

Deri Nemlenmesi ve Lipozomlar

HUMIDIFICATION OF THE SKIN AND LIPOSOMES

Dr.Sim KARAMAN, Doç.Dr.Lale DÖNDERİCİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Cilt bakımında nemlenme, oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Stratum korneumun nemlenmesindeki temel rolü, buradaki su miktarı oynar. Deri nemlenmesini sağlamak için kullanılan birçok yöntem mevcuttur. Son yıllarda gerek kozmetoloji, gerekse tedavi alanında, yapılarındaki maddeleri istenen doku ve organlara taşıyan sistemler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu taşıyıcı sistemlerin bir grubunu, niozomlar ve lipozomlar oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deri nemlenmesi, Lipozomlar

T Klin Dermatoloji 1993, 3:146-152

Cilt bakımında nemlenme, oldukça önemli yer tutmaktadır. Blank tarafından dehidrate durumdaki stratum korneumun kaba ve pürüzlü olduğunun gösterilmesinden beri birçok araştırmacı, stratum korneumun su bağlama kapasitesini araştıran çalışmalar yapmışlardır ve stratum korneumun hıdrasyon derecesini objektif olarak gösteren yöntemler bulmaya çalışmışlardır (1).

Ciltteki su statik değildir; sürekli olarak kan, dermiş, epidermis ve çevresel atmosferle karşılıklı bir ilişki içerisindedir. Bu geçiş sırasında çeşitli enerjilerle deri bileşiklerine bağlıdır (2).

Organizmanın gereksinimine göre su, fizyolojik düzenlemeye tabi olan "kullanılabilir" su (stratum korneumun buharlaşan suyu ve deriye kimi zaman bazı ödem durumlarında aşırı ölçüde emdirilmiş su) ve doku marmarisi ile birleşmiş "kullanılmayan" (tesbit edilmiş ya da engellenmiş) su olarak sınıflandırılabilir (2).

Su ciltte homojen olmayan bir durumda dağılmıştır. Büyük bir kısmı (yaklaşık %70'i) vücudun geri kalan

SUMMARY

Humidification has an important place in the skin care. The amount of water determines the humidification of stratum corneum. There are a lot of methods of humidifying skin. A lot of studies are being performed on the systems transporting the substances to organs and tissues in the area of cosmetology and the treatment. Niosomes and liposomes are a group of these transport systems.

Key Words: Skin humidification, **Liposomes**

Turk J Dermatol 1993, 3:146-152

bölümlerindeki suyla dinamik denge kurduğu dermişte bulunur. Buradaki su, proteinler ve mukopolisakaritler (özellikle hıyalüronik asit) arasındaki üçlü ortaklık, yüksek su oranını söz konusu dengede tutmada önemli bir rol oynar (2).

Stratum korneum kalınlığı 15 mikrometre civarındadır ve üstüste binmiş korneositlerden oluşmuştur. Son yapılan çalışmalarda, stratum korneum hücrelerinin, lipidlerden oluşan lamellar bir sistem ile çevrelenmiş ve birbirlerine bağlı durumda olduğu bulunmuştur. Lipidlerden oluşan bu sistem, ilaç penetrasyonu ve transepidermal su kaybında önemli rol oynamaktadır (3).

Stratum korneumun derin tabakalarında, yüzeydeki tabakalara göre daha fazla su bulunduğu, genel bir kaidir. Yüzeyel tabakalardaki su miktarı büyük ölçüde, çevresel görel nemliliğe bağlıdır. Su, stratum korneumdan, bu konsantrasyon farkı sayesinde -muhtemelen su buharı şeklinde- pasif difüzyonla geçer (3).

Stratum korneumun nemlenmesindeki temel rolü, buradaki su miktarı oynar. Normalde stratum korneumda %5 oranında sıkıca bağlanmış su bulunur ve bu su miktarında pek değişiklik görülmez. Stratum korneum kuruluşunda ise su miktarındaki azalma, burada gevşekçe bağlanmış durumda olan suda olur. Yapılan

Geliş Tarihi: 15.3.1993

Kabul Tarihi: 24.9.1993

Yazışma Adresi: Dr.Sim KARAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

araştırmalarda %40'ın üzerindeki su, serbest sudur. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, insandan alınan stratum korneum dokusu parçaları, görel nemliliği sıfır olan bir ortama konulmuş ve sonuçta, %5'lik sıkıca bağlanmış suyun kaybolmadığı görülmüştür. Daha gevşek bağlarla bağlanmış sekonder su olarak adlandırılan suyun varlığı büyük oranda, doğal nemlendirme faktörleri (natural moisturising factors) adı altında toplanan maddelerin varlığına bağlıdır ve bazı çalışmalarda bu suyun, senil kuruluğu olan ciltte, normal ciltten daha az olduğu bulunmuştur. İşte cildin esnekliği, güzelliği, onarımında görevli olan su, bu sudur. Sekonder su olarak adlandırılan bu su, çevresel koşullara bağlı olarak stratum korneumda çabuk hidrasyon veya dehidrasyon gösterir. Stratum korneumun su bağlama özelliğini bozan herhangi bir olay (organik çözücüler, alkol, deterjanlar, proteolitik ve lipolitik enzimler) çevresel atmosfere yönelen su miktarını (yani belirsiz terlemeyi) artırır (3,2).

