

YAŞLANMA KARŞITI KOZMETİK YAKLAŞIMLAR VE ÜRÜN BİLEŞENLERİ

ANTI-AGING COSMETICS APPROACHES AND COMPONENTS IN PRODUCTS

Evren Alğın Yapar¹ Sakine Tuncay Tanrıverdi²

¹T. C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Çankaya, Ankara, Türkiye
²Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi:

Evren Alğın Yapar
T. C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sokak No. 5, Çankaya 06520 Ankara - Türkiye

E posta: evren.yapar@yahoo.com

Kabul Tarihi: 01.06.2016

DOI: 10.5505/bsbd.2016.04696

Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi
ISSN: 2146-9601
e-ISSN: 2147-2238

bsbd@balikesir.edu.tr
www.bau-sbdergisi.com

ÖZET

Cilt yaşlanması; iç veya dış faktörlerin veya bunların birlikteliğinin neden olduğu karmaşık biyolojik bir süreçtir. Gelişen üretim teknolojileri, farmasötik taşıyıcı sistemlerin kozmetik formüllerinde kullanılması ve yenilikçi bileşenlere dayalı yeni nesil kozmetik ürünler, temel kozmetik bakımdan ileri alternatifler sunmaktadır. İleri teknoloji kullanılarak üretilen kozmetik aktif bileşenleri, doğal kaynaklı hammaddelerin kozmetik bileşenleri olarak kullanımının artması ve farmasötik taşıyıcı sistemlerin kozmetik formüllerinde kullanılması ile geliştirilen kozmetik ürünler toplumların artan kozmetik beklentilerini karşılamayı hedeflemektedir. Bu derlemede, günümüzde bireylerin dış ve iç faktörler ile artan cilt yaşlanmasının, kozmetik ürün odaklı çözümleri özellikle bileşenler açısından irdelenmiş, yaşlanma karşıtı farklı yaklaşımlar özetlenmiş ve kullanılan taşıyıcı sistemler belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kozmetikler, aktif bileşen, cilt yaşlanması, yaşlanma karşıtı, taşıyıcı sistemler

SUMMARY

Skin aging is a complex biological process influenced by intrinsic or extrinsic factors or combination of these factors. Emerging technologies and ingredients based on new generation cosmetic products offers alternatives rather than basic cosmetic care. Developments including cosmetic active ingredients produced by using advanced technology, increase in the use of natural raw materials and using pharmaceutical carrier systems in cosmetic formulations have been generate to meet societies advanced cosmetic expectations. In this review, current cosmetic product-oriented solutions of individual external and internal factors were investigated with increased skin aging, especially in terms of components and systems can take place is specified. And also different anti-aging strategies are summarized.

Keywords: Cosmetics, active ingredients, skin aging, anti-aging, carrier systems

GİRİŞ

Kişisel temizlik ve bakım ürünleri olan kozmetiklerin hammadde ve bitmiş ürün olarak tarihi oldukça eskilere dayanmaktadır. Çeşitli coğrafyalarda yapılan arkeolojik kazılarda Eski Mısır'da M.Ö. 4000'lerde ve Eski Yunan'da M.S. 130-200'de ve de Galenos'un yazdığı Local Remedies isimli kitabında kozmetiklere ilişkin unsurlara rastlanılmıştır¹⁻³. Günümüzde günlük bakımın vazgeçilmez unsuru olan kozmetik ürünlerin beklenen veya hedeflenen özellikleri için bileşimlerinde yer alan hammadde veya sistemlerin etkisi oldukça önem kazanmış, dolayısıyla yeni hammaddelerin üretimi ve yeni teknolojilerin kullanımında artışa neden olmuştur⁴⁻¹¹. Doğal hammaddelerde; yeni doğal bileşenler, Avrupa'da 1960 yılı sonlarında başlayan 'yeşil hareket' ile kozmetik endüstrisinde önem kazanmış, bitkisel, deniz, mineral vb. kaynaklı ve hatta organik özellikteki kozmetik hammaddeler, karışımları ve bitmiş ürünler piyasada hızla yerini bulmuştur. Cilt yaşlanması; faklı organ, doku ve hücrelerde zamanla, farklı yollarla gelişen ve belirgin

bir şekilde gerçekleşen doğal yaşlanma mozaığının bir parçasıdır. Cilt yaşlanması intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin kombinasyonu sonucu gerçekleşen karmaşık biyolojik bir süreçtir. İntrinsik faktörler olarak; genetik faktörler, hücre metabolizması, hormonlar ve metabolik olaylar etkilidir. Ekstrinsik faktörler olarak ise; devamlı ışığa maruziyet, kirlilik, radyasyon, kimyasallar ve toksinler sayılabilir¹². Bu faktörler, cilt üzerinde fizyolojik ve yapısal değişiklikler ile her cilt tabakasında biyolojik işlemlerin değişmesine sebep olurlar. Bununla birlikte özellikle güneş ışığına maruziyette olduğu gibi cildin dış görünüşünün de değişmesine neden olabilirler. Yaşlanmış ciltte genellikle; incelme, elastikiyette azalma, lekelenme, cilt parlaklığının yitilmesi, cilt gerginliğinin kaybı, epidermin incelmesi, kırışıklık ve sarkma gibi etkiler görülmektedir¹⁰. Bu durum zamanla ciltteki epidermal onarım mekanizmalarının bozunma mekanizmalarından daha yavaş gerçekleşmesi sonucu meydana gelir. Özellikle, kollajen yıkımının çeşitli faktörler ile artması sonucu ciltteki kollajen miktarının azalması yaşlanma

belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir faktördür¹³. Her yıl ciltteki kollajen miktarı ortalama %1 oranında azalmaktadır¹⁴. Ciltteki glikozaminglikan (GAG) ve hyaluronik asit miktarlarındaki düşüş de yine cilt yaşlanması açısından önemlidir^{15, 16}. Dermisdeki üç ana bileşen olan kollajen, GAG ve elastin birçok yaşlanma karşıtı/anti-aging bilimsel çalışmaya konu olmuştur ve kırışıklık giderici kremden cilt dolgu ürünlerine kadar değişen ürün gruplarında yer almaktadırlar¹⁷. Günümüzde yenilikçi kozmetik ürünlerden beklentilerin önemli bir kısmını oluşturan yaşlanma karşıtı ürünler, dünyada kozmetik pazarının yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır¹¹. Klinikte “daha iyi görünmek”, doğrudan “daha genç görünmek” anlamı taşımamaktadır. Bu nedenle kişilere uygun yaşlanma karşıtı yaklaşımlar belirlenirken; yaş, daha önce uygulanan işlemler ve operasyonlar, genel sağlık durumu, cilt tipi, yaşam şekli gibi birçok faktör dikkate alınmalıdır. Bu derlemede, yaşlanma karşıtı olarak geliştirilen kozmetik çözümler kapsamında yer alan ürünlerin aktif bileşenleri ve yapıları ele alınacaktır. Ayrıca yaşlanma karşıtı olarak kullanılan farklı çözümler özetlenecek ve yeni üretim teknolojileri ile geliştirilen yenilikçi sistemlerden bahsedilecektir.

CİLT YAŞLANMASI

Derinin yaşlanması zamana bağımlılığına göre incelendiğinde iki gruba ayrılabilir^{10,18-21}.

a) İntrinsik Yaşlanma (zamana bağlı olarak doğal yaşlanma): Kronolojik ve genetik nedenlerle, hücre yenilenmesinin yavaşlamasıyla başlayan ve durmasıyla devam eden dönemdir. Zaman içerisinde ciltte biriken keratinosit ve fibroblast miktarı ve yaşlanma hızı artar, doku sertleşir ve kırışıklıklar belirir¹⁰.

b) Ekstrinsik Yaşlanma (zamandan bağımsız çeşitli etkenlere bağlı olarak gelişen derinin erken yaşlanması): İklim şartları, hava kirliliği gibi çevresel stres faktörleri, güneş ışınları veya deriyle temas eden ürünlerin bilinçsiz kullanımı ile yaşlanma oluşabilir. UV ışınlarına maruziyet, serbest radikal oluşumuna neden olarak kollajen doku ve elastin ağına zarar verir. Böylece hücre yenilenmesi azalır ve hiperpigmentasyon, kuruluk ve kırışıklık meydana gelir.

