

ORIGINAL ARTICLE / ÖZGÜN MAKALE

Lavandula angustifolia Mill. Uçucu Yağı Yüklü Mikroemülsiyonların Tasarımı: Psödo-Ternary Faz Haritalama, Fizikokimyasal Karakterizasyon ve ISO 11930 Kapsamında Antimikrobiyal Koruma Değerlendirmesi

Design of Lavandula angustifolia Mill. Essential-Oil-Loaded Microemulsions: Pseudo-Ternary Phase Mapping, Physicochemical Characterization, and ISO 11930 Antimicrobial Protection Assessment

 Ahmet Arif Kurt^{1,2},  Ferda Ediş³,  Zeynep Aygündüz³,  Taner Aslan³,  Bashar İbrahim⁴

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Isparta, Türkiye

² Araştırma Laboratuvarı, Araştırma ve Geliştirme Birimi, Polisome Araştırma- Geliştirme İlaç Sanayi ve Ticaret Şirketi, Isparta, Türkiye

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Isparta, Türkiye

⁴ Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Isparta, Türkiye

Geliş: 27.12.2025, Kabul:04.03.2026

Öz

Amaç: Bu çalışma, Isparta menşeli Lavandula angustifolia uçucu yağının çözünürlük ve stabilite sorunlarını gidermek amacıyla, Cremophor RH40 ve propilen glikol/etanol bazlı, termodinamik açıdan kararlı mikroemülsiyon sistemlerinin geliştirilmesini ve karakterizasyonunu hedeflemektedir.

Yöntem: Çalışmada su titrasyon tekniğiyle psödo-terner faz diyagramları oluşturularak optimum bileşimler belirlenmiştir. Formülasyonlar; damlacık boyutu (DLS), zeta potansiyeli, viskozite ölçümleri ile karakterize edilmiş; mikrobiyolojik etkinlik ise ISO 11930 protokolüne göre analiz edilmiştir.

Bulgular: Analizlerde, 2:1 ve 3:1 (Smix) oranlarında en geniş izotropik bölgeler elde edilmiştir. Geliştirilen optimum sistemlerin 100-140 nm aralığında damlacık boyutuna, 0,25'in altında polidispersite indeksine ve -14 ila -18 mV zeta potansiyeline sahip olduğu saptanmıştır. Topikal uygulama için ideal bulunan 0,6-1,5 Pa s viskozite değerlerinin yanı sıra; sentetik koruyucu içermeyen formülasyonların bakteri yükünde 7. günde >3 log azalma sağladığı ve 8 haftalık stres testlerinde faz ayrışması göstermediği tespit edilmiştir.

Sonuç: Geliştirilen nano-taşıyıcı sistemin, lavanta yağını başarıyla enkapsüle ederek fiziksel stabilitesini koruduğu kanıtlanmıştır. Sistemin "kendinden koruyucu" özelliği ve yüksek çözündürme kapasitesi, farmasötik ve kozmetik endüstrisi için güvenli ve etkin bir model sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lavandula angustifolia, Mikroemülsiyon, Faz diyagramı, Nano-taşıyıcı sistemler, Antimikrobiyal etkinlik.

Sorumlu Yazar: Ahmet Arif Kurt, Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Araştırma Laboratuvarı, Araştırma ve Geliştirme Birimi, Polisome Araştırma- Geliştirme İlaç Sanayi ve Ticaret Şirketi, Isparta, Türkiye. E mail: ahmetkurt@sdu.edu.tr

Nasıl Atıf Yapılır: Kurt AA., Ediş F., Aygündüz Z., Aslan T., İbrahim B. Lavandula angustifolia Mill. Uçucu Yağı Yüklü Mikroemülsiyonların Tasarımı: Psödo-Ternary Faz Haritalama, Fizikokimyasal Karakterizasyon ve ISO 11930 Kapsamında Antimikrobiyal Koruma Değerlendirmesi. *Journal of Immunology and Clinical Microbiology* 2026;11(1):30-93

©Copyright 2026 by the "International medical Education Library" The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2026 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the *Journal of Immunology and Clinical Microbiology* are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Abstract

Objectives: This study aims to develop and characterize thermodynamically stable microemulsion systems based on Cremophor RH40 and propylene glycol/ethanol in order to overcome the solubility and stability problems of *Lavandula angustifolia* essential oil obtained from the Isparta region. [1-3,10-12]

Methods: Pseudo-ternary phase diagrams were constructed by aqueous titration to determine the optimum compositions. The formulations were characterized in terms of droplet size (DLS), polydispersity index, zeta potential, viscosity, and thermal behavior by differential scanning calorimetry (DSC), while microbiological efficacy was evaluated according to the ISO 11930 protocol. [10-12,17]

Results: Analyses showed that the widest isotropic microemulsion regions were obtained at Smix ratios of 2:1 and 3:1. The optimized systems exhibited droplet sizes in the range of 100–140 nm, polydispersity indices below 0.25, and zeta potential values between –14 and –18 mV. In addition to viscosity values of 0.6–1.5 Pa·s, which are ideal for topical application, preservative-free formulations provided >3 log reduction in bacterial count by day 7 and showed no phase separation during 8-week stress testing. [10-14,17,18]

Conclusion: It was demonstrated that the developed nanocarrier system successfully encapsulates lavender essential oil while maintaining its physical stability. The self-preserving character and high solubilization capacity of the system offer a safe and effective model for pharmaceutical and cosmetic industries. [1-3,10-14,17,19]

Keywords: *Lavandula angustifolia*, microemulsion, phase diagram, nanocarrier systems, antimicrobial activity.