Deri sıcaklığı 33°C olduğunda suyun hareketi, çevresel atmosfer %86'nın altında görel nemlilik sunduğu sürece, çevresel atmosfere yönelir (ılıman ülkelerde nemlilik %70 civarındadır). Bunun üzerindeki nemlilik ise, su buharının akış yönünü değiştirir (2).

Dermiştin deri yüzeyine doğru buharlaşma ya da epidermisin yüzeysel tabakasında birdenbire yoğunlaşan "belirsiz terleme" olayının sonucunda, ciltteki su miktarı giderek azalır ve bu düzeyde su içeriği %13-15 gibi çok düşük bir orana iner. Bu transepidermal su kaybı, normal fizyolojik koşullarda cm²'ye 0.3 mg'dır; bu da bir insan vücudunun 24 saatte terleme yoluyla 300-400ml arasında su kaybetmesine yol açar (2).

Stratum korneum, bir engel oluşturarak ya da bileşenlerinin yardımıyla su tutarak su dengesine müdahale edebilir:

— Engel oluşturma yoluyla su tutma: Engel oluşturma rolü, çözünmez proteinler, keratin ve özellik-

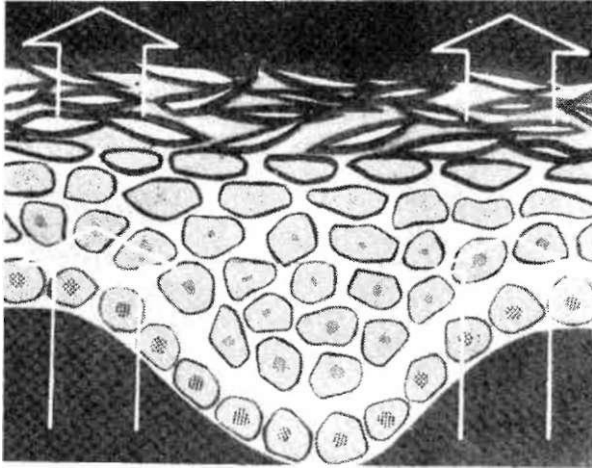
le lipid yapıdaki doğal maddeler gibi stratum korneumun bileşenleri yardımıyla sağlanır.

Stratum korneumun mimarisi (derinin bölgelerine göre zaten değişebilir olan kalınlığı) nemlenme olayını değiştirebilecek bir etkidir: Korneum hücreleri ne kadar sıkışık olursa, söz konusu hücreler kendi aralarında o ölçüde birbirlerine yapışık olurlar ve bu da su geçişini (yani nem kaybını) azaltır. Bu bakımdan, hücreler arası bağın rolü çok baskındır. Lipidik yapıdaki bu bağ, büyük oranda besinlerle alınan temel yağ asitlerinden (özellikle linoleik, gamma linoleik, linolenik ve arazi-donik asitler) oluşmuştur. Temel yağ asitlerinden yoksun bir besin rejimi uygulamasının, önemli miktarda su kaybına eşlik eden, pul pul dökülen bir dermatoza yol açabildiği, farelerde gösterilmiştir (6).

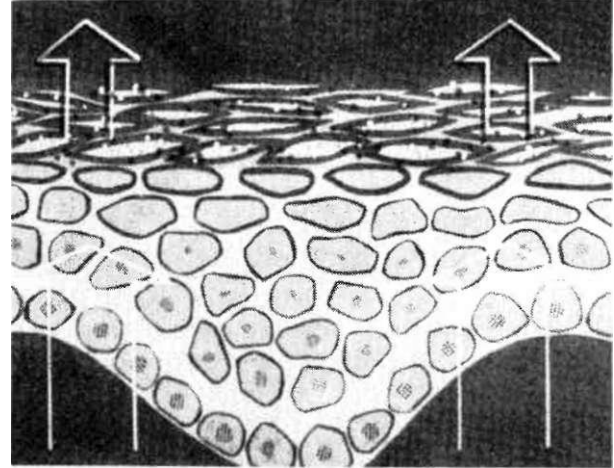
— Doğal nemçeker etmenlerle su tutma; Stratum korneumda su tutma yeteneğini gösteren maddeler, nemlendirici doğal etkenler (Natural moisturising factors) olarak adlandırılan bir bütün oluştururlar. Bu maddeler şunlardır:

— %20'si serin olan serbest amino asitler	%12
— 2-pirolidon-5-karboksilikasit	%12
— Üre	%7
— Amonyak: ürik asit	%1.5
— Glikozaminler	
— Kreatinin	
— Sodyum	%5
— Kalsiyum	%1.5
— Potasyum	%4
— Magnezyum	%1.5
— Fosfatlar	%0.5
— Laktatlar	%12
— Sitrattlar, formiatlar, glüsidler, organik asitler	%0.5
— Peptidler ve çeşitli maddeler	%8.5

Doğal nemlendirici faktörlerin büyük olasılıkla, nükleer kökenli olduğu sanılmaktadır (2) (Şekil 1-2).



