



DERİ YAŞLANMASI VE ANTİOKSİDANLARIN ÖNEMİ

SKIN AGING AND IMPORTANCE OF ANTIOXIDANTS

Tangül ŞEN*

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji A.D.,

06100, Tandoğan, ANKARA

ÖZET

Deri yaşlanması zamana bağlı olarak gelişen, doğal ve dış kaynaklı etkiler ile ilerleyen bir süreçtir. Bu süreçte güneş, deri yaşlanmasını artıran faktörlerin başında gelmektedir. Güneş ışınlarına bağlı olarak görülen erken deri yaşlanması toplumun genelini ilgilendiren bir konudur. Bu konuda belli bir farkındalık oluşmasına rağmen tam bir koruma ile ilgili bilgi düzeyine hala ulaşamamıştır. Bu derlemede, güneşe bağlı deri yaşlanması, tedavi yaklaşımları ile ilgili genel bilgiler ve kozmesötik olarak kullanılan maddelerden söz edilmektedir. UV ışınlarının deride serbest radikal üretimini artırıp vücudun doğal antioksidan savunma mekanizmasını zayıflatarak/yetersiz kılarak etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu nedenle kozmesötik olarak kullanılan ajanlardan özellikle antioksidanların bu konudaki yerleri ve kullanılan doğal ve sentetik kaynaklı maddeler özetlenmektedir.

Anahtar kelimeler: antioksidan; deri yaşlanması; fotoyaşlanma; kozmesötik/dermakozmetik

SUMMARY

Skin aging is a time dependently developing process, advancing with natural and external sources. In this process, sun is the major factor increasing skin aging. Early skin aging which depends on sunray is a subject evolving the common public. Even though a certain withiness was developed on the subject, it is still not reached to knowledge level for exact protection. In this review, general knowledge on skin aging depending on sun and therapy approaches and also cosmeceutical materials are mentioned. UV rays are reported to weaken/incapacitate natural antioxidant defence mechanism by increasing free radical production on skin. Thus, place of cosmeceutical agents in this subject, especially antioxidants, and the natural and synthetic ingredients are summarized in this review.

Keywords: antioxidant; cosmeceutic/dermacosmetics; photoaging; skin aging

* **Sorumlu Yazar / Corresponding author:** Tangül ŞEN

e-mail: kilinc@pharmacy.ankara.edu.tr

Gönderilme/Submitted: 08.04.2015 **Kabul/Accepted:** 24.04.2015

GİRİŞ

Derinin UV'ye maruziyeti sonucunda eritem, ödem ve bunu takiben pigmentasyon veya bronzlaşma gibi akut enflamatuvar değişiklikler ve fotoyaşlanma, immün baskılanma veya fotokarsinojenite gibi kronik değişiklikler meydana gelebilir. UV'nin neden olduğu bu zararlı etkileri gidermek için güneşten koruyucu ürünler geliştirilmiştir. Bunlar UV ışınını doğrudan bloke ederek veya UV radyasyonunu absorblayarak etkilerini gösterirler. Deri yaşlanmasına karşı kullanılan ürünlerde para-amino benzoik asit türevleri, sinamatlar, salisilatlar, oktokriolen ve ensulizol gibi UVB ışınını filtre edici ajanlar ve benzofenonlar, butil metoksibenzoil ve meradimat gibi UVA filtreler kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra UV radyasyonunun neden olduğu/artırdığı ve deri yaşlanmasını hızlandıran oksidatif hasarı azaltmak için çeşitli kaynaklardan elde edilen pek çok madde olup, bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Genç yaşlardan hatta çocukluk çağından itibaren etkin olarak güneşten korunma fotoyaşlanmanın önlenmesindeki en temel basamaktır. İyi bir şekilde güneşten korunma deri yaşlanmasını geciktirmenin yanı sıra UV'ye bağlı oluşan DNA hasarı, immün sistemin baskılanması ve kanser oluşturuvcu etkilerin önlenmesine de büyük katkılar sağlayacaktır.

Güneşten korunmada en temel yöntemler; en az koruma faktörü 15 olan ürünlerin düzenli ve yeterli miktarda kullanılması, UV yoğunluğunun fazla olduğu saatlerde ve mevsimlerde güneşe maruziyetten kaçınılması ve koruyucu giysi ve gözlük kullanılması şeklinde özetlenebilir.

Güneş ışınlarının deri üzerindeki olumsuz etkilerinden korunmak için, güneşe çıkmadan önce uygun güneşten koruyucuların kullanılması çok önemlidir. Güneşten koruyuculardan beklenen yararın elde edilememesinin nedenleri; uygun güneşten koruma faktörü değerine sahip ürün/ürünlerin seçilmemesi, güneşe çıkmadan belli bir süre önce ürünün uygulanmamış olması, veya yeterli miktarda kullanılmaması şeklinde sıralanabilir. Diğer taraftan güneşten koruyucu amaçla kullanılan ürünler içindeki ajanların bazıları da UV ışınları ile aktive olabilirler ve zararlı serbest radikallere dönüşebilirler. Bütün bu nedenlerden dolayı güneşin deri üzerindeki zararlı etkilerinden korunmak için güneşten koruyucu ajanların yanında onarıcı özellikteki ajanların da yaşlanma karşıtı ürünler içinde yer alması gerektiği son yıllarda ortaya konmuştur. Bu amaçla bu ürünler içerisine güneş filtrelerinin yanı sıra antioksidan özellikteki sentetik ve doğal kaynaklı maddeler ilave edilmeye başlanmıştır. Bu derlemede güneş ışınlarından korunmada ürünlerde yer alan fiziksel blokaj ajanları ve kimyasal filtrelerin yanı sıra antioksidan olarak formüllere ilave edilen maddeler ile ilgili bilgiler biraraya getirilmeye çalışılmıştır [1].