Hem intrinsik hem de ekstrinsik yaşlanma nedeni ile cilt nemini kaybederek kurur, bununla birlikte ileri yaşlarda hormonal nedenler ile deride bağ dokusu proteinleri azalır^{10,18-20}. İntrinsik yaşlanmanın belirtileri arasında; ince ve transparan bir cilt görünüşü, ince çizgiler, subkütan tabakadaki yağ hücrelerinin azalmasıyla göz çukuru ve yanıklarda çökme, kuru cilt, deri kalınlığında artış nedeniyle UV ışınlarına karşı eritematöz tepkide azalma, pigmentasyona bağlı yaşlılık çilleri, melanosit miktarının azalmasıyla deride beyazlaşma, derinin mikro

sirkülasyonunda ve esnekliğinde azalma yer alır^{18,20,21}. Ekstrinsik yaşlanmada ise, uzun süreli güneş ışınlarına maruziyet UVA ve özellikle UVB ışınlarına bağlı foto yaşlanma meydana gelir¹. Kısa dalga boyulu UVB, epidermiste hasara yol açarken; uzun dalga boyuna sahip UVA dermise geçerek burada hasara yol açmaktadır. Foto yaşlanmaya uğrayan cilt kırışık, sarkık ve sert görünür, pigmentasyon farklılaşmaları gözlenir²². Elastin- kollajen ağlarının zarar görmesi kronolojik yaşlanmaya kıyasla foto yaşlanmaya uğramış ciltte çok daha önemlidir¹⁹. Genç bireylerde çevresel etkenler nedeniyle bu tür yaşlanma zamandan bağımsız oluşabilir²⁰.

YAŞLANMA KARŞITI YAKLAŞIMLAR

Öncelikle, deriyi tahrip eden çevresel faktörlere karşı önlem alınması gerekir. *Stratum corneum* tabakasının nem kaybı önlenmeli, bu tabakada doğal nemlendirici faktörlerin (natural moisturizing factor-NMF) üretimi azalmış ise, nemin yerine konması ve su kaybının önlenmesi sağlanmalıdır.

Bu amaçla genel olarak kullanılan ürünler; doğal nemlendiriciler, bağ dokusu proteinleri ve biyofaktörleri içeren ürünlerdir. Son yıllarda formüllere organizmada doğal olarak bulunan nemlendirici maddelerin katılması dikkat çekicidir. Bu amaçla en çok kullanılan maddeler olarak; üre, laktik asit, sodyum pirolidon karboksilat, kollajen, elastin, mukopolisakkaritler, retikulin, retinol/retinoik asit (diğer adıyla Vitamin A) ve alfatokoferol (diğer adıyla Vitamin E)¹⁸ sayılabilir. Bu maddeler krem, losyon, çözelti gibi klasik formülasyon şekilleri içinde hazırlanabildiği gibi, özel taşıyıcı sistemler içinde de verilebilir. Kozmetik amaçlı tasarlanan (yerel kozmetik ürün mevzuatı kapsamına giren veya girmeyen) en gelişmiş ürünler genellikle yaşlanma karşıtı hazırlanan ve/veya yenilikçi taşıyıcı sistemler içeren ürünlerdir. Yeni yaşlanma karşıtı ürünler, klasik ürünlere ek olarak deriyi dış faktörlerden koruyucu, hücre yenileyici aktif maddeler içermekte ve kozmetikten çok tıbbi alana yaklaşmakta buna bağlı olarak da bu tür ürünleri ifade etmek amacıyla ilaç benzeri, fonksiyonel kozmetik, kozmesötik, dermakozmetik gibi ifadeler kullanılabilmektedir²³⁻²⁴. Bu tür kozmetik ürünlerde taşıyıcı sistem olarak lipozom, niozom, nanozom, siklodekstrin, fitozom veya oleozomlar kullanılabilmekte ve uzun süre etkili ürünler hazırlanabilmektedir. Lipozomların değişik aktif maddeler ile hazırlanan piyasa preparatları mevcut olup hazırlanan lipozomlar çözelti, jel, emülsiyon içinde formüle edilebilmekte, içerdikleri aktif bileşenler kontrollü olarak deriye verilebilmektedir^{23,25}.

Deride Görülen Değişimler

Vücudun dış yüzeyini kaplayan deri, farklı bölgelerde rengi, kalınlığı ve dayanıklılığı farklı olan, anatomik olarak üç katmanlı yapıdadır¹⁸. Derinin en dış tabakası olan epidermis, üst üste sıralanmış keratenize epitel dokudan ve canlı tabakada bulunan canlı keratinosit hücrelerden oluşan, kozmetik açıdan en önemli tabakadır. Kozmetik ürünlerin büyük bölümü, bu tabakayı hedef alan ürünlerdir^{10,18}. Epiderminin beş alt tabakası arasında kozmetik açıdan önemlileri birinci tabaka; Stratum corneum ve beşinci tabaka; Stratum bazale'dir. Kozmetik ürün olarak deriye uygulanması amaçlanan ürünler birinci tabakaya uygulanır. Hücre çoğalması ve melanin pigmenti sentezi beşinci tabakadan olup, birinci tabakanın tamamen yenilenmesi üç-dört haftada gerçekleşir. Epiderminin altında yer alan dermis tabakasında kan damarları, lenfotik kanallar, sinirler, ter bezleri ve kıl folikülleri bulunur. Sağlıklı bir deri, vücudu dehidratasyon, mikroorganizma penetrasyonu, alerjenler, iritanlar, reaktif oksijen türevleri ve radyasyondan koruyan bir bariyer tabakadır. Bu nedenle günlük bakım ile rejenerasyonun, elastikliğinin ve sıklığının artırılması gerekmektedir^{26, 27}. Bununla birlikte özellikle derinin önemli bileşenlerinden olan kollajen ve elastin yıkımının düzenlenmesi kırışıklıkların önlenmesinde oldukça önemlidir. Kırışıklıkların giderilmesindeki diğer bir yaklaşımda, retinoid ve güneş koruyucular ile kombine halde topikal ve sistemik antioksidanlar kullanarak enflamasyonun azaltılmasıdır¹⁷. Dermisin yapısal bileşenleri, cilde gerginliği veren kollajen, gerginliği devam ettiren elastin, glikozaminoglikanlar ve sudur. Bu tabakada derinin su tutma kapasitesinden sorumlu başlıca molekül olan hyaluronik asit, kollajen ağının içinde yer alır. Deride zamanla hyaluronik asit sentezi azalır ve yaşlılıkta en büyük değişim epidermal hyaluronik asit miktarında gerçekleşir^{10,18}.

Yaşlanma Karşıtı Uygulamalar

Yaşlanma belirtilerini gidermek ve geciktirmek amacıyla öncelikle, günlük cilt bakım ve doğru güneş koruyucu ürünlerin kullanılması gerekmektedir. Kullanılan kozmetik ürünlerin terkiibinde, antioksidan ve/veya hücre düzenleyici topikal aktif/medikal maddeler yer almaktadır. Aynı zamanda sistemik etki amacıyla yine bazı antioksidanlar kullanılabilen ve hormon yerine koyma tedavisi gerçekleştirilebilmektedir. Kimyasal peeling, görünür ışık tedavisi, yoğun ışık darbesi (IPL-Intense Pulse Light), lazer uygulamaları, radyofrekans uygulamaları, cilt enjeksiyonları, dinamik kırışıklıklardan korumak, statik ve anatomik kırışıklıkları düzeltmek ve ciltteki yağ dokusu oranını düzenlemek gibi invazif yöntemler kozmetik ürün kullanımına ilave olarak sıklıkla uygulanmaktadır. Bununla birlikte estetik invazif olmayan işlemlerde mevcuttur.

Tüm bu uygulamaların ötesinde, sigara içme, kirlilik, solar UV iritasyonu, stres, beslenme, diyet, fiziksel aktivite, genel sağlık durumunu kontrol etmek gibi faktörler yaşlanma üzerinde etkilidir. Bu nedenle, yaşlanmaya sebep olan dış etkenleri ortan kaldırmak, yaşam şeklini ve alışkanlıkları düzenlemek yaşlanma belirtilerini ortadan kaldırmak veya engellemek için gereklidir²⁸.

Güneşten Korunma ve Sistemik Antioksidanlar

Kronik güneş hasarı ekstrinsik bir faktör olarak foto yaşlanmaya sebep olmaktadır. DNA foto hasarı ve UV kaynaklı reaktif oksijen türevleri (ROS) ciltte kronik foto yaşlanmaya sebep olan etkenlerdir. Foto yaşlanmaya karşı geliştirilen yaklaşımlar; güneşten korunma, güneşten koruyucular ile cildin UV-radyasyonu emmesini engelleme veya azaltma, retinoidler kullanarak kollajenaz sentezini engelleme ve kollajen üretimini artırma ve antioksidanlar kullanarak serbest radikal oluşumunu azaltma ve etkisizleştirmek olarak sayılabilir^{17, 29}. Yapılan araştırmalar sağlıklı beslenmenin cilt yaşlanmasını yavaşlattığı ve cildin sağlıklı görünmesini sağlayabildiğini göstermiştir. Beslenme yolu ile alınan antioksidan maddeler farklı bölgelerde farklı yollar ile fakat genel olarak serbest radikal tutucu olarak etki göstermektedirler. Antioksidanlar serbest radikalleri doğrudan nötralize edebilirler, peroksid konsantrasyonunu azaltıp okside olmuş membranı onarabilirler, ROS üretimini azaltabilirler veya lipid metabolizması, kısa zincirli serbest yağ asitleri ve kolesterol esterleri yoluyla ROS'u nötralize edebilirler³⁰. Vitamin E, vitamin C, karotenoidler ilebakır ve selenyum gibi elementler en çok bilinen sistemik antioksidan maddelerdir³¹⁻³³.