Şekil 1. Doğal nemlendirici faktör içermeyen, nem kaybının aşırı olduğu deri görülmektedir.



Şekil 2. Doğal nemlendirici faktörler sayesinde nem kaybının azaldığı deri görülmektedir.

Deri Nemlenmesinde Kullanılan Ajanlar

Epidermis, etkinliği büyük ölçüde deri tabakasının bütünlüğüne ve nemlenme durumuna bağlı, bir koruyucu işlev ile donatılmıştır.

Su en üst düzeyde, proteinler (keratin, hücre zarı ve desmozom proteinleri) ve doğal nemlendirici faktörler ile birlikte yumuşatıcı, kayganlaştırıcı etki gösterir. Böylece stratum korneum esnek bir duruma getirir. Bu nedenle, bu düzeydeki su miktarında meydana gelecek önemli değişiklikler, epidermin mekanik ve koruyucu özelliklerinde ciddi bozukluklara yol açabilir. İklimin etkisi, bazı hastalıklar (ihtiyozlar, dermatozlar vb.) sonucu ya da ilaçların yan etkileriyle kuruyan stratum korneum sert, dayanıksız ve pul pul olur ve koruyucu işlevini yerine getiremez. Alabildiğine artmış geçirgenliği, bazı maddelerin deriye nüfuz etmesi, stratum korneum tarafından engellenemez duruma gelir (2).

insan yaşamının devamlılığı için, deriden çevreye olan su kaybı regüle edilmelidir. Doğa bu olayı, suya karşı çok az hatta hiç affinitesi olmayan lipitlerin yardımı ile kontrol eder. Yani lipitlerin non-polar yapısı, polar yapıdaki su moleküllerinin hücre içinde, hücreler arasında ve hücrelerden çevreye geçişini sınırlar. Suyun lipit bariyerinden geçişini açıklayan mekanizma tam olarak bilinmemektedir ancak bu konuda iki teori bulunmaktadır (3).

ilk model "solublite-difüzyon modelidir". Bu modele göre düşük olmakla birlikte, suyun yağ içinde eriyebilme özelliği vardır ve bu nedenle, yağ tabakasından geçebilir. Bu model, stratum korneumdan transeplermal su kaybını açıklayan en iyi yoldur (3).

ikinci modele göre ise su, lipitler arasında geçici olarak oluşan kanallardan veya deliklerden geçer. Bu modelde suyun, aralarında hidrojen bağının bulunduğu, yanyana dizilmiş su moleküllerinden oluşan bir zincir şeklinde yer aldığı öne sürülmektedir. Ne var ki özellikle stratum korneumda bu tür delik veya kanalların olması mümkün değil gibi gözükmemektedir ancak en azından bazı elektrotillerin pasif difüzyonla stratum korneumdan geçebildiği bilindiğinden, bu model tamamı ile göz ardı edilemez (3).

Deri nemlenmesi iki bölümde düşünülebilir:

1. Kurumayı önlemek ya da durdurmak.
2. Yeniden nemlenme sağlamak veya bunu kolaylaştırmak.

Bu amaç için kullanılan birçok farklı yöntem mevcuttur:

a. Örtücü bir kremle cilt yüzeyinde az çok kapatıcı bir yağ tabakası oluşturularak suyun buharlaşması önlenir ve belli bir nem sağlanır ancak vazelin ya da balmumları, maserasyona yol açabilir ve cildin dışarıyla gaz alışverişini engelleyebilir (2).

b. Tıkayıcı ya da örtücü olmayan, su moleküllerini bağlayan bir kremle belirsiz terleme düzenlenir ve nemlendirici bir bütünlük sağlanır (2).

c. Kapsamında, katkı maddesindeki suyun bir kısmını ve stratum korneumun daha derin tabakalarındaki suyu tutma yeteneği gösteren nemçeker (hidroskopik) maddeler bulundurmak yoluyla: Gliserol, sorbitol, üre, albumin vb. ile (2).

Şimdi, deri nemlenmesini sağlamak amacı ile kullanılan maddeleri inceleyelim:

Humektanlar: Humektan'ar, çevredeki nemli havadan su çeken özelliğine sahip higroskopik maddelerdir. Cilde uygulandıklarında, su tutma yeteneğinden dolayı, cildin esneklik ve yumuşaklığını artırır. Humektan ajanlar arasında gliserin, sodyum laktat, pirolidon karboksilik asit ve üre bulunur (4,1).

Güncel olması nedeni ile su çeken maddeler arasında özellikle üreden ayrıntılı olarak bahsedilmesi yerinde olacaktır:

Üre, insandaki protein yıkımı sonucu doğal yolla ortaya çıkan bir üründür. Bu nedenle bu madde tüm organ, doku ve vücut sıvılarında bulunur. Üre aynı zamanda, deri yüzeyinin hidrolipid emülsiyonunun bir bileşenidir (5).