Deri yaşlanması

Deri yaşlanması dinamik ve çok etkenli bir süreç olup iki farklı şekilde ortaya çıkmaktadır. Doğal (intrensek) yaşlanma, genetik yapıya ve zamana bağlı olarak gelişen kaçınılmaz bir durumdur. Kromozomların uç kısımlarında yer alan telomerlerin hücresele seviyede rol oynadığı düşünülmektedir. Doğal ve ilerleyici telomer kısalması derideki hücresele yaşlanmanın birincil mekanizmalarındandır. Telomerler ve diğer hücre yapıları, hücresele metabolizasyonun sonucunda oluşan oksidatif hasardan da etkilenmektedir. [2]

Dış kaynaklı (ekstrensek) yaşlanmada görülen değişiklikler ise sigara içme, kötü beslenme ve güneşe maruziyet gibi dış etkenler sonucu görülen ve genellikle engellenebilir bir durumdur. Eksternal faktörler arasında güneşe maruziyet deride özellikle de yüz derisinde görülen yaşlanmanın %80 sebebi olarak bildirilmektedir [3].

Yaşlanma sonucu deride görülen değişiklikler

Yaşlanma ile meydana gelen değişiklikler epidermis, dermis ve subkutan dokuda görülür. Epidermis tabakasında yaşlanma ile birlikte görülen değişiklikler bir dizi çalışma ile ortaya konmuştur. Epiderminin yaşlanmaya bağlı olarak incelmesi kabul edilmesine rağmen El-Domyati ve ark., güneşe maruz kalan ve güneşten korunmuş deri örneklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında güneşe maruz kalan derinin epidermal kalınlığının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir [4]. Contet-Audonneau ve ark., ise kırışıklıkların içinde yer alan spinal tabakanın yanındaki dokuya göre daha ince olduğunu göstermişlerdir [5]. En çarpıcı değişiklik dermoepidermal bileşkede düzleşmenin meydana gelmesidir. Dermoepidermal bileşkenin girintili çıkıntılı olması deriyi mekanik etkilerden korumaktadır. Yaşlanma ile dermal papillalar ve epidermal rete çizgilerinin silinmesi sonucu bu iki yüzey arasındaki alan azalmaktadır. Bu da iki bölüm arasındaki iletişimin zayıflamasına, deri frajilitesinin azalmasına ve dermis ile epidermis arasındaki besin aktarımının zarar görmesine neden olmaktadır [6].

Yaşlanmış deride melanositler daha büyük ve morfolojik olarak daha heterojendir. Melanositlerin sayısının yaşla birlikte azalması ve keratinositlere pigment transferinin bozulması düzensiz pigmentasyona ve UV ışınlarına karşı koruyucu engelin azalmasına neden olmaktadır.

Dermisde yaşlanma ile ilgili en dikkat çekici değişiklikler kollajen, elastin ve glikozaminoglikanlarda görülür. Yaşlanmış deride kollajen fibrilleri kalınlaşmış ve halat benzeri demetler halinde dizilmişlerdir. Genç deride %80 tip I, %15 tip III kollajen bulunurken yaşla birlikte tip I kollajen azalır [7]. UV'ye maruz kalmış deride de tip I kollajen azalmaktadır [7,8]. Bu azalmanın derecesi

fotohasarın şiddetiyle orantılıdır. Tip IV kollajen dermoepidermal bileşkedeki temel kollajen olup mekanik etkileşim için büyük önem taşımaktadır. Yaşlanma ile dermiste kollajen liflerinde düzensizleşme ile anormal elastin içeren madde birikimi görülmektedir [9].

Dermisin hücreler arası maddesi başlıca tip I kollajen, daha az miktarda tip III kollajen, elastin, proteoglikanlar ve fibronektin içerir [10-11]. Yaşın ilerlemesi ile birlikte glikozamino-glikanlarda özellikle dermisteki hiyalüronik asitte azalma görülür. Ayrıca proteoglikan kaybına bağlı olarak kollajen liflerinin daha kompakt hale geldiği bildirilmiştir [12].

UV ışığı Reaktif Oksijen Species (Bileşikleri) (ROS)'ları açığa çıkarmakta ve derideki oksidatif hasar artmaktadır. Antioksidatif enzimler olan süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz-redüktaz önemli defans mekanizmalarıdır. Bu enzimler UV ile oluşan reaktif oksijen radikalleri için selektif kurtarıcı (scavengers) dir ve membran lipoproteinlerini fotohasardan korur.

Yaşlı deride görülen değişiklikler Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1. Yaşlı deride görülen yapısal değişiklikler

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

Güneşe bağlı, derideki yaşla ilişkili klinik ve histolojik değişiklikler, güneşten korunmuş deriden daha dramatik ve farklıdır. Genellikle problemler yüz, göğüs, kolların dış yüzleri gibi açık bölgelerde görülür.

Deri yaşlanmasının iyileştirilmesine/tedavisine yönelik yaklaşımlar

Deri yaşlanması, yapısal ve moleküler değişiklikler ile birlikte gelişen deri fonksiyonlarının bozulma durumudur. Bu durumu tersine çevirmek için çeşitli yaklaşımlar önerilmektedir. Bu yaklaşımlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

1. Önleyici tedbirler
 - Güneşten korunma
 - Sigaranın bırakılması

2. Medikal tedavi
 - Tretinoin
 - C vitamini
 - D vitamini
 - E vitamini
 - Nemlendiriciler
 - Alfa hidroksi asitler
3. Deri yenileme
 - Kimyasal peeling
 - Dermabrazyon
 - Lazer ablasyon
4. Dolgu maddelerinin enjeksiyonu
 - Otojenik dolgu maddeleri
 - Allojenik dolgu maddeleri
 - Kserojenik dolgu maddeleri
 - Sentetik dolgu maddeleri
5. Botulinum toksini enjeksiyonu

Deride görülen değişikliklere göre tercih edilebilecek yaklaşımlar ise Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Deri yaşlanmasına ait bulgularda tercih edilebilecek tedavi seçenekleri

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

Vücudumuzun en dış bölgesi olan derinin, normal yaşlanma süreci sırasında hücre metabolizasyonu sonucunda diğer moleküllerle kolayca reaksiyona süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri gibi girebilen reaktif oksijen türevleri üretilmektedir. Lipitler ve proteinler gibi temel biyolojik moleküllerin bu yapılarla kısa süreli maruziyeti, hasara neden olabilmektedir [12]. Deride görülen en temel hasar, derinin lipit yapısında değişiklik yaparak eritem

ve inflamasyona neden olan yapıları oluşturmaları; derinin protein ve aminoasit yapısındaki temel elemanlarında (elastin ve kollajen lifleri) geri dönüşümsüz bozukluğa neden olmalarıdır. Bu nedenle, ROS bugün deri yaşlanmasının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir [13-14].

