözeltisi konularak Franz Difüzyon Hücreleri hazırlanmıştır. Salım ortam sıcaklığı $32\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ 'de tutulmuş ve 150 rpm'lik bir dönüş hızı altında önceden belirlenen zaman aralıklarında örnek (2mL) alınıp yerine taze tampon çözeltisi ilave edilerek sonsuz seyrelme ortamı sağlanmıştır. Örnekler 15, 30, 60, 120, 180, 240 dakikalar ve 24.saat sonrasında alınmış ve alınan örnekler gerekli seyreltmeler yapılarak UV spektrofotometre ile analiz edilerek membrandan geçen etkin madde miktarı belirlenmeye çalışılmıştır. Her formülasyon için salım testi üç kez tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiş ve formülasyonların salım profilleri belirlenmiştir.

6. BULGULAR VE TARTIŞMA

6.1 Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

Azelaik asit beyaz, kristalimsi toz görünümündedir.

6.1.1. Çözünürlük

Azelaik asit pKa değerleri 4,53 ve 5,33 olan diprotik bir asit olup, sudaki çözünürlüğü oldukça sınırlı olan bir maddedir (25 °C’de ~ 0,24 g/100 g su). Sudaki düşük çözünürlüğü biyoyararlanımını olumsuz etkileyerek farmakolojik etkisini kısıtlayan bir faktör olmaktadır (Tomić et al., 2019). Formülasyonların hazırlanması aşamalarında kullanılması planlanan çözücüler ile çözünürlük çalışmaları tekrarlanmış distile su ve asetonitrilde çözünmediği, etanol, metanol, aseton ve 2-propanol gibi organik çözücülerde ise rahatça çözüldüğü belirlenmiştir.

6.1.2. DSC Analizi

Ön formülasyon çalışmaları kapsamında gerçekleştirilen DSC analiz sonucu azelaik asidin erime derecesi 110 °C olarak belirlenmiştir. Elde edilen keskin pik maddenin kristal yapıda olduğunu göstermektedir. Azelaik aside ait termogram Şekil 6.1’de sunulmuştur.

6.1.3. Azelaik asidin miktar tayini için UV spektrofotometrik çalışmaları

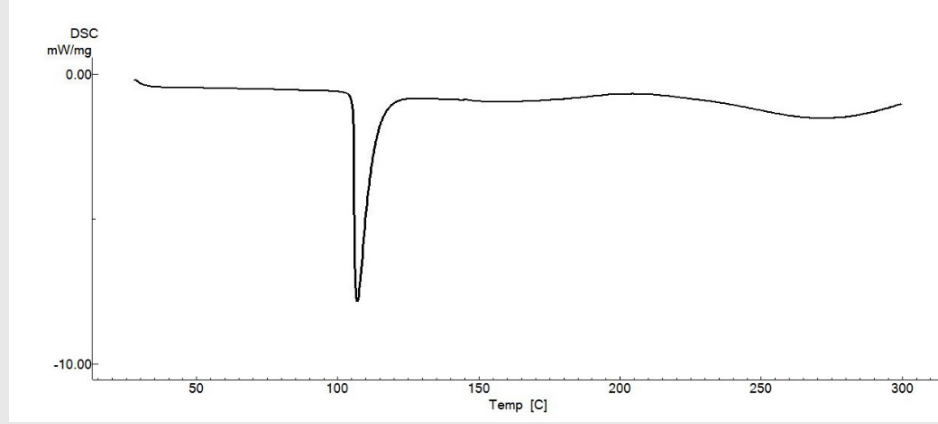
UV spektrofotometresinde yapılan analizler sonucu azelaik asidin %96 etanol içeren tampon ortamında maksimum absorbans gösterdiği dalga boyu 214nm olarak belirlenmiştir. Şekil 6.2’de maksimum dalga boyu 214nm olarak gösterilmiştir.

6.1.4. Etkin madde miktar tayini analitik yöntem validasyonu

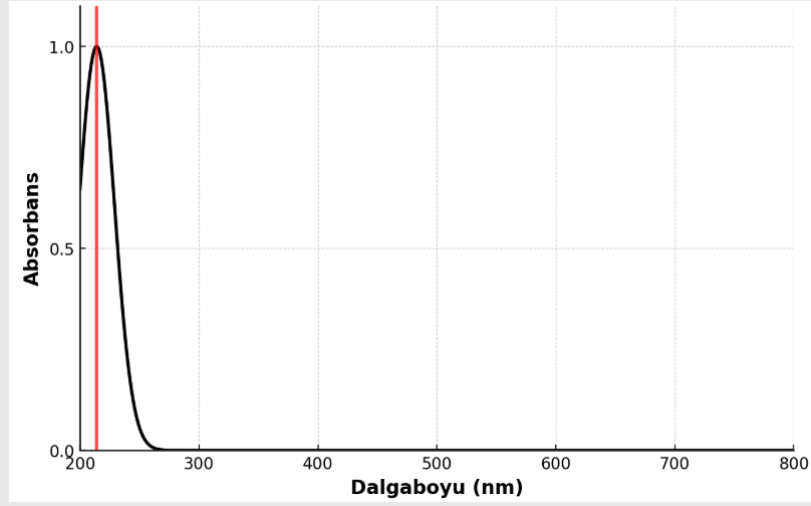
6.1.4.1. Doğrusallık

Azelaik asidin bölüm 4.2.2’de açıklandığı şekilde etanol içinde hazırlanan 6 mg/mL derişiminde stok çözeltisinden belirli oranlarda seyreltme işlemi uygulanarak 0,3-3 mg/ml arasında değişen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin 10 farklı azelaik asit çözeltilerinin absorbansları çözücünün maksimum dalga boyunda belirlenerek her konsantrasyon değeri için deney 6 kez tekrarlanarak ölçülmüştür. Azelaik asidin etanol ortamındaki standart eğrisi Şekil 6.3’te gösterilmiştir.

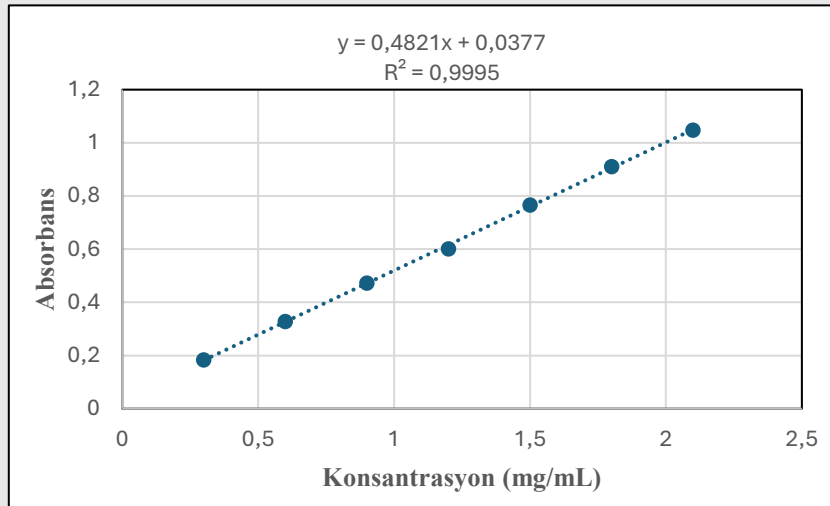
Şekil 6.1 Azelaik Aside Ait DSC Termogramı



Şekil 6.2 Azelaik Asidin Etanol Ortamındaki UV Spektrumu



Şekil 6.3 Azelaik Asidin Etanollü Ortamdaki Standart Eğrisi



6.1.4.2. Doğruluk

Azelaik asidin bölüm 4.2.3’de açıklandığı şekilde 0.6, 1.2, 1.8 mg/mL olmak üzere 3 ara konsantrasyonlarda numuneler alınıp 6 kez tekrarlanan UV spektrofotometrede ölçümler sonucu elde edilen absorbans değerleri doğrusallık deneyleri sonucu elde edilen doğru denklemine yazılarak elde edilen derişim konsantrasyonlarından doğruluğun sağlanması yapılarak bilinen derişim değerleriyle karşılaştırma yapılarak % geri kazanım olarak hesaplanmıştır. Doğruluk çalışmalarında sonuçların kabul edilebilirlik sınırı $\pm\%2$ aralığında olmalıdır (ICH Q2, 2005). Yapılan analiz sonucu geri kazanım sonuçları 0.6 $\mu\text{g/mL}$: 100.244, 1.2 $\mu\text{g/mL}$: 99.875, 1.8 $\mu\text{g/mL}$: 99.963 olarak bulunmuş ve verilerin %98-100 arasında olması ile yöntemin doğruluğu elde edilen sonuçlarla ispatlanmıştır.

6.1.4.3. Kesinlik

Azelaik asidin bölüm 4.2.4 de anlatıldığı şekilde, aynı stok çözeltisinden 0,6, 1,2 ve 1,8 mg/mL konsantrasyonlarında üç farklı standart çözelti hazırlanmıştır. Her bir konsantrasyon için, aynı koşullar altında ve üç farklı günde, üçer bağımsız ölçüm (n=3) gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, yöntemin doğruluğunu ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla, her bir gün sekiz kez tekrarlanmıştır. Yapılan analiz sonuçları doğrusallık denkleminde sağlanması yapılarak bilinen derişimlerle karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerde kesinliğin kabul edilebilir sınırı, varyasyon katsayısının %2’nin altında olmasıdır. Yapılan analizler sonucu varyasyon katsayısı %1,8 olarak bulunmuştur. Yöntemin kesinliği ispatlanmıştır.