Ürenin çok önemli bir özelliği, cilt yüzeyine uygulandığında, emilim sonucunda sistemik toksik etkisinin olmamasıdır. Daha önce de belirtildiği gibi, üre insan vücudunda zaten doğal olarak bulunur. Günlük üre İtrahi 25-30 gr/gün olduğundan, cilde uygulanan üre yüksek miktarda emilime uğrasa bile, herhangi bir yan etki ortaya çıkmaz. Ayrıca ürenin fototoksik bir etkisi de yoktur (5).

Sağlıklı bir cilde üre, toplkal olarak %20'ye kadar varan konsantrasyonda kullanılabilir, %20'den daha yüksek konsantrasyon, keratolitik ve ozmotik etkilerinden dolayı, İritasyon meydana getirebilir (5).

Ürenin etkileri şunlardır:

— Üre kozmetik ürünlerde dört amaç için kullanılır:

- Nemlendirici etki
- Deskuamasyonu sağlamak için (Stratum korneumdaki intersellüler yapıştırıcı maddeyi eritir.)
- Antimikrobiyal etki (Suyun üre tarafından tutulmu, üre içeren ürünlerde mikroorganizmaların büyümesini önler.)
- Tamponlayıcı etki (Üre, hidrolipid mantoyu regüle eder.)
- Keratolitik etki (%40 konsantrasyonda, proteolitik etkiden dolayı; örneğin onikomikozda)
- Diğer ilaçların penetrasyon ve/veya aktivitesini artırır (Glukokortikoidler, tretinoin, salisilik asit)
- Antienflamatuar etki (Antiproliferatif, antiprüritik, antiödematöz)

Kozmetolojide üre: üre, insatabil olması nedeni ile genellikle %5'ten yüksek konsantrasyonda kullanılmaz. Yaşlı ve kuru cilt için, üre içeren losyon ve kremler mevcuttur. Yağ içinde su emülsiyonlarında, ürenin nem-

lendirici etkisi daha yavaş gelişir ancak su içinde yağ emülsiyonlarına göre daha uzun sürer. Bu nedenle normal ve kuru ciltler için %2'lik üre içeren su içinde yağ emülsiyonları tercih edilmelidir. Kuru veya çok kuru cilt içinse %4'lük üre içeren yağ içinde su emülsiyonları tercih edilmelidir. Aynı ürün, atopik bünyeli bireylerde de tercih edilmelidir (5).

d- Temel yağ asitleri katarak: Bazı yağ asitlerinin stratum korneumun yapışmasından sorumlu hücreler arası bağda rol oynadıkları bilinmektedir. Bu nedenle bol miktarda yağ asitleri içeren bitkisel yağlar (palmye yağı, üzüm çekirdeği yağı, ay çiçeği yağı vb.) sayesinde ya da F vitamini katarak (linoleik, linolenik, araşidonik, palmitik asitlerin karışımı) stratum korneumun koruyucu engel etkisi iyileştirilebilir (2).

e- Doğal nemlendirici faktörlere yakın özel maddelerin varlığı ile deri nemlenmesi araştırılabilir. Bu meddeler:

Fosfolipidler

Lesitin

Sentetik doğal nemlendirici faktörler

Pirolidon karboksilik asit

Protein hidrolizatları (kollajen gibi)

Mukopolisakaritler (Hyalüronik asit ya da kondroitinsülfirik asit) (2).

Son 25 yıldır birçok araştırmacı, ciltte doğal bir nemlendirici faktör yapısı bulunduğunu ve su, polar solventler ve deterjanlar tarafından, bu maddenin deriden kaybolduğunu belirlemişlerdir.

Ne yazık ki doğal nemlendirici faktörlerin suda eriyebilir komponentleri (örneğin sodyum pirolidon-karboksilat) basitçe cilde uygulandığında, epidermin dış tabakalarına karşı çok düşük affiniteleri olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, bunların ciltteki yağ tabakasında doğal olarak bulunduğu şekilde uygulanmasının daha iyi olacağı öne sürülmüştür. (Örneğin, noniyonik lipidler su içinde buldukları şekilde; yani niozomlar şeklinde.) (6).

Lipozomlar

Son yıllarda gerek kozmetoloji gerekse tedav alanında yapılarındaki maddeleri istenen doku ve organlara taşıyan sistemler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu sistemler, etken maddeleri hedef bölgeye taşırlar ve orada bırakırlar, işte son yıllarda üzerinde araştırmalar yapılan bu taşıyıcı sistemlerin bir grubunu, niozomlar ve lipozomlar oluşturmaktadır (Şekil 3).

Hücre membran yapısına olan benzerlikleri nedeni ile taşıyıcı sistem olarak ilk çalışmalar, lipozomlarla yapılmıştır (7).