Güneş ışığı oksijenden zengin atmosferle birleşince deri üzerinde istenmeyen ve zararlı etkilere neden olur. Bu etkiler akut veya kronik olabilir. Akut etkiler; eritem, ödem ve hiperpigmentasyondur. Kronik etkiler ise fotoyaşlanma, fotokarsinogenite ve immün sistemin baskılanmasıdır. Fotoyaşlanma, deride kırıxıklık, kuruluk ve hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon gibi alacalı pigment anomalileri gibi değışikliklere neden olur. Derideki fotokimyasal reaksiyonların başlamasında, deri kanseri veya fotoyaşlanma ile sonuçlanan fotokimyasal reaksiyon serisinin başlaması için güneşten gelen UV ışınlarının kromofor tarafından absorblanmış olması gerekir [15]. Bu fotokimyasal reaksiyonlar DNA da nükleik asitlerin oksidasyonunu içeren değışikliklere neden olur. Oksidatif reaksiyonlar proteinler ve lipidlerin fonksiyonlarının değışmesi ile sonuçlanan modifikasyon yapabilir. Bunların birikimi de dokularda yaşlanmaya neden olabilir. Bu değışiklikleri azaltmak için insan vücudu oksidatif stres ile başa çıkabilecek doğal antioksidan enzimlerin ve enzimatik olmayan antioksidanların kullanıldığı bir mekanizma ile donatılmıştır. Bununla birlikte güneşışığı ve diğer serbest radikal oluşturan etkenler (örneğin sigara, hava kirliliğı) bu sistemi altüst edebilir, doğal koruyuculuğun yetersiz kalması oksidatif hasar ile sonuçlanır.

Oral yol ile alınan antioksidanlar deriye etkili konsantrasyonda ulaşamadığı için deri yaşlanması ve fotoyaşlanma tedavisinde topikal uygulama tercih edilmektedir. Kozmesötik/dermokozmetik hammadde olan antioksidanların kullanım amacı; derinin doğal savunma mekanizmasını oluşturan fizyolojik antioksidanların eksilen miktarının yerine konulmasıdır [16-17].

Antioksidanlar, toksik oksijen molekülleri ve serbest radikalleri nötralize ederek vücut dokularındaki oksidatif stresi önleyip , hücre membranlarını koruyucudurlar [18]. Antioksidan amaçla ürünlerde en çok kullanılan maddeler; Vitaminler (A, C, E ve B vitamini), Alfa-lipoik asit, Ko-enzim Q-10 (ubiquinol), İdebenon, Polifenoller, Kinetin gibi moleküllerden oluşur. Bu maddelerin enflamasyon, fotohasar ve kanser oluşumuna karşı koruyuculukları birbirinden farklıdır [19]. Tablo 3 'te topikal ürünlerde yer alan antioksidanlar ve klinik etkinlikleri yer almaktadır.

Tablo 3.Topikal formülasyonlardaki antioksidanların yararları (20)

Antioksidan bileşik	Kaynak	Klinik sonuç
C Vitamini (askorbil palmitat, magnezyum, askorbil fosfat)	Meyveler, sebzeler	Eritem Immün baskılama Fotoyaşlanma Fotokarsinogenez
E Vitamini (α -tokoferol asetat, α -tokoferol süksinat)	Bitkisel yağlar, tohumlar, kuru meyveler, etler	Eritem Fotoyaşlanma Immün baskılama Fotokarsinogenez
A Vitamini (retinoller, karotenoidler)	Renkli meyve ve sebzeler (ör,domates, tatlı patates)	Fotoyaşlanma
Selenyum	Mısır, buğday, soya fasulyesi	Eritem Fotokarsinogenez
Silimarin	Boğça dikeni	Fotokarsinogenez Immün baskılama
Yeşil çay polifenolleri (epikateşin, epikateşin-3-gallat, epigallokateşin, epigallokateşin-3-gallat)	Çaydan izole edilen fraksiyonlar	Eritem Immün baskılama Fotoyaşlanma Fotokarsinogenez
Soya isoflavonları (genistein, daidzein, equol)	Soya, kırmızı yonca, ginkgo biloba	Eritem Fotoyaşlanma Immün baskılama Fotokarsinogenez
Kafeik asit (ferulik asit, kafeik asit fenetil ester)	Kahve taneleri, propolis, bitki tohumları	Eritem Immün baskılama
Apigenin	Meyveler ve yapraksız sebzeler, çay, şarap	Fotoyaşlanma Fotokarsinogenez
Polypodium leucotomos ekstresi	Tropical fern plant Polypodium leucotomos	Eritem Fotoyaşlanma Fotokarsinogenez
Piknogenol	Extract from bark of maritime pine tree	Enflamasyon Immün baskılama Fotokarsinogenez
Resveratrol	Üzüm, fındık, meyve tohum ve kabukları, kırmızı şarap	Eritem Fotokarsinogenez

Alfa Lipoik Asit (ALA)

