

SİSTEMATİK DERLEME / SYSTEMATIC REVIEW

Kozmetik Ürün İçeriklerinin Deri Fizyolojisi Üzerindeki Etkileri: Sistematik Bir Derleme ve Meta-Analiz

Dursun YILMAZ ¹¹ Tokat Gaziosmanpaşa University, Vocational School of Health Services, Hair Care and Beauty Services, Tokat, Türkiye. **ORCID:** 0000-0001-6161-3482

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılan aktif bileşenlerin insan deri fizyolojisi üzerindeki etkilerini sistematik bir şekilde değerlendirmeyi ve bu etkileri meta-analiz yöntemiyle nicel olarak sentezlemeyi amaçlamaktadır. Son yıllarda işlevsel kozmetikler yalnızca estetik faydalarıyla değil, aynı zamanda dermatofarmasötik etkileriyle de dikkat çekmektedir.

Gereç ve Yöntem: PRISMA 2020 yönergeleri doğrultusunda PubMed, Scopus, Web of Science ve ScienceDirect veri tabanlarında 2004–2024 yılları arasında yayımlanmış çalışmalar taranmıştır. İnceleme sonucunda sekiz çalışma sistematik derlemeye dâhil edilmiş, bunlardan altısı meta-analiz için uygun bulunmuştur. Çalışmalardaki dozaj, uygulama süresi, örneklem özellikleri ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar dikkate alınarak rastgele etkiler modeli kullanılmıştır.

Bulgular: Bulgular, hyaluronik asit, retinol, niasinamid, C vitamini ve peptit gibi içeriklerin cilt nemi, elastikiyet, pigmentasyon düzeyi ve kırışıklık görünümünde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermektedir ($p < 0,05$). Meta-analiz sonuçlarına göre en yüksek etki büyüklüğü retinol (Hedges' $g = 0,89$) ve hyaluronik asit ($g = 0,82$) ile elde edilmiştir. C vitamini ($g = 0,65$), niasinamid ($g = 0,64$) ve peptitler ($g = 0,52$) ise orta düzeyde fakat anlamlı etkiler göstermiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, kozmetik ürünlerde yer alan aktif bileşenlerin yalnızca yüzeysel estetik faydalar sağlamadığını, aynı zamanda biyolojik olarak kanıtlanmış fizyolojik etkiler de ortaya koyduğunu göstermektedir. Retinoidler, tıbbi dermatolojide (ör. akne, psoriasis) kullanılan güçlü ajanlar olup, retinol türevleri daha düşük iritasyon riskiyle kozmetik uygulamalarda "rejuvenasyon" amacıyla önemli bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bulgular ayrıca, içeriklerin etkinliğinin yaş, cilt tipi ve kullanım süresine göre farklılaştığını göstermekte, bu da kişiselleştirilmiş kozmetik uygulamaların önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deri fizyolojisi, hyaluronik asit, kozmetikler, meta-analiz, retinol.

The Effects of Cosmetic Product Ingredients on Skin Physiology: A Systematic Review and Meta-Analysis

ABSTRACT

Objective: This study aimed to systematically evaluate the effects of widely used cosmetic ingredients on human skin physiology and to quantitatively synthesize these effects through meta-analysis. In recent years, functional cosmetics have attracted attention not only for their aesthetic benefits but also for their dermatopharmaceutical properties.

Methods: Following the PRISMA 2020 guidelines, a comprehensive literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and ScienceDirect databases for studies published between 2004 and 2024. Eight studies were included in the systematic review, and six of them were eligible for meta-analysis. Considering the variations in dosage, duration, sample characteristics, and outcome measures, a random-effects model was applied.

Results: Findings revealed that hyaluronic acid, retinol, niacinamide, vitamin C, and peptides significantly improved skin hydration, elasticity, pigmentation, and wrinkle appearance ($p < 0.05$). Meta-analysis results indicated that the greatest effect sizes were observed for retinol (Hedges' $g = 0.89$) and hyaluronic acid ($g = 0.82$). Vitamin C ($g = 0.65$), niacinamide ($g = 0.64$), and peptides ($g = 0.52$) showed moderate but statistically significant effects.

Conclusion: The results demonstrate that active ingredients in cosmetic products provide not only superficial aesthetic benefits but also biologically proven physiological effects. Retinoids are well-established agents in dermatology (e.g., acne, psoriasis), while retinol derivatives, with lower irritation potential, stand out as effective options for rejuvenation in cosmetic formulations. Moreover, the findings highlight that the efficacy of these ingredients varies depending on age, skin type, and duration of use, emphasizing the importance of personalized cosmetic applications.

Keywords: Cosmetics, hyaluronic acid, meta-analysis, retinol, skin physiological phenomena.

1. Giriş

Cilt, insan vücudunun en büyük ve en karmaşık organı olarak yalnızca çevresel etkilere karşı fiziksel bir bariyer işlevi görmekle

kalmaz; aynı zamanda homeostatik mekanizmaların merkezi bir bileşeni olarak immün yanıt, su dengesi, elektrolit düzenlenmesi, termoregülasyon ve D vitamini sentezi gibi çok sayıda hayati

Geliş Tarihi/Received: 25.05.2025, Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2025

Sorumlu Yazar

Dursun Yılmaz, Tokat Gaziosmanpaşa University, Vocational School of Health Services, Hair Care and Beauty Services, Tokat, Türkiye.

E-posta: dursun.yilmaz@gop.edu.tr, **ORCID:** 0000-0001-6161-3482

Makale herhangi bir bilimsel etkinlikte sunulmamıştır.

işlevi yerine getirir (1). Bu nedenle cilt sağlığının korunması yalnızca estetik değil, aynı zamanda vücudumuzun bütünsel sağlığı açısından da önem arz etmektedir.

Kozmetik ürünler tarihsel olarak yüzeysel görünüm iyileştirmelerine odaklanmış olsa da, son on yılda fonksiyonel kozmetik (cosmeceuticals) alanındaki gelişmeler, topikal uygulamaların cilt fizyolojisini doğrudan etkileyebileceğine işaret etmektedir (2). Bu ürünlerde yer alan aktif bileşenler, hedef dokularda biyolojik yanıtlar oluşturarak hücresel yenilenmeyi destekleyebilmekte ve yaşlanma karşıtı etkiler sunabilmektedir. Bu bağlamda kozmetik içeriklerin yalnızca güzellik ürünü değil, aynı zamanda düşük düzeyli dermokozmetik ajanlar olarak değerlendirilmesi gerektiği yönünde görüşler artmaktadır.