GİRİŞ

Bitkisel kökenli uçucu yağların modern farmasötik ve dermokozmetik formülasyonlara entegrasyonu, farmasötik teknolojinin öncelikli araştırma konularından biridir. Özellikle Lamiaceae familyasının ekonomik ve tıbbi değeri yüksek üyelerinden *Lavandula angustifolia* Mill., yapısında bulunan linalool, linalil asetat ve okaliptol gibi monoterpenik bileşenler sayesinde sergilediği antienflamatuar, antimikrobiyal, sedatif ve sikatrizan etkilerle tıbbi uygulamalarda önemli bir yer tutmaktadır (1-3, 8,9). Türkiye'nin Göller Yöresi, özellikle Isparta ve Burdur havzası, bu bitkinin kültürü için dünyadaki en uygun mikroklimatik koşullardan birini sunmaktadır. Isparta Keçiborlu bölgesindeki lavanta üretimi, Türkiye'nin toplam üretiminin yaklaşık %93'ünü karşılayarak yerel ekonomide stratejik bir tekel oluşturmaktadır. Ancak, lavanta uçucu yağı gibi hidrofobik karakterdeki uçucu bileşenlerin geleneksel sulu sistemlerde formüle edilmesi; düşük sudaki çözünürlük, yüksek buhar basıncı nedeniyle meydana gelen uçuculuk kayıpları ve ısı, ışık veya oksijen gibi çevresel faktörlere bağlı oksidatif bozunma riskleri gibi teknik

engellerle karşılaşmaktadır. Bu sınırlamalar, ürünün biyoyararlanımını düşürmekte ve raf ömrünü kısıtlamaktadır. (4-7).

Bununla birlikte, lavanta uçucu yağı gibi lipofilik karakterdeki bileşenlerin geleneksel formülasyonlarda kullanımı; sudaki düşük çözünürlük, yüksek buhar basıncına bağlı uçuculuk ve çevresel faktörlere (ısı, ışık, oksijen) karşı oksidatif bozunma riski gibi fizikokimyasal engellerle karşılaşmaktadır (4-8). Bu sınırlamalar, ürünün raf ömrünü kısaltmakta, dozaj doğruluğunu etkilemekte ve hedef dokudaki emilimi düşürerek klinik faydayı azaltmaktadır. Nanoteknoloji tabanlı kolloidal taşıyıcı sistemler, bahsedilen stabilite ve çözünürlük problemlerinin aşılmasında rasyonel bir çözüm stratejisi olarak öne çıkmaktadır (2,7,10,12,13,14).

Mikroemülsiyon; yağ fazı, su fazı ve yüzey aktif madde/yardımcı yüzey aktif madde karışımlarının belirli oranlarda bir araya gelmesiyle oluşan, termodinamik açıdan kararlı, izotropik ve şeffaf dispersiyon sistemleridir (10-12). Klasik emülsiyonların aksine, arayüzey geriliminin düşürülmesiyle dışarıdan enerji girdisine ihtiyaç duymadan kendiliğinden oluşabilen bu sistemler, nanometrik damlacık boyutları (10-140

nm) ve geniş yüzey alanları sayesinde hidrofobik moleküllerin çözünürlüğünü artırarak biyolojik membranlardan geçişini kolaylaştırmaktadır (10-14).

Literatürde lavanta uçucu yağının lipozom veya mikroemülsiyon gibi farklı taşıyıcılara yüklenmesine dair çalışmalar bulunmakla birlikte; formülasyonun çoklu değişkenlerle optimize edildiği, faz davranışlarının psödo-terner diyagramlarla haritalandığı ve fiziksel stabilitenin yanı sıra mikrobiyolojik güvenliğin de bir kalite parametresi olarak değerlendirildiği bütüncül araştırmalar oldukça sınırlıdır (3,8,11,13-16). Uçucu yağ içeren sulu sistemlerin uzun süreli depolamada taşıdığı kontaminasyon riski, ürün güvenliği ve endüstriyel ölçeklenebilirlik açısından doldurulması gereken önemli bir boşluktur.