İnsan hücrelerinde fizyolojik olarak bulunan lipoik asit özellikle antiaging etkili kozmetik ürünlerin formülasyonlarına sıklıkla eklenen günümüzde kozmetik pazarındaki en güçlü antioksidan maddedir. Derideki hücre metabolizmasını artırır ve gelecekte oluşacak hasarı önlerken yaşlı derinin de onarılmasına yardımcı olur. Yaşlanmayla birlikte, glutatyon seviyesi doğal olarak düşer, böylece serbest radikaller ve diğer çevresel toksinlere daha hassas hale gelir. ALA, koruyucu bir antioksidan olan glutatyonun ve detoksifikasyon bileşiklerinin seviyesinin normale yakın hale geri döndürülmesini sağlar. [22-23]

Tablo 4. Antioksidanlar [21]

I. grup	Grup Suda çözünen antioksidanlar - Vitamin C - Glutasyon
II. Grup	Yağda çözünen antioksidanlar - Vitamin A - Vitamin E
III. Grup	Enzimatik antioksidan sistemleri - Enzimatik glutasyon sistemi - Süperoksit dismutaz (SOD)
IV. Grup	Diğer antioksidanlar - Bitkisel ekstrater - Flavonoidler (Gingko ekstresi) - Polifenolik bileşikler (Yeşil çay) - Beta karoten - Glukopiranosidler - Melatonin

Tarımcı, kozmesötik antioksidanları 4 grupta sınıflandırmıştır [21] (Tablo 4).

Lipoik asit hücre zarından geçtikten sonra dokuda indirgenerek dihidrolipoik asite (DHHLA) döner. DHHLA, lipoik asitten çok daha fazla antioksidan etki göstermektedir [24]. DHHLA deri üzerine uygulandıktan sonra birkaç dakika içerisinde oksitlendiği için topikal uygulanacak formülasyonlarda kullanımını engellemektedir. Bu nedenle antioksidan etkisi daha az olmasına rağmen, deriden daha stabil formu halinde emilebilen ve keratinositlerde derhal DHHLA'ya indirgenen ALA'nın kullanılması önerilmektedir [25-26].

Lipoik asidin antioksidan özellikleri şöyle sıralanabilir:

- serbest radikal süpürücü,
- ağır metaller ile şelat yapıcı,
- Vitamin C, vitamin B, CoEQ10 ve glutasyon gibi diğer antioksidan türevleri ile sinerjik etki [27].

Podda ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, topikal olarak uygulanan alfa lipoik asidin uygulamadan 2 saat sonra dengeye eriştiğini; uygulanan ALA'nın önemli bölümünün stratum korneumda (%45), çok az kısmının ise epidermisin diğer tabakalarında (%1 kadarı) ve % 4'nün de dermis ve yağlı dokuda biriktiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar, UV'ye maruziyetten 2 saat önce % 5 konsantrasyonda ALA içeren kremi topikal olarak uygulandığında deriyi UVA/B'ye bağlı oksidasyona karşı önemli oranda koruduğunu da göstermişlerdir [28].

Aynı zamanda antienflamatuvar özellik gösteren ALA eksfoliant olarak etki eder. Beitner'in 33 kadın üzerinde yaptığı randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü çalışmada Bu yüzün bir tarafına %5

ALA içeren krem diğer tarafına ise plasebo krem 12 hafta boyunca günde 2 defa uygulanmıştır. Yüz derisinde ALA'nın yaşlılığa bağlı olarak gelişen istenmeyen yapısal değişiklikler üzerine etkisi kişisel testler, klinik incelemeler, fotografik değerlendirmeler ve lazer profilometri ölçümleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçta, 12 haftalık düzenli kullanım sonucunda fotoyaşlanma ile yüz derisinde meydana gelen değişikliklerde anlamlı iyileşme elde edildiği gösterilmiştir.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmada %3 ALA içeren lesitin bazlı formülasyon topikal olarak kullanıldığında, kontrol grubuna göre (lesitin baz) UVB ile uyarılmış eritemi 2 kat daha hızlı azalttığı gösterilmiştir. Bunun, serbest radikallerden kaynaklı deri hasarının engellemesine bağlı olduğu bildirilmiştir [14].

İnsan deneklerde yapılan çalışmalarda, ALA'in topikal olarak uygulandıktan sonra deri üzerinde çok hafif bir hassasiyet oluşturduğu; uygulamadan birkaç dakika sonra bu durumun tümüyle geçtiği bildirilmiştir. Önerilen kullanımı, ilk hafta için gün aşırı günde bir defa, üçüncü hafta için, eğer herhangi bir hassasiyet oluşmamışsa günde iki defa şeklindedir [26].

Koenzim Q10 (Ubikinon)

Koenzim Q10 (CoQ10) ya da ubikinon, örneğin balık ve kabuklu deniz ürünü gibi gıdaların yanıra solunum zincirinin bir komponenti olarak tüm insan hücrelerinde bulunan yağda çözünebilen bir antioksidandır. Vücudun enerji ihtiyacının % 95 kadarı CoQ10 tarafından sağlanmaktadır [29]. Güçlü antioksidan özelliği serbest oksijen türevlerini temizleme ve hücreleri oksidatif stresten koruma yeteneğinden ileri gelmektedir. Başta deri olmak üzere bütün dokularda bulunmaktadır ve hem ekstrinsik hem de kronolojik yaşlanma sürecinde rol oynadığına inanılmaktadır. Dokulardaki CoQ10 seviyesinin yaş ile azaldığı pek çok yazar tarafından bildirilmiştir. [30]

İn vitro çalışmalar, CoQ10'nun ultraviyole A (UVA) irradyasyonunu takiben kolajenaz sentezlenmesini baskıladığını göstermiştir [31]. CoQ10'nin insan derisindeki topikal etkisi üzerine sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, CoQ10 birçok over-the-counter (OTC) kozmetik üründe bulunan popüler bir topikal antioksidandır. Topikal CoQ10 uygulaması ile ilgili bir yan etkileri şimdiye kadar rapor edilmemiştir.