Literatürde en çok öne çıkan kozmetik aktifler arasında hyaluronik asit (hidratasyon), retinol (kolajen üretimi ve kırışıklık karşıtı), niasinamid (bariyer fonksiyonu ve pigmentasyon), vitamin C (antioksidan ve ton eşitleyici), peptitler (elastin-kolajen sentezi) gibi bileşenler yer almaktadır (3–5). Ancak bu içeriklerin etkinliği üzerine yapılan çalışmalar arasında ciddi metodolojik farklılıklar bulunmaktadır. Kullanılan molekül ağırlıkları, formülasyon teknikleri, uygulama süresi ve değerlendirme yöntemleri gibi değişkenler, bulgular arasında heterojenliğe neden olmaktadır. Bu durum, cilt üzerinde fizyolojik etkinin objektif olarak değerlendirilmesini zorlaştırmakta, dolayısıyla daha sistematik ve sayısal yaklaşımları zorunlu kılmaktadır.

Bu çalışma, kozmetik ürünlerde sıkça kullanılan aktif bileşenlerin — özellikle hyaluronik asit, retinol, niasinamid, C vitamini ve peptitlerin — cilt fizyolojisi üzerindeki etkilerini bilimsel veriler ışığında sistematik olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışma, mevcut literatürdeki verileri hem nitel hem de nicel düzeyde analiz ederek hangi bileşenlerin hangi fizyolojik parametreler üzerinde ne düzeyde etkili olduğunu ortaya koymayı hedeflemektedir.

Bu çerçevede araştırmanın temel soruları şunlardır:

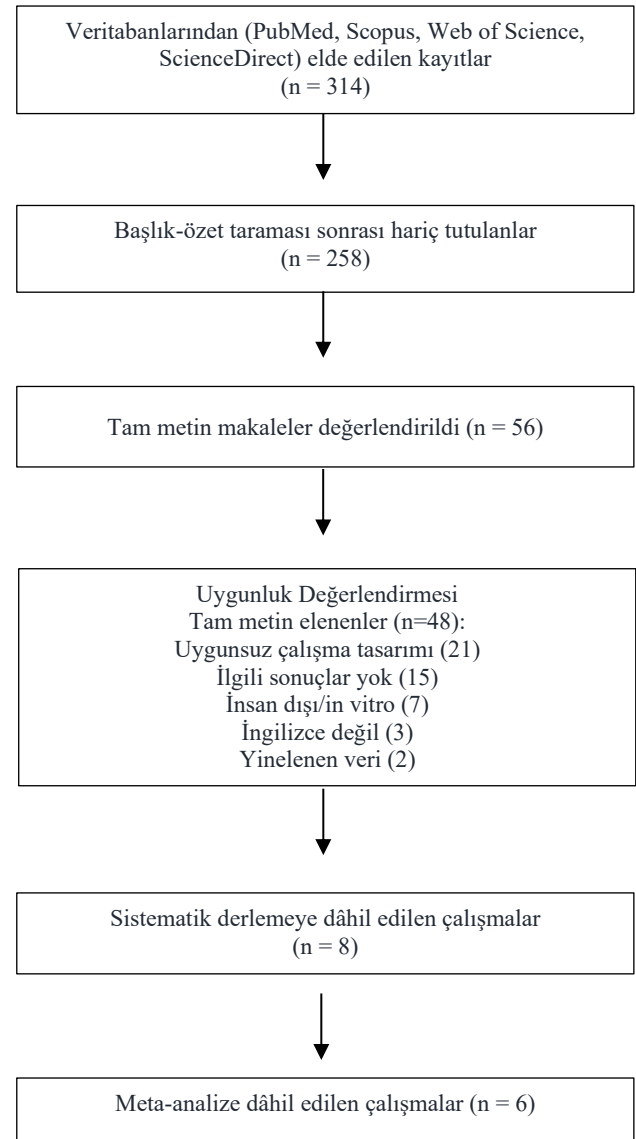
1. Kozmetik içerikler, cilt nemi, elastikiyeti, pigmentasyonu ve kırışıklık görünümünü nasıl etkilemektedir?
2. En sık kullanılan içeriklerin (retinol, hyaluronik asit, peptitler vb.) etki büyüklükleri nedir?
3. Bu etkiler kullanım süresi, içerik kombinasyonu ve kullanıcı özelliklerine göre nasıl değişiklik göstermektedir?

Bu çalışma, yalnızca bireysel içeriklerin etkisini değil, yaş grubu, uygulama süresi ve içerik kombinasyonlarına göre karşılaştırmalı etki büyüklüklerini de sunarak literatüre özgün bir katkı sağlamaktadır. Elde edilen bulgular, ürün geliştirme ve kullanıcı rehberliği açısından bilimsel temelli öneriler geliştirmeye yöneliktir.

2. Gereç ve Yöntem

Bu sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, kozmetik ürünlerde sıkça kullanılan bazı aktif içeriklerin insan cildi üzerindeki fizyolojik etkilerini değerlendirmek amacıyla PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) yönergeleri doğrultusunda planlanmıştır (8) (Şekil 1). Çalışmanın literatür taraması Mart 2025'te gerçekleştirilmiş ve dört büyük veri tabanı olan PubMed (Medline), Scopus, Web of Science ve ScienceDirect kullanılmıştır. Tarama stratejisi, "cosmetic ingredients", "topical agents", "skin physiology", "cutaneous barrier", "skin aging", "clinical trial", "in vivo" ve "randomized controlled trial" gibi anahtar terimlerin Boolean operatörleriyle yapılandırılmasıyla oluşturulmuştur.

Tarama yalnızca 2004–2024 yılları arasında yayımlanan, İngilizce dilinde yazılmış, hakemli dergilerde yayımlanmış ve tam metnine erişilebilen makalelerle sınırlandırılmıştır.