Lipozomların veya lipozomal agregasyonun, belki de dünyadaki ilk hücre membranının oluşmasında rol oynadığı ileri sürülmektedir (10). Lipozomlar ilk kez, Alec Bangham tarafından incelendi. A. Bangham

1962'de, yumurtadaki lesitinden yararlanarak biyolojik zar modelleri yapmaya çalışırken, lipozomlar üzerinde durdu. A. Bangham'ın bu konudaki ilk yazısının yayınlanmasından kısa bir süre sonra G. VVeissman, lipozom terimini öne sürdü. Bu özel lipidik yapıdaki ilacın, etken maddeyi taşıyıcı bir özellik içerdiğini ilk kez G. Sessa ile G. VVeissman ortaya koydu. Lipozomların kullanıldığı, ilk preparat, intravenöz uygulama için hazırlanmış bir amfoterisin preparatı idi (7,8).

Lipozomlar, polar lipidler ve sudan oluşan sferik veziküllerdir. Genellikle yumurta veya soyadan elde edilmiş, majör komponenti fosfatidilkollin olan lesitinden meydana gelmişlerdir. Çapları 15-3500 nm. arasında değişir (7,9,10).

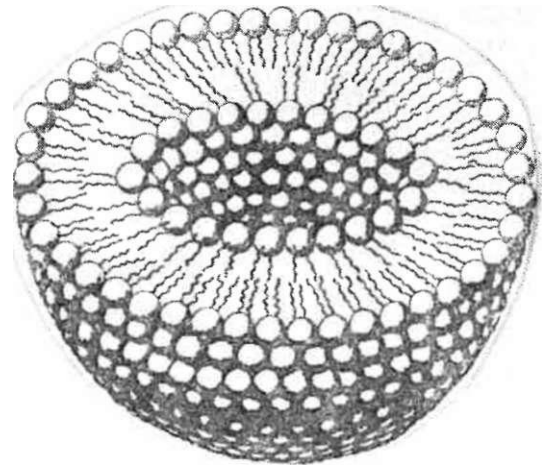
Lipozom yapısında, fosfolipidin oluşturduğu çift tabakalı bir membran ve ortada iç kısımda akuöz bir boşluk vardır. Lipozomdaki yapılar, non-kovalent bağlarla birarada tutulurlar (11).

Çoğu kozmetik ve farmasötikal lipozomlar doğal, semisentetik ve sentetik orijinli, majör komponenti genellikle fosfatidilkolin olan fosfolipidlerden oluşurlar. Minör komponentler ise fosfatidiletanolamln, tosfatidllinozitol ve fosfatidik asitlerdir (10).

Niozomlar ise kimyasal açıdan özel bir lipozom türüdür. Bunlar, non-iyonik lipidler yardımıyla hazırlanan lameller taşıyıcılarıdır. Niozomlar esas olarak etkisile edilmiş yağ alkoller ve sentetik, lineer veya dallanma gösteren poligliserol eterlerinden oluşan zincirler içerir (7,10).

Lipozomlarda bulunan kimyasal bileşikler şunlardır:

- Fosfolipidler
- Non-fosfolipidler
- Doğal, semisentetik ve sentetik hammaddeler
- Posttif yükü bileşikler (Aminler vb.)
- Negatif yüklü bileşikler (Dlalkil fosfatlar vb.)



Şekil 3. Lipozom modeli

- Doğal bileşikler (Dİgliseridler, seramidler) (10).

Lipozomların lipid kompozisyonunda değişiklik yapılarak, değişik perméabilite, yüzey yükü ve madde içeriği açısından değişik kapasitede lipozomlar elde edilebilir (12).

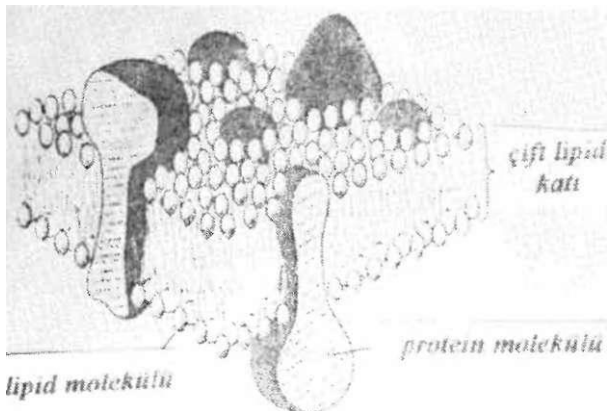
Şu anda piyasada çeşitli isimlerle satışı yapılan, lipozom içeren ürünler bulunmaktadır. Lipozomlar piyasada, prezervatif bir madde ve/veya stabilizer bir madde içerebilir veya içermeyebilir; sıvı halde dispersiyon şeklinde veya daha sonra su içine katılmak üzere hazırlanmış toz şeklinde bulunabilirler (10).

Lipozom membranında bulunan fosfolipidler, hücre membranlarındaki veya lipoproteinlerdeki fosfolipidlerle karşılıklı olarak yer değiştirebilirler veya bazı durumlarda, lipidin net olarak transferi olur ki bu da lipozomun destruksiyonuna neden olur. Lipozomun içindeki akuöz maddeler, bu maddenin özelliğine bağlı olarak, diffüzyonla lipozomun dışına çıkabilirler veya birçok durumda olduğu gibi bu transfer, lipozomun hücreler ile etkileşimi sonucu hızlandırılır. Tüm bu olaylar, fosfolipiddeki yağ asidi zincirlerinin saturasyonu, uzunluğu ve kolesterol miktarına bağlı olarak kontrol edilirler (11).