Likopen

Güçlü bir antioksidan olan Likopen, kırmızı meyve ve sebzelerde bulunan ve bunların kırmızı renginden sorumlu olan serbest radikalleri giderici bir karotenoiddir [32-33]. Erken yaşlanmaya karşı cildi koruyucu özelliğinin yanı sıra çevresel hasarlara karşı da antioksidan koruma sağlar. Likopen

kollajen üretme kabiliyetini arttırarak ve kırışıklıkları azaltarak cildi güçlendirir. Foto kaynaklı tümörlere karşı kemoproventif etkilerinin olduğu fare modellerinde kanıtlanmıştır [34]. Hakkında çok az klinik veri bulunmasına karşın çeşitli cilt bakım ürünlerinin bileşiminde yer almaktadır [35].

Çay Polifenolleri

Yeşil çay, çok popüler bir içecektir ve *Camellia sinensis* bitkisinden çıkarılan bir antioksidandır. Yeşil çay ağırlıklı olarak epikateşin, epikateşin-3-gallat, epigallokateşin ve epigallokatekin-3-gallat gibi monomer kateşinler içerir. Topikal olarak uygulanan yeşil çay özleri hem UV ışımına maruz kalmış deride glutatyon ve glutatyon geri dönüşüm enzimlerinin seviyelerini korumaya yardımcı olur hem de cilt koruyucu antioksidan enzimlerin tükenmesi azaltır [36].

Silimarin

Silimarin, *Silybum marianum* (süt devedikeni) bitkisinin tohumlarından türetilen doğal bir polifenolik flavonolignan olan antioksidandır. Silibin (silibinin), biyolojik olarak en aktif olarak kabul edilen ana bileşendir ve güçlü antioksidan özelliklere sahiptir [37]. Antioksidan, anti-enflamatuar ve bağışıklık düzenleyici özellikleri sayesinde cilt kanseri ve fotoyaşlanmayı önlemeye yardımcı olur.

Kahve Ekstresi

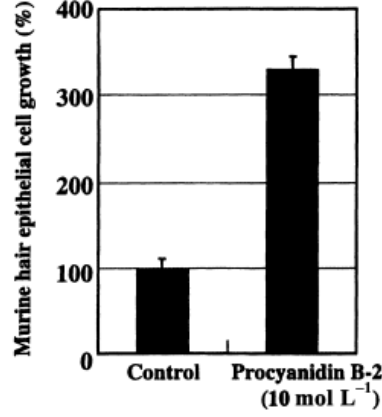
Polifenoller içeren *Coffe arabica* bitkisinin meyvesinden ekstrakte edilen bir antioksidandır ve yeşil çay, nar özü ve C ve E vitaminlerinden daha güçlü bir antioksidan özelliğe sahiptir. 2007 yılında hiperpigmentasyon, ince çizgiler, kırışıklıklar ve genel yaşlanma görünümde azalma gösteren % 1 oranında CoffeeBerry® polifenolleri içeren bir ürün (Revaleskin™, Stiefel Laboratories) 2007 yılında piyasaya çıkmıştır.

Üzüm Çekirdeği Ekstresi

Üzüm çekirdeği ekstresi *Vitis vinifera* bitkisinden ekstrakte edilir ve flavonoid ailesinden olan proantosiyaniidinler içerir. Serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip güçlü bir antioksidandır ve bu etkisi C ve E vitaminlerinden daha kuvvetlidir [38]. Topikal kozmetik formülasyonlara yaşlanmayı önleyici olarak ilave edilmektedir. Aynı zamanda iyileştirici saç bakım ürünlerinde de etkilidir. Takahashi ve ark. tarafından farelerde saç kökündeki epitel hücrelerde bölünmeyi arttırdıklarını ve minoksidilden daha etkin olduğunu saptanmıştır [40]. Medicated Mohkatsurin PB, 1998'de

Japonya’da yeni saç oluşumunu sağlamak ve saç kayıplarını önlemek üzere quasi drug olarak ruhsatlandırılmıştır.

Kamimura ve Takahashi [41], elmadan ekstrakte edilen Procyanidin B-2’nin hücre kültürü çalışmalarında plaseboya göre 3 kat daha etkin olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1).



Şekil 1. Procyanidin-B2’nin saç gelişimi üzerine etkisi [41]

Nar Ekstresi

Nar özü *Punica granatum* bitkisinin çeşitli kısımlarından elde edilebilir. Özellikle fenolik bileşenleri güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Meyve özünün topikal uygulamasının UVA ve UVB aracılı deri hasarlarını iyileştirdiği in vitro olarak gösterilmiştir [41].

Piknogenol

Piknogenol proantosiyandinler zengin Fransız deniz çam (*Pinus pinaster*) bitkisinden elde edilmektedir. Güçlü serbest radikal temizleyiciler gibi hareket eden flavonoidler ve fenolik bileşikler içerir. Piknogenolün % 0.05 - % 0,2 konsantrasyonda topikal uygulamasından sonra farelerde Bbağışıklık sisteminin baskılanması ve enflamatuvar güneş yanığı reaksiyonunda iyileşme gözlenmiştir [42]

Niasinamid

Niasinamid, veya nikotinamid, vitamin B kompleksi grubunun suda çözülebilen bir bileşendir. Antioksidan aktivite yanı sıra, aynı zamanda anti-enflamatuvar, bir renk açıcı ve immunomodulant özellikleri sergilediği gösterilmiştir. Niacinamide kullanılması doku ve deri tonunu geliştirmek ve ince çizgilerin, kırışıklıkların ve hiperpigmentasyon azaltmak için gösterilmiştir.

Genistein

Genistein, UV kaynaklı oksidatif DNA hasarını önleme kapasitesine sahip kıvılcık yonca, soya gibi baklagillerden elde edilen bir isoflavondur [43]. Topikal veya oral takviye olarak kullanılan Genisteinin UVB-uyarımlı cilt fotoyaşlanmasına karşı insan cildini etkin bir şekilde koruduğu gösterilmiştir [44-45]. Topikal olarak insan derisine uygulanmasının MAP kinaz, ERK ve JNK'nın UV ile uyarılmasını inhibe ederek mRNA kollajenaz uyarılmasını inhibe ettiği bulunmuştur [46]. Yüz nemlendiricileri, güneşten koruyucular ve yaşlanma karşıtı etkileri sağladığı iddia edilen diğer cilt bakım formülasyonları gibi çok çeşitli ürünün bileşiminde yer almaktadır.