6.1.4.4. Seçicilik

Etkin madde içermeyen formülasyonlar ile yapılan analizler sonucunda elde edilen veriler, yöntemin yalnızca azelaik asidi spesifik olarak saptayabildiğini ve formülasyonun diğer bileşenlerinin analiz sonuçlarını etkilemediğini ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, kullanılan analitik yöntemin azelaik asit için yeterli düzeyde seçiciliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

6.2.Yardımcı Maddeler İle Yapılan Çalışmalar

6.2.1.Çözünürlük

Ön formülasyon çalışmaları kapsamında yapılan analizlerde Carbopol® 940’ın çözünürlük özellikleri farklı çözücü sistemlerinde araştırılmış ve en iyi distile suda çözüldüğü

gözlemlenmiştir. Carbopol ile hazırlanan taşıyıcı sistemlerde genellikle su çözücü olarak kullanılmıştır. Su ile temasta Carbopol® 940'ın monomerik yapısını oluşturan akrilik asidin ayrışması polimer moleküllerinin şişmesine neden olmaktadır. Genellikle, bu süreçte asidik grupları nötralize etmek amacıyla trietanolamin, sodyumhidroksit gibi bir baz eklenmektedir. Eklenen bu baz bileşenleri karboksilat gruplarının iyonlaşmasını sağlamaktadır (Salim et al., 2002). Pluronik® F127 ve Poloxamer® 407 polimerleri ise distile su, etanol, metanol, asetonitril, asetonda belirli oranlarda kısmen de olsa çözüldüğü yalnızca 2-propanolde çözünmediği gözlenmiştir. Pluronics®, orta kısmında poli(propilen oksit) (PPO) ve bunun her iki yanında poli(etilen oksit) (PEO) zincirlerinden oluşan üç bloklu genel adı poloxamer olan amfifilik yapı gösteren maddelerdir. İyonik olmayan bir yüzey aktif madde özelliği gösteren Pluronic® F127'nin yüksek hidrofilik özelliği, yapısındaki %70 oranındaki PEO segmentleri nedeniyle oluşmaktadır (Juan Escobar-Chávez et al., 2006).

6.2.2. Optimum jelleşme konsantrasyonlarının belirlenmesi

Pluronik® F127 ile yapılan analizler sonucu 32°C, 35°C sıcaklıklarda jelleşme gösterdiği konsantrasyonlar %20, %25 ve %30 olarak belirlenmiştir (Tablo 6.1).

Pluronic® F127 32°C'lik bir sıcaklıkta %20'nin üzerindeki bir konsantrasyonda termo-reversible olarak bir jel oluşturduğu bilinmektedir. Polimer konsantrasyonu arttıkça, jelleşme sıcaklığı benzer oranda düşüklük göstermektedir (Slavkova et al., 2023).

Poloxamer® 407 ile yapılan analizler sonucu 32°C ve 35°C sıcaklıklarda jelleşme gösterdiği konsantrasyonlar %20 ve %25 olarak belirlenmiştir. Formülasyonda kullanılacak konsantrasyon Poloxamer® 407 için %20 olarak belirlenmiştir.

Shin ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda kokusuz beyaz, mumsu, serbest akışlı granüllerden oluşan Poloxamer® 407 'yi %20-30 arasında değişen bir konsantrasyonda kullanarak vücut sıcaklığında yumuşak bir biyoadhesif jel oluşturmuştur. Sıcaklığa bağlı meydana gelen bu jelleşme, uzun süreli farmakolojik etki sağlayarak cilt yüzeyindeki temas süresini uzatan bir rezervuar görevi görmektedir. Sıcaklığa duyarlı bu polimerlerin agregasyonları, miselleşmeleri ve jelleşmeleri sıcaklıktan çok fazla etkilenmektedir (Juan Escobar-Chávez et al., 2006).

Tablo 6.1 Pluronic® F127'nin 25°C- 35°C Sıcaklıklardaki Jelleşme Durumu

PLURONİK® F127 (%, a/a)	SICAKLIK (°C)	JEL OLUŞUMU
5%	25	-
	30	-
	32	-
	35	-
10%	25	-
	30	-
	32	-
	35	-
15%	25	-
	30	-
	32	-
	35	-
20%	25	-
	30	-
	32	+
	35	+
25%	25	-
	30	-
	32	+
	35	+
30%	25	-
	30	-
	32	+
	35	+

*(-: Jel oluşu gözlenmedi, + : Jel oluşumu gözlendi)

Poloxamer[®] 407 ile yapılan analizler sonucu 32°C ve 35°C sıcaklıklarda jelleşme gösterdiği konsantrasyonlar %20 ve %25 olarak belirlenmiştir. Formülasyonda kullanılacak konsantrasyon Poloxamer[®] 407 için %20 olarak belirlenmiştir.

Shin ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda kokusuz beyaz, mumsu, serbest akışlı granüllerden oluşan Poloxamer[®] 407 'yi %20-30 arasında değişen bir konsantrasyonda kullanarak vücut sıcaklığında yumuşak bir biyoadhesif jel oluşturmuştur. Sıcaklığa bağlı meydana gelen bu jelleşme, uzun süreli farmakolojik etki sağlayarak cilt yüzeyindeki temas süresini uzatan bir rezervuar görevi görmektedir. Sıcaklığa duyarlı bu polimerlerin agregasyonları, miselleşmeleri ve jelleşmeleri sıcaklıktan çok fazla etkilenmektedir (Juan Escobar-Chávez et al., 2006).

Karbomerler, alil sakaroz veya alil pentaeritritol kullanılarak çapraz bağlanmış, sentetik ve yüksek molekül ağırlıklı poliakrilik asit türevleridir. Anyonik karaktere sahip olan bu bileşikler, toplam ağırlıklarının %56 ila %68'ini karboksilik asit grupları oluşturacak şekilde formüle edilmiştir(Slavkova et al., 2023).Bazik bir ortamda jelleşme eğilimi gösteren Carbopol[®] 940 için distile su ile hazırlanan %0.1 derişimli çözeltilisine 100µl trietanolamin eklenmesi sonucu jelleşme gözlemlenmemiştir. %0.2, %0.3, %0.4, %0.5 derişimde hazırlanan Carbopol[®] 940 çözeltilerinin her birine 100µl trietanolamin eklenmesi sonucu jelleşme gözlemlenmiştir. Formülasyonda kullanılacak konsantrasyon Carbopol[®] 940 için %0.2 olarak belirlenmiştir. Carbopoller su içinde dağıtıldığında, düşük viskoziteli, bulanık ve asidik süspansiyonlar oluşturmaktadır.

Bulanıklığın giderilmesi, polimerin bozulmasını önlemek amacıyla, sodyum hidroksit gibi güçlü bazlar %10'luk çözeltiler şeklinde ilave edilmelidir. Ancak, trietanolamin gibi aminler ve amonyum hidroksit gibi zayıf inorganik bazlar doğrudan konsantre halde kullanıldığı takdirde hem vizkozitenin artışına sebep olurken oluşan jeli saydamlaştırmaktadır(Barry & Meyer, 1979). Bu maddeler, polimerin yapısındaki karboksilik asit gruplarını tuz formuna dönüştürerek iyonlaşmalarını sağlar. Polimer zincirindeki bu iyonlaşma sonucunda, negatif yüklü gruplar arasında elektrostatik itme meydana gelir ve bu etkileşim, polimerin genişleyerek suyu emmesine ve sonuç olarak jelin daha yüksek bir viskoziteye ulaşmasına katkıda bulunmaktadır (Zuhair et al., 2013). Poloxamer[®] 407'nin farklı sıcaklıklardaki jelleşme durumu Tablo 6.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2 Poloxamer® 407'nin F127'nin 25°C- 35°C Sıcaklıklardaki Jelleşme Durumu

POLOXAMER® 407 (%, a/a)	SICAKLIK (°C)	JEL OLUŞUMU
5%	25	-
	30	-
	32	-
	35	-
10%	25	-
	30	-
	32	-
	35	-
15%	25	-
	30	-
	32	-
	35	-
20%	25	-
	30	-
	32	+
	35	+
25%	25	-
	30	-
	32	+
	35	+
30%	25	-
	30	-
	32	+
	35	+

*(-: Jel oluşu gözlenmedi, + : Jel oluşumu gözlendi)

Tablo 6.3 'de Carbopol® 940'ın %0.1-%0.5 konsantrasyonlarında 100µl TEA eklenmesi sonucu jelleşme durumu gösterilmiştir.

Tablo 6.3 Carbopol® 940'ın %0.1-%0.5 Konsantrasyonlarında Jelleşme Durumu

CARBOPOL® 940 (%, a/a)	TEA (µl)	pH	Jel Oluşumu
0,10%	100	8,50	-
0,20%	100	8,40	+
0,30%	100	8,10	+
0,40%	100	7,11	+
0,50%	100	6,45	+

*(TEA: trietanolamin; -: Jel oluşu gözlenmedi, + : Jel oluşumu gözlendi)

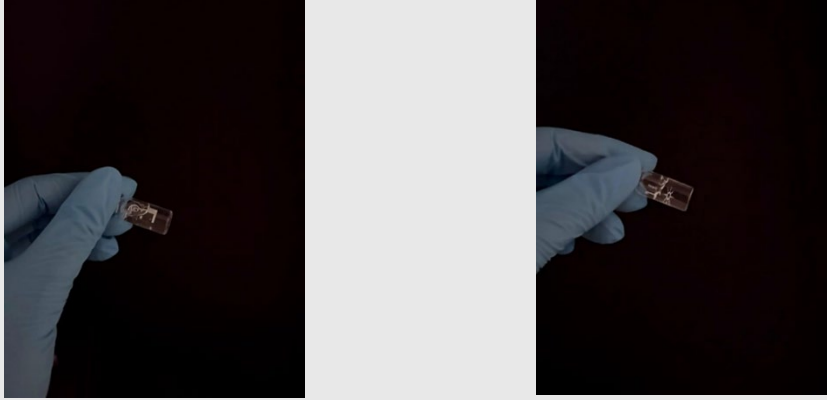
Alkalize edici ajan eklenmemiş Carbopol® 940 dispersiyonlarının pH'ı kullanılan Carbopol® 940 konsantrasyonuna bağlı olarak 2,5-3,5 arasında değişmektedir. Nötralize edici ajan eklenmesine bağlı olarak ortam pH değeri 5-9 arasında değişecek şekilde artmaktadır. Bu pH değeri Carbopol® 940 konsantrasyonu ve eklenen nötralize edici ajanın miktarı ve türü etkilemektedir (Lubrizol Advanced Materials, 2009).