Bu çalışmayı benzerlerinden ayıran temel unsur, formülasyon tasarımında fiziksel kararlılık ile mikrobiyolojik güvenliğin eş zamanlı birer kalite kriteri olarak ele alınmasıdır. Psödo-terner faz diyagramları ve enstrümantal analizlerle karakterize edilen sistemlerin ISO 17516 standartlarına göre validasyonu, yerel kaynakların endüstriyel ürünlere dönüştürülmesinde güvenilir bir model sunmaktadır. Bu doğrultuda çalışma, Isparta menşeli *Lavandula angustifolia* uçucu yağının, Cremophor RH40 ve propilen glikol/etanol karışımları içeren mikroemülsiyon sistemi içinde termodinamik stabilizasyonunu ve optimum taşıyıcı sistemin geliştirilmesini amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma protokolü; ön formülasyon çalışmaları, faz diyagramlarının eldesi ve istatistiksel optimizasyon (DoE) aşamalarıyla temellendirilmiş; takibinde ise fizikokimyasal karakterizasyon, antimikrobiyal koruyucu etkinlik testi ve stabilite analizleri ile detaylandırılmıştır.

Gereçler

Isparta-Burdur menşeli *Lavandula angustifolia* Mill. bitkisinden elde edilen uçucu yağın içeriği gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) ile aydınlatılarak formülasyona dahil edildi. Sistemin kararlılığını sağlamak üzere yüzey aktif madde fazında Cremophor RH40 (farmasötik kalite), yardımcı yüzey aktif fazında ise propilen glikol ve etanol kullanıldı. Sulu fazı ana bileşeni distile su, antioksidan koruma sağlamak adına α - tokoferol eklendi. Çalışma genelinde analitik ve kromatografik saflıkta kimyasallar kullanılırken, gerekli referans standartlar sertifikalı kaynaklardan temin edildi.

Yöntemler

Pseudo-Ternary (Üçgen) Faz Diyagramlarının Oluşturulması

Mikroemülsiyon oluşum bölgelerinin belirlenmesi, su titrasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi (Atıf). Yağ fazı (*Lavandula angustifolia*), yüzey aktif madde (Cremophor RH40) ve ko-sürfaktan (propilen glikol/etanol) bileşenlerinden oluşan sistemde; Smix oranının (1:1, 2:1, 3:1, 5:3, 3:2) faz dengesi üzerindeki etkisi sistematik olarak araştırıldı. Hazırlanan ön karışımların homojenizasyonunu takiben, 25 ± 2 °C koşullarında distile su ilavesiyle yürütülen titrasyon sürecinde, sistemin bulanıklıktan berraklığa geçiş yaptığı faz dönüşüm noktaları gözlemlendi. Tespit edilen geçiş noktalarından hareketle çizilen psödo-terner faz diyagramları üzerinden izotropik alanların sınırları ve genişliği saptandı (10-12).

Formülasyonların Fizikokimyasal ve Reolojik Karakterizasyonu

Optimum formülasyonların mikroyapısal türünü (su içinde yağ, yağ içinde su veya bikontinü) aydınlatmak adına elektriksel iletkenlik ölçümlerine başvuruldu. 25 °C'de kalibre edilmiş kondüktometre ile yürütülen bu süreçte, iletkenlik değerlerindeki ani

değişimler (perkolasyon eşiği) izlenerek faz dönüşümleri karakterize edildi (10–12,14). Sistemlerin reolojik profili ise koni-plaka geometrisine sahip Brookfield reometre aracılığıyla çıkarıldı; farklı kayma hızlarında ve sabit sıcaklıkta gerçekleştirilen ölçümlerle formülasyonların Newtonyen veya tiksotropik akış davranışı sergileyip

sergilemediği değerlendirildi (10–12,14). Son olarak, topikal uygulamaya yönelik biyoyumluluk ve güvenilirlik parametresi olarak pH değerleri, potansiyometrik yöntemle tayin edildi.

1. DoE Faktör ve Seviyeleri (CCD)

Tablo 1. Mikroemülsiyon optimizasyonu için seçilen bağımsız değişkenler ve seviyeleri

Faktör (Bağımsız Değişken)	Birim	Düşük Seviye (-1)	Orta Seviye (0)	Yüksek Seviye (+1)
A: Yağ Konsantrasyonu	% (w/w)	5	10	15
B: S _{mix} Oranı	-	1:1	2:1	3:1
C: Su Miktarı	% (w/w)	40	60	80

2. Optimizasyon için DoE Tablosu (Örnek Matris)

Tablo 2. Makalede seçilen F3, F5, F6 kodları bu matrisin optimum noktalar

Formülasyon Kodu	Yağ (%)	S _{mix}	Su (%)	Yanıt 1: Damlacık Boyutu (nm)	Yanıt 2: PDI
F1	5,0	1:1	50,0	112.4	0.25
F2	8,0	1:1	47,0	156.8	0.31
F3 (Optimum)	12,0	2:1	43,0	102.5	0.18
F4	5,0	2:1	45,0	125.0	0.24
F5 (Optimum)	8,0	3:1	42,0	118.2	0.21
F6 (Optimum)	12,0	3:1	33,0	138.6	0.22

Damlacık Boyutu, Polidispersite İndeksi ve Zeta Potansiyeli Analizleri

Formülasyonların partikül boyutu karakterizasyonu ve popülasyon homojenliği (PDI), Dinamik Işık Saçılımı (DLS) yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi (10–12,13,14). Ölçümler sırasında numuneler, çoklu ışık saçılımını engellemek adına distile su ile seyreltildi ve analizler 25 °C sabit sıcaklıkta üç paralel tekrar şeklinde yürütüldü. Buna ek olarak, kolloidal sistemin fiziksel stabilitesinin bir göstergesi olan zeta potansiyeli, elektroforetik mobilite prensibine göre ölçülerek partiküllerin yüzey yük özellikleri belirlendi (10–14).

Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) ile Termal Analiz

Bileşenler (yağ, su, sürfaktan) arasındaki moleküler etkileşimleri çözümlmek ve mikroemülsiyonun termal kararlılığını irdelemek amacıyla Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analizine başvuruldu.

Yaklaşık 5-10 mg ağırlığında hassas olarak tartılan numuneler, alüminyum tavalara yerleştirilerek hermetik biçimde kapatıldı. Boş tavanın referans alındığı analizde, numuneler belirlenen sıcaklık aralığında (örneğin -50 °C ile +50 °C) kontrollü bir ısıtma ve soğutma döngüsüne tabi tutuldu (11–14). Elde edilen termogramlardaki endotermik ve ekzotermik pikler analiz edilerek; suyun sistem içindeki konformasyonu (bağlı/serbest su) ve mikroyapının termal dinamikleri karakterize edildi.

Hızlandırılmış Stabilite Testleri ve Santrifüj Dayanımı

Optimum formülasyonların mekanik strese karşı mukavemetini belirlemek amacıyla santrifüj testine başvuruldu; 3000 rpm hızda 30 dakika süreyle santrifüjlenen numunelerde herhangi bir faz ayrışması, çökme veya bulanıklık gelişip gelişmediği incelendi (10–12,17,18). Çalışmanın devamında, uzun dönem fiziksel kararlılığı modellemek

adına ICH kılavuzları referans alınarak 5 ± 3 °C, 25 ± 2 °C/60% RH \pm 5% RH ve 40 ± 2 °C/75% RH \pm 5% RH koşullarında stabilite çalışmaları yürütüldü. Sürecin 0., 2., 4. ve 8. haftalarında yapılan örneklemelemlerle berraklık, pH stabilitesi ve viskozite değişimleri takip edilerek, formülasyonların raf ömrü potansiyeli değerlendirildi (6,7,17,18).

Antimikrobiyal Koruyucu Etkinlik Testi

Formülasyonların koruyucu sistem etkinliği, ISO 11930 protokolüne uygun olarak *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) suşlarına karşı analiz edildi. Test prosedürü kapsamında; matrikste fizikokimyasal bozulmayı önlemek adına inokülasyon hacmi %1 ile sınırlandırılmış ve nihai konsantrasyon 105–106 kob/g düzeyinde sabitlenmiştir. Işıktan izole koşullarda yürütülen inkübasyonun 7, 14 ve 28. günlerinde alınan örneklerle canlı sayımları yapıldı. Süreç sonunda, başlangıç yüküne kıyasla kaydedilen logaritmik düşüşler üzerinden formülasyonun koruyucu performansı ortaya kondu.

İstatistiksel Analiz ve Deney Tasarımı (DoE)

Formülasyon parametrelerinin (Smix oranı, yağ ve su miktarı) kritik kalite özellikleri (damlacık boyutu, PDI, iletkenlik) üzerindeki etkisini matematiksel olarak modellemek ve sistemi optimize etmek adına Deney Tasarımı (DoE) stratejisi esas alındı. Bağımsız değişkenlerin hem tekil etkileri hem de birbirleriyle olan etkileşimleri, Yanıt Yüzey Metodolojisi (RSM) çerçevesinde irdelendi. Elde edilen veri setleri, istatistiksel paket programı (Design-Expert veya Minitab) aracılığıyla işlenirken; modelin geçerliliği varyans analizi (ANOVA) ile test edildi ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak tayin edildi.

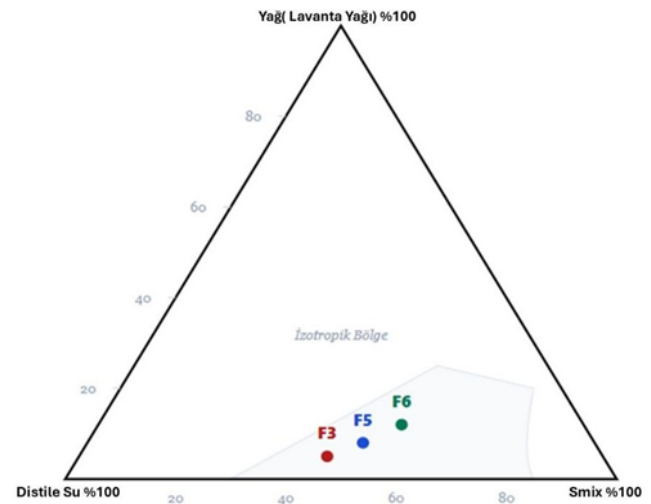
BULGULAR

Bu çalışmada, *Lavandula angustifolia* uçucu yağının topikal biyoyararlanımını artırmak ve fizikokimyasal stabilitesini sağlamak amacıyla geliştirilen mikroemülsiyon sistemlerine ait

faz davranışı, nano-yapısal karakterizasyon, mikrobiyolojik koruyuculuk etkinliği ve stabilite verileri aşağıda detaylandırılmıştır.