Aloe vera jeli

Uzun yıllardır kozmetik ürünlerde kullanılan ve Aloe vera bitkisinin yapraklarından elde edilen cildi nemlendirici ve yumuşatıcı etkileri bulunan bir bitkisel ekstredir. Taşıdığı steroller nedeni ile antienflamatuvar etkiye; sinnamik asit esterleri nedeniyle de UVA'yı filtre edici özelliğe sahiptir. Bu nedenle UV ışınları ve serbest radikallerden kaynaklanan yaşlanmaya karşı yaşlılık belirtilerinin oluşmasını geciktirmek amacı ile kullanılmaktadır.

Bunların dışında fotokoruyucu özelliği olduğu düşünülen ve üzerinde çalışılan maddeler Kullavanijaya ve Lim tarafından derlenmiştir, (Tablo 5) [47].

Tablo 5. Diğer fotokoruyucu ajanlar [47]

Ajan	Kaynak	Fotokoruyucu özellikler
Calcitriol (1,25-dihidroksivitamin D3)	Böbreklerde sentez	Metallotiyonein indükleme (serbest radikal yakalama)
Kafeik asit ve ferulik asit	Bitki ve sebzeler	Antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı
<i>Polypodium leucotomos</i>	Bitkisel ekstre	Antioksidan ve antienflamatuvar
Çinko		Antioksidan
2-Furildioksim	Sentetik	Demir ile şelat yapıcı
Kadmiyum klorür	Sentetik	Metallotiyonein üretimi
Polifenolik bileşikler	Green tea	Antioksidan
<i>Cistus</i>	Makiler	Serbest radikal yakalayıcı
Butillenmiş hidroksitoluen	Koruyucu, yardımcı madde	Sentetik antioksidan
Izoflavonlar	Bitkiler	Antioksidan
Izoflavon metabolitleri		
-Genistein	Soya fasulyesi	UV kaynaklı enflamasyon ve immune baskılamaya karşı koruma
-Equol	Kırmızı yonca	
Kafein	Bitkisel	Apoptozisin artırılması
Bitki oligosakkaritleri		
-Ksiloglukanlar	Tamarind tohumları	UVB uyarımlı immune baskılamamanın önlenmesi
-Aloe poli/oligosakkarit	<i>Aloe barbadensis</i>	
N-asetilsistein	Sentetik	Glutatyon(endojen antioksidan) seviyesinde artış
T4 endonükleaz V	Bakteriyel DNA kesme enzimi	Siklobütan pirimidin dimer tamiri
Timidin dinükleotid	Sentetik	Melanogenezin artırılması, DNA tamirinin artırılması
Omega-3 çoklu-doyurulmuş yağ asidi	Balık yağı	Sunburn hücre oluşumunun azalması, antienflamasyon
Celecoxib	Sentetik	Siklooksijenaz 2 inhibisyonu

Pandel ve arkadaşları ise deri yaşlanmasında fotokoruyucu etkileri olan eksojen antioksidan maddeler ile antioksidan madde karışımlarını derlemiştir, (Tablo 6) [48].

Tablo 6. Fotokoruyucu özelliğe sahip eksojen antioksidan maddeler ve madde karışımları [48]

Antioksidan karışımlar	Çalışma çıktıları	Literatür
Oral vitamin E ve beta-karoten desteği	İnsan derisinde UV radyasyonu uyarımlı oksidatif stres	McArdle et al., 2004 [49]
Karotenoidler ve tokoferoller	Fotooksidatif stres sırasında oluşan reaktif oksijen türevlerinin süpürülmesi	Stahl et al., 2000 [50]
Beta-karoten, lutein, and likopen	UV radyasyonu uyarımlı eritem şiddetinde azalma	Albanes et al., 1996 [51]
Domates ekstresi ve çözünür Lyc-o-Mato içeren içecek	UV radyasyonu sonrasında eritem oluşumunun azaltılması	Aust et al., 2005 [52]
Quercetin, hesperetin ve naringenin	Güneş ışığının neden olduğu, başlattığı veya alevlendirdiği deri hastalıklarında koruyucu ajan	Bonina et al., 1996 [53]
α-Tokoferol ve askorbat	α -Tokoferol ve askorbat birlikte alındıktan sonra MED artışı	Fuchs and Kern, 1998 [54]
Vitamin C ve E kombinasyonu	Vitaminlerin birlikte kullanımı ile ortalama MED değerinin baseline göre artışı	Eberlein-Konig et al., 1998 [55]
Vitamin C, vitamin E, likopen, beta-karoten, rosemary polifenol ve karnosik asit	UVA'ya maruz kalan indan dermal fibroblastlarında fotokoruyucu potansiyel	Offord et al., 2002 [56]
Likopene, beta-karoten, alfa-tokoferol ve selenyum	UV uyarımlı hasara karşı epidermal savunma parametrelerinden bazılarında önemli derecede artış	C sarini et al., 2003 [57]
Beta-karotene, likopen, tokoferol, and askorbik asit	Derideki melanin konsantrasyonunda önemli oranda artış	Postaire et al., 1997 [58]
Karotenler (beta-karoten ve likopene), vitamins C ve E, selenyum ve proantosiyandinler	Radyasyona karşı deriyi koruma etkilerinin kıyaslanması	Greul et al., 2002 [59]