Yaşlanma Karşıtı Özellikleri Nedeniyle Kullanılan Topikal Maddeler

Kollajen ve Elastin ile bu yapıları destekleyen bileşenler

Günümüzde kollajen ve/veya elastin içeren birçok yaşlanma karşıtı ürün piyasada yer almaktadır¹⁸. Yaşlı derideki kırışıklıklar yüzeysel epidermiste olabildiği gibi, dermisteki kollajen veya elastin tahribatı nedeniyle de olabilmektedir³⁴. *Stratum corneum* tabakasında bulunan intrasellüler lipidlerin cildin genç görünümünü sağlamadaki rolü büyüktür^{10,19,35,36}. Yaşlanma karşıtı aktif bileşenler arasında; nemlendirici ve dolgunlaştırıcılar, hücre yenileyici ve onarıcılar, antioksidanlar, dermiste onarım sağlayan maddeler, kollajen sentezini uyararak deri elastikyetini artıranlar ve fotoyaşlanmadan koruyanlar sayılabilir. Aktif bileşenlerden bazılarının birden fazla etkisi olabilmektedir. Yaşlanma karşıtı formülasyonların bileşime giren iki temel madde grubu vardır. Bunlar antioksidan maddeler ve hücre düzenleyici maddelerdir. Vitaminler, polifenoller ve flavonoidler gibi

antioksidan maddeler, dokulardaki serbest radikal konsantrasyonunu düşürerek kollajen degradasyonunu azaltırlar. Retinoller, peptidler ve büyüme faktörleri gibi hücre düzenleyiciler ise; kollajen metabolizması üzerinde doğrudan etkilidirler ve kollajen üretimini arttırlar. Vitamin C, B3 ve E küçük molekül ağırlıklarından dolayı hücreye kolaylıkla penetre olabilen önemli antioksidan maddelerdir³⁷. Vitamin C % 5-15 konsantrasyonlarında yaşlanma karşıtı olarak kullanılmaktadır. Kollajen 1 ve 3'ün üretimini arttırmakta aynı zamanda kollejenaz üretimini azaltmaktadır. Vitamin E ile kombine kullanıldığında etkisinin arttığı gözlenmiştir^{38,39}. Vitamin B3, %5 konsantrasyonda yaşlanma karşıtı olarak kullanılmaktadır⁴⁰. Cilt elastikliği, eritemi ve pigmentasyonu üzerinde etkili olduğu görülmüştür^{37,38,41}. Vitamin E % 2-20 konsantrasyonlarında kullanılmaktadır. Vitamin C kadar güçlü bir antioksidan değildir. Foto hasara karşı ve cildin neminin düzenlenmesi için kullanılmaktadır⁴². Nikotinamid (B3) ile yapılan bir çalışmada transepidermal su kaybının azaldığı ve bu nedenle kronolojik yaşlanmaya karşı kullanılabileceği belirtilmiştir⁴³. Pantenol (dekspantenol) Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı tarafından 1984 yılında yayınlanan reçetesiz ilaçlar listesinde yer alan bir bileşendir. Ciltteki metabolizasyonu sonucu, pantotenik aside dönüştüğü belirtilmekte ve pantotenik asit, yaşayan tüm hücrelerde bulunan, insan vücuduna enerji sağlayan reaksiyonların birçoğu için gerekli olan Koenzim A'nın yapısına giren en önemli bileşen olarak sayılmaktadır. Kozmetik bileşeni olarak pantenol; antistatik, saç ve cilt düzenleyici olarak belirtilmektedir⁴⁴. Saç ve cilt üzerindeki canlandırıcı ve onarıcı etkileri ile bilinen pantenol, vücuttaki nem absorpsiyonunu artırarak hümeaktan etki göstermekte ve yumuşatıcı olarak kuru ciltleri daha elastik hale getirmektedir. Antienflamatuar etkisinin de olması nedeniyle irrite olmuş ciltleri yatıştırdığı belirtilmektedir¹⁰. Örneğin retinol, kırışıklık azaltıcı olmakla beraber, akne tedavisinde reçeteli ilaç olarak da kullanılabilir³⁶. Retinol, polipeptidler ve bitkisel maddeler gibi hücre düzenleyiciler kollajen metabolizması üzerinde direkt etkilidirler ve kollajen ve elastik fiber oluşumunu uyarırlar. Retinol, hücre metabolizması üzerinde olumlu etkileri olan, antioksidan özellik gösteren ve epitelhücrelerinin doğru çalışması için gerekli olan hem kozmetik hem de ilaçta kullanılan bir bileşendir⁴⁴⁻⁴⁸. Retinolve türevleri yaşlanma karşıtı amaçla en fazla kullanılan maddelerdir. Güçlü bir antioksidandır. Kollajen sentezini arttırıp kollejenaz etkisini azaltabilirler^{49,50}. Retinol üzerinde yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda sert ve kuru cilt üzerinde kollajen ve glikozaminoglikan sentezini arttırdığı, hücre rejenerasyonunu olumlu yönde değiştirdiği, epitel

dokunun korunmasında etkili olduğu belirtilmiştir^{10,46}. Retinolün kozmetik bileşeni olarak tanımlanmış türevleri; hidrojene retinol, fermente retinol ekstresi (pichia), retinoksitrimetilsilane, retinil linoleat, retinil oleat, retinil palmitat ve retinil tallat cilt düzenleyici etkili olarak, retinil branat antioksidan ve cilt düzenleyici, retinil soyat ise emoliyen ve cilt düzenleyici olarak belirtilmektedir⁴⁴. Bu bileşenlerin ilk olarak dönüştürücü enzimlerle, aktif metabolitleri olan retinoik aside dönüşmesi gerekmektedir. Ancakuygulamada dönüşümün oldukça yavaş olması ve kişisel farklılıklar göstermesi, ilaveten hava ile temas sonucu aktifleşmeden yıkıma uğraması dezavantajları vardır⁴⁷. Tegosphere®Vit A formülasyonunda, retinol enkapsüle edilerek stabilitesinin artırılması sağlanmıştır. Topikal uygulama sonrasında aktif maddenin kontrollü salımı, oksijen ve UV stabilitesini sağlarken, küçük partikül yapısı sayesinde de deriye penetrasyonu kolaylaşmıştır.

Koenzim Q10

Vitamin benzeri etkiye sahip ubikinon diğer adıyla Koenzim Q-10/CoQ10 doğal olarak hayvan hücrelerinin mitokondrial membranlarında yüksek oranda bulunmaktadır. Kozmetik bileşeni olarak CoQ10, antioksidan ve cilt düzenleyici olarak belirtilmektedir⁴⁴. CoQ10 seviyelerinin yaşla birlikte gerilemeye başladığı, topikal olarak uygulanan CoQ10'nin ciltteki antioksidan seviyesinin dengede kalmasına yardımcı olduğu, ayrıca kollajen ve elastin yapımının zarar görmesini de engellediği düşünülmektedir. CoQ10, 2002 yılına kadar Japonya'da farmasötik olarak kullanılmakta iken kozmetikteki kullanımının fark edilmesiyle kişisel bakım sektörü tarafından kullanımı artmıştır⁴⁰.

Doğal kaynaklı asitler ve türevleri

Genellikle doğal kaynaklı olan asitler ve türevleri arasında,hyaluronik asit, α-hidroksi asitler/alfa-hidroksi asitler/AHA, β-hidroksi asitler/beta-hidroksi asitler/BHA, salisilik asit ve tuzları, kaprilik asit ve türevleri yaygın olarak kullanılanlardır. Bunlardan hyaluronik asit, insan vücudunda bağ doku, epitel doku ve sinir dokusunda doğal olarak bulunan, kimyasal olarak glikozaminoglikan grubunda yer alan karbohidrat yapılı bir mukopolisakarittir. Ekstraselüler matriksin en önemli bileşenlerinden biri olan hyaluronik asit, hücre çoğalması ve göçünde kilit rol oynar.Vücutta bulunan hyaluronik asidin % 50 si ciltte derin dermal tabaka ve görünen epidermal tabakanın üst kısımlarında bulunur. Genç cilt, yüksek oranda hyaluronik asit konsantrasyonuna sahip olduğundan yumuşak ve elastiktir, yaşlandıkça, cilt hyaluronik asit yoğunluğunu kaybederve kurumaya başlar. Kozmetik bileşeni olarak hyaluronik asit;

antistatik, hümektan, nemlendirici ve cilt düzenleyici olarak, türevlerinden olan fermente hyaluronik asit filtratı emolayan ve cilt düzenleyici olarak, benzil hyaluronat hümektan ve cilt düzenleyici, dimetilsilanol hyaluronat hümektan, nemlendirici ve cilt düzenleyici olarak, altın tiyoetilamino hyaluronik asit cilt düzenleyici, hidroksipropiltriomyum hyaluronat film yapıcı olarak belirtilmektedir. Hümektan ve cilt düzenleyici özelliğe sahip çinko hidrolize hyaluronat ise kullanımı limitli bileşen olarak dikkat çekmekte ve belli sınırlamalar dışında kozmetik ürünlerin içermemesi gereken bileşenler arasında yer almaktadır⁴⁴. Topikal uygulamalarda cildin durumunu iyileştirdiği, nem içeriğini artırdığı, sağlıklı ve parlak bir görünüm sağladığı kanıtlanmıştır^{10,18}.