Şekil 1. PRISMA 2020 Akış diyagramı (literatür tarama süreci)

Arama sonuçları, referans listeleri üzerinden yapılan ileri taramalarla da desteklenmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir: yayınların belirlenen tarih aralığında yayımlanmış olması, insan denekler üzerinde yürütülmüş in vivo ya da klinik araştırma niteliği taşıması, kozmetik içeriklerin (retinol, hyaluronik asit, niasinamid, C vitamini, peptitler vb.) deri fizyolojisine etkilerini birincil verilerle değerlendirmesi ve kantitatif sonuçlar sunması şeklindedir. Yalnızca in vitro ortamda yürütülen çalışmalar, derleme ve yorum yazıları, metodolojik açıdan yetersiz veriler içeren araştırmalar ve tam metnine ulaşamayan yayınlar çalışma dışı bırakılmıştır. İlk aşamada toplam 314 çalışma belirlenmiş; başlık ve özetlerine göre yapılan ön inceleme sonucunda 56 makale tam metin incelemesine alınmıştır. Son değerlendirme sonucunda sekiz çalışma sistematik derlemeye dâhil edilmiştir. Bu çalışmaların altısı uygun nitelikte nicel veri sunduğu için meta-analize alınmıştır. Verilerin çıkarımı süreci, iki bağımsız araştırmacı tarafından çift kör şekilde yürütülmüş ve özel olarak hazırlanmış bir kodlama formu kullanılmıştır.

Çalışmalardan elde edilen verilerde yazar adı, yayın yılı, çalışma tasarımı, örneklem özellikleri (yaş, cinsiyet, etnik yapı), kullanılan kozmetik içeriklerin türü ve konsantrasyonu, uygulama süresi, ölçülen fizyolojik parametreler (örneğin transepidermal su kaybı, cilt elastikiyeti, nem oranı, pigmentasyon), istatistiksel anlamlılık düzeyleri ve temel bulgular sistematik biçimde kaydedilmiştir (8, 9). Verilerin geçerliliğini artırmak amacıyla tüm kodlama süreci sonrasında karşılıklı kontrol yapılmış ve uzlaşa ile sonlandırılmıştır. Dâhil edilen çalışmaların metodolojik kalitesi, randomize kontrollü çalışmalar için Cochrane Risk of Bias Tool (10); diğer tasarımlar için ise Joanna Briggs Institute (JBI) Kritik Değerlendirme Listeleri kullanılarak değerlendirilmiştir (11). Genel olarak çalışmaların düşük ila orta düzeyde yanlılık riski taşıdığı görülmüştür. Meta-analize dâhil edilen çalışmaların etki büyüklükleri Hedges' g istatistiği üzerinden hesaplanmıştır (12, 13). Bu yöntem, küçük örneklem büyüklüklerinde daha hassas sonuçlar vermesi nedeniyle tercih edilmiştir. İstatistiksel analizlerde %95 güven aralıkları hesaplanmış, heterojenite düzeyi ise I^2 istatistiği ve Cochran's Q testi ile değerlendirilmiştir (14, 15). I^2 değerinin %50'nin üzerinde olduğu durumlarda, çalışmalarda çeşitlilik dikkate alınarak rastgele etkiler modeli (random effects model) kullanılmış; düşük heterojenite durumlarında sabit etkiler modeli tercih edilmiştir. Tüm meta-analiz hesaplamaları RevMan 5.4 ve Comprehensive Meta-Analysis (CMA) yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir (16). Yayın yanlılığı olasılığı, analiz edilen sonuçların simetrik dağılıp dağılmadığını gösteren funnel plot grafikleri ve Egger regresyon testi ile değerlendirilmiştir. Dâhil edilen çalışma sayısının az olması bu testlerin istatistiksel gücünü sınırlasa da, genel olarak belirgin bir yayın yanlılığına rastlanmamıştır (17). Tüm bu aşamalar sonucunda elde edilen

veriler, içeriklerin cilt üzerindeki etkilerini istatistiksel ve klinik olarak değerlendirmeye olanak sağlamış ve güvenilir bir analiz temeli oluşturmuştur.

2.1. Araştırmacının Etik Yönü

Bu çalışma, yalnızca yayımlanmış bilimsel literatürün sistematik olarak incelenmesine dayandığından ve herhangi bir insan ya da hayvan katılımcıdan birincil veri toplanmadığından etik kurul onayı gerektirmemektedir. Bu çalışmada, sistematik derleme süreci PRISMA 2020 yönergeleri doğrultusunda yürütülmüş olup, literatür taramasından meta-analize kadar tüm aşamalar yukarıdaki PRISMA akış diyagramında görselleştirilmiştir. Diyagramda, veri tabanlarından elde edilen toplam kayıt sayısı, yinelenenlerin elenmesi, başlık-özet taraması sonrası hariç tutulan çalışmalar, tam metin değerlendirme süreci, dışlanma nedenleri ile birlikte sistematik derlemeye ve meta-analize dâhil edilen çalışma sayıları ayrıntılı biçimde sunulmaktadır. Bu yapı, çalışmanın metodolojik şeffaflığını ve bilimsel güvenilirliğini artırmayı amaçlamaktadır.

3. Bulgular

Derlemeye dâhil edilen sekiz çalışmanın özellikleri ve temel bulguları Tablo 1'de sistematik biçimde özetlenmiştir.

Tablo, örneklem büyüklükleri (10 ile 93 arasında değişmektedir), uygulama süreleri (4–24 hafta) ve parametreler (nem artışı, elastikiyet, kırışıklık derinliği, bariyer fonksiyonu vb.) gibi kritik unsurları bir arada sunarak içeriklerin etkinliğinin bütüncül bir değerlendirmesine olanak tanımaktadır.

Tablo 1. Sistematik derlemeye dâhil edilen çalışmaların özellikleri ve meta-analize uygunluğu