6.2.3 Jelleşme kapasitesi

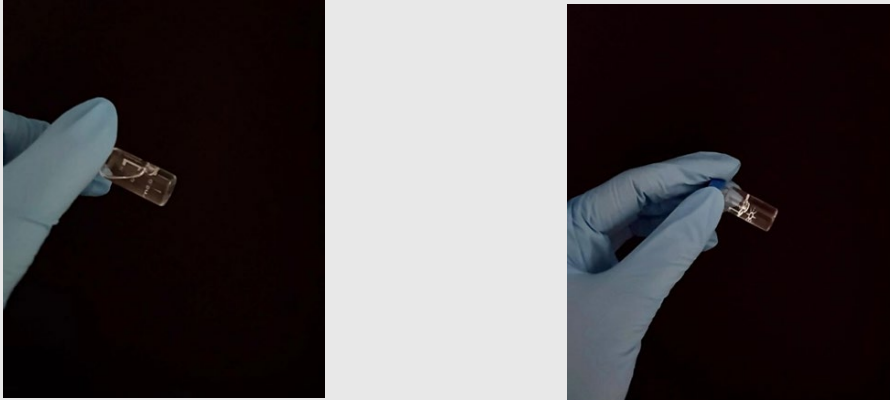
Bölüm 5.4.3'te anlatıldığı şekilde yapılan çalışmalar sonucu etkin madde yüklü %20'lik Pluronic® F127 jeli $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de yaklaşık 2 dakika sürede jelleştiği gözlenmiştir. Etkin madde içeren Pluronic® F127 jel oluşmadan önceki ve sonraki hali Şekil- 6.4'de gösterilmiştir.

Etkin madde yüklü %20'lik Poloxamer® 407 ile yapılan ölçümlerde yaklaşık $32-33^\circ\text{C}$ 'de 57. saniyede jelleşme meydana gelmiştir. Jel sıcaklığı $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de görünümü stabil kalmıştır. Etkin madde içeren Poloxamer® 407 için jel oluşmadan önceki ve sonraki hali Şekil- 6.5'de gösterilmiştir.

Görsel 6.1 Pluronic® F127 Çözeltisinin (%20, a/a) Jel Oluşmadan Önceki (sol) ve Sonraki Hali (sağ)



Görsel 6.2 Poloxamer® 407 Çözeltisinin (%20, a/a) Jel Oluşmadan Önceki (sol) ve Sonraki Hali (sağ)



6.3. Formülasyon Çalışmaları

6.3.1. Carbopol® 940 ile yüz maskesi formülasyon çalışmaları

Ghasemi ve arkadaşları akne ve melazma tedavisinde kullanılmak üzere azelaik asit içeren bir formülasyon geliştirmek üzere yaptıkları çalışmada öncelikle daha düşük konsantrasyonlarda bile etkili ve cilt yüzeyinden emilimi bakımından avantaj sağlaması nedeniyle Carbopol® 940 ile jel formülasyonu hazırlamışlar ve nötralizasyon ajanı olarak sodyum hidroksit kullanılmıştır. Formülasyon geliştirme aşamasında metanol, %96'lık etanol, aseton, propilen alkol, gibi çeşitli organik çözücüler kullanarak azelaik asidin çözünürlüğüne bakılmıştır. Azelaik asidin propilen alkolde çözünmediğini; etanol, metanol ve asetonda çözündüğünü gözlemlemişlerdir. Etanol ve metanol ile yapılan deneylerde jelde bozulma meydana geldiğini belirtmişlerdir (Ghasemi et al., 2024).

Tez çalışmaları kapsamında etkin maddenin hazırlanan jel formülasyonları içinde homojen olarak dağıtılabilmesi amacıyla etkin maddenin çözünebildiği farklı çözücüler (etanol, aseton) ve jeller ile farklı konsantrasyonlarda karışımlar hazırlanmış ve elde edilen jel formülasyonların özelliklerindeki değişimler değerlendirilmiştir.

Sloan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada topikal ilaç uygulamalarında karşılaşılan en büyük zorluk olan stratum korneumun geçirgenliğini artırmak amacıyla için çeşitli yaklaşımlar denemişlerdir. Bu yaklaşımlardan en yaygın olanı stratum korneumdan geçişini kolaylaştıran maddeler olan penetrasyon artırıcıların kullanımudur. Madde geçişini hızlandırıcılar veya absorpsiyon destekleyicileri olarak da adlandırılan bu bileşikler, cildin bariyer işlevini geçici olarak zayıflatarak ilacın geçişini artıran kimyasal bileşenlerdir. Penetrasyon artırıcılar; kimyasal, fiziksel veya formülasyon bazlı olabilmektedir. Günümüzde kullanılan en yaygın yöntem, kimyasal penetrasyon artırıcıların kullanımudur. Bu bileşikler, stratum korneumdaki düzenli lipid yapısını değiştirerek etki göstermektedir. SLS gibi anyonik yüzey etkin madde olan kimyasal penetrasyon artırıcılar, stratum korneumdaki lipid tabakasını belirli bir oranda bozarak ve hücreler arası lipid-protein dengesini değiştirerek cilt geçirgenliğini artırmaktadır. Jel formülasyonlarında kullanım amacına bağlı olarak % 0.1-2 oranında kullanılmaktadır (Ubaid et al., 2016). Bu maddeler arasında non-iyonik yüzey etkin madde olan T80 (polisorbat 80, polioksietilen 20 sorbitan monooleat) oleik asidin, polietoksillenmiş sorbitan ile oluşturduğu bir ester olup, stabilitesi ve toksik olmaması nedeniyle ilaç ve gıda sektörlerinde geniş kullanım alanına sahip bir madde olarak araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Noniyonik yüzey aktif maddelerin anyonik ve katyonik yüzey aktif maddelere göre daha az cilt tahrişine yol açtığı bilinmektedir (Bergh, 1997).

Hazırlanan formülasyonların etkinliklerinin arttırılabilmesi amacıyla formülasyonlara penetrasyon arttırıcı olarak farklı konsantrasyonlarda SLS ve T80 formülasyonlara ilave edilerek sonuç formülasyonlara karar verilmeye çalışılmıştır. Carbopol® 940 ile hazırlanan formülasyonlar Tablo 6.4 ve Tablo 6.5'te sunulmuştur.

Tablo 6.4 Carbopol® 940 ve Tween® 80 ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri

	CP-1	CP-2	CP-3	CP-4	CP-5	CP-6	CP-7	CP-8	CP-9
Carbopol® 940 %0.2 [a/a] (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TEA (µl)	500	500	500	500	500	500	500	500	500
Azelaik Asit (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	150
%90 Etanol [h/h] (ml)	1	1							
%70 Etanol [h/h] (ml)			1	1					
Metanol (ml)					1				
İzopropil Alkol (ml)							1		
PEG400 (ml)									1
Aseton (ml)						1	1		
%2 Tween® 80 [a/a] (µl)	200		200		200	200		200	200
%3 Tween® 80 [a/a] (µl)		200		200			200		
Jel Oluşumu	-	-	-	Jel stabil kaldı	-	Jel stabil kaldı	+	-	-

Tablo 6.5 Carbopol® 940 ve SLS ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri

	CP-1'	CP-2'	CP-3'	CP-4'	CP-5'	CP-6'	CP-7'	CP-8'	CP-9'
Carbopol®940 %0.2 [a/a] (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TEA (µl)	500	500	500	500	500	500	500	500	500
Azelaik Asit (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	150
%90 Etanol [h/h] (ml)	1	1							
%70 Etanol [h/h] (ml)			1	1					
Metanol (ml)					1				
İzopropil Alkol (ml)								1	
PEG400 (ml)									1
Aseton (ml)						1	1		
%0.3 SLS [a/h] (µl)	200		200		200	200		200	200
%0.5 SLS [a/h] (µl)		200		200			200		
Jel Oluşumu	-	-	Jel stabil kalmadı	+	-	Jel stabil kalmadı	+	-	-

Carbopol® 940'ın polimer olarak seçilmesindeki başlıca sebepleri arasında, düşük konsantrasyonlarda bile mükemmel akış özellikleri göstermesi, ucuz olmaları, hazırlanmalarının kolay olması, pek çok aktif bileşenle uyum içinde çalışabilmesi, düşük toksisite seviyesine sahip olması ve genellikle iyi bir biyoyoumluluk sergilemesi yer

almaktadır. Ayrıca, uygulandığı bölgede uzun süre kalabilmesi ve fizyolojik hareketlere karşı dayanıklılık göstermesi, onu avantajlı hale getiren faktörlerdendir. Yüksek molekül ağırlığı sayesinde cilt tarafından emilmemesine bağlı olarak çalışmamızda Carbopol® 940 kullanılmıştır (Milanović et al., 2015).