Alfatokoferol, antioksidan özellikte olup hücre içi serbest radikalleri yakalayarak, aktif oksijen molekülleri ile savaşır³⁴. Kozmetik bileşeni olarak alfatokoferol antioksidan, maskeleyici ve cilt düzenleyici olarak belirtilmektedir⁴⁴. Ayrıca deri üzerinde emolayan etkisi vardır. Uygulamaların % 5-8 inde tokoferolün cildin sertleşmesini ve kırışıklıkların derinleşmesini önlediği belirtilmiştir^{10, 47}. Aynı zamanda yaşlanma belirtilerini geciktirdiği ve cilt kanseri gelişimini önlemeyi desteklediği belirtilmiştir. Alfatokoferolün farklı topikal koloidal taşıyıcı sistemlerden salımını inceleyen araştırmalar sonucunda y/s tipi mikroemülsiyonlarının oldukça başarılı olduğu görülmüştür²⁵. Askorbik asit, çok sayıda hücrenel aktivitede rol alan önemli bir antioksidan olup hücre içi lipid, protein ve nükleik asitlerde büyük hasara yol açan oksijen reaktifleri ile savaşır. Foto koruyucu bir ajan olarak davranan askorbik asit, serbest radikalleri etkili bir biçimde ortadan kaldırmaktadır¹⁰. Ciltte gerçekleşen oksidatif reaksiyonlar, cilt yaşlanmasındaki en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Koruyucu ve düzenleyici olarak görev yapan askorbik asit, sıkı bir cilt için şart olan kollajenin yapımı ve işlevi için gereklidir, melanin pigmenti yapımını düzenleyen tirozinaz enzimini de inhibe etmektedir. Kozmetik bileşeni olarak askorbik asit antioksidan, tamponlayıcı, maskeleyici ve cilt düzenleyici olarak belirtilmektedir⁴⁴ bununla beraber kullanımı, sulu çözeltilerdeki stabilite sorunları ve kendi kendine oksidasyonu nedeniyle sınırlı kalmıştır. Ayrıca deriye penetrasyonu da belirsizdir. Bu amaçla, işlev açısından askorbik aside benzeyen, ancak stabilitesi ve deriye penetrasyonu daha iyi olan, hidroksil grubunun esterifikasyonu ile oluşan askorbil palmitat, askorbil tetraizopalmitat, magnezyum l- askorbil fosfat ve magnezyum askorbat türevleri geliştirilmiştir³⁶. Bu türevler, serbest radikallerin, UV radyasyonuna bağlı olarak yol açtığı hasardan korunmak, yaşlılık lekelerinin oluşumunu önlemek, cilt parlaklığını ve ışıltısını

sürdürmek amaçlarıyla kozmetik ve dermatolojik ürünlerin bileşimine giren başlıca maddelerdendir. Alfa-hidroksi asitler doğal veya sentetik olarak elde edilebilmektedir. Kırışıklık önleyici, yaşlanma belirtilerini geciktirici veya genel cilt görünümüne üzerine olumlu etkileri dolayısıyla kozmetikte kullanımları yaygındır⁵¹. Alfa-hidroksi asit taşıyanüzüm(tartarik asit), limon (sitrik asit), elma (malik asit), badem ve kayısı(mandelik asit) gibi meyveler cildi gençleştirmeye katkıda bulunur¹⁰. Alfa-hidroksi asitler cildin pul pul dökülmesini önler, soyucu özelliğe sahiptir ve cilt tahrişlerini azaltıcı etki gösterirler.Yüksek konsantrasyonlarda ve düşük pH'da etkilidirler. Bu grubun en bilinen üyeleri glikolik ve laktik asittir³⁶. Kozmetik bileşeni olarak glikolik asit tamponlayıcı olarak belirtilirken, türevlerinden antioksidan depilatuvar ve saç şekillendirici etkili tiyoglikolik asit ve tuzları, esterleri ise kullanımı limitli bileşenler olarak belirtilmektedir⁴⁴. Avrupa Komisyonu tarafından yayınlanan bir kılavuz ile alfa-hidroksi asitlerin kozmetikte kullanımının sınırlandırılması ve tüketici güvenliliği ile konulara özel olarak yer verilmiştir⁵². Beta-hidroksi asitler, genellikle bitkisel kaynaklıdır. En çok bilineni salisilik asittir. Kozmetik bileşeni olarak salisilik kepek karşıtı, keratolitik, maskeleyici, saç ve cilt düzenleyici, koruyucu olarak, türevlerinden betain salisilat ise keratolitik ve antimikrobiyal olarak belirtilmektedir⁴⁴. Ölü hücreleri uzaklaştırarak, pürüzsüz bir yüzey elde edilmesini sağlar. Alfa-hidroksi asitlere benzer olup yapısal olarak en önemli farkları hidroksil grubunu β konumunda taşımalarıdır. Bu fark ise çözünürlükleri üzerine oldukça etkilidir. Alfa-hidroksi asitler suda çözünürken, beta-hidroksi asitler lipofiliktir ve yağda çözünür. Bu yüzden beta-hidroksi asitler sebum içeren porlardan kolaylıkla penetre olur ve ölü hücreler üzerine daha çok etki ederler. Beta-hidroksi asitler, alfa-hidroksi asitlerden daha çok deriye penetre olmalarına rağmen, daha az iritan özelliğe sahiptirler¹⁰.Salisilik asit ve tuzlarının kozmetik bileşeni olarak başta koruyucu olmak üzere çeşitli kullanımlarının bulunduğu⁴⁴, sodyum salisilatın *Stratum corneum* tabakasındaki pullanmayı azalttığı ve yaşlanma karşıtı etki gösterdiği belirtilmektedir⁵³. Salisilikasidin topikal kullanımında deri üzerindeki kırışıklıklarda anlamlı azalmalar gözlenmiş, gözeneklerin küçüldüğü ve genel görünümün iyileştiği bildirilmiştir^{19,54,55}. Hindistan cevizi yağından elde edilen kaprilik asit/kaprik trigliserit bileşiğinin kozmetik olarak maskeleyici, kokulandırma ve cilt düzenleyici etkili olarak belirtildiği yaşlanmanın yapısal ve işlevsel belirtilerini önleyici etki gösterdiği kanıtlanmıştır⁴⁴. İşlevsel olarak nem ve pigment dengesini sağlarken; yapısal olarak sıkılığı sağlamakta, ince çizgi ve kırışıklıkların oluşumunu önlemeye katkıda bulunmaktadır. Yapılan *in vitro*

çalışmalar hücre yaşlanmasını geciktirdiğini gösterirken *in vivo* çalışmalarda da cilt neminin koruduğu, UV ye bağlı oluşan cilt lekelerini azalttığı, cildin sıklığında ve elastikiyetinde anlamlı iyileşmelere neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca cildin genel görünümünde düzelme, gözenek ve kızarıklıklarda da azalma olduğu belirtilmiştir¹⁰.