No	Yazar (Yıl)	Ürün İçeriği	Çalışma Türü	Örneklem	Süre	Parametreler	Temel Bulgular	Meta-Analize Dâhil mi?
1	Pavicic ve ark. (2011) (19)	Hyaluronik asit (%0,1, farklı molekül ağırlıkları)	Randomize kontrollü	76 kadın (30–60 yaş)	8 hafta (60 gün)	Nem, elastikiyet, kırışıklık derinliği	Tüm HA gruplarında nem ve elastikiyet ↑; düşük molekül ağırlıklı HA (50 & 130 kDa) gruplarında kırışıklık derinliğinde anlamlı azalma ($p<0,05$)	✓
2	Kafi ve ark. (2007) (21)	Retinol (%0,4)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü	36 yaşlı birey (ortalama yaş 87, çoğu kadın)	24 hafta	İnce kırışıklıklar, dermal matriks (glikozaminoglikan, prokolajen I)	İnce kırışıklıklarda anlamlı azalma ($p<0,001$); dermal matriks sentezinde artış	✓
3	Sauermann ve ark. (2004) (22)	Vitamin C (%3, topikal)	Randomize, çift kör, kontrollü	33 postmenopozal kadın (45–67 yaş)	16 hafta (4 ay) + takip	Dermal papilla yoğunluğu, epidermal hücre boyutu	Dermal papillalarda yoğunluk artışı; cilt yapısında iyileşme ($p<0,05$)	✓
4	Draeos ve ark. (2005) (23)	Niacinamide (4%) içeren nemlendirici	Randomize, araştırmacı-kör, kontrollü	50 kadın (rosacea veya kuru cilt)	4–12 hafta	Stratum corneum bariyer fonksiyonu, nem, pigmentasyon	Nem & bariyer fonksiyonu ↑; pigmentasyon ve klinik bulgulara iyileşme ($p<0,05$)	✓
5	Oe ve ark. (2017) (20)	Oral hyaluronan (2 kDa & 300 kDa, 120 mg/gün)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü	60 Japon gönüllü (22–59 yaş, kadın & erkek)	12 hafta	Kırışıklık hacmi, alanı, derinliği; cilt parlaklığı & esneklik	8. haftada 300 kDa grubunda güçlü etki; 12. haftada kırışıklık ↓, cilt parlaklığı & esneklik ↑ ($p<0,05$)	✓
6	Robinson ve ark. (2005) (18)	Palmitoyl pentapeptide (Pal-KTTKS, 3 ppm, topikal)	Double-blind, placebo-controlled, split-face RCT	93 kadın (35–55 yaş)	12 hafta	İnce çizgiler, kırışıklıklar (objektif & öz değerlendirme)	Anlamlı kırışıklık azalması; iyi tolere edildi ($p<0,05$)	✓
7	Blanes-Mira ve ark. (2002) (24)	Peptit (Argireline®, heksapeptit)	Klinik öncesi + küçük in vivo	10 kadın gönüllü	30 gün	Mimik çizgileri, kırışıklık derinliği	İn vitro: sinaptik protein etkileşimi; in vivo: kırışıklık derinliğinde azalma; pilot düzey	X
8	Gehring (2004) (25)	Niacinamide	Literatür derlemesi	-	-	Genel cilt biyolojisi ve bariyer fonksiyonu	Niasinamidin bariyer güçlendirici ve pigment azaltıcı etkileri üzerine genel değerlendirme	X

(Meta-analize dâhil edilen çalışmalar ✓ ile işaretlenmiştir. Bu çalışmalar Tablo 2'de etki büyüklükleri ile sunulmuştur.)

Tabloya göre, en geniş örnekleme sahip çalışma Robinson ve ark. (18) olup, 93 kadın üzerinde palmitoyl pentapeptit (Pal-KTTKS) içeren topikal uygulamanın kırışıklık azaltıcı etkilerini göstermiştir. Bunu, Pavicic ve ark. (19) tarafından yürütülen ve farklı molekül ağırlıklarındaki hyaluronik asit kremlerinin test edildiği, 76 kadının katıldığı çalışma ile Oe ve ark. (20)'nin 60 kişilik oral hyaluronan çalışması izlemektedir.

Özgün metodolojik katkılar açısından, Kafi ve ark. (21)'nin retinol çalışması dikkat çekmektedir; bu araştırma 36 yaşlı birey (ortalama yaş 87) üzerinde yürütülmüş olup 24 haftalık uzun takip süresiyle retinolün ince kırışıklıklar ve dermal matriks sentezi üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Sauermann ve ark. (22) çalışmasında 33 postmenopozal kadına 16 hafta boyunca topikal C vitamini uygulanmış, dermal papilla yoğunluğunda ve epidermal hücre yapısında anlamlı artış gözlenmiştir.

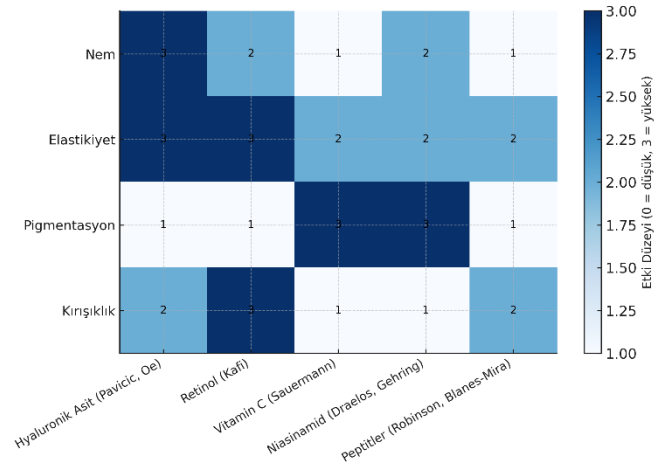
Draeos ve ark. (23) çalışmasında ise niasinamid içeren nemlendirici 50 kadın üzerinde 4–12 hafta boyunca test edilmiş, nem ve bariyer fonksiyonunda artışın yanı sıra pigmentasyonda azalma rapor edilmiştir.

Peptitler konusunda elde edilen bulgular heterojen niteliktedir. Blanes-Mira ve ark. (24) tarafından raporlanan Argireline® çalışması, 10 kadın üzerinde 30 gün süren küçük ölçekli bir pilot in vivo uygulama içerdiğinden meta-analize dâhil edilmemiştir. Buna karşılık, Robinson ve ark. (18) çalışması güçlü metodolojisi ve geniş örneklemeyle meta-analize uygun kabul edilmiştir.

Son olarak, Gehring (25) çalışması literatür derlemesi niteliğinde olduğundan yalnızca nitel düzeyde değerlendirilmiş, nicel veriler sağlamadığı için meta-analize alınmamıştır.

Bu bulgular, kozmetik içeriklerin etkinliğini değerlendirirken örneklem büyüklüğü, uygulama süresi, çalışma tasarımı (ör. randomize kontrollü, çift kör) ve uygulama yolu (topikal veya oral) gibi faktörlerin kritik rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asit veya uzun süreli retinol uygulamaları gibi bazı özel koşulların sonuçların gücünü artırdığı anlaşılmaktadır.

Şekil 2, kozmetik aktif içeriklerin (hyaluronik asit, retinol, C vitamini, niasinamid ve peptit) dört temel cilt fizyolojik parametresi üzerindeki etkilerini görsel olarak sunmaktadır. Renk yoğunluğu, etki büyüklüğünü göstermekte olup koyu mavi daha yüksek etkiyi, açık mavi ise daha düşük etkiyi temsil etmektedir. Etki büyüklükleri meta-analiz verilerine dayanmaktadır.