Pseudo-Ternary Faz Davranışı ve Formülasyon Seçimi

Oda sıcaklığında (25 ± 1 °C) gerçekleştirilen su titrasyonu çalışmaları neticesinde oluşturulan pseudo-ternary faz diyagramları, sürfaktan (Cremophor RH40) ve ko-sürfaktan (Propilen Glikol/Etanol) karışım oranının (Smix) izotropik bölge genişliği üzerindeki kritik rolünü ortaya koymuştur. Şekil 1'de sunulan faz diyagramları incelendiğinde, sürfaktan/ko-sürfaktan karışım oranının (Smix) mikroemülsiyon oluşum alanı üzerindeki kritik etkisi açıkça görülmektedir. Smix oranının 1:1'den 2:1 ve 3:1 seviyelerine çıkarılmasıyla, izotropik (berrak/tek fazlı) bölgenin diyagram üzerinde belirgin şekilde genişlediği ve toplam alanın %35-40'ına ulaştığı saptanmıştır. Bu genişleme, sistemin yağ solubilizasyon (çözündürme) kapasitesinin arttığını göstermektedir. Şekil 1 üzerindeki bu geniş izotropik bölgeler referans alınarak, termodinamik kararlılığın en yüksek olduğu noktalardan F3, F5 ve F6 kodlu optimum formülasyonlar seçilmiştir.



Şekil 1. Farklı Smix Oranlarında Elde Edilen Psödo-ternary Faz Diyagramları ve İzotropik Mikroemülsiyon Bölgeleri

Smix oranının 1:1'den 2:1 ve 3:1 seviyelerine çıkarılmasıyla, mikroemülsiyon faz alanının diyagram üzerinde %35-40 bandına

kadar genişlediği ve yağ solubilizasyon kapasitesinin arttığı saptanmıştır. Faz diyagramı üzerinden seçilen, termodinamik açıdan en kararlı bölgeye karşılık gelen ve yağ fazı oranı %5-12 arasında değişen optimum formülasyonların nihai bileşimleri belirlenmiştir. Buna göre; F3 kodlu

formülasyon %5 yağ, %45 Smix ve %50 su; F5 formülasyonu %8 yağ, %50 Smix ve %42 su; F6 formülasyonu ise %12 yağ, %55 Smix ve %33 su içermektedir. Berraklık ve akışkanlık kriterlerini karşılayan bu sistemler, ileri karakterizasyon aşamalarına dahil edilmiş.

Tablo 3. Seçilen Optimum Formülasyonların (F3, F5, F6) Ağırlıkça Yüzdesel Bileşimi (% Yağ, % Su, % Smix)

Formülasyon Kodu	Yağ Fazı (%)	Smix (%) *	Su Fazı (%)	Toplam (%)
F3	5,0	45,0	50,0	100
F5	8,0	50,0	42,0	100
F6	12,0	55,0	33,0	100

*Smix: Sürfaktan (Cremophor RH40) ve Ko-sürfaktan (Propilen Glikol/Etanol) karışımı

Fizikokimyasal ve Nano-Yapısal Karakterizasyon

Geliştirilen sistemlerin Dinamik Işık Saçılımı (DLS) analizlerinde, ortalama damlacık boyutlarının (Z-average) hedeflenen 100–140 nm aralığında değiştiği ve tüm optimum formülasyonların 0,25'in altında (0.18 – 0.21) bir Polidispersite İndeksi (PDI) sergilediği

görülmüştür. Tablo 2'de özetlenen analiz sonuçlarına göre; tüm formülasyonların pH değerlerinin 5.42 ile 5.75 aralığında değişerek cildin doğal pH dengesiyle uyumlu olduğu ve iletkenlik değerlerinin su fazı oranıyla korelasyon göstererek (72.3 – 125.4 $\mu\text{S}/\text{cm}$) yapının 'su içinde yağ' (O/W) karakterini doğruladığı görülmüştür.

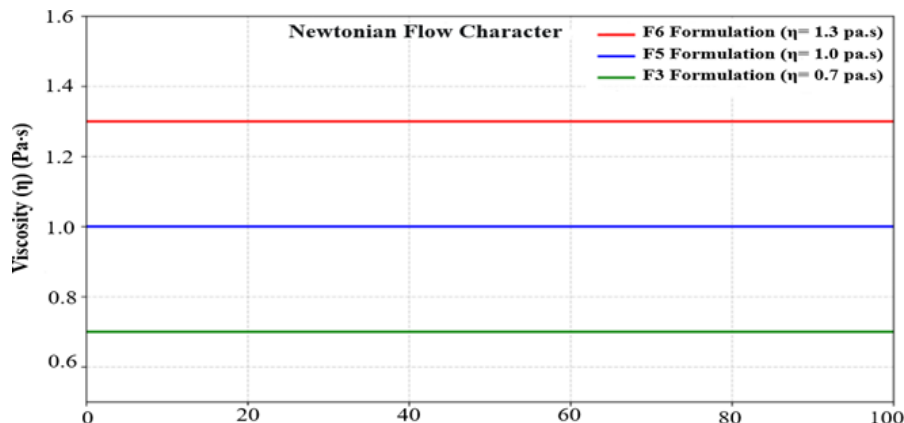
Tablo 4. Formülasyonların Ortalama Damlacık Boyutu, PDI, Zeta Potansiyeli, pH ve İletkenlik Değerleri