6.3.2. Poloxamer® 407 ile yüz maskesi formülasyon çalışmaları

Poloxamer® 407, sulu çözeltilerde sıcaklığa bağlı olarak geri dönüşümlü jelleşme özelliği sergileyen bir polimerdir. Poloxamer® 407, PEO) ve hidrofobik PPO)bloklarını içeren üç bloklu bir yapıya sahip olup, PEO–PPO–PEO sıralamasında düzenlenmiştir. Jelleşme süreci, hem sıcaklık hem de polimer konsantrasyonunun etkisiyle meydana gelir ve genellikle iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada, sıcaklık kritik misel sıcaklığına (CMT) ulaştığında, PX kopolimerleri birleşerek küresel miseller oluşturur. Bu misellerin iç çekirdeği susuz PPO bloklarından, dış yüzeyi ise su tutma kapasitesine sahip genişlemiş PEO zincirlerinden oluşur. Sıcaklık arttıkça, miseller düzenli bir şekilde dizilerek jelleşme sürecinin ikinci aşamasına geçilir ve jel ağı meydana gelmektedir (Klouda & Mikos, 2008). Ayrıca, Poloxamer® 407'nin jelleşme mekanizması çözeltideki konsantrasyonuyla doğrudan ilişkilidir. Çok düşük konsantrasyon seviyelerinde, Poloxamer® 407 molekülleri çözeltide monomer formunda bulunur. Konsantrasyonun 10^{-4} ila 10^{-5} (ağırlık/ağırlık) seviyesine ulaşmasıyla birlikte, küresel misel oluşumunu başlatan kritik misel konsantrasyonu (CMC) ortaya çıkar. Poloxamer® 407'nin konsantrasyonunun daha da artması, yoğun şekilde paketlenmiş bir jel yapısının oluşumuna neden olur. Düşük sıcaklıklarda (4-5°C) buzdolabında saklanan, %20-30 (ağırlık/hacim) Poloxamer® 407'nin sulu çözeltisi berrak bir sıvı görünümündedir. Ancak sıcaklık vücut sıcaklığına (35.5-36°C) ulaştığında, bu çözelti jelleşerek yapısını değiştirir (Parhi, 2017). Poloxamer® 407 ile hazırlanan formülasyonlar Tablo 6.6 ve Tablo 6.7'de sunulmuştur.

Gugleva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda suda çözünürlüğü orta düzeyde olan gentamisin sülfat etkin maddesini kullanarak Poloxamer® 407 ile hazırladıkları jellerde HLB değeri 15 ve non-iyonik yüzey etkin madde olan T80 çözeltisini %3 oranında kullanarak etkin maddenin jel içinde homojen şekilde dağılmasını ve formülasyon sisteminde jelin stabil kalmasını hedeflemişlerdir (Gugleva & Michailova, 2022).

Tablo 6.6 Poloxamer[®] 407 ve Tween[®] 80 ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri

	PX-1	PX-2	PX-3	PX-4	PX-5	PX-6	PX-7	PX-8	PX-9
Poloxamer[®]407 %20 [a/a] (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AzelaikAsit (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	150
%90 Etanol [h/h] (ml)	1	1							
%70 Etanol [h/h] (ml)			1	1					
Metanol (ml)					1				
İzopropil Alkol (ml)								1	
PEG400 (ml)									1
Aseton (ml)						1	1		
%2 Tween[®] 80 [a/a] (µl)	200		200		200	200		200	200
%3 Tween[®] 80 [a/a] (µl)		200		200			200		
Jel Oluşumu	-	-	-	-	-	Jel stabil kalmadı	+	-	-

Tablo 6.7 Poloxamer® 407 ve SLS ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri

	PX-1'	PX-2'	PX-3'	PX-4'	PX-5'	PX-6'	PX-7'	PX-8'	PX-9'
Poloxamer®407 %20 [a/a] (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AzelaikAsit (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	150
%90 Etanol [h/h] (ml)	1	1							
%70 Etanol [h/h] (ml)			1	1					
Metanol (ml)					1				
İzopropil Alkol (ml)								1	
PEG400 (ml)									1
Aseton (ml)						1	1		
%0.3 SLS [a/h] (µl)	200		200		200	200		200	200
%0.5 SLS [a/h] (µl)		200		200			200		
Jel Oluşumu	-	-	Jel stabil kalmadı	+	-	Jel stabil kalmadı	+	-	-

Jin ve arkadaşları suda çözünürlüğü sınırlı olan silastazolü Poloxamer® 407 bazlı jellere SLS kullanarak polimerin hidrofobik bölgeleriyle kovalent olmayan bir bağ oluşturarak hem ilacın jel içerisinde çözünürlüğünü arttırdığını hem de oluşan jelin stabil kalmasını sağlamışlardır (Jin et al., 2021).

6.3.3. Pluronik® F127 ile yüz maskesi formülasyon çalışmaları

Pluronik® F127 amfifilik yapısı, düşük sıcaklıklarda misel oluşumunu teşvik ederken, fizyolojik sıcaklıklarda sol-jel dönüşümünü gerçekleştirmesine olanak tanımaktadır. Bu geçiş özelliği, oda sıcaklığında uygun jelleşme sağlayarak kullanım kolaylığı sunar ve bu nedenle ilaç taşıma sistemlerinde geniş bir uygulama alanı bulunmaktadır. Pluronik® F127'nin sıcaklığa duyarlılığı, biyoyumluluğu ve sol-jel geçiş kapasitesi, birçok ilacın kontrollü ve sürekli salımı için sık tercih edilen bir taşıyıcı yapmaktadır (Sharun et al., 2023). Pluronik® F127'nin misel oluşumunda yapısındaki PPO'nun sıcaklıkla dehidratasyonundan kaynaklandığı bilinmektedir. Bu misel yapısı merkezinde dehidrate PPO çekirdeği bulunan ve bu yapıya hidratla şişmiş PEO zincirleriyle bağlı küresel yapıdır. Pluronik® F127'nin konsantrasyonu arttıkça CMT azalmaktadır. Jeller, dış fazı sulu olan misel yapılar oluşturdukları için hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçları içerebilecek sistemlerdir. Hidrofilik bileşenlerin su fazında çözünmesi beklenirken, hidrofobik ilaçların misel çekirdeklerinde yer alarak dağıldığı öngörülmektedir (Moore et al., 2000).

Pluronik® F127 ile hazırlanan formülasyonlar Tablo 6.8 ve Tablo 6.9'da sunulmuştur.

Kumari ve arkadaşları kına bitkisinden elde ettikleri lawsone (2-hidroksi-1,4-naftokinon) içeren Pluronik® F127 bazlı nanopartikül içeren jeller oluşturmuştur. Formülasyonda pluronik f127 konsantrasyonu %20 olarak belirlenmiştir. Pluronik çözeltisinin 4°C sıcaklıkta sıvı olduğunu sıcaklığın 36°C deri yüzeyinde jelleştiği gözlemlenmiştir. Suda çözünürlüğü düşük olan lawsone maddesini çözümede aseton kullanılmıştır (Kumari et al., 2024). Termouyarıcı jel grubuna dahil olan Poloxamer® 407 ve Pluronik® F127 polimerleri uygulama kolaylığı ve düşük toksisiteleri sayesinde kozmetik ve ilaç formülasyonlarında sıklıkla tercih edilmektedir. Belirli bir polimer konsantrasyonunda, bu sistemler ortamın mevcut sıcaklığında sıvı olarak bulunmaktadır. Ancak bu polimerler uygulama sırasında sıcaklıkta meydana gelen değişimle hızla jelleşmektedir. Bu sol-jel geçiş eşiği, alt kritik çözelti sıcaklığı olarak adlandırılmaktadır. Alt kritik çözelti sıcaklığı kozmetik ve etkin ilaç salım sistemlerinde ideal olarak 25 °C ile 37 °C arasında olması istenmektedir (Tomić et al., 2019).

Tablo 6.8 Pluronik® F127 ve Tween® 80 ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri

	PR-1	PR-2	PR-3	PR-4	PR-5	PR-6	PR-7	PR-8	PR-9
Pluronik® F127 %20 [a/a] (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AzelaikAsit (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	150
%90 Etanol [h/h] (ml)	1	1							
%70 Etanol [h/h] (ml)			1	1					
Metanol (ml)					1				
İzopropil Alkol (ml)								1	
PEG400 (ml)									1
Aseton [ml]						1	1		
%2 (a/a) Tween® 80 [a/a] (µl)	200		200		200	200		200	200
%3 Tween® 80 [a/a] (µl)		200		200			200		
Jel Oluşumu	-	-	Jel stabil kalmadı	Jel stabil kalmadı	-	Jel stabil kalmadı	+	Jel stabil kalmadı. Bozundu	-

Tablo 6.9 Pluronic® F127 ve SLS ile Hazırlanan Formülasyonların İçerikleri

	PR-1'	PR-2'	PR-3'	PR-4'	PR-5'	PR-6'	PR-7'	PR-8'	PR-9'
Pluronic® F127 %20 [a/a] (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AzelaikAsit (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	150
%90 Etanol [h/h](ml)	1	1							
%70 Etanol [h/h](ml)			1	1					
Metanol (ml)					1				
İzopropil Alkol (ml)								1	
PEG400 (ml)									1
Aseton (ml)						1	1		
%0.3 SLS [a/h] (µl)	200		200		200	200		200	200
%0.5 SLS [a/h] (µl)		200		200			200		
Jel Oluşumu	-	-	Jel stabil kalmadı	+	-	Jel stabil kalmadı	+	Jel stabil kalmadı Bozundu	-

Horiton ve arkadaşları 2013 yılında Avrupa Birliği'nde hayvan deneylerinin yasaklanması sonucu kozmetik formülasyon geliştirilmesinde sıklıkla kullanılan bir yüzey etkin madde olan SLS'lerin cilt üzerinde tahriş etkilerini araştırmak üzere çeşitli yama testi yapmışlardır. SLS krem, jel formülasyonlarında etanol ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. 2-24 saat aralığında süren yama deneyleri sonucunda %2'lik SLS çözeltisinin cilt kuruluğu ve kızarıklık oluşturduğu gözlemlenmiştir (Horita et al., 2017). Bu nedenle 3 ayı jel için SLS ile hazırlanan formülasyonlar yerine T80 kullanılarak hazırlanan formülasyonlarda analize devam edilmiştir.

6.4. Formülasyonların Karakterizasyon Çalışmaları

6.4.1. PH analizi

Cilt yüzeyinde *Propionibacterium acnes* ve *Staphylococcus* bakterilerinin neden olduğu aknenin tedavisinde ve hiperpigmentasyonun giderilmesinde önemli bir rol üstlenen azelaik asidin etki mekanizması konsantrasyona ve ortamın pH'ına bağlıdır. Azelaik asidin düşük ortam pH'sında etkisi artmaktadır (Holland & Ra Bojar, 1993). Formülasyonların pH ölçümleri, WTW Profi Lab pH 597 cihazı (Weilheim, Almanya) kullanılarak analiz edilmiştir. Ölçümler üç tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçları, azelaik asidin formülasyonlardaki pH değerini belirgin bir şekilde düşürdüğünü göstermektedir. Ayrıca farklı jel bazlarının pH değerlerine etkisi de net bir şekilde gözlemlenmiştir. Etkin maddeli ve Etkin maddesiz olarak jellerin pH değerleri Tablo 6.10'da gösterilmiştir.