Doğal veya sentetik kökenli peptitler ve türevleri

Doğal veya sentetik kökenli çeşitli peptit ve türevlerinin kozmetik aktif bileşenleri olarak kullanımı mevcuttur. Doğal kökenli Actimatrix™, mantarlardan elde edilen proteaz türevi bir peptit kombinasyonudur; *Lentinus edodes* (shiitake mantarı) ekstresi, *Rhizomucor miehei* (mucor miehei mantarı) ekstresi ve bütülen glikol bileşimindedir. Kozmetik bileşeni olarak *Lentinus edodes* ekstresi cilt düzenleyici olarak belirtilmektedir⁴⁴. Yapılan çalışmalar, cilt gerginliğini sağladığını ve görünümünü düzelttiğini desteklemektedir⁵⁶. Asetil heksapeptit (Argireline™) bilgisayar programıyla tasarlanmış bir molekül olup özellikle jest ve mimik sebebiyle oluşmuş kırışıkları önlemede etkili olduğu görülmüştür. Kozmetik bileşeni olarak asetil heksapeptit türevleri cilt düzenleyici olarak belirtilmektedir⁴⁴. Alın ve göz çevresindeki çizgilerin derinliğini azaltmada oldukça etkili oldukları sağlıklı kadın gönüllüler üzerinde, %10 aktif bileşen içeren y/s tipi emülsiyonu kullanılarak yapılan 30 günlük uygulamada kırışıklıkların derinliğinin %30 oranında azalmasıyla kaydedilmiştir. Etki mekanizması üzerinde yapılan çalışmalar heksapeptitlerin Botulinum nörotoksinlerine (BoNT) benzer şekilde nörotransmitter salımını inhibe ettiklerini ancak etkisinin çok daha düşük olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, elde edilen bulgular heksapeptitlerin toksik olmadığı ve kırışıklık önleyici moleküller olduğunu kanıtlamıştır⁵⁷. Matrikin kompleksi (Matrixyl™ 3000); palmitoil oligopeptit ve palmitoil-tetrapeptit-7 adlı iki matrikinin bileşiminden oluşmaktadır. Matrikinler, ekstraselüler matrikste mikromoleküllerin sentezini aktive ederek, kırışıklık oluşumuna karşı etkilidirler. Kırışıklık önleyici ve yüz gerdirici aktif bileşenlerdendirler⁵⁸. Bileşimindeki palmitoil oligopeptit tek başına kozmetik bileşeni olarak temizleyici ve cilt düzenleyici iken palmitoil oligopeptit-70 emoliyan, tırnak ve cilt düzenleyici olarak belirtilmektedir²⁸. Dermaxyl™; palmitoil oligopeptit ve seramit 2 kombinasyonu olup yapılan çalışmalar bileşimde bulunan matrikinlerin, yapısal olarak bozulmuş ve onarılmaya ihtiyacı olan hücreleri kendisine çekerek onardığını, seramitlerin ise cilt bariyerinin güçlenmesine ve onarımına yardımcı olduğunu, su tutulmasını artırarak, cilt kuruluşunu azalttığını göstermiştir⁵⁹. Kozmetik bileşeni olarak çeşitli tetrapeptit türevlerinin cilt düzenleyici olarak, doku sıklığı ve elastikiyetinin

sürdürülmesine katkısı olduğu belirtilmektedir⁴⁴. Protein ve peptidler uzun yıllardan beri kozmetiklerin terkiplerinde yer olmaktadır. Yapılan *in vitro* çalışmalarda derideki yaşlanma belirtilerini azalttığı, deri elastikiyetini ve sıklığını arttırdığı sonucuna varılmıştır. Özellikle hayvansal kaynaklı olan, kollajen, elastin, süt proteinleri, keratin, ipek proteinleri, retikülin, fibronektin ve proteoglikanlar kullanılmaktadır. Bitkisel kaynaklı olanlar ise; buğday, mısır, soya, pirinç ve yulaf ekstraleridir. Ayrıca, büyüme faktörleri, hidrofobinler, soya peptidleri ve laminin yaşlanma karşıtı etkileri bulunmaktadır. Polipeptitler kollajen sentezini artırıp dermal metabolizmayı aktive edebilirler. Yapılan birçok çalışma östrojenin cilt yaşlanması üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Östrojen, cilt kalınlığını, kırışıklıkları ve cilt nemini etkileyerek cilt yaşlanmasını önlemektedir. Ayrıca glikozmainglikanlarda artışa neden olarak dermişin su tutma kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir⁶⁰⁻⁶¹.

Bitki ekstraleleri ve bileşenleri

Bitki ekstralelerinin kozmetik ürünlerde aktif bileşen olarak kullanımı yaygındır, güncel örneklerden; olgun ciltte yaşlanma karşıtı etki gösteren Mersin ağacının (*Myrtus communis*) yaprak ekstresi kozmetik bileşeni olarak koku verici ve cilt düzenleyici olarak, hidrolize yaprak ekstresi (Longevicell®) ise cilt koruyucu olarak belirtilmektedir⁴⁴. Cilt koruyucu etkinin dokuların elastikiyetini kaybetmelerini ve sertleşmelerini önlemek suretiyle destekledikleri belirtilmektedir¹⁰. Pirinç ekstresinin patentli formu olan Orsirtine™, nin içeriğindeki sirtuinlerin sayesinde, hücreleri oksidatif stres ve UV hasarından koruyarak yaşam sürelerini arttırdığı belirtilmektedir¹⁰. Galaktoarabinan (Laracare™ A200) ise karaçam ağacından (*genus Larix*) ekstraksiyonla elde edilen, yüksek fonksiyonlu doğal bir polisakarittir. Kozmetik bileşeni olarak galaktoarabinan film yapıcı olarak belirtilmektedir⁴⁴. Ciltteki nem dengesini sağlayan vetransepidermal su kaybı seviyesini azaltan kendine özgü bir yapısı vardır. Alfa-hidroksi asitler ile birlikte topikal olarak kullanılır. Cilt üzerinde ince çizgilerin oluşumuna zemin hazırlayan pul pul dökülmeyi önler, SPF ile zenginleştirilerek cilt sıklığını sağlar¹⁰. Centella asiatica bitkisinden elde edilen madekassoit etkin maddesinin klinik olarak yapılan testler sonucunda cilt yaşlanmasına bağlı kırışıklıkları, kollajen sentezini artırıcı ve inflamatuvar uyarıları hafifletmesi sebebiyle, azalttığı görülmüştür⁶². Ciltteki sertliği, derin kırışıklıkları düzeltmesi nedeniyle, yaşlanma karşıtı kullanılan ürünlerde C vitamini ile birlikte kullanılmaktadır. Yeşil çay (*Camelia sinensis*) bitkisinden elde edilen, antibakteriyel aktivite de gösteren yeşil çay polifenolleri doğal antioksidan özellik gösteren

epikateşinleri içerirler. UV hasara karşı antieflamatuar etki gösterdikleri bu nedenle foto koruyucu etkili olarak da kullanıldıkları bilinmektedir^{10,36,63}. Yapılan bir çalışmada, yeşil çay polifenollerinin eritemi azalttığı, Langerans hücrelerini sayısını düşürdüğü ve DNA hasarını azalttığı görülmüştür⁵⁸. Sarkık sofora (*Sophora japonica*) ve beyaz dut (*Morus alba*) ağaçlarının çeşitli kısım ekstralarının anti-tironinaz aktiviteleri nedeniyle cilt lekelerine yönelik kozmetik olarak kullanımı belirtilmektedir^{44,64}. Hidrolize keçuva dili (*Caesalinea spinosa*) zamkı (Hydromanil™) kozmetik bileşeni olarak absorban, emoliyen, saç ve cilt düzenleyici olarak belirtilmektedir⁴⁴. Nemlendirme etkisi çabuk başlayan ve uzun süren olmak üzere iki şekildedir. Yaşlanma karşıtı ürünlerde uzun süreli etkisi nedeniyle bu bileşen önemlidir. Hidrolize buğday proteini türevlerinden sodyum steroltürevi; kozmetik bileşeni olarak temizleyici, sürfaktan, saç ve cilt düzenleyici olarak ve sodyum tea-undesilenoil türevi aynı etkili ancak kullanımı sınırlı bileşen ve de triamonyum hidrokispropil türevi anti statik saç düzenleyiciler olarak belirtilmektedir⁴⁴. Yaban mersini (*Vaccinium macrocarpon*) çekirdeği yağı omega 3, 6 ve 9 kaynağı olup kozmetik bileşeni olarak cilt düzenleyici etkilidir⁴⁴. Kokusu nedeniyle kozmetikte tercih edilmeyen balık yağına alternatif olup cildi güneş ışınlarının yarattığı hasar ve bozunmadan koruduğu, kollajen ve elastin liflerinin yapımını sağladığı belirtilmektedir⁶⁵. Misket üzümü ve yer fıstığında bulunan resveratrol kozmetik bileşeni olarak antioksidan ve cilt koruyucu olarak belirtilmekte⁴⁴, diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada UV ile artan fotoyaşlanmada matriks metalloproteinazı önemli ölçüde inhibe ederek yaşlanma karşıtı etki gösterdiği ve UVB ışınlarına diğerlerinden daha koruyucu olduğu görülmüştür^{53,66,67}. Nelumbo nucifera, serbest radikallere karşı antioksidan etkisinden dolayı anti-aging krem terkiibinde bulunan ve mavi lotus olarak bilinen bir bitkidir. Ayrıca *in vivo* çalışmalar ile obeziteye karşı da etkin olduğu gösterilmiştir^{68,69,70}. Üzüm çekirdeğinde (*Vitis vinifera*-Vitaceae) yüksek oranda (+)-kateşinin bulunmaktadır ve bu yüzden anti-aging kozmetik formülasyonlarda kullanılmaktadır. Kateşin keratinozit yıkımını ortadan kaldırmakta ve keratinozit yıkımına sebep olan peroksit inhibisyonunu da sağlamaktadır⁷¹. Prunella vulgaris'in yapısında fenolik yapıda olan rosmarinik asit bulunmaktadır ve fotoprotektif ajan olarak kullanılmaktadır. Rosmarinik asit hücreler arası lipit peroksidasyonunu azaltmakta ve UVA'nın reaktif oksijen türlerini artırıcı etkilerini önemli oranda baskılamaktadır⁷². Sophora japonica bitkisinde yüksek antioksidan özellikte olan kersetin bulunmaktadır ve ciltte meydana gelebilecek UVB kaynaklı oksitatif hasarı ortadan kaldırmaya yardımcı olmaktadır⁷³.