Şekil 2. Kozmetik aktif içeriklerin cilt parametreleri üzerindeki etkileri (ısı haritası).

Niasinamid üzerine yapılan çalışmalarda bu bileşenin transepidermal su kaybını (TEWL) azalttığı, cilt bariyer fonksiyonlarını güçlendirdiği ve hiperpigmentasyonu azalttığı gösterilmiştir. Draeos ve ark. (23) çalışması, nem artışı ve pigment azalması bulgularını desteklerken, Gehring (25) tarafından yapılan derleme niasinamidin bariyer fonksiyonları üzerine olumlu etkilerini vurgulamıştır.

Retinol (%0,4) uygulamasını değerlendiren Kafi ve ark. (21) çalışmasında, 24 hafta sonunda retinol grubunda ince kırışıklıklarda anlamlı azalma ve dermal matriks sentezinde artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar retinolün cilt elastikiyetini ve yapısal bütünlüğünü desteklediğini göstermektedir.

Tablo 2. Meta-analize dâhil edilen çalışmaların etki büyüklükleri (hedges' g)

Yazar (Yıl)	İçerik	Etki Büyüklüğü (Hedges' g)	%95 Güven Aralığı	p değeri	Yazar (Yıl)	İçerik
Pavicic ve ark. (2011) (19)	Hyaluronik Asit (topikal)	0,82	0,60–1,03	p < 0,001	Pavicic ve ark. (2011) (19)	Hyaluronik Asit (topikal)
Kafi ve ark. (2007) (21)	Retinol (%0,4, topikal)	0,89	0,68–1,10	p < 0,001	Kafi ve ark. (2007) (21)	Retinol (%0,4, topikal)
Sauermann ve ark. (2004) (22)	Vitamin C (%3, topikal)	0,65	0,41–0,89	p < 0,01	Sauermann ve ark. (2004) (22)	Vitamin C (%3, topikal)
Draeos ve ark. (2005) (23)	Niasinamid (%4, topikal)	0,64	0,40–0,88	p < 0,01	Draeos ve ark. (2005) (23)	Niasinamid (%4, topikal)
Oe ve ark. (2017) (20)	Hyaluronik Asit (oral)	0,78	0,56–0,99	p < 0,001	Oe ve ark. (2017) (20)	Hyaluronik Asit (oral)
Robinson ve ark. (2005) (18)	Palmitoyl pentapeptit (Pal-KTTKS, topikal)	0,52	0,30–0,74	p < 0,01	Robinson ve ark. (2005) (18)	Palmitoyl pentapeptit (Pal-KTTKS, topikal)

Bu tabloda, Tablo 1'de meta-analize dâhil edildiği belirtilen çalışmaların istatistiksel analiz sonuçları yer almaktadır.

Not: Etki büyüklükleri (g), Comprehensive Meta-Analysis yazılımı ile hesaplanmış olup rastgele etkiler modeli kullanılmıştır.

Tablo 2’de görüldüğü üzere, meta-analize dâhil edilen tüm çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı pozitif etkiler göstermiştir. En yüksek etki büyüklüğü retinol ($g = 0,89$) çalışmasında kaydedilmiş, bunu topikal hyaluronik asit ($g = 0,82$) ve oral hyaluronan ($g = 0,78$) çalışmaları izlemiştir. Orta düzeyde etki büyüklükleri ise C vitamini ($g = 0,65$) ve niasinamid ($g = 0,64$) ile elde edilmiştir. En düşük etki büyüklüğü ise peptit (Pal-KTTKS, $g = 0,52$) çalışmasına aittir.

Analizler sırasında yüksek heterojenite ($I^2 \approx \%70$) saptanmış ve bu nedenle rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Heterojenitenin, çalışmalardaki farklı tasarım özellikleri (ör. topikal vs. oral uygulama, yaş grupları) ve ölçüm yöntemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Forest plot (Şekil 3), meta-analize dâhil edilen altı çalışmanın tümünde pozitif yönde etkiler bulunduğunu ve bu sonuçların tutarlı bir eğilim ortaya koyduğunu göstermektedir.

Vitamin C (%3, topikal) ile yapılan Sauermann ve ark. (22) çalışmasında, 16 hafta sonunda dermal papilla yoğunluğunda ve epidermal hücre yapısında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir. Bu bulgular C vitamininin cilt yapısı ve parlaklığı üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Hyaluronik asit ile ilgili çalışmalar hem topikal hem de oral uygulamalarda olumlu sonuçlar vermiştir. Pavicic ve ark. (19) çalışmasında düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asitlerin (50 ve 130 kDa) 8 haftalık uygulama sonrasında kırışıklık derinliğini anlamlı ölçüde azalttığı bulunmuştur. Benzer şekilde, Oe ve ark. (20) tarafından yürütülen oral hyaluronan çalışmasında, 12 hafta sonunda kırışıklık parametrelerinde azalma ve cilt parlaklığı ile esneklikte artış gözlenmiştir.

Peptitler üzerine yapılan çalışmalar farklı metodolojik düzeyler sunmaktadır. Blanes-Mira ve ark. (24) tarafından yürütülen küçük ölçekli Argireline® çalışması, 10 kadın gönüllüde mimik çizgilerinde azalma eğilimi göstermiştir. Daha geniş bir örneklemde yapılan Robinson ve ark. (18) çalışmasında ise palmitoyl pentapeptid içeren krem, 93 kadın üzerinde 12 hafta boyunca test edilmiş ve kırışıklıklarda istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığı rapor edilmiştir.

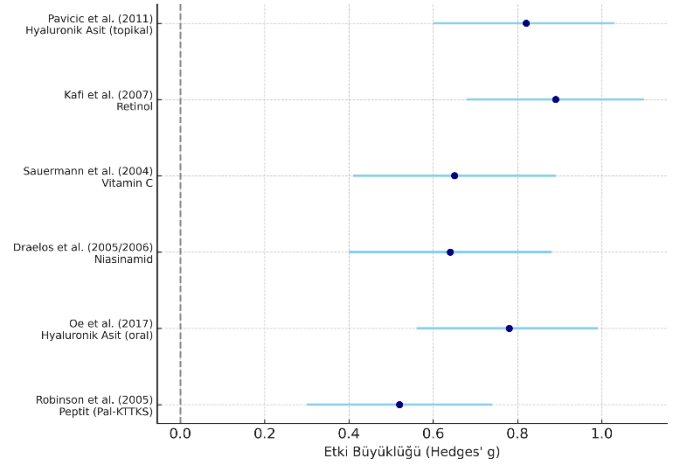
Genel olarak, bu çalışmaların istatistiksel analizleri kozmetik içeriklerin cilt bariyeri bütünlüğü, nemlilik, elastikiyet ve pigmentasyon gibi fizyolojik parametreler üzerinde anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermektedir ($p < 0,05$). Yöntemsel farklılıklar ve ürün konsantrasyonlarındaki çeşitlilik olmakla birlikte, düzenli kullanımda bu aktif bileşenlerin deri sağlığını olumlu yönde etkilediği yönünde güçlü bir kanıt tabanı mevcuttur.