Tablo 6.10 Seçilen formülasyonlara Ait pH Analiz Sonuçları (n=3, Ort ± SH)

	CP-PL	CP-7	PX-PL	PX-7	PR-PL	PL-7
pH	8,40±0,00	6,50±0,00	7,20±0,00	4,73±0,00	6,90±0,00	4,32±0,00

6.4.2. Jelleşme sıcaklığı

Sıcaklığa bağlı olarak jelleşme gösteren Pluronik® F127 ve Poloxamer® 407 polimerlerinin 25°C-35°C aralığındaki jelleşme davranışları sırasıyla Tablo 6.1 ve Tablo 6.2'de gösterilmiştir.

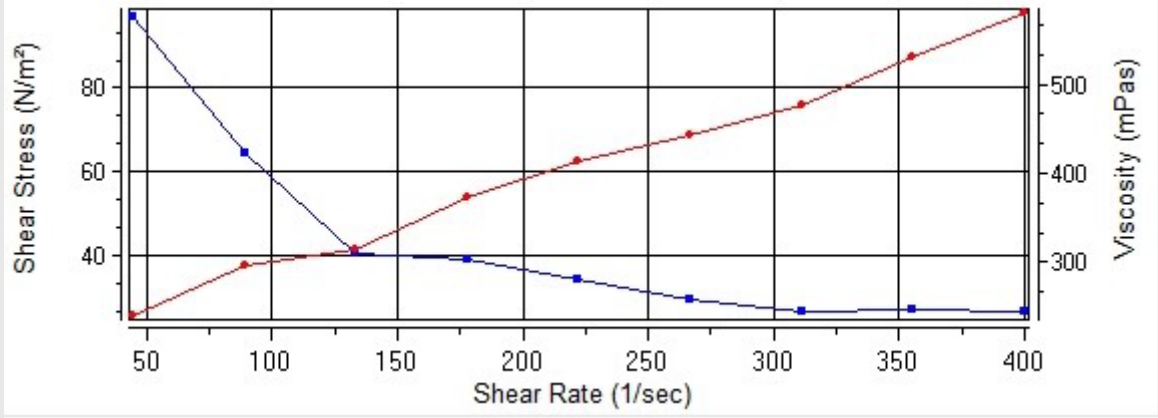
6.4.3.Reolojik analizler

Reoloji, maddelerin dış kuvvetlerin etkisiyle nasıl deformasyona uğradığını ve akış özelliği sergilediğini inceleyen bir bilim dalıdır. Yunanca "akış" anlamına gelen *rheo* sözcüğünden türetilen bu kavram, bu alanın öncülerinden M. Reiner ve E. C. Bingham tarafından bilim literatürüne kazandırılmıştır. Kozmetik formülasyonlarının geliştirilmesinde en önemli basamaktır. Kozmetik ürünlerin üretilmesi, ambalajlanması, saklama koşulları ve tüketici kullanımı sırasındaki parametrelerinin belirlenmesinde önemli bir yol göstericidir (Nae, 1993). Topikal formülasyonlarda reolojinin incelenmesi büyük bir öneme sahiptir. İlaç dağılımını ve formülasyondaki bileşenlerle etkileşimini şekillendiren mikroyapısal hareketlilik, bu ölçümler sayesinde dolaylı olarak değerlendirilmektedir. Gerekli cihaz ve tekniklerle yapılan kapsamlı bir analiz, dermatolojik ürünlerde topikal ilaç salımını iyileştirmek amacıyla reolojik parametrelerin ve modelleme tekniklerinin nasıl kullanılabileceğine dair yeni perspektifler ortaya koymaktadır (Islam et al., 2004). Analizler Bölüm 5.5.4. anlatıldığı şekilde $32 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 'de gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Şekil-6.6 - Şekil-6.8' de sunulmuştur.

Mohammad ve arkadaşlarının yaptığı reolojik analizler sonucu tüm Carbopol jel örnekleri, uzun gevşeme süreleri ve 345–435 Pa aralığında değişen belirgin plato modülleri ile viskoelastik özellikler sergilemektedir. Genel olarak topikal jeller, pH seviyesindeki artış viskoelastisiteyi yükseltse de bu değişim büyük ölçüde fark etmediği, sıcaklık karşısında ise kayda değer bir stabiliteye sahip olduğunu göstermektedir. Farklı sıcaklıklarda elde edilen akış eğrileri, Carbopol mikrojellerinin belirgin psödoplastik davranış sergilediğini ortaya koymaktadır (Islam et al., 2004) Carbopol® 940 jelinin reogram sonucu Şekil 6.6'da gösterilmiştir.

Poloksamer® 407 jelleri, hem katı hem de sıvı özellikler gösteren viskoelastik yapıya sahiptir. Katı maddeler gibi mekanik gerilmeye karşı direnç gösterebilirken, sıvılar gibi akışkanlık da sergilemektedirler. Bu özellikleri, elastik ve viskoz modüllerinin birleşiminden kaynaklanmaktadır.

Şekil 6.6 Carbopol® 940 Jel Reogramı

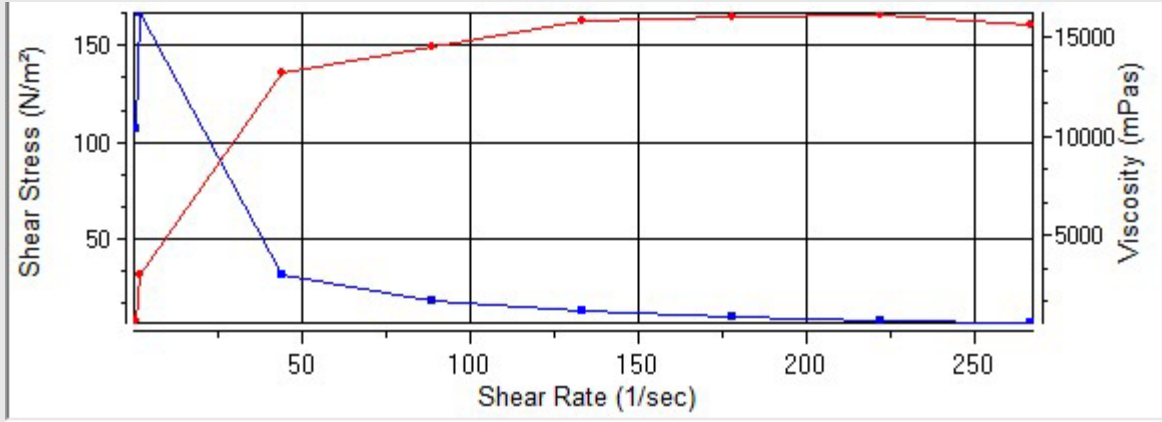


Bu tür jeller, uygulanan kesme kuvveti arttıkça akışkanlıkları artarak daha kolay yayılabilen akışkan yapıya dönüşmektedir. Polimer konsantrasyonu yükseldikçe jelin viskozitesi artmaktadır. Ricci ve arkadaşları Poloxamer® 407 polimerini kullanarak lidokain içeren bir formülasyon yapmışlardır. Oluşturdukları bu formülasyonun reolojik özelliklerini incelediklerinde jel yüzeyinde uygulanan kuvvet arttıkça vizkozitenin azaldığını gözlemlemişlerdir (Ricci et al., 2002).

Francisko ve arkadaşlarının cilt yanığı tedavisinde kullanılması amacıyla Pluronik® F127 jelinin içine koydukları gümüş nanopartikülleriyle yapılan reolojik çalışmalarda 4°C'de $75,7 \pm 0,5$ mPas'lık bir viskozite ve 37 °C'de ise $7333,3 \pm 23,1$ mPas'lık vizkozite gösterdiğini belirlemişlerdir. Düşük sıcaklıklarda vizkozitenin azaldığını vücut sıcaklığında ise jelleşme meydana gelmesiyle vizkozitenin arttığı sonucunu bulmuşlardır. Jelin yüzeyinde kayma hızının artmasıyla sıvılaşmanın meydana gelmesiyle vizkozitenin azaldığını gözlemlemişlerdir (Francisco et al., 2023). Tomić ve arkadaşlarının Pluronik® F127 kullanarak yaptıkları azelaik asit içerikli nanokristal jelde yapılan reolojik çalışmalarda viskozitenin, uygulanan kayma hızının artışıyla azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, jellerin tipik olarak kayma inceltme özelliği sergilediğini ve psödoplastik akışkanlar kategorisine dahil olduğunu göstermektedir (Tomić et al., 2019).

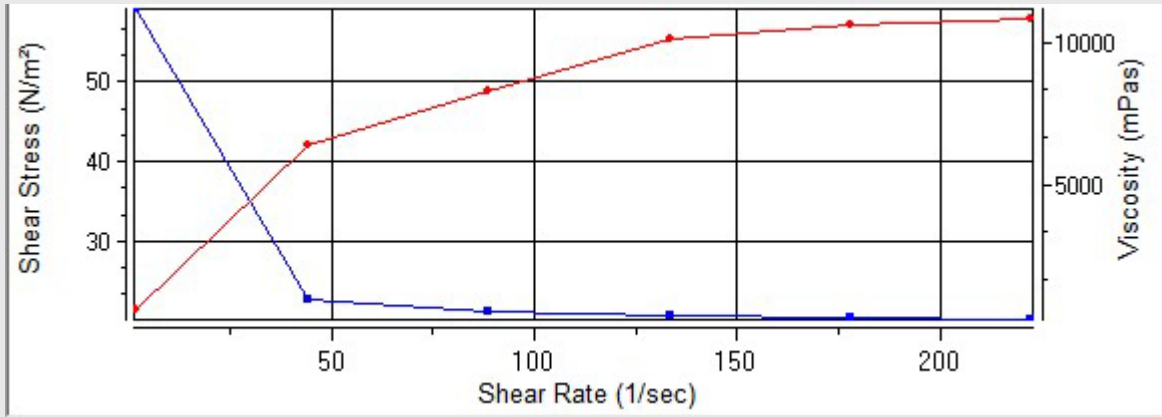
Gerçekleştirilen analizlerde Pluronik® F127 ve Poloxamer® 407 jelinin üzerine uygulanan basınç arttıkça vizkozitesinin azaldığı gözlemlenmiştir. Pluronik® F127 jelinin reogram sonucu Şekil 6.7'da gösterilmiştir

Şekil 6.7 Pluronik® F127 Jel Reogramı



Poloxamer® 407 jelinin reogram sonucu Şekil 6.8’de gösterilmiştir.