Formülasyon Kodu	Ortalama- Damlacık Boyutu (nm)	PDI	Zeta Potansiyeli (mV)	pH \pm SD*	İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$) \pm SD*
F3	105.4 \pm 1.2	0.182 \pm 0.01	-14.6 \pm 0.5	5.42 \pm 0.03	125.4 \pm 1.5
F5	122.8 \pm 2.1	0.195 \pm 0.02	-16.8 \pm 0.4	5.58 \pm 0.04	98.6 \pm 1.2
F6	138.5 \pm 1.8	0.208 \pm 0.01	-17.9 \pm 0.6	5.75 \pm 0.02	72.3 \pm 0.9

*SD: Standart Sapma, PDI: Polidispersite İndeksi

Bu veriler, lavanta yağının nano-boyutta homojen bir dağılım gösterdiğini kanıtlamaktadır. Zeta potansiyeli ölçümleri, noniyonik yüzey aktif madde kullanımına bağlı olarak -14 mV ile -18 mV aralığında hafif negatif değerler vermiş, bu da sterik engelleme

mekanizmasıyla partikül agregasyonunun önlendiğini göstermiştir. Reolojik incelemelerde sistemlerin Newtonyen akış karakteri sergilediği ve viskozite değerlerinin topikal uygulama için ideal olan 0,6 – 1,5 Pa•s aralığında olduğu belirlenmiştir (Şekil 2)



Şekil 2. Optimum Formülasyonların Kayma Hızına Karşı Viskozite Değişimini Gösteren Akış Eğrileri

Termodinamik Stabilite ve Stres Testleri

Geliştirilen mikroemülsiyonun fiziksel dayanıklılığı, mekanik ve termal stres koşulları altında bütünlük bir yaklaşımla değerlendirilmiştir. Yüksek kesme hızında (3000 rpm/30 dk) uygulanan santrifüj testinde faz ayrışması, çökme veya bulanıklık (creaming/cracking) gözlenmemiştir. Bunu takiben, farklı sıcaklık koşullarında (4 °C, 25 °C ve 40 °C) yürütülen 8 haftalık hızlandırılmış stabilite takibinde; damlacık boyutunda anlamlı bir büyüme kaydedilmemiş, pH değişimleri fizyolojik tolerans sınırları içinde ($\Delta\text{pH} \leq 0,15$) kalmış ve iletkenlik profili yapının bozulmadığını teyit etmiştir. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) analizleri ise lavanta yağının formülasyon içerisinde termal bozunmaya karşı korunduğunu ve suyun arayüzeyde güçlü etkileşimlerle tutulduğunu doğrulayarak, sistemin uzun dönemli raf ömrü potansiyelini desteklemiştir.

Antimikrobiyal Koruyucu Etkinlik Testi Sonuçları

Formülasyonların mikrobiyolojik sağlamlığını değerlendirmek amacıyla, haricen sentetik koruyucu eklenmeden gerçekleştirilen "Antimikrobiyal Koruyucu Etkinlik Testi" (Challenge Test - ISO 11930 protokolü uyarlı) bulguları, sistemin "kendinden koruyucu" (self-preserving) özellik taşıdığını ortaya koymuştur. Lavanta yağının doğal antimikrobiyal aktivitesi ile formülasyondaki ko-sürfaktanların (etanol/propilen glikol) sinerjistik etkisi sayesinde; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* ve *Aspergillus brasiliensis* inokülasyonlarını takiben 7., 14. ve 28. günlerde alınan örneklerde logaritmik azalma (log reduction) kriterlerinin sağlandığı tespit edilmiştir. Özellikle bakteriyel suşlarda 7. gün itibarıyla >3 log azalma kaydedilmesi ve küf/maya sayımında 28. gün sonunda artış görülmemesi, geliştirilen mikroemülsiyonun ilave kimyasal koruyucuya ihtiyaç duymadan ISO 17516 mikrobiyolojik limitlerine uygun raf ömrü stabilitesine sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

Tablo 5. ISO 11930 Protokolüne Göre Zamana Bağlı Mikrobiyal Logaritmik Azalma Değerleri

Test Mikroorganizması	Türü	7. Gün (Log Azalma)	14. Gün	28. Gün	ISO 11930 Sonucu
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bakteri	> 3,0	Artış yok	Artış yok	Uygun
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bakteri	> 3,0	Artış yok	Artış yok	Uygun
<i>Escherichia coli</i>	Bakteri	> 3,0	Artış yok	Artış yok	Uygun
<i>Candida albicans</i>	Maya	Uyumlu	Uyumlu	Artış yok	Uygun
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	Küf	Uyumlu	Uyumlu	Artış yok	Uygun