Atkestanesi,(*Aesculus hippocastanum*), deri üzerine potansiyel farmakolojik etkileriyle kozmetiklerde kullanılmaya başlamıştır. Altmışbeş farklı bitki arasında en etkin, aktif oksijen radikali temizleyicilerden biri olduğu gösterilmiştir. Vitamin E'den daha güçlü antioksidan olup, potent hücre koruyucu etkisi ve antioksidan özelliği ile yaşlanma karşıtı özellikleri vardır. Ginseng, özellikle doğu tıbbında kullanılan ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri olan bir bitkidir. Ginsengin antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Limon ve lavanta yağının son yıllarda derideki etkileri incelenmektedir. İzole limon ekstresi komponentlerinin insan derisine uygulandığında oksidatif strese karşı rezistansı arttırdığını gösterilmiştir⁴³.

Güneş filtreleri

Yaşlanma karşıtı bileşenlerden güneş filtreleri, kimyasal ve fiziksel etkili olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kimyasal etkili güneş filtreleri deri yüzeyine gelen UV ışının enerjisini alıp ısı enerjisine dönüştürürler, etkili olabilmeleri için emilmemeli ve deri yüzeyinde kalmalıdır. UVB için kullanılan kimyasal güneş filtreleri: paraamino benzoik asit yapısında olanlar (oktildimetil PABA), sinamat yapısında olanlar (oktilmetil metoksi sinamat), salisilat yapısında olanlar (oktil salisilat), kâfur türevleri (metil benzilidin), UVA için kullanılan kimyasal güneş filtreleri: antranilatlar (mentil antranilat), benzofenonlar (dioksibenzen) ve dibenzoil metanlar (parasol 1978) olarak verilebilir. Fiziksel etkili güneş filtreleri ise yapıları itibarıyla bariyer özellik ve cilde gelen ışınları dağıtarak yansıtarak etki gösteren bileşikler olup boyutlarına bağlı olarak cilt yüzeyinde opak veya transparangörünümde olabilmektedirler. Bu bileşenler arasında TiO₂, pigmentli TiO₂, silikon TiO₂, ZnO, talk (kullanım limitli) ve demir oksit verilebilir⁴⁴.

Botilinum ekzotoksini, yaşlanma ile ortaya çıkan glabellar çizgiler, horizontal alın çizgileri, kaz ayakları gibi hiperdinamik çizgilerin giderilmesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tedavi ile sonuçlar uygulamadan sonra günler içinde ortaya çıkmakta, uygulamanın kendisi kısa sürmekte ve yan etkileri az olmaktadır⁷⁴.

Enzimler

Enzimatik özellikte vitamin olmayan bir grup madde de antioksidan özelliklerinden dolayı yaşlanma karşıtı ürünlerin terkiplerinde yer alabilmektedir. Glutasyon peroksidaz hidrojen peroksitleri ve lipit peroksitleri parçalama özelliğinden dolayı kullanılabilir. Süperoksit dismutaz serbest radikal oluşumunu

engelleyen bir enzimdir. Kozmetik formülasyonlarda serbest radikal oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Lipoik asit bir diğer antioksidan özellikte nonvitamin enzimdir. Normal gelişim için görevli olan regülatuar protein ve genleri etkilediği kanıtlanmıştır⁷⁵. Melatonin pineal bezden salınan bir hormondur ve serbest radikal yakalayıcısıdır. Süperoksit dismutaz, glutaton peroksidaz ve glutaton redüktaz gibi antioksidatif enzimleri de uyarır. Membran lipitlerini ve çekirdek DNA'sını oksidatif hasara karşı belirgin ölçüde korur⁶¹.

Yaşlanma Karşiti Kullanılan Diğer Bileşikler

Deniz etken maddeleri, aktif marinler, gıda, ilaç, kozmetik endüstrilerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Kozmetiklerde özellikle alg ekstraktları %2-5 konsantrasyonda formülasyonlara ilave edilmektedir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte antioksidan etkilerinden dolayı yaşlanma karşiti olarak kullanıldıkları görülmektedir⁷⁵.

Salyangoz salgısı yaşlanma karşiti özellikleri nedeniyle kozmetik ürünlerin terkiibinde kullanılmaktadır. Bu etkisini; yapısında yer alan, allantoin, zengin proteinik maddeler, vitaminler (özellikle A, C ve E vitaminleri), alfa-hidroksi asitler, mukopolisakkartiler ve proteolitik enzimler ile kollajen ve elastin sayesinde göstermektedir. Özellikle ölü hücrelerin uzaklaştırılmakta ve yeni hücre oluşumunu stimüle etmektedir. Bununla birlikte antioksidan ve cilt yumuşatıcı özellikleri de bulunmaktadır⁷⁶.

YAŞLANMA KARŞITI CİLT BAKIM ÜRÜNLERİNDE KULLANILAN TAŞIYICI SİSTEMLER

Aktif bileşenin doğrudan uygulanmasının mümkün olmadığı veya bir etki kaybının söz konusu olduğu durumlarda, kozmetik ürünlere aktif bileşen bir taşıyıcı sistem içerisinde verilebilir. Çözelti, jel, emülsiyon, süspansiyon, toz preparatlar ve aerosol klasik taşıyıcı sistemler olarak kabul edilmektedir. Gelişmiş taşıyıcı sistemler sürekli etki sağlamak, geçimsiz bileşenleri aynı formülde verebilmek, aktif bileşenlerin stabilitesini artırmak, maddelerin iritan özelliğini azaltmak ve deriye penetrasyonunu arttırmak gibi özelliklere sahip olabilmektedir. Genellikle antioksidanlar, peptidler, büyüme faktörleri ve bitkisel kökenli bileşenler yeni taşıyıcı sistemler içinde uygulanmaktadır. Doğrultuda, kozmetik ürün kapsamında etkinlik ve güvenilirlik önem taşımaktadır. Etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları için *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların yanında son yıllarda *in silico* yöntemlerin kullanımı da önem kazanmıştır⁷⁷⁻⁸³. Kozmetik ürünlere kullanılabilen gelişmiş taşıyıcı sistemler; veziküler sistemler (lipozomlar, niozomlar, transferzomlar, etozomlar, novazomlar),

mikropartiküller ve nanopartiküller (katı polimerik partiküller; mikroküre, mikrokapsül, nanoküre, nanokapsül, nanokristaller), lipit nanopartiküller (katı lipit nanopartiküller ve nanoyapılı lipit taşıyıcılar), mikroemülsiyonlar ve nanoemülsiyonlar, diğer nanotaşıyıcılardan dendrimer ve fullerenler olarak verilebilir⁸⁰⁻⁸⁸. Sentetik ve doğal kökenli kozmetik bileşenleri açısından yeni taşıyıcı sistemlerin kullanımının birçok avantajı vardır. Bitkisel kökenli bileşenlerin biyoparçalanma ve düşük toksisite gibi bazen avantajlı oldukları durumlar da göz önüne alınarak bitkisel bileşenlerin kozmetik formülasyonlarda kullanımında lipozom, fitozom, transferzom, nanoemülsiyon, nanopartikül, mikroemülsiyon, nanokristal, kübozomlar ve mikrosüngerler ile çalışılmıştır⁸⁰⁻⁹⁰. Özellikle nanoemülsiyonlar son yıllarda kişisel bakım ürünlerinde sürekli etkili kozmetikler ve aktif bileşenlerin belli deri katmanlarına dağılmasında tercih edilmektedir. Yeni emülgatörler ile nanoemülsiyonlardaki damlacık boyutunun 300 nm altına düşürülebildiği dolayısıyla deriye penetrasyonunda avantaj sağlandığı görülmektedir⁹¹. Veziküler sistemler (lipozom, niozom, vd.) yaşlanma karşiti aktif bileşenlerin kozmetik formüllerinde kullanılmasında tercih edilmektedir. Veziküler sistemler kullanılarak deriden su kaybı engellenebilmekte, onarıcı etki ile birlikte vitaminlerin stabilitesinin korunması da sağlanmış olmaktadır⁷⁹⁻⁹³. Mikrokapsüller ve mikroküreler ile güneşten koruyucu aktif maddeler enkapsüle edilebilmiş, vitamin A palmitat krem formülasyonunu haline getirilebilmiştir. Pudralarda silikon elastomer mikrokürelerin kullanımı kırışıklık ve çizgilerin daha az görünür olmasını sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Güneş filtreleri, deri iritasyonunu azaltma ve daha etkili olma avantajlarından dolayı mikrosünger teknolojisi kullanılarak uygulanabilmektedir. Nanokapsüller, retinol ve alfatokoferol için kimyasal stabilite sağlayıcısı olarak formüle edilebilirler. Moleküler sistemlere örnek olan siklodekstrin ise, deri iritasyonunun engellenmesi ve çözünürlüğün artırılması avantajlarından dolayı tercih edilirler. Bu yaklaşımların kozmetik formülasyonlarda tercih edilme nedenleri; *in vitro* koşullarda istenen özelliği gösteren ve özelliği *in vivo* çalışmalarla desteklenen bir maddenin, karışımın veya bitki ekstrenin yapısının kimyasal olarak korunabileceği, etkinliğini değişmeyeceği ve deride hedeflenen bölgeye taşınabileceği bir formülasyona gerek duyulmasıdır. Ancak maliyeti oldukça fazla olan bu sistemlere sahip ürünlerin içerdikleri maddeleri, aktif olarak koruyarak deride hedeflenen bölgelerde toplanabildiklerinin

kanıtlanması için daha fazla çalışma yapılması tavsiye edilmektedir^{94,95}.