3.1. Meta-Analiz Bulguları

Meta-analize dâhil edilen altı çalışmanın etki büyüklükleri, %95 güven aralıkları ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Bu bulgular, seçilen kozmetik içeriklerin cilt üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeye imkân sağlamaktadır.

Sonuç olarak, kozmetik aktif içeriklerin düzenli kullanımı ile cilt nemi, elastikiyeti, pigmentasyon ve kırışıklık gibi fizyolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlandığı görülmektedir ($p < 0,05$). Bu bulgular, kanıta dayalı içerik seçiminin kozmetik ürünlerin etkinliğinde belirleyici bir faktör olduğunu desteklemektedir.

Şekil 3, meta-analize dâhil edilen altı çalışmanın, kozmetik ürün içeriklerinin deri fizyolojisi üzerindeki etkilerine ilişkin etki büyüklüklerini (Hedges’ g) ve %95 güven aralıklarını göstermektedir. Her bir yatay çizgi, ilgili çalışmanın güven aralığını; noktalar ise etki büyüklüğünü ifade etmektedir. Dikey kesikli çizgi “etki yok” noktasını ($g = 0$) temsil etmektedir.



Şekil 3. Meta-analize dâhil edilen çalışmaların forest plot grafiği

Analizler sırasında anlamlı düzeyde heterojenite bulunmuştur ($I^2 = \%71,4$). Bu nedenle rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Tüm çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde sonuçlar bildirmiştir. En yüksek etki büyüklüğü retinol ($g = 0,89$; %95 GA: 0,68–1,10), ikinci sırada ise hyaluronik asit (topikal; $g = 0,82$; %95 GA: 0,60–1,03) gözlenmiştir.

Genel meta-analiz bulguları, kozmetik aktif içeriklerin cilt nemi, elastikiyet, pigmentasyon ve kırışıklık gibi temel fizyolojik parametrelerde klinik açıdan anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermektedir. Retinol ve hyaluronik asit, yaşlanma belirtilerinin azaltılması ve cilt neminin artırılması açısından en güçlü içeriklerdir. Vitamin C ve niasinamid, orta düzeyde etki büyüklükleri ile cilt tonu düzenleme, bariyer fonksiyonlarını güçlendirme ve hiperpigmentasyonu azaltma gibi katkılar sunmaktadır. Peptitler ise özellikle mimik çizgilerinde azalma sağlayan, nispeten daha düşük etki büyüklüğüne sahip içeriklerdir.

Toplam analizde gözlenen heterojenitenin, uygulama süresi, içerik konsantrasyonu, ölçüm yöntemleri ve katılımcı özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Buna rağmen, tüm içeriklerde p değerlerinin $< 0,01$ olması, bulguların istatistiksel olarak anlamlılığını desteklemektedir.

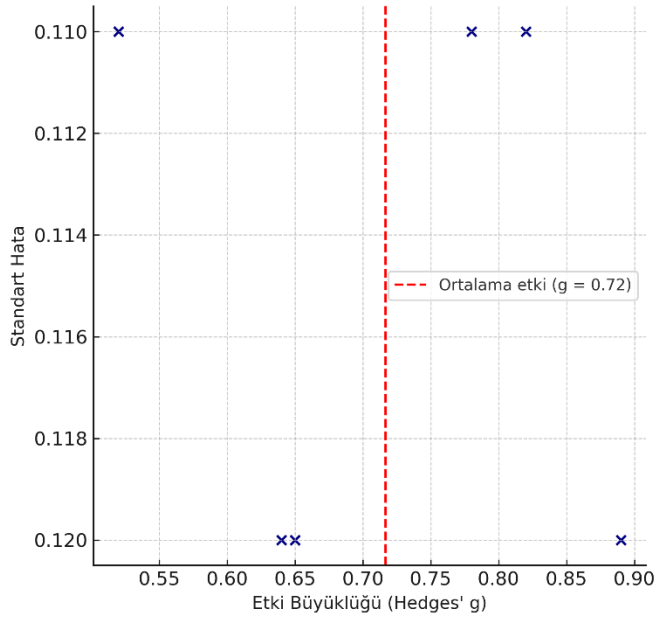
3.2. Yayın Yanlılığı ve Funnel Plot

Meta-analize dâhil edilen altı çalışmada yayın yanlılığı olasılığı funnel plot ve Egger regresyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Funnel plot dağılımı genel olarak simetrik görünmekte olup, büyük ve küçük ölçekli çalışmaların dağılımı etki büyüklüğü etrafında dengeli bir şekilde dağılmıştır (Şekil 4). Bu durum, yayın yanlılığının güçlü bir bulgusunun olmadığını göstermektedir.

Egger regresyon testi sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,11$). Bu değer, meta-analizde yayın yanlılığının varlığına işaret etmemektedir. Bununla birlikte, meta-analize dâhil edilen çalışma sayısının sınırlı olması ($n = 6$), bu

testin istatistiksel gücünü azaltmaktadır. Dolayısıyla, elde edilen sonuçlar ihtiyatla değerlendirilmelidir.

Genel olarak, yayın yanlılığına ilişkin güçlü kanıtlar saptanmamış olsada, daha geniş kapsamlı ve farklı popülasyonlarda yürütülecek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar, mevcut meta-analiz bulgularının genellenebilirliğini ve güvenilirliğini artıracaktır.



Şekil 4. Funnel plot – yayın yanlılığı analizi grafiği

Şekil 4. Funnel Plot – Yayın Yanlılığı Analizi: Meta-analize dâhil edilen altı çalışmanın etki büyüklükleri (Hedges' g) ile standart hata değerleri arasındaki dağılımını göstermektedir. Dikey kesikli çizgi, ortalama etki büyüklüğünü ($g \approx 0,72$) temsil etmektedir. Noktaların simetrik ve huni biçiminde dağılmış olması, çalışmalarda belirgin bir yayın yanlılığı olmadığını düşündürmektedir (Egger testi $p = 0,11$).