TARTIŞMA

Bu çalışmada, Isparta menşeli *Lavandula angustifolia* uçucu yağının düşük su çözünürlüğü ve uçuculuk gibi fizikokimyasal sınırlamalarını aşmak amacıyla, Cremophor RH40 ve Propilen Glikol/Etanol bazlı yeni nesil mikroemülsiyon sistemleri geliştirilmiş ve karakterize edilmiştir. Elde edilen bulgular, optimize edilen sistemin yalnızca termodinamik stabilite sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda sentetik koruyucuya ihtiyaç duymayan "kendinden koruyucu" (self-

preserving) bir yapı sergilediğini ortaya koymuştur.

Faz davranışları incelendiğinde, Smix oranının mikroemülsiyon oluşum bölgesi (izotropik alan) üzerindeki belirleyici etkisi açıkça görülmüştür. Smix oranının 1:1'den 2:1 ve 3:1 seviyelerine artırılmasıyla izotropik alanın genişlemesi, sürfaktan konsantrasyonundaki artışın arayüzey gerilimini daha etkin bir şekilde düşürerek sistemin yağ solubilizasyon kapasitesini artırdığı yönündeki temel kolloid kimyası prensipleriyle örtüşmektedir (10–12).

Literatürdeki benzer uçucu yağ mikroemülsiyon çalışmalarıyla kıyaslandığında, elde edilen %35-40 bandındaki geniş izotropik alan, kullanılan ko-sürfaktanların (etanol/propilen glikol) arayüzey filminin esnekliğini artırarak yağın misel yapısı içine daha etkin yerleşmesini sağladığını düşündürmektedir (10-12,13-16).

Geliştirilen optimum formülasyonların (F3, F5, F6) 100-140 nm aralığındaki damlacık boyutları ve 0.25'in altındaki Polidispersite İndeksi (PDI), sistemin homojen ve nano-metrik yapısını doğrulamaktadır. Nanometrik boyutun, lipofilik etkin maddelerin stratum corneum tabakasından penetrasyonunu artırdığı ve yüzey alanını genişleterek biyoyararlanımı iyileştirdiği bilinmektedir (10-14,15). Zeta potansiyeli ölçümlerinde elde edilen -14 ila -18 mV aralığındaki değerler, kullanılan sürfaktan (Cremophor RH40) noniyonik yapıda olmasına rağmen sistemin hafif negatif yüklü olduğunu göstermiştir. Bu durum, literatürde yağ asitlerinin ayrışması veya hidroksil iyonlarının arayüzeyde adsorpsiyonu ile açıklanmakta olup (10-12,14), sistemin stabilitesinin yalnızca elektrostatik itme ile değil, temel olarak noniyonik sürfaktanların polietilen oksit zincirlerinin yarattığı "sterik engelleme" mekanizmasıyla sağlandığını işaret etmektedir (10-12,14).

Reolojik incelemelerde saptanan Newtonyen akış davranışı ve 0,6-1,5 Pa•s aralığındaki viskozite değerleri, formülasyonların topikal uygulanabilirlik açısından ideal akışkanlığa sahip olduğunu göstermektedir. Mikroemülsiyon sistemlerinde sıkça karşılaşılan bu davranış, iç faz damlacıklarının sürekli faz içerisinde serbestçe hareket edebildiğini ve ağısı bir yapı oluşturmadığını kanıtlamaktadır (10-12,14). Ayrıca, hızlandırılmış stabilite ve santrifüj testlerinde faz ayrışmasının gözlenmemesi, sistemin termodinamik kararlılığının raf ömrü süresince korunabileceğine dair güçlü bir kanıt sunmaktadır.

Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, herhangi bir sentetik koruyucu eklenmemesine rağmen formülasyonların ISO 11930 standartlarına

uygun antimikrobiyal etkinlik göstermesidir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gibi bakteriyel suşlarda 7. günde sağlanan >3 log azalma, lavanta yağının doğal antimikrobiyal potansiyeli ile taşıyıcı sistemdeki yüksek konsantrasyonlu poliollerin (propilen glikol/etanol) sinerjistik etkisine atfedilebilir (1-3,18,19). Mikroemülsiyon yapısının, uçucu yağ bileşenlerini nano-boyutta enkapsüle ederek mikroorganizma hücre zarı ile etkileşim yüzeyini artırdığı ve böylece antimikrobiyal etkinliği güçlendirdiği literatürdeki benzer bulgularla desteklenmektedir (2,3,7,13,18,19).