Kozmesötik amaçla kullanılan antioksidanların, deri yaşlanması üzerindeki etkileri yapılan bilimsel çalışmalar ile ortaya kondukça bu maddelerin kozmetik ürünlerde kullanımının artacağı düşünülmektedir. Uygun bir formülasyon veya taşıyıcı system ile biraraya getirildiklerinde tüketiciye ulaşma şanslarının yüksek olduğu ifade edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bauman, L. (2007). Skin ageing and its treatment. *Journal of Pathology*, 211(2), 241-251.
2. Utto, J. (1997). Understanding premature skin aging. *The New England Journal of Medicine*, 337(20), 1463-1465.
3. El-Domyati, M., Attia, S., Saleh, F., Brown, D., Birk, D.E., Gasparro, F., Ahmad, H., Uitto, J. (2002). Intrinsic aging vs. Photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Experimental Dermatology*, 11(5), 398-405.
4. Contet-Audonneau, J.L., Jeanmarie, C., Pauly, G. (1999). A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *British Journal of Dermatology*, 131(4), 717-725.
5. Yaar, M., Glichrest, A. (2001). Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes. *Clinical Experimental Dermatology*, 26, 583-591.
6. Gniadecka, M., Nielsen, O.F., Wessel, S., Heidenheim, M., Christensen, D.H., Wulf, H.C. (1998). Water and protein structure in photoaged and chronically aged skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 111, 1129-1133.
7. Fisher, G.J., Wang, Z.Q., Datta, S.C., Varani, J., Kang, S., Voorhees, J.J. (1997). Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *The New England Journal of Medicine*, 37, 1419-1427.
8. Varani, J., Spearman, D., Perone, P., Fligel, S.E.G., Datta, S.C., Wang, Z.Q., Shao, Y., Kang, S., Fisher, G.J., Voorhees, J.J. (2001). Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. *American Journal of Pathology*, 158, 931-942.
9. Ma, W., Wlaschek, M., Tancheva-Poor, I., Schneider, L.A., Naderi, L., Razi-Wolf, Z., Schüller, J., Scharffetter-Kochanek, K. (2001). Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue. *Clinical and Experimental Dermatology*, 6, 592-599.
10. Kondo, S. (2000). The roles of cytokines in photoaging. *Journal of Dermatological Science*, 23(1), 30-36.
11. Lavker, R.M., Zheng, P.O., Dong, G. (1987). Aged skin: a study by light transmission electron and scanning electron microscopy. *Journal of Investigative Dermatology*, 88, 44-51.

12. Zhai, H., Maibach, H.I. (2002). Skin Antioxidants. *Cosmetics and Toiletries*, 117(8), 28-32.
13. Rieger, M.M. (1993). Oxidative Reactions in and on Skin: Mechanism and Prevention. *Cosmetics and Toiletries*, 108 (Dec), 43-56.
14. Lazarus, M.C., Baumann, L.S. (2001). The use of cosmeceutical moisturizers, *Dermatology Therapeutics*, 14, 200-207.
15. Trautinger, F. (2001). Mechanisms of photodamage of skin and its functional consequences for skin ageing. *Clinical and Experimental Dermatology*, 26, 573-577.
16. Amer, M., Maged, M. (2009). Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. *Clinical Dermatology*, 27, 428-430.
17. Kerscher, M., Buntrock, H. (2011). Update on cosmeceuticals. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 9 (4), 314-328.
18. Stone, W.L., Smith, M. (2004). Therapeutic uses of antioxidant liposomes. *Molecular Biotechnology*, 27, 217-230.
19. Choi, C.M., Berson, D.S. (2006). Cosmeceuticals, *Seminar in Cutaneous Medicine Surgery*, 25, 163-68.
20. Chen, L., Hu, J.Y., Wang, S.Q. (2012). The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. *Journal of American Academic Dermatology*, 67, 1013-1024.
21. Tarımcı, N. (2006). Kozmetik ürün formülasyonlarında yeni alternatifler: kozmesötik maddeler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2(17), 1-5.
22. Podda, M., Zollner, T.M., Grundmann-Kollmann, M., Thiele, J.J., Packer, L., Kaufmann, R. (2001). Activity of alpha lipoic acid in the protection against oxidative stress in skin. *Current Problems in Dermatology*, 29, 43-51.
23. Suh, J., Wang, H., Liu, R., Liu J, Hagen, T. (2004). (R)- α -lipoic acid reverses the age-related loss in GSH redox status in post-mitotic tissue: Evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis. *Archives Biochemistry and Biophysics*, 423, 126-135.
24. Preetha, J.P., Karthika, K. (2009). Cosmeceuticals – an evolution. *International Journal of ChemTech Research*, 1(4), 1217-1223.
25. Podda, M., Han, D., Koh, B., Fuchs, J., Packer, L. (1994). Conversion of lipoic acid to dihydrolipoic acid in human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 102(4), 598.
26. Tırnaksız, F. (2005). Antioksidanların cilt bakım ürünlerinde kullanımı. *MİSED*, 13-14, 26-37.

27. Rona, C., Vailati, F., Berardesca, E. (2004). The cosmetic treatment of wrinkles. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 3, 26–34.
28. Podda, M., Rallis, M., Traber, M.C., Packer, L., Maibach, H.I. (1996). Kinetic study of cutaneous and subcutaneous distribution following topical application of [7,8-¹⁴C] rac- α -lipoic acid onto hairless mouse. *Biochemical Pharmacology*, 52(4), 627-633.
29. Ernster, L., Dallner, G. (1995). Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochimica Biophysica Acta*, 1271(1), 195-204.
30. Şen, T., Tarımcı, N. (2015). Kozmesötik aktif maddeler-II, in: *Kozmesötik/Dermakozmetik madde ve ürünler*, Yazan, Y. Ed.
31. Hoppe, U., Bergemann, J., Diembeck, W., Ennen, J., Gohla, S., Harris, I., Jacob, J., Kielholz, J., Mei, W., Pollet, D., Schachtschabel, D., Sauermann, G., Schreiner, V., Stäb, F., Steckel, F. (1999). Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors*, 9(2-4), 371-378.
32. Srinivasan, M., Sudheer, A.R., Pillai, K.R., Kumar, P.R., Sudhakaran, P.R., Menon, V.P. (2007). Lycopene as a natural protector against gamma-radiation induced DNA damage, lipid peroxidation, and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes *in vitro*. *Biochimica Biophysica Acta*, 1770, 659-665.
33. Britton, G. (1995). Structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB Journal*, 9(15), 1551-1558.
34. Fazekas, Z., Gao, D., Saladi, R.N., Lu, Y., Lebwohl, M., Wei, H. (2003). Protective effects of lycopene against ultraviolet B–induced photodamage. *Nutrition and Cancer*, 47(2), 181-187.
35. Allemann, I.B., Baumann, L. (2008). Antioxidants used in skin care formulations. *Skin Therapy Letters*, 13(7), 5-9.
36. Vayalil, P.K., Elmets, C.A., Katiyar, S.K. (2003). Treatment of green tea polyphenols in hydrophilic cream prevent UVB-induced oxidation of lipids and proteins, depletion of antioxidant enzymes and phosphorylation of MAPK proteins in SKH-1 hairless mouse skin. *Carcinogenesis*, 24, 927-936.
37. Meeran, S.M., Katiyar, S., Elmets, C.A., Katiyar, S.K. (2006). Silymarin inhibits UV radiation-induced immunosuppression through augmentation of interleukin-12 in mice. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5, 1660-1668.
38. Mantena, S.K., Katiyar, S.K. (2006). Grape seed proanthocyanidins inhibit UV-radiation-induced oxidative stress and activation of MAPK and NF-kappaB signaling in human epidermal keratinocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(9), 1603-1614.