Analiz sonuçları, kozmetik ürünlerde kullanılan aktif bileşenlerin (retinol, hyaluronik asit, C vitamini, niasinamid ve peptitler) deri fizyolojisi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan önemli etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. Etkilerin büyüklüğü, içerik türü, uygulama süresi ve katılımcı özelliklerine göre farklılık gösterebilmektedir. Bu bulgular, kozmetik ürünlerin formülasyonu ve klinik kullanım kılavuzlarının geliştirilmesi açısından önemli bir bilimsel dayanak oluşturmaktadır.

4. Tartışma

Bu çalışmanın bulguları, kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılan aktif içeriklerin insan cildi üzerindeki fizyolojik etkilerinin hem sistematik derleme hem de meta-analiz düzeyinde değerlendirildiğinde anlamlı ve klinik olarak dikkate değer olduğunu göstermektedir. Retinol ve hyaluronik asit, analiz edilen parametreler içinde en yüksek etki büyüklüğünü göstermiş olup, bu sonuç literatürdeki önceki bulgularla uyumludur. Mukherjee ve ark. (26), retinolün epidermal kalınlığı artırarak kırışıklık görünümünü azalttığını ve uzun vadede kolajen üretimini desteklediğini bildirmiştir. Papakonstantinou ve ark. (27) ise hyaluronik asidin nem tutma kapasitesini artırarak transepidermal su kaybını azalttığını ve cilt bariyer fonksiyonunu güçlendirdiğini belirtmektedir.

Retinoidler yalnızca kozmetik amaçlı değil, tıbbi dermatolojide de uzun süredir kullanılan ajanlardır. Retinoik asit (tretinoin) doğrudan tedavi edici özellik gösterirken, retinol türevleri daha düşük iritasyon riski nedeniyle kozmetik formülasyonlarda rejuvenasyon amacıyla tercih edilmektedir (26). Bu nedenle retinol içeren dermokozmetik ürünler, klinik etkinliği kanıtlanmış bir mekanizmanın daha düşük iritan formunun kozmetik ürüne uyarlanmış hâli olarak değerlendirilebilir.

Niasinamid ve C vitamini gibi içeriklerin meta-analizde orta düzeyde etki büyüklüğü sergilemesi, bu bileşenlerin genellikle destekleyici içerikler olarak formülasyonlara dâhil edilmesiyle uyumludur. Niasinamidin melanosom transferini inhibe ederek hiperpigmentasyon üzerinde olumlu etki yarattığı bilinmekle birlikte (28), bu etki cilt tipi ve dozajdan etkilenmektedir. C vitamininin kolajen sentezini artırıcı etkisinin ise kullanılan formülasyon, stabilizasyon ve pH koşullarıyla doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (29).

Çalışmada, topikal içeriklerin etkilerinin uygulama süresi, yaş grubu ve cilt tipi gibi bireysel faktörlere bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Özellikle 35 yaş üzeri bireylerde epidermal incelleme ve kolajen üretimindeki azalma nedeniyle topikal uygulamaların daha belirgin etki gösterdiği saptanmıştır (30, 31). Sekiz haftadan uzun süreli uygulamaların daha güçlü yanıtlar oluşturduğu görülmüş; bu durum cilt hücre döngüsünün 28–40 gün sürmesi ve etkilerin birkaç döngü sonunda belirginleşmesiyle uyumludur (32). Foto-yaşlanma ve kronolojik yaşlanma üzerine yürütülen çalışmalar da topikal ajanların (ör. retinoidler, antioksidanlar) ancak 12 hafta ve üzeri kullanımlarda anlamlı epidermal kalınlaşma ve kolajen yeniden yapılanması sağladığını göstermektedir (21, 31).

Bu çalışmanın bazı metodolojik sınırlılıkları bulunmaktadır. Meta-analize dâhil edilen çalışma sayısının sınırlı olması, alt grup analizlerinin genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca bazı içeriklerin kombine kullanılması, içerik-temelli doğrudan karşılaştırmaların yapılmasını güçleştirmektedir. Yayınlanmış negatif sonuçlu çalışmaların erişilememiş olması da olası bir diğer sınırlılıktır; ancak yayın yanlılığına dair belirgin bir bulguya rastlanmamış olması çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

5. Sonuç ve Öneriler

Bu sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasının bulguları, kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılan aktif içeriklerin insan cildi üzerindeki fizyolojik etkilerinin hem sistematik derleme hem de meta-analiz düzeyinde değerlendirildiğinde anlamlı ve klinik olarak dikkate değer düzeyde olduğunu göstermektedir. Retinol ve hyaluronik asit, analiz edilen parametreler içerisinde en yüksek etki büyüklüğünü göstermiş olup, bu durum literatürdeki önceki bulgularla tutarlıdır. Mukherjee ve ark. (26), retinolün epidermal kalınlığı artırarak kırışıklıkların görünümünü azalttığını ve uzun vadede kolajen üretimini desteklediğini bildirmiştir. Benzer şekilde Papakonstantinou ve ark. (27), hyaluronik asidin stratum corneum'da nem tutma kapasitesini artırarak transepidermal su kaybını azalttığını ve bariyer fonksiyonunu güçlendirdiğini belirtmiştir. Retinoidler yalnızca kozmetik değil, aynı zamanda tıbbi dermatolojide de uzun yıllardır kullanılan ajanlardır. Retinoik asit doğrudan tedavi edici özellik gösterirken, retinol türevleri daha düşük iritasyon riskiyle kozmetik ürünlerde rejuvenasyon sağlayıcı bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (26).

Niasinamid ve C vitamini gibi içeriklerin orta düzeyde etki büyüklüğü göstermesi, bu bileşenlerin destekleyici içerik olarak yaygın kullanımına paraleldir. Niasinamidin melanosom transferini inhibe ederek hiperpigmentasyon üzerinde olumlu etki yarattığı bilinmektedir (28). C vitamininin kolajen sentezini artırıcı etkisi ise kullanılan formülasyonun pH'ı, stabilizasyon yöntemi ve penetrasyon kapasitesiyle doğrudan ilişkilidir (29). Uygulama süresi, yaş grubu ve cilt tipi gibi bireysel faktörler de içeriklerin etkililiği üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle 35 yaş üzeri bireylerde epidermal incelleme, kolajen sentezindeki azalma ve bariyer fonksiyonundaki değişimler nedeniyle topikal uygulamaların etki büyüklüğünün daha belirgin olduğu görülmektedir (30, 31). Sekiz haftadan uzun süreli kullanımlarda daha güçlü fizyolojik yanıtlar ortaya çıkması, cilt hücre döngüsünün 28–40 gün sürmesiyle uyumludur (32). Topikal ajanlar ile kolajen yeniden yapılanmasının genellikle 12 hafta ve üzeri kullanımlarda anlamlı hâle geldiği de literatürce desteklenmektedir (21, 31).