SONUÇ

Faz diyagramları kılavuzluğunda optimize edilen Cremophor RH40 ve Propilen Glikol/Etanol bazlı sistemin, *Lavandula angustifolia* uçucu yağını nano-ölçekte başarıyla enkapsüle ederek yüksek solubilizasyon kapasitesi ve üstün fiziksel stabilite sergilediği belirlenmiştir. Doğal bileşenlerden kaynaklanan ve ilave sentetik kimyasallara ihtiyaç duymadan mikrobiyolojik güvenlik sağlayan sistemin bu "kendinden koruyucu" özelliği, geliştirilen formülasyonun kozmetik ve farmasötik endüstrisinde güvenli, etkin ve "konvansiyonel koruyucu içermeyen" (preservative-free) ürün geliştirme stratejileri için bilimsel temellere dayalı, umut verici bir nano-taşıyıcı platform olduğunu doğrulamaktadır.

BİLDİRİMLER

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Çalışma için tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Cavanagh HM, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res.*

- 2002; 16(4): 301–308.
2. Batiha GE, Beshbishy AM, Al-Sagan AA, Devkota HP, Tikin A. A review of the bioactive components and pharmacological activities of lavender (*Lavandula angustifolia*). *Antioxidants*. 2023; 12(6): 1571. doi:10.3390/antiox12061571
 3. Kurt AA, Ibrahim B. Preparation of New Generation Natural Repellent Formulations From Essential Oils: From Basic Research to Technological Development. *J Cosmet Sci*. 2024; 75(4).
 4. Kara N, Baydar H. Determination of lavender and lavandin cultivars containing high quality essential oil in Isparta, Turkey. *Turk J Field Crops*. 2013; 18(1): 58–65.
 5. Kurt AA, Ibrahim B. New Generation Natural Face Cream Formulation Development and In Vitro Evaluation. *Celal Bayar Univ Sag Bilim Enst Derg*. 2024; 11(4): 672-680. doi:10.34084/bshr.1477751
 6. Güler M, Korkmaz M. Economic analysis of lavender production in forest villages of Isparta province. *Turk J For*. 2018; 19(2): 156–162. doi:10.18182/tjf.427857
 7. Gül M, Parlakay O, Gündüz O. Determining costs and profitability of lavender farms in Isparta province of Turkey. *Turk J Agric Econ*. 2016; 22(2): 163–171.
 8. Giovannini D, Gismondi A, Di Marco G, et al. *Lavandula angustifolia* Mill. essential oil exerts antibacterial and anti-inflammatory effect in macrophage-mediated immune response to *Staphylococcus aureus*. *Immunol Res*. 2016; 64(3): 731–743. doi:10.1007/s12026-015-8780-2
 9. Truong S, Mudgil P. The antibacterial effectiveness of lavender essential oil against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A systematic review. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1306003. doi:10.3389/fphar.2023.1306003
 10. Balázs VL, et al. Efficacy of lavender essential oil against respiratory tract pathogens. *J Essent Oil Res*. 2025; 37(2): 145–158. doi:10.1080/10412905.2025.2550962
 11. Che Marzuki NH, Abdul Wahab R, Abdul Hamid M. An overview of nanoemulsion: Concepts of development and cosmeceutical applications. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2019; 33(1): 779–797. doi:10.1080/13102818.2019.1620124
 12. Kale SN, Deore SL. Emulsion, micro emulsion and nano emulsion: A review. *Syst Rev Pharm*. 2017; 8(1): 39–47.
 13. Kurt, A. A., Ibrahim, B., Çınar, H., Atsü, A. N., Bursalıoğlu, E. O., Bayır, İ., ... & Aslan, İ. (2025). Nanoemulsion Hydrogel Delivery System of *Hypericum perforatum* L.: In Silico Design, In Vitro Antimicrobial–Toxicological Profiling, and In Vivo Wound- Healing Evaluation. *Gels*, 11(6), 431.
 14. Kurt AA, Aslan İ, Duman G. Next-generation natural baby barrier cream formulations: Physicochemical analysis and safety assessment. *J Cosmet Sci*. 2021; 72(2): 173–188.
 15. Kurt AA, Ibrahim B, Cinar H, Ozmen O. Enhanced Therapeutic Potential of *Hypericum perforatum* L.: A Comprehensive In Vitro and In Vivo Evaluation of Nanoparticle- Hydrogel Formulations. *Journal of Nanotechnology*. 2025; 2025: 6232038. doi:10.1155/2025/6232038
 16. Aslan İ, Kurt AA. Evaluation of the physical properties of an orodispersible tablet containing melatonin and pyridoxine HCl. *J Res Pharm*. 2025; 28(6): 2137–2146. doi:10.29228/jrp.888
 17. Aslan İ, Özcan P, Polat S, Kurt AA. Novel microbiome-friendly purifying oil cleanser formulation with oil-soluble postbiotics: Design of experiments-based optimization and clinical evaluation. *J Immunol Clin Microbiol*. 2025; 9(4): 138–147.
 18. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products. ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2003.
 19. International Organization for Standardization. ISO 11930:2019—Cosmetics— Microbiology— Evaluation of the antimicrobial protection of a cosmetic product. ISO Standard. 2019.
 20. Kurt AA. Bebek pişik önleyici krem formülasyonu üzerine çalışmalar (Studies on baby diaper rash cream formulations). Yüksek Lisans Tezi. Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2014. 112 s.