Şekil 6.8 Poloxamer® 407 Jel Reogramı

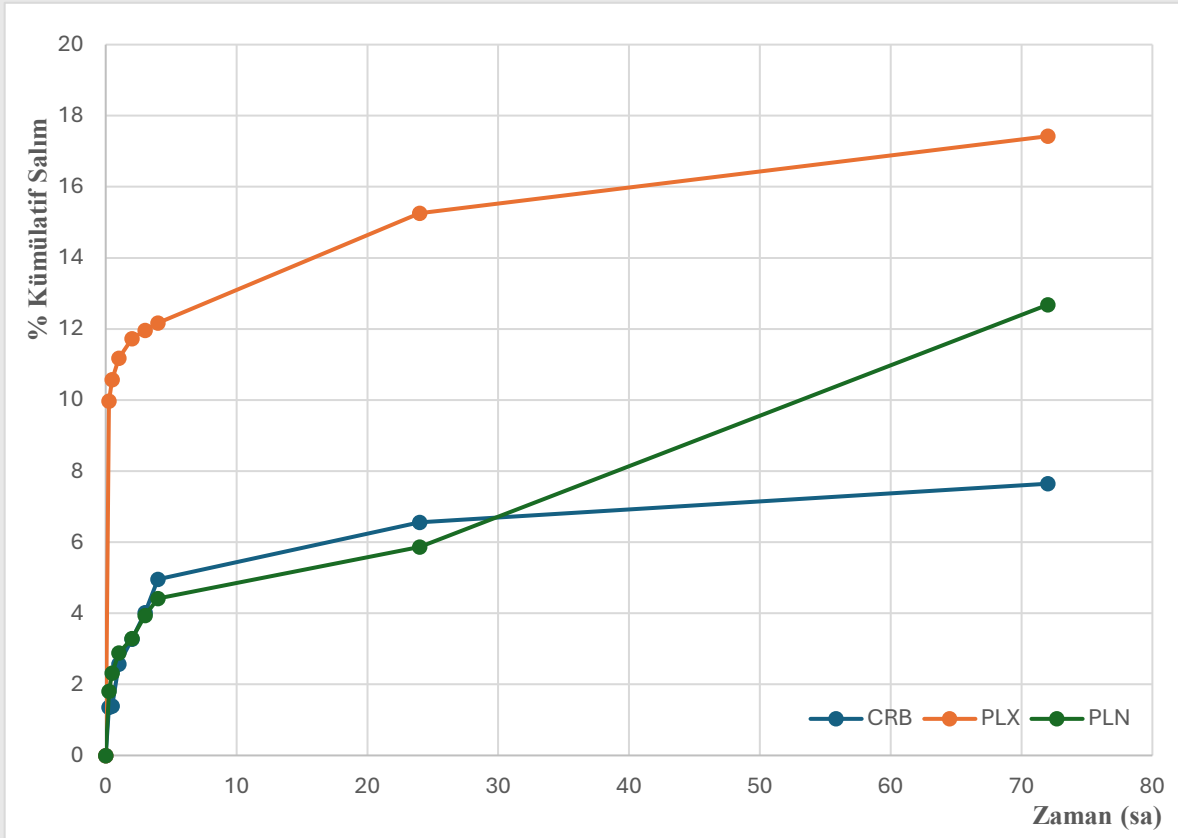


6.4.4 *In vitro* permeasyon çalışmaları

Hanson yarı otomatik Franz Difüzyon Cihazı ile sentetik membran üzerinde pH 5,5 fosfat tamponu ortamında yapılan *in vitro* permeasyon çalışmaları Carbopol® 940, Pluronik® F127 ve Poloxamer® 407 jellerinin her biri için ayrı ayrı incelenmiştir.

Elde edilen permeasyon verileri incelendiğinde (Şekil 6.9), her üç formülasyonun da zamana bağlı etkin madde geçiş profilleri sergilediği, ancak salım hızlarının ve davranışlarının farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir. Yapılan analiz sonucu Şekil-6.9’ da gösterilmiştir.

Şekil 6.9 Formülasyonlara Ait Salım Profilleri (n=3, Ort±SH)



Poloxamer[®] 407 içeren formülasyon, ilk saatlerde hızlı bir etkin madde salımı göstererek, ardından daha kontrollü bir salım sürecine geçmiştir. Bu durum, poloxamerin sıcaklık değişimlerine duyarlı jelleşme özelliği ve viskozitenin sıcaklıkla arttığı özellikleriyle ilişkilendirilmektedir. Pluronic[®] F127 içeren formülasyon ise, başlangıçta düşük viskoziteye sahip olduğundan etkin madde membran üzerinden daha hızlı geçiş yapabilmiş, bu da ilk aşamalarda yüksek bir salım oranına yol açmıştır. Buna karşın, Carbopol[®] 940 içeren sistemler, yüksek viskoziteye sahip oldukları için etkin maddenin membran geçişini sınırlamış ve daha uzun süreli, dengeli bir salım profili ortaya koymuştur.

6.4.4.1 Salım kinetiği modellerinin analizi

Formülasyonlardan elde edilen *in vitro* salım sonuçları, çeşitli kinetik modeller DD Solver Programı kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 6.11) (Zhang et al., 2010). Polimer bazlı taşıyıcı sistemlerde ilaç salımı çoğunlukla Korsmeyer-Peppas modeliyle uyumlu bir profil sergilemektedir (Harland et al., 1988). "n" değerinin 0,45'ten küçük olması, sistemde etkin

maddenin Fick yasasına uygun şekilde yalnızca difüzyonla salındığını gösterir. Eğer "n" değeri 0,45 ile 0,90 arasında yer alıyorsa, bu durum hem difüzyonun hem de polimer matrisin şişme veya gevşeme gibi başka mekanizmaların etkili olduğunu, yani salımın Fickiyen olmayan bir yol izlediğini ifade eder. "n" değeri 0,90'ın üzerine çıktığında ise, salım süreci sıfıncı derece kinetiğe uymakta olup, etkin madde sabit hızda salınmaktadır (Korsmeyer et al., 1983). Yapılan regresyon analizleri sonucunda, Carbopol® 940, Poloxamer® 407 ve Pluronic® F127 bazlı jellerin salım verilerinin en iyi Korsmeyer-Peppas modellerine uyum sağladığı saptanmıştır.

Tablo 6.11 *Jel Formülasyonlarının Salım Kinetik Parametre ve Modelleri*

Formülasyon	Parametre	Salım Modelleri-Deri					
		Sıfıncı Derece	Birinci Derece	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	Hixon-Crowell	Hopfenberg
CRB	k	0,129	0,001	1,149	2,361	0,004	0,004
	r²	-0,294	-0,272	0,566	0,881	-0,279	-0,279
	AIC	39,734	39,579	29,893	20,184	39,630	41,630
	MSC	-0,7594	0,333	1,412	00,001	-0,747	-0,970
	n	-	-	-	0,3269	-	3
PLX	k	0,301	0,003	2,883	11,108	0,001	0,001
	r²	-3,199	-3,108	-1,234	0,994	-3,137	-3,137
	AIC	61,8616	61,667	56,219	3,361	61,729	63,729
	MSC	-2,776	-2,754	-2,149	3,723	-2,761	-2,9838
	n	-	-	-	0,097	-	3
PLR	k	0,189	0,002	1,518	2,779	0,006	0,006
	r²	0,508	0,522	0,885	0,930	0,518	0,518
	AIC	37,424	37,166	24,326	21,779	37,252	39,252
	MSC	0,309	-0,338	1,764	2,047	0,328	0,106
	n	-	-	-	0,312	-	3

Bu çalışmada elde edilen hızlı başlangıç salımı ve bunu takiben gerçekleşen kontrollü salım profili, Francisco ve çalışma arkadaşlarının (2023) düşük başlangıç viskozitesine sahip Pluronic® F127 jellerinde gözlemledikleri hızlı salım sonuçlarıyla örtüşmektedir (Francisco, Pereira, Oliveira, & Silva, 2023).

Benzer şekilde, Tomić ve ekibi (2019) tarafından yapılan arařtırmada, Pluronic® F127 bazlı taşıyıcı sistemlerde Korsmeyer Peppas modeline uyumlu bir salım mekanizması rapor edilmiştir (Tomić, Vidović, & Dreu, 2019).

Buna ek olarak, Carbopol® 940'ın yüksek viskozite özelliklerinin etkin madde salım hızını sınırladığı ve böylece daha dengeli bir kontrollü salım sağladığı, İslam ve arkadaşlarının (2004) çalışmalarında gösterilmiştir (İslam, Gladki, & Skalko-Basnet, 2004).

7. SONUÇ

Bu çalışma kapsamında, azelaik asit içeren jel bazlı yüz maskesi formülasyonları geliştirilmiş, karakterize edilmiş ve etkin madde salım profilleri analiz edilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, farklı polimer bileşenleri (Carbopol® 940, Poloxamer® 407, Pluronik® F127) içeren formülasyonların jelleşme sıcaklıkları, reolojik davranışları, pH değerleri ve *in vitro* salım özellikleri incelenmiştir.