Biyolojik hücrelere benzer şekilde, lipozomlar iç kısımlarında suda eriyen aktif maddeleri, membranlarında da lipofilik ve amfilik maddeleri içerirler. Bunlara, yüklü lipozomlar denir. Daha kolay anlaşılabilirliği açısından, lipozomların etki mekanizması, boş (yüksüz) lipozomların etki mekanizmasını incelemek daha yararlı olacaktır:

İnsan vücudundaki hücre membranlarında proteinler, glikoproteinler, glikolipidler ve kolesterol, bu membranlardaki fosfolipid çift tabakasına gömülmüş şekilde bulunurlar (10) (Şekil 4).

Bu yapı, çeşitli etkileşimlerle (iyonik, Van-der Waals vb.) stabilize edilirler. Aynı etkileşimler, dermatoloji ve kozmetoloji alanında fosfolipidler deri üzerine uygulandıklarında da (özellikle lipozomlar söz konusu olduğunda) gündeme gelirler. Bu sayede, cilt yüzeyinde ve içinde bulunan proteinler, karbonhidratlar ve lipidlerle kolaylıkla bağlantı kurulur. Bu da fosfolipidlerin



Şekil 4. Hücre membranı modeli

aşağıda anlatılan, üç fazlı potansiyel etkilerini açıklar (10).

1- Birinci fazda, fosfolipidler stratum korneumdaki keratine yüzeyel olarak bağlanırlar. Bu ince tabaka, cilt yüzeyini lipofilize eder. Bu tabakanın yarattığı hafif oklüziv etkiden dolayı, transepidermal su kaybı azalır ve kuru cilt için bir avantaj olan, cildin bariyer fonksiyonu artar ancak keratine olan bu yüksek afinite, bazı lipozomların destruksiyonuna neden olur. Lipozomlar içindeki suyun deri nemliliğini sağlamakta rol oynayıp oynamadığı ise henüz tam olarak bilinmemektedir (10).

2- İkinci fazda, lipozomların bağlanma göstermeyen fosfolipidlerinin, derinin daha derin tabakalarına doğru ilerledikleri sanılmaktadır. Burada, fosfolipidlerin hemen hücre zarları tarafından alındığı düşünülmektedir.

Yukarıda anlatılan mekanizmada lipozomların direkt olarak mı alındığı, lipozomların fosfolipid moleküllerine parçalanmasından sonra bunların mı alındığı yoksa bu mekanizmanın lipozomların tamamen içerdikleri maddelere ayrışmasından sonra mı gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir (10).

3- Üçüncü fazda, poliansature fosfolipidlerdeki linoleik asidin, sebase bezlerin fonksiyonunu desteklediği sanılmaktadır. (Fosfolipidlerin parsiyel hidrolizi sonucunda, bazı serbest linoleik asitler açığa çıkar ve bunlar epidermiste yayılırlar). Topikal uygulama sonucunda olası bir emilim olmuşsa bile herhangi bir sistemik bir etki oluşmaz, çünkü zaten memelilerdeki trigliserid ve fosfolipidlerde linoleik asit bulunmaktadır (10).

Unutulmamalıdır ki cilde topikal lipozom uygulamasındaki mekanizma hakkında, aydınlığa kavuşmamış pek çok karanlık nokta mevcuttur. Bu uygulamanın dermatoloji dünyasında tam kabul görmesi için, daha fazla araştırmaya gerek vardır (10).

Dermatolojide Lipozomların Topikal Kullanımı

Lipozomların topikal kullanımı ancak son yıllarda gündeme gelmiştir. Topikal olarak ilaç uygulamasında lipozomlar ilk olarak İsviçre'de %1'lik ekonazol ile kullanılmıştır. Topikal ajanların lipozomla kullanılmasında amaç, kutanöz blyoyarlanımı artırmak ve yarar/zarar oranını olumlu yönde değiştirmektir (9).

Lipozomlar özellikle düşük potent steroidlerin topikal kullanımında yararlıdır. Böylece, düşük potent steroidlerin cilde penetrasyonu artırılır (böylece istenilen etki elde edilir) fakat düşük potent kullanıldığından, sistemik yan etki görülmez. Lipozomlar sayesinde, kullanılması gereken steroid dozu da azalacağından, ekonomik avantaj da sağlanmış olur (9,12).

Lipozomlar yavaş ilaç sınıdını sağlarlar; bu salınım sırasında steroidler aynı anda inaktif metabolitlerine çevrildiklerinden, inaktif metabolitlerine çevril-

memiş steroidin uygulandığı bölgede birikmesi önlenmiş olur ve böylece sistemik yan etki önlenmiş olur (Potent steroidlerin kullanımı, sistemik ve lokal yan etkileri yönünden oldukça tedirginlik verdiğinden, lipozomlar bu konuda oldukça yararlıdır) (8).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, lipozomal betametazon propionatın ve propilen glükolat (penetrasyonu artırır) hazırlanmış betametazon propionatın atopik ekzema ve psöriazis vulgaris üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır. Sonuçta, lipozomal betametazon propionatın atopik ekzema tedavisi edici etkisinin yüksek olduğu saptanmış, psöriazis vulgariste ise bir fark görülmemiştir (9).