39. Takahashi, Y., Kamiya, T., Yokoo, Y. (1998). Proanthocyanidins from grape seeds promote proliferation of mouse hair follicle cells *in vitro* and convert hair cycle *in vivo*. *Acta Dermatologica-Venereologica*, 7, 428-432.
40. Kamimura, A., Takahashi, T. (2002). Procyanidin B-2, extracted from apples, promotes hair growth: a laboratory study. *British Journal of Dermatology*, 146, 41-51.
41. Aslam, M.N., Lansky, E.P., Varani, J. (2006). Pomegranate as a cosmeceutical source: Pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 103, 311-318.
42. Sime, S., Reeve, V. (2004). Protection from inflammation, immunosuppression, and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical pycnogenol. *Photochemistry and Photobiology*, 79, 193-198.
43. Wei, H., Cai, Q., Rahn, R.O. (1996). Inhibition of UV light- and Fenton reaction-induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein. *Carcinogenesis*, 17, 73-77.
44. Wei, H., Saladi, R., Lu, Y., Wang, Y., Palep, S.R., Moore, J., Phelps, R., Shyong, E., Lebwohl, M.G. (2003). Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *Journal of Nutrition*, 133(11), 3811-3819.
45. Maziere, C., Dantin, F., Dubois, F., Santus, R., Mazière, J. (2000). Biphasic effect of UVA radiation on STAT1 activity and tyrosine phosphorylation in cultured human keratinocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(9), 1430-1437.
46. Kang, S., Chung, J.H., Lee, J.H., Fisher, G.J., Wan, Y.S., Duell, E.A., Voorhees, J.J. (2003). Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin *in vivo*. *Journal of Investigative Dermatology*, 120(5), 835-841.
47. Kullavanijaya, P., Lim, H.W. (2005). Photoprotection. *Journal of American Academy of Dermatology*, 52, 937-958.
48. Pandel, R., Poljsak, B., Godic, A., Dahmane, R. (2013). Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatology*, Volume 2013, Article ID 930164, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/930164>, 11.
49. McArdle, F., Rhodes, L.E., Parslew, R.A.G., Close, G.L., Jack, C.I.A., Friedmann, P.S., Jackson, M.J. (2004). Effects of oral vitamin E and β -carotene supplementation on ultraviolet radiation-induced oxidative stress in human skin. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80(5), 1270-1275.
50. Stahl, W., Heinrich, U., Jungmann, H., Sies, H., Tronnier, H. (2000). Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(3), 795-798.

51. Albanes, D., Heinonen, O.P., Taylor, P.R., Virtamo, J., Edwards, B.K., Rautalahti, M., Hartman, A.M., Palmgren, J., Freedman, L.S., Haapakoski, J., Barrett, M.J., Pietinen, P., Malila, N., Tala, E., Liippo, K., Salomaa, E.R., Tangrea, J.A., Teppo, L., Askin, F.B., Taskinen, E., Erozan, Y., Greenwald, P., Huttunen, J.K. (1996). α -tocopherol and β -carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(21), 1560–1570.
52. Aust, O., Stahl, W., Sies, H., Tronnier, H., Heinrich, U. (2005). Supplementation with tomato-based products increases lycopene, phytofluene, and phytoene levels in human serum and protects against UV-light-induced erythema. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 75(1), 54–60.
53. Bonina, F., Lanza, M., Montenegro, L., Puglisi, C., Tomaino, A., Trombetta, D., Castelli, F., Saija, A. (1996). Flavonoids as potential protective agents against photo-oxidative skin damage. *International Journal of Pharmaceutics*, 145(1-2), 87–94.
54. Fuchs, J., Kern, H. (1998). Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D-alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(9), 1006–1012.
55. Eberlein-Konig, B., Placzek, M., Przybilla, B. (1998). Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d- α -tocopherol (vitamin E). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38(1), 45–48.
56. Offord, E.A., Gautier, J.-C., Avanti, O., Scaletta, C., Runge, F., Krämer, K., Applegate, L.A. (2002). Photoprotective potential of lycopene, β -carotene, vitamin E, vitamin C and carnosic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(12), 1293–1303.
57. Césarini, J.P., Michel, L., Maurette, J.M., Adhoute, H., Béjot, M. (2003). Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, 19 (4), 182–189.
58. Postaire, E., Jungmann, H., Bejot, M., Heinrich, U., Tronnier, H. (1997). Evidence for antioxidant nutrients-induced pigmentation in skin: results of a clinical trial. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 42(5), 1023–1033.
59. Greul, A.-K., Grundmann, J.-U., Heinrich, F., Pfitzner, I., Bernhardt, J., Ambach, A., Biesalski, H.K., Gollnick, H. (2002). Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 15(5), 307–315.