Elde edilen veriler, azelaik asidin cilt bakım ürünlerinde stabil bir formda kullanılabilmesi açısından uygun taşıyıcı sistemlerin belirlenmesinin kritik bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle sıcaklığa duyarlı jelleşme özelliğine sahip Poloxamer® 407 ve Pluronik® F127 bazlı formülasyonların, vücut sıcaklığında optimal viskozite ve homojen dağılım sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca, azelaik asit içeren sistemlerin pH seviyesinin, formülasyon bileşenlerinin stabilitesi ve biyoyararlanımı üzerinde önemli bir rol oynadığı görülmüştür.

In vitro salım çalışmalarında, geliştirilen formülasyonların etkin maddenin salımını sağladığı ve hedeflenen süre boyunca salım gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. Salım profilleri incelendiğinde, Poloxamer® 407 ve Pluronik® F127 içeren jellerde ilk saatlerde hızlı bir salım gerçekleştiği, ardından bu sürecin daha dengeli bir hale geldiği gözlemlenmiştir. 24 saatlik analiz sonucunda, Poloxamer® 407 bazlı formülasyonun daha kontrollü bir salım sağladığı, Pluronik® F127 içeren formülasyonun ise başlangıçta daha yüksek oranda etkin madde salımı gerçekleştirdiği belirlenmiştir. Bunların yanı sıra, Carbopol® 940 içeren formülasyonda salım sürecinin daha yavaş ilerlediği, ancak uzun süreli kontrollü salım sağladığı tespit edilmiştir. İlk birkaç saat boyunca düşük seviyede gerçekleşen etkin madde salımı, ilerleyen saatlerde daha istikrarlı bir şekilde devam etmiştir. Bu durum, Carbopol 940'ın yüksek viskozitesi ve jelleşme kapasitesi ile ilişkilendirilmiş ve uzun süreli terapötik etki sağlamak amacıyla uygun bir taşıyıcı sistem olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak, bu tez kapsamında geliştirilen jel formülasyonların yüz maskesi olarak uygulanması ile azelaik asidin cilt üzerindeki terapötik etkisini artırabileceği öngörülmektedir. Gelecekte gerçekleştirilecek *in vivo* çalışmalar ile bu formülasyonların etkinliği daha ayrıntılı olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

- Akamatsu, H., & Niwa, Y. (1991). Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. In *Arch Dermatol Res* (Vol. 283). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/BF00372056>
- Apriani, E. F., Nurleni, N., Nugrahani, H. N., & Iskandarsyah. (2018). Stability testing of azelaic acid cream based ethosome. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(5), 270–273. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i5.23218>
- Bandyopadhyay, D. (2009). Topical treatment of melasma. In *Indian Journal of Dermatology* (Vol. 54, Issue 4, pp. 303–309). <https://doi.org/10.4103/0019-5154.57602>
- Baroni, A., Buommino, E., De Gregorio, V., Ruocco, E., Ruocco, V., & Wolf, R. (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. In *Clinics in Dermatology* (Vol. 30, Issue 3, pp. 257–262). <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.007>
- Barry, B. W., & Meyer, M. C. (1979). THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF CARBOPOL GELS I. CONTINUOUS SHEAR AND CREEP PROPERTIES OF CARBOPOL GELS. *International Journal of Pharmaceutics*, 2, 1–25. <https://doi.org/10.1007/s00396-002-0808-7>
- Berardesca, E., Farage, M., & Maibach, H. (2013). Sensitive skin: An overview. In *International Journal of Cosmetic Science* (Vol. 35, Issue 1, pp. 2–8). <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2012.00754.x>
- Bergh, M., M. K., N. J. L. G., & K. A. T. (1997). Contact allergenic activity of Tween 80. *Contact Dermatitis*, 37(1), 9–18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1997.tb00368.x>
- Bhate, K., & Williams, H. C. (2013). Epidemiology of acne vulgaris. In *British Journal of Dermatology* (Vol. 168, Issue 3, pp. 474–485). <https://doi.org/10.1111/bjd.12149>
- Burger, P., Landreau, A., Azoulay, S., Michel, T., & Fernandez, X. (2016). Skin whitening cosmetics: Feedback and challenges in the development of natural skin lighteners. *Cosmetics*, 3(4). <https://doi.org/10.3390/cosmetics3040036>

- Costin, G.-E., & Hearing, V. J. (2007). Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *The FASEB Journal*, 21(4), 976–994. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6649rev>
- Dursun, R., Daye, M., & Durmaz, K. (2019). Acne and rosacea: What’s new for treatment? *Dermatologic Therapy*, 32(5). <https://doi.org/10.1111/dth.13020>
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2022). *European Pharmacopoeia* (11th ed.). Council of Europe. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
- Farage, M. A. (2019). The Prevalence of Sensitive Skin. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 6). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00098>
- Fartasch, M., Bassiikas And “i,” L., & Driipchn. (1992). Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non-eczematous skin of atopies. *British Journal of Dermatology*, 127, 221–227. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00118.x>
- Feingold, K. R. (2007). The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. In *Journal of Lipid Research* (Vol. 48, Issue 12, pp. 2531–2546). <https://doi.org/10.1194/jlr.R700013-JLR200>
- Feng, X., Shang, J., Gu, Z., Gong, J., Chen, Y., & Liu, Y. (2024). Azelaic Acid: Mechanisms of Action and Clinical Applications. In *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (Vol. 17, pp. 2359–2371). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CCID.S485237>
- Fitton, A., Goa, K. L., Detmar, ; M, Dermatologica, I., Gallicano, S., Rome, I. ;, & Strauss, J. S. (1991). DRUG EVALUATION Azelaic Acid A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Acne and Hyperpigmentary Skin Disorders. *Drugs*, 41(5), 780–798.
- Francisco, G., Pereira, A. M., Oliveira, M. B., & Silva, J. P. (2023). Thermoreversible gels for topical drug delivery: Rheology and in vitro release studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(1), 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.12.012>

- Fujiwara, Y., Sahashi, Y., Aritro, M., Hasegawa, S., Akimoto, K., Ninomiya, S., & Seyama, Y. (2004). Effect of simultaneous administration of vitamin C, L-cysteine, and vitamin E on melanogenesis. *Biofactors*, *21*(1–4), 415–418.
- Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I., & Jarranz, Á. (2016). Anatomy and Function of the Skin. In *Nanoscience in Dermatology* (pp. 1–14). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X>
- Gniadecka, M., Nielsen, O. F., Wessel, S., Heidenheim, M., Christensen, D. H., & Wulf, H. C. (1998). Water and protein structure in photoaged and chronically aged skin. *Journal of Investigative Dermatology*, *111*(6), 1129–1133. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00430.x>
- Grimes, P., Nordlund, J. J., Pandya, A. G., Taylor, S., Rendon, M., & Ortonne, J. P. (2006). Increasing our understanding of pigmentary disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *54*(5 SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.042>
- Gupta, A. K., & Chaudhry, M. M. (2005). Rosacea and its management: An overview. In *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (Vol. 19, Issue 3, pp. 273–285). <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01216.x>
- Gupta, A. K., Gover, M. D., Nouri, K., & Taylor, S. (2006). The treatment of melasma: A review of clinical trials. In *Journal of the American Academy of Dermatology* (Vol. 55, Issue 6, pp. 1048–1065). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.02.009>
- Halder, R. M., Nandedkar, M. A., & Neal, K. W. (2003). Pigmentary disorders in ethnic skin. In *Dermatologic Clinics* (Vol. 21, Issue 4, pp. 617–628). W.B. Saunders. [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(03\)00083-4](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(03)00083-4)
- Harland, R. S., Gazzaniga, A., Sangalli, M. E., Colombo, P., & Peppas, N. A. (1988). Drug–polymer matrix swelling and dissolution. *Pharmaceutical Research*, *5*(8), 488–494. <https://doi.org/10.1023/A:1015936823495>
- Holland, K. T., & Ra Bojar, &. (1993). Antimicrobial effects of azelaic acid. *Journal of Dermatological Treatment*, *4*, 8. <https://doi.org/10.3109/09546639309082152>

- Islam, M. T., Rodríguez-Hornedo, N., Ciotti, S., & Ackermann, C. (2004). Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH. *Pharmaceutical Research*, *21*, 1192–1199.
- Islam, M. T., Gladki, A., & Skalko-Basnet, N. (2004). Carbopol® 940 as a controlled-release matrix for topical drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, *278*(1), 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.02.003>
- James W.D., B. T. G. ,Elston D. M. (2011). Diseases of the Skin CLINICAL DERMATOLOGY. In *ANDREWS' DISEASES OF THE SKIN: CLINICAL DERMATOLOGY* (11th ed., pp. 1–10).
- Jepps, O. G., Dancik, Y., Anissimov, Y. G., & Roberts, M. S. (2013). Modeling the human skin barrier - Towards a better understanding of dermal absorption. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 65, Issue 2, pp. 152–168). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.003>
- Jiang, C., Guo, C., Yan, J., Chen, J., Peng, S., Huang, H., Wu, W., Nie, Y., Pei, Y., & Sun, H. (2024). Sensitive skin syndrome: Research progress on mechanisms and applications. *Journal of Dermatologic Science and Cosmetic Technology*, *1*(2), 100015. <https://doi.org/10.1016/j.jdsct.2024.100015>
- Jin, G., Ngo, H. V., Cui, J. H., Wang, J., Park, C., & Lee, B. J. (2021). Role of surfactant micellization for enhanced dissolution of poorly water-soluble cilostazol using poloxamer 407-based solid dispersion via the anti-solvent method. *Pharmaceutics*, *13*(5), 662. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050662>
- Juan Escobar-Chávez, J., López-Cervantes, M., Kalia, Y., Quintanar, D., Escobar-Chávez, J. J., López-Cervantes, M., Naik, A., Kalia, Y. N., Quintanar-Guerrero, D., & Ganem-Quintanar, A. (2006). Applications of thermo-reversible Pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. In *J Pharm Pharmaceut Sci* (www.cspsCanada.org) (Vol. 9, Issue 3). <https://www.researchgate.net/publication/6594604>
- Kang, H. Y., & Ortonne, J. P. (2010). What should be considered in treatment of melasma. In *Annals of Dermatology* (Vol. 22, Issue 4, pp. 373–378). <https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.4.373>