Yalnız glukokortikoidler değil, minoxidil, retinoidler de lipozomlarla kullanılabilir. Fare üzerinde yapılan bir deneyde, bu yolla komedolitik etkinin arttığı, fakat iritan etkinin aynı derecede artmadığı saptanmıştır (9).

Lipozomların Kozmetolojide Kullanımı

Yakın geçmişe kadar, cilt güzelliği için kullanılan kozmetik ürünler, yalnızca nemlendirici, hücre yenileyici bir takım ajanların kozmetik tabanda birleştirilmesi ile elde edilen ürünlerdi. Günümüzde ise artık, cilt için gerekli olduğu düşünülen maddeleri bir kapsül gibi içinde bulunduran lipozomları içeren ve böylece, bu maddenin direkt olarak deri hücrelerine uygulanmasını sağlayan kozmetik ürünler üretebilmektedir. Normal cilt tarafından absorbe edilemeyen maddeler, lipozomlar sayesinde absorbe edilebilmektedir (13).

Hücre membranına benzer yapısı olan lipozomların, kozmetolojide üç avantajı vardır:

- 1- Lipozomlar hem suda eriyen hem de yağda eriyen maddeler içerebilirler (13) (Şekil 5).
- 2- Lipozomların hücre zarına affinitesi vardır (13).
- 3- Lipozomlar, cildin doğal nemlendirme fonksiyonunu destekler (13).

Lipozomlar üç çeşittir: Multilamellar veziküller, küçük unilamellar veziküller ve büyük unilamellar vezikül-

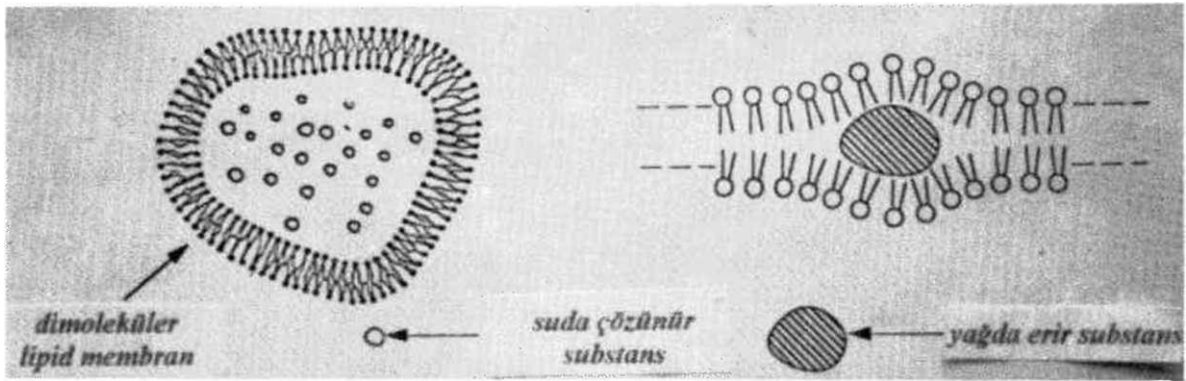
ler. Kullanılacak lipozom türünün seçimi, lipozomun içerdiği maddeye bağlıdır (13) (Şekil 6).

Aktif maddeleri direkt olarak kozmetik ürünlere eklemektense, lipozom içine yerleştirilmiş aktif maddeleri kozmetik ürünlere eklemekle daha etkili sonuçlar elde edilir. Humektan İçeren lipozomlar cilde uygulandığında, normal veya hasar görmüş stratum korneumun su bağlama kapasitesinin 2 kat hatta daha fazla arttığı bildirilmiştir (13,8).