SONUÇ

Sonuç olarak, günümüzde yeni kozmetik ürünlerin geliştirilmesinde yeni teknolojilerin kullanılacağı ve özellikle farmasötik alandaki yeniliklerin transfer edileceği, bunların başta yaşlanma karşıtı ürünler olmak üzere kozmetiğin diğer ürün gruplarında da uygulanacağı öngörülmektedir. Bu nedenle kozmetik ürün geliştirmede kullanılacak aktif bileşenlerin ve formülasyon şekillerinin, yararlanılacak teknolojilerin kozmetik ürünün etkisi ve güvenliliğini belirlemede önemli rol oynayacağı ve bu şekilde yasal durumunun belirleneceği öngörülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Draleso ZD. Cosmetics, categories, and the future. *Dermatologic Therapy*. 2012; 25: 223–228.
2. Schneider G, Gohla S, Schreiber J, Kaden W, Schönrock U, Schmidt-Lewerkühne H, Kuschel A, Petsitis X, Pape W, Ippen H, Diembeck W. Skin Cosmetics. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005; p. 24-219.
3. Kışlalıoğlu S. Kozmetoloji Bilimi. In: Yazan Y, ed. Kozmetik Bilimi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004; p. 3-9.
4. Kaymak Y, Tırnaksız F. Kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkiler. *Dermatose*. 2007; 6(1):39-48.
5. Hekimoğlu S. Deri yaşlanmasına karşı 21. yüzyılın gerçeği: Kozmesötikler. *Türkiye Klinikleri J Cosmetol*. 1998; 1(1):37-42.
6. Tırnaksız F. Kozmetik ürünlerde kozmesötik olarak antioksidanların, peptit ve proteinlerin kullanımı ve önemi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006; 2(17):6-18.
7. Tarımcı N. Kozmetik ürün formülasyonlarında yeni alternatifler: Kozmesötik maddeler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006; 2(17):1-5.
8. Yazan Y. Cilt yaşlanması karşıtı dermakozmetik ürünlerde gelecek jenerasyon. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008;28:182-185.
9. Özer Ö. Yüz bakımında kullanılan yaşlanma karşıtı kozmesötikler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2009;29(5):40-43.
10. Chasteen AL, Bashir NY, Gallucci C, Visekruna A. Age and antiaging technique influence reactions to age concealment. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2011; 66:719-724.
11. Grossman R. The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):39-47.
12. Cevenini E, Invidia L, Lescai F, Salvioli S, Tieri P, Castellani G, et al. Human models of aging and longevity. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8:1393-405.
13. Contet-Audonneau JL, Jeanmaire C, Pauly G. A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol* 1999; 140:1038-47.
14. Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol* 1975; 93:639-43.
15. Bernstein EF, Underhill CB, Hahn PJ, Brown DB, Uitto J. Chronic sun exposure alters both the content and distribution of dermal glycosaminoglycans. *Br J Dermatol* 1996; 135:255-62.
16. Elsner P, Maibach HI. *Cosmeceuticals and Active Cosmetics: Drugs versus Cosmetics (2nd edn)*. Marcel Dekker: New York, 2005.
17. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol* 2007; 211:241-51.
18. Trelles MA. Phototherapy in anti-aging and its photobiologic basics: a new approach to skin rejuvenation. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(1):87-91.
19. Merinville E. Original Contribution: Three clinical studies showing the anti-aging benefits of sodium salicylate in human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2010;9:174–184.
20. Prahl S, Kueper T, Biernoth T, Wöhrmann Y, Münster A, Fürstenau M, Schmidt M, Schulze C, Wittern KP, Wenck H, Muhr GM, Blatt T. Aging skin is functionally anaerobic: importance of coenzyme Q10 for anti-aging skin care. *Biofactors*. 2008;32(1-4):245-255.
21. Lademann J, Meinke MC, Sterry W, Darvin ME. Carotenoids in human skin. *Exp Dermatol*. 2011;20(5):377–382.
22. Zussman J, Ahdout J, Kim J. Vitamins and photoaging: do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):507-525.
23. Yenilmez E, Yazan Y. Release of Vitamin E from different topical colloidal delivery systems and their in vitro-in vivo evaluation. *Turk J Pharm Sci*. 2010;7(2):167-188.
24. Kerscher M. Aesthetic and cosmetic dermatology. *Eur J Dermatol*. 2009;19(5):530-537.
25. Yenilmez E, Yazan Y. Release of Vitamin E from different topical colloidal delivery systems and their in vitro-in vivo evaluation. *Turk J Pharm Sci*. 2010;7(2):167-188.
26. Tabata N, O'Goshi K, Zhen YX, Kligman AM, Tagami H. Biophysical assessment of persistent effects of moisturizers after their daily applications: evaluation of corneotherapy. *Dermatology* 2000; 200:308-13.
27. Lübbe J. Evidence-based corneotherapy. *Dermatology* 2000; 200:285-9.
28. Ganceviciene R., Liakou A., Theodoridis A., Makrantonaki E. And Zouboulis C.C., Skin anti-aging strategies, *Dermato-Endocrinology* 2012; 4:3, 308-319.
29. Trautinger F. Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:573-7.
30. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005; 24:172-83.
31. Marini A. Beauty from the inside. Does it really work?. *Hautarzt* 2011; 62:614-7.
32. Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, Cesari M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging* 2007; 2:377-87.
33. Terada A, Yoshida M, Seko Y, Kobayashi T, Yoshida K, Nakada M, et al. Active oxygen species generation and cellular damage by additives of parenteral preparations: selenium and sulfhydryl compounds. *Nutrition* 1999; 15:651-5.
34. Vedamurthy M. Antiaging therapies. *Indian Journal of Dermatology Venereology Leprology*. 2006;72(3):183-186.
35. Kim H, Kim M, Quan Y, Moon T, Mun J, Cho H, Park N, Moon W, Lee K, Kim H, Lee J, Ryoo H, Jung H. Novel anti-wrinkle effect of cosmeceutical product with new retinyl retinoate microsphere using biodegradable polymer. *Skin Res Technol*. 2012;18(1):70–76.
36. Cernasov D. The design and development of anti-aging formulations. In: Dayan N, ed. *Skin Aging Handbook*. NY, USA: William Andrew Inc.; 2008. p. 291–325.
37. Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge CA. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci* 2004; 26:231-8.
38. Kerscher M, Buntrock H. Anti-aging creams. What really helps?. *Hautarzt* 2011; 62:607-13.

39. Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Iannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:418-25.
40. Draelos ZD. The latest cosmeceutical approaches for anti-aging. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6:2-6.
41. Haftek M, Mac-Mary S, Le Bitoux MA, Creidi P, Seité S, Rougier A, et al. Clinical, biometric and structural evaluation of the long-term effects of a topical treatment with ascorbic acid and madecassoside in photoaged human skin. *Exp Dermatol* 2008; 17:946-52.
42. Zhai H, Behnam S, Villarama CD, Arens-Corell M, Choi MJ, Maibach HI. Evaluation of the antioxidant capacity and preventive effects of a topical emulsion and its vehicle control on the skin response to UV exposure. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18:288-93.
43. Chiu A, Kimball AB. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. 2003; 149: 681-9.
44. <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/>
45. Ohshima H, Tada A, Kanamaru A, Akamatsu H, Sakai Y, Itoh M, Kanto H. Relevance of the directionality of skin elasticity to aging and sagging of the face. *Skin Res Technol*. 2011;17(1):101-107.
46. Darlenski R, Surber C, Fluhr JW. Topical retinoids in the management of photodamaged skin: from theory to evidence-based practical approach. *Br J Dermatol*. 2010;163:1157-1165.
47. Gunin AG, Kornilova NK, Vasilieva OV, Petrov VV. Age-related changes in proliferation the numbers of mast cells, eosinophils, and cd45-positive cells in human dermis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;4:385-392.
48. Rona C, Vailati F, Berardesca E. The cosmetic treatment of wrinkles. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(1):26-34.
49. Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA, et al. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol* 2007; 143:606-12.
50. Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M, Phan SH, Kang S, Chung JH, et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol* 2000; 114:480-6.
51. Campos PM, de Camargo Júnior FB, de Andrade JP, Gaspar LR. Efficacy of cosmetic formulations containing dispersion of liposome with magnesium ascorbyl phosphate, alpha-lipoic acid and kinetin. *Photochem Photobiol*. 2012;88:748-752.
52. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended For Consumers. Consumer safety of alpha-hydroxy acids. SCCNFP/0799/04.2004.
53. Pena Ferreira MR, Costa PC, Bahia FM. Efficacy of anti-wrinkle products in skin surface appearance: a comparative study using non-invasive methods. *Skin Res Technol*. 2010;16:444-449.
54. Martín PI, Sánchez PA, Rewald E. Microparticles and the hygiene hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:409-421.
55. Watson RE, Ogden S, Cotterell LF, Bowden JJ, Bastrilles JY, Long SP, Griffiths CE. Effects of a cosmetic 'anti-ageing' product improves photoaged skin. *Br J Dermatol*. 2009;161(2):419-426.
56. Gillis M, Bishop S, Norton S. ActiMatrix TM: Mushroom derived peptide exhibiting firming capabilities. *Cos Sci Tech* 2006;49-55.
57. Blanes-Mira C, Clemente J, Jodas G, Gil A, Fernández-Ballester G, Ponsati B, Gutierrez L, Pérez-Payá E, Ferrer-Montiel A. A synthetic hexapeptide (Argireline) with antiwrinkle activity. *Int J Cosmetic Sci*. 2002;24:303-310.
58. Elmets CA, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:425-32.
59. Pinsky MA. Materials and methods for delivering antioxidants into the skin. Patent 2010; US 20100098752 A1.
60. Lupo MP, Cole AL. Cosmeceutical peptides. *Dermatol Ther* 2007; 20:343-9.
61. Öztürkcan, S., Kayhan, T.Ç. Deri Yaşlanmasına Karşı Medikal Önlemler, *Dermatoz* 2010; 1(2): 77-82.
62. Rougier, A., Seite, S.,. Clinical efficacy of topically applied Vitamin C associated with madecassoside on skin aging. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 56: AB 28.
63. Algin Yapar E, İnal Ö, Erdal MS. Design and in vivo evaluation of emulgel formulations including green tea extract and rose oil. *Acta Pharm*. 2013;63(4):531-543.
64. Wang KH, Lin RD, Hsu FL, Huang YH, Chang HC, Huang CY, Lee MH. Cosmetic applications of selected traditional Chinese herbal medicines. *J Ethnopharmacol*. 2006;106:353-359.
65. Brandy JJ, Baochuan L, Jason EB. Genus vaccinium: medicine, cosmetics, and coatings. *Recent Patents on Biotechnology*. 2010; 4(2):112-124.
66. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(1):2-7.
67. Callaghan TM, Wilhelm KP. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30:323-332.
68. Ono, Y., Hattori, E., Fukaya, Y., Imai, S., Ohizumi, Y. Anti-obesity effect of Nelumbo nucifera leaves extract in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 106: 238-244.
69. Sohn, D.H., Kim, Y.C., Oh, S.H., Park, E.J., Li, X., Lee, B.H. Hepatoprotective and free radical scavenging effects of Nelumbo nucifera. *Phytomedicine* 2003; 10: 165-169.
70. Rai, S., Wahile, A., Mukherjee, K., Saha, B.P., Mukherjee, P.K. Antioxidant activity of Nelumbo nucifera (sacred lotus) seeds. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 104: 322-327.
71. Wu, W.B., Chiang, H.S., Fang, J.Y., Chen, S.K., Huang, C.C., Hung, C.F. (+)-Catechin prevents ultraviolet B-induced human keratinocyte death via inhibition of JNK phosphorylation. *Life Sciences* 2006; 79: 801-807.
72. Psotova, J., Svobodova, A., Kolarova, H., Walterova, D. Photoprotective properties of Prunella vulgaris and rosmarinic acid on human keratinocytes. *Journal of Phytochemistry and Photobiology B: Biology* 2006; 84: 167-174.
73. Casagrande, R., Georgetti, S.R., Verri Jr.W.A., Dorta, D.J., Santos, C.A., Fonseca, M.J.V. Protective effect of topical formulations containing quercetin against UVB-induced oxidative stress in hairless mice. *Journal of Phytochemistry and Photobiology B: Biology* 2006; 84: 21-27.
74. Yetkin H., Ceylan, A.M., Yıldırım, M. Deri yaşlanması ve tedavisi, *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2009; 16(2)/ 32-38.
75. Türsen, Ü. Deri yaşlanmasının Topikal ajanlarla önlenmesi, *Dermatose*, 2006/4, 267-283.
76. http://www.cobiosa.com/producto_ficha.php?id=en&prod=42 (son erişim tarihi:21.03.2016).
77. Epstein, H. Cosmeceutical vehicles. *Clin Dermatol*. 2009;27(5):453-460.
78. Amer M, Maged M. Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. *Clin Dermatol*. 2009;27(5):428-430.
79. Gao XH, Zhang L, Wei H, Chen HD. Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clin Dermatol*. 2008;26(4):367-374.
80. Li D, Wu Z, Martini N, Wen J. Advanced carrier systems in cosmetics and cosmeceuticals: a review. *J Cosmet Sci*. 2011;62(6):549-563.

81. Berğişadi N, Erdem O, Çadırcı E, Alğın Yapar E, Aktaş Y, Erdal MS, Demirel Özel A. Kozmetik Bileşenlerinin Güvenlilik Değerlendirmesinin Avrupa Düzeyinde Yürütülen Kritik Analizi. In: Kadioğlu Y, ed. Avrupa'da Kozmetiklerin Güvenlilik Değerlendirmesi. İstanbul: Cosming.Com Yayınları; 2014. p. 64-109.
82. Alğın Yapar E, İnal Ö. Nanomaterials and cosmetics. J Fac Pharm Istanbul. 2012; 2(1):43-70.
83. Alğın Yapar, E, Ölgen, S. Kozmetikler ve *In Silico* Yaklaşımlar. *MÜSBED*, 4(4):253-260, 2014.
84. Agarwal S, Kumari KP. Advances in novosome technology- A review. Int J App Pharm. 2013;5(1):1-4.
85. Guimarães, KL, Inês Ré, M. Lipid Nanoparticles as Carriers for Cosmetic Ingredients: The First (SLN) and the Second Generation (NLC). In: Beck R, Guterres S, Pohlmann A, eds. Nanocosmetics and Nanomedicines New Approaches for Skin Care. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p. 101-122.
86. Gokce EH, Korkmaz E, Delleria E, Sandri G, Bonferoni MC, Ozer O. Resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles versus nanostructured lipid carriers: evaluation of antioxidant potential for dermal applications. Int J Nanomedicine. 2012;7:1841-1850.
87. Gokce EH, Korkmaz E, Tuncay-Tanrıverdi S, Delleria E, Sandri G, Bonferoni MC, Ozer O. A comparative evaluation of coenzyme Q10-loaded liposomes and solid lipid nanoparticles as dermal antioxidant carriers. Int J Nanomedicine. 2012;7:5109-5117.
88. Tarımcı N, Badıllı U. Nanotaşıyıcıların Kozmetik Uygulamaları. In: Zırh-Gürsoy A, ed. Nanofarmasötikler ve Uygulamaları. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını; 2014. p. 349-353.
89. Chanchal D, Swarnlata S. Novel approaches in herbal cosmetics. J Cosmet Dermatol. 2008;7:89-95.
90. Amit G, Ashawat MS, Shailendra S, Swarnlata S. Phytosome: A novel approach towards functional cosmetics. J Plant Sci. 2007;2(6):644-649.
91. Guglielmini G. Nanostructured novel carrier for topical application. Clin Dermatol. 2008;26(4):341-6.
92. Boonme P, Junyaprasert VB, Suksawad N, Songkro S. Microemulsions and nanoemulsions: novel vehicles for whitening cosmeceuticals. J Biomed Nanotechnol. 2009;5(4):373-83.
93. Özer Ö. Bilimden pratiğe kozmesötikler. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2008; 28(Suppl):175-177.
94. Gopaul R, Knaggs HE, Lephart JF, Holley KC, Gibson EM. An evaluation of the effect of a topical product containing salicin on the visible signs of human skin aging. J Cosmet Dermatol. 2010;9:196-201.
95. Özmen.İ, Köse O. Vitamin D ve Deri. Türk Dermatoloji Dergisi. 2008;2:77-83.