- Kanitakis, J. (2002). Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*, 12(4), 390-401.
- Kim, N. Y., & Pandya, A. G. (1998). PIGMENTARY DISEASES. *MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA*, 82, 1185–1205. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70410-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70410-7)
- Klouda, L., & Mikos, A. G. (2008). Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68(1), 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.02.025>
- Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203–213. <https://doi.org/10.1097/JDN.0b013e3182274a98>
- Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A. (1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 15(1), 25–35. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90064-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9)
- Lai-Cheong John A McGrath, J. E. (2013). Structure and function of skin, hair and nails. *MEDICINE*, 41, 317–320. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2013.04.017>
- Lalit Kumar Gupta, M. K. S. (2004). Wood's lamp Lalit Kumar. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 70, 131–135.
- Liao, Z., Yeoh, Y. K., Parumasivam, T., Koh, W. Y., Alrosan, M., Alu'datt, M. H., & Tan, T. C. (2024). Medium-chain dicarboxylic acids: chemistry, pharmacological properties, and applications in modern pharmaceutical and cosmetics industries. In *RSC Advances* (Vol. 14, Issue 24, pp. 17008–17021). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d4ra02598a>
- Liu, B. S. , L. S. N. , L. C. W. , & L. H. H. (2014, September). *Management of Innovation and Technology (ICMIT), 2014 IEEE International Conference on.*
- Mehta, P., Picken, H., White, C., Howarth, K., Langridge, K., Nazari, K., Taylor, P., Qutachi, O., Chang, M. W., & Ahmad, Z. (2019). Engineering optimisation of commercial

- facemask formulations capable of improving skin moisturisation. *International Journal of Cosmetic Science*, 41(5), 462–471. <https://doi.org/10.1111/ics.12560>
- Milanović, M., Krstonošić, V., Dokić, L., Hadnacrossed D Signev, M., & Dapčević Hadnacrossed D Signev, T. (2015). Insight into the interaction between carbopol® 940 and ionic/nonionic surfactant. *Journal of Surfactants and Detergents*, 18(3), 505–516. <https://doi.org/10.1007/s11743-015-1677-7>
- Moore, T., Croy, S., Mallapragada, S., & Pandit, N. (2000). Experimental investigation and mathematical modeling of Pluronic® F127 gel dissolution: Drug release in stirred systems. *Journal of Controlled Release*, 67(2–3), 191–202. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(00\)00224-0](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00224-0)
- Nazzaro-Porro, M., & Rome, M. D. (1987). Therapy of Actinic Keratosis with Azelaic acid. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 17, 1033–1041. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70294-1](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70294-1)
- Nieuweboer-Krobotova, L. (2013). Hyperpigmentation: Types, diagnostics and targeted treatment options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(SUPPL. 1), 2–4. <https://doi.org/10.1111/jdv.12048>
- Nilforoushzadeh, M. A., Amirkhani, M. A., Zarrintaj, P., Salehi Moghaddam, A., Mehrabi, T., Alavi, S., & Mollapour Sisakht, M. (2018). Skin care and rejuvenation by cosmeceutical facial mask. In *Journal of Cosmetic Dermatology* (Vol. 17, Issue 5, pp. 693–702). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jocd.12730>
- Oi-Yee Li, H., Pastukhova, E., & Dover, J. S. (2023). Update on Melasma Management. In *Advances in Cosmetic Surgery* (Vol. 6, Issue 1, pp. 193–211). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yacs.2022.10.003>
- Ortonne, J. P., & Passeron, T. (2005). Melanin pigmentary disorders: Treatment update. In *Dermatologic Clinics* (Vol. 23, Issue 2, pp. 209–226). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.det.2005.01.001>
- Parhi, R. (2017). Cross-linked hydrogel for pharmaceutical applications: A review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(4), 515-530.

- Pons-Guiraud, A. (2004). Sensitive skin: a complex and multifactorial syndrome. In • *Journal of Cosmetic Dermatology* (Vol. 3).
- Prignano, F., Ortonne, J. P., Buggiani, G., & Lotti, T. (2007). Therapeutical Approaches in Melasma. In *Dermatologic Clinics* (Vol. 25, Issue 3, pp. 337–342). <https://doi.org/10.1016/j.det.2007.04.006>
- Proksch, E., Brandner, J. M., & Jensen, J. M. (2008). The skin: An indispensable barrier. *Experimental Dermatology*, 17(12), 1063–1072. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x>
- Quattrone, A., Czajka, A., & Sibilla, S. (2017). Thermosensitive hydrogel mask significantly improves skin moisture and skin tone: Bilateral clinical trial. *Cosmetics*, 4(2), 17 <https://doi.org/10.3390/cosmetics4020017>
- Ricci, E. J., Bentley, M. V. L. B., Farah, M., Bretas, R. E. S., & Marchetti, J. M. (2002). Rheological characterization of Poloxamer 407 lidocaine hydrochloride gels. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17, 161–167. [https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(02\)00166-5](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(02)00166-5)
- Sakuma, T. H., & Maibach, H. I. (2012). Oily skin: An overview. In *Skin Pharmacology and Physiology* (Vol. 25, Issue 5, pp. 227–235). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000338978>
- Salim, A., Rengifo-Pardo, M., Cuervo, L. G., Tweed, J. A., Vincent, S., & Rajaratnam, R. (2002). Interventions for melasma. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (pp. 1–7). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003583>
- Schalka, S. (2017). New data on hyperpigmentation disorders. In *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (Vol. 31, pp. 18–21). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jdv.14411>
- Schallreuter, K. U., & Wood, J. W. (1989). A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis. *Arch Dermatol Res*, 282, 168–171.

- Sharma, S., & Sharma, A. (2016). Robert Williams Wood: Pioneer of invisible light. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, 32(2), 60–65. <https://doi.org/10.1111/phpp.12235>
- Sharun, K., Banu, S. A., Nair, S. S., Kumar, R., Pawde, A. M., Dhama, K., & Pal, A. (2023). Pluronic F-127 hydrogel for delivering antimicrobial agents: A bibliometric analysis using Scopus database. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 17(3), 1516-1531. <https://doi.org/10.22207/JPAM.17.3.11>
- Shucheng, H., Zhou, X., Du, D., Li, J., Yu, C., & Jiang, X. (2024). Effects of 15% Azelaic Acid Gel in the Management of Post-Inflammatory Erythema and Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Acne Vulgaris. *Dermatology and Therapy*, 14(5), 1293–1314. <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01176-2>
- Slavkova, M., Tzankov, B., Popova, T., & Voycheva, C. (2023). Gel Formulations for Topical Treatment of Skin Cancer: A Review. In *Gels* (Vol. 9, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/gels9050352>
- Smith, L. T., & Holbrook, K. A. (1986). CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATIONS Embryogenesis of the Dermis in Human Skin. *Pediatric Dermatology*, 3, 271–280. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1986.tb00525.x>
- Spaggiari, C., Annunziato, G., Spadini, C., Montanaro, S. L., Iannarelli, M., Cabassi, C. S., & Costantino, G. (2023). Extraction and Quantification of Azelaic Acid from Different Wheat Samples (*Triticum durum* Desf.) and Evaluation of Their Antimicrobial and Antioxidant Activities. *Molecules*, 28(5). <https://doi.org/10.3390/molecules28052134>
- Tomić, I., Juretić, M., Jug, M., Pepić, I., Cetina Čižmek, B., & Filipović-Grčić, J. (2019). Preparation of in situ hydrogels loaded with azelaic acid nanocrystals and their dermal application performance study. *International Journal of Pharmaceutics*, 563, 249–258. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.016>
- Ubaid, M., Ilyas, S., Mir, S., Khan, A. K., Rashid, R., Khan, M. Z. U., Kanwal, Z. G., Nawaz, A., Shah, A., & Murtaza, G. (2016). Formulation and in vitro evaluation of carbopol 934-based modified clotrimazole gel for topical application. *Anais Da Academia*

- Brasileira de Ciencias*, 88(4), 2303–2317. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620160162>
- van Zuuren, E. J. (2017). Rosacea. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1754–1764. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1506630>
- van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., Carter, B., van der Linden, M. M. D., & Charland, L. (2015). Interventions for rosacea. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2017, Issue 5, pp. 8–11). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003262.pub5>
- Varga-Medveczky, Z., Kocsis, D., Naszlady, M. B., Fónagy, K., & Erdő, F. (2021). Skin-on-a-chip technology for testing transdermal drug delivery—Starting points and recent developments. *Pharmaceutics*, 13(11), 1852. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111852>
- Vashi, N. A., & Kundu, R. V. (2013). Facial hyperpigmentation: Causes and treatment. In *British Journal of Dermatology* (Vol. 169, Issue SUPPL. 3, pp. 41–56). <https://doi.org/10.1111/bjd.12536>
- Vashi, N. A., Wirya, S. A., Inyang, M., & Kundu, R. V. (2017). Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(2), 215–230. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0239-8>
- Venus, M., Waterman, J., & McNab, I. (2010). Basic physiology of the skin. *Surgery (Oxford)*, 28(10), 469–472. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2010.07.011>
- Wickett, R. R., & Visscher, M. O. (2006). Structure and function of the epidermal barrier. *American Journal of Infection Control*, 34(10 SUPPL.), 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.295>
- Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., & Xie, S. (2010). DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *AAPS Journal*, 12(3), 263–271. <https://doi.org/10.1208/s12248-010-9185-1>

Zuhair, G., Muthanna, A. *, Abdulkariin, F., Mallikarjun, C., Saleh, E., Mahiran, M., Munawar, B., Sattar, A., & Noor, A. M. (2013). Carbopol 934, 940 and Ultrez 10 as viscosity modifiers of palm olein esters based nano-scaled emulsion containing ibuprofen. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26, 75–83.

http-1: <https://www.verywellhealth.com/what-is-woods-lamp-examination-5212402>