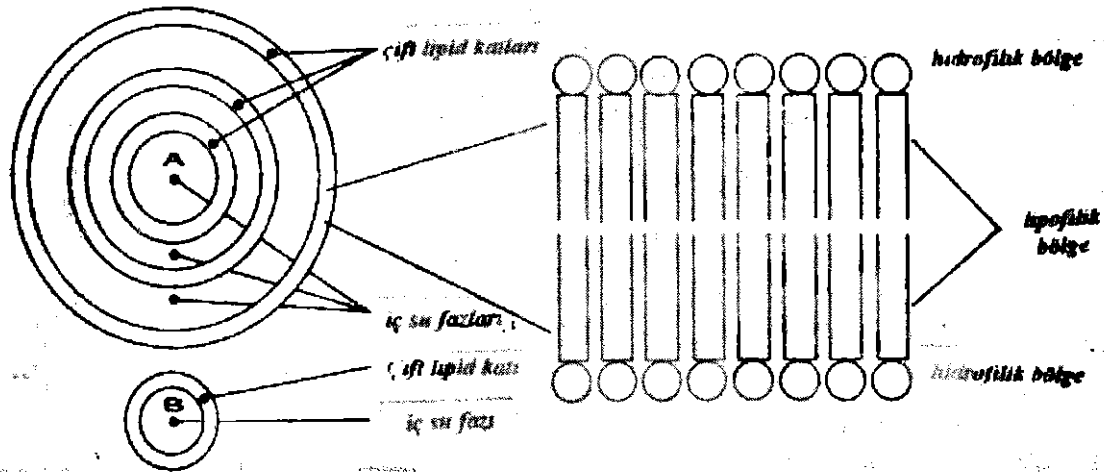
Yakın gelecekte, lipozomla hazırlanmış güneşten koruyucu kremler üretmek amacı ile çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla lipozomların deriye adhezyonunu artırmak amacı ile lizin ve hidroksil-izinden zengin proteinlerle yapılan çalışmalarda, bunun mümkün olabileceği belirtilmektedir çünkü bu aminoasitler, stratum korneumdaki lizin ile çapraz bağlar yapabilmektedirler. Böylece bir güneşten koruyucu krem, yüzdükten veya banyodan sonra, kolay kolay çitten temizlenmeyecektir. Büyük lipozomların, cilt yüzeyinde daha uzun süre kaldıkları sanılmaktadır. Bu da, asıl amacın etken maddenin penetrasyonu olmadığı durumlarda (güneşten koruyucu vb.) avantajlıdır (8,9).

Kural olarak, aktif madde içeren lipozomlar, bir taşıyıcı ile birleştirilirler. Çoğu otörler, stabiliteyi sağlamak amacı ile, bir jel baz kullanılması gerektiğini savunmaktadırlar. Bu tür bir ürün, hastalar tarafından da kolay kabul görülür ve ancak kortikosteroidler jel formunda kullanıldıklarında, krem ve merhem şeklindeki ürünlere göre daha sık yan etki oluştururlar. Dolayısı ile dermatolojik açıdan, krem ve merhemlerin tercih edilmesi daha uygundur (9).

Topikal kullanım amacı ile hazırlanan lipozomal ürünler, her zaman için esas olarak bir ilaç taşıyıcı sistem olarak düşünülmelidir ancak aktif bir madde kullanılmadığında -yalnızca baz madde kullanıldığında- bile, lipozomal ürünlerin özellikle yüz cildini daha yumuşak ve pürüzsüz hale getirdiği ve ciltteki su miktarını artırdığı saptanmıştır.



Şekil 5. Lipozomlar içinde, suda ve yağda eriyen maddelerin yerleşimi



Şekil 6. Multilamellar ve ünilamellar veziküller

Lipozomların topikal uygulamalarının yakın gelecekte çok önemli bir yer tutacağı düşünülmektedir ancak deri fizyolojisi oldukça karmaşık olduğundan ve henüz tam olarak anlaşılamadığından; lipozomların deri bariyerinden penetre olurken hangi hücrelerle ve nasıl birleştiği hakkında cevaplanmamış pek çok soru bulunduğu; son yıllarda gündeme gelen lipozomların etkinlikleri henüz tam olarak bilinmediğinden, bu soruları cevaplamak amacı ile yürütülen çok sayıda araştırma sayesinde, daha kesin bilgilere ulaşılabilecektir.

KAYNAKLAR

- Loden M, ündberg M. The Influence of a Single Application of Different Moisturizers on the Skin Capacitance. Acta Derm. Venereol (Stockh) 1991; 71:79-82.
- VİCHY. Deri Nemlenmesi. Kozmobülten 1991; 2:12-3.
- Rieger M. Skin, Water and Moisturization. Cosmetics and Toiletries December 1989; 104:41-51.
- Wilkinson JB, Moore RJ. Humectants. Harry's Cosmetology, Seventh edition. 1982:107.
- Raab WP. Uses of Urea in Cosmetology. Cosmetics and Toiletries May 1990; 105:97-102.
- Wilkinson JB, Moore RJ. Moisturisers, Seventh edition 1982:62-4.
- Özer Y. Lipozomlar-Niozomlar. Kozmobülten 1991; 3:16.
- Schafer-Karting M, Karting HC, Falco OB, Liposome preparations. A step forward in topical drug therapy for skin disease? J Am Acad Dermatol 1989; 21:1271-75.
- Karting HC, Blecher P, Schafer-Karting M, Wendel Armin. Topical liposome drugs to come. What the patent literature tells us. J Am Acad Dermatol 1991; 25:1068-71.
- Lautenschlager. Liposomes in Dermatological Preparations Part 1. Cosmetics and Toiletries May 1990; 105:89-96.
- Heath TD. Interaction of Liposomes With Cells. Methods In Enzymology Vol 149:135-9.
- Wolhrab W, Lasch J. Penetration kinetics of Liposomal Hydrocortisone in Human Skin. Dermatológica 1987; 174:18-22.
- Suzuki K, Skan K. The Application of Liposomes to Cosmetics. Cosmetics and Toiletries May 1990:vol 105:65-78.