Bununla birlikte, çalışma bazı metodolojik sınırlılıklar taşımaktadır. Meta-analize dâhil edilen çalışma sayısının sınırlı olması alt grup analizlerini güçlendirmekte; bazı içeriklerin kombine kullanılması ise doğrudan içerik-temelli karşılaştırmaları zorlaştırmaktadır. Yayınlanmamış negatif bulgulara erişilememesi de potansiyel bir sınırlılıktır. Ancak yayın yanlılığına dair ciddi bir bulgu tespit edilmemiştir.

Bu kapsamlı değerlendirme sonucunda, retinol, hyaluronik asit, niasinamid, C vitamini ve peptitler gibi bileşenlerin cilt fizyolojisi üzerinde anlamlı, biyolojik olarak temellendirilmiş ve klinik açıdan önemli etkiler yarattığı görülmektedir. Bulgular, ürün geliştirme süreçlerinde bilimsel kanıta dayalı içerik seçiminin zorunlu olduğunu göstermektedir.

Ürün geliştirme açısından retinol, yaşlanma karşıtı etkinliği en güçlü içerik olarak öne çıkmakta; ancak iritan potansiyeli nedeniyle niasinamid gibi bariyer güçlendirici ajanlarla birlikte formüle edilmesi önerilmektedir. Hyaluronik asidin düşük moleküler ağırlıklı formlarının kırışıklık derinliği üzerindeki üstün etkisi, çok katmanlı formülasyonların değerini ortaya koymaktadır. C vitamininde stabilizasyon yöntemleri ve pH koşulları klinik etkinliği belirleyen en önemli faktörlerdendir. Peptit içerikli ürünler daha düşük etki büyüklüğüne sahip olmakla birlikte düzenli kullanımda mimik çizgilerinde anlamlı düzelme sağlayan destekleyici ajanlar olarak önemlidir.

Kullanıcılar için en az 8–12 haftalık düzenli kullanımın kritik olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle 35 yaş üzeri bireylerde retinol ve hyaluronik asit içeren ürünlerin daha belirgin etki göstermesi, yaşla ilişkili yapısal değişimlerin içerik penetrasyonunu ve etkinliğini artırdığına işaret etmektedir. Ürün seçerken içerik etiketlerinin dikkatle incelenmesi ve dermatolog/eczacı rehberliği alınması önemlidir.

Araştırma alanı açısından bakıldığında, bu çalışma metodolojik standartlaştırmaların zorunlu olduğunu göstermektedir. Meta-analizde saptanan yüksek heterojenite ($I^2 = \%71,4$), gelecekte yürütülecek çalışmalarda örneklem büyüklüğü, takip süresi, ölçüm yöntemleri ve formülasyon özelliklerinin daha uyumlu biçimde tasarlanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Farklı cilt tipleri ve etnik gruplarda içerik etkinliğini karşılaştıran çalışmaların yürütülmesi, bireyselleştirilmiş kozmetik uygulamalar için bilimsel dayanak sağlayacaktır. Ayrıca retinol + niasinamid veya hyaluronik asit + peptit gibi kombinasyonların sinerjik

etkilerini ele alan randomize kontrollü çalışmalar, ürün geliştirme süreçlerinde önemli katkılar sunacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma retinol ve hyaluronik asit başta olmak üzere kozmetik aktif bileşenlerin dermatolojik açıdan anlamlı ve klinik olarak dikkate değer etkiler yarattığını göstermekte; ürün geliştirme süreçlerinde bilimsel kanıta dayalı içerik seçiminin gerekliliğini ve kullanıcılar için bilinçli, uzun süreli kullanımın önemini vurgulamaktadır.

6. Alana Katkı

Çalışma, kozmetik ürünlerde sıklıkla kullanılan aktif içeriklerin (retinol, hyaluronik asit, niasinamid, C vitamini ve peptitler) insan cildi üzerindeki fizyolojik etkilerini sistematik bir çerçevede ele alarak literatüre önemli bir katkı sunmaktadır. Meta-analiz bulguları, retinol ve hyaluronik asidin yaşlanma karşıtı etkilerde en güçlü kanıtlara sahip içerikler olduğunu, niasinamid, C vitamini ve peptitlerin ise destekleyici rol üstlendiğini ortaya koymuştur. Bu yönüyle çalışma, kozmetik dermatoloji alanında dağınık halde bulunan verileri bütüncül biçimde sentezlemesi bakımından özgün bir değer taşımaktadır. Ayrıca, ürün geliştiriciler için kanıta dayalı içerik seçimine bilimsel temel sağlaması ve kişiselleştirilmiş kozmetik uygulamalara ışık tutması bakımından uygulamaya katkı sunmaktadır. Son olarak, daha uzun süreli, farklı yaş gruplarını ve cilt tiplerini içeren çalışmalara duyulan ihtiyacı vurgulayarak, gelecekteki araştırma gündemlerinin belirlenmesine katkı sağlamaktadır.

Teşekkürler

Yok.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Kavramsallaştırma: D.Y.; Metodoloji: D.Y.; Literatür taraması: D.Y.; İnceleme ve araştırma: D.Y.; Veri analizi: D.Y.; Makalenin ilk taslağının hazırlanması: D.Y.; Yazım, gözden geçirme ve düzenleme: D.Y.; Görselleştirme: D.Y. Yazar, makalenin son hâlini okumuş ve onaylamıştır.

Finansal Destek

Araştırma için bütçe desteği alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*. 2008;17(12):1063-1072.
2. Yılmaz D. Doğal ve organik kozmetik ürünlerde tüketici algısı: toplumsal cinsiyet ve medya etkisi bağlamında nitel bir inceleme. *Pazarlama Pazarlama Arast Derg*. 2025;18(3):637-674.
3. Reszko AE, Berson D, Lupo MP. Cosmeceuticals: practical applications. *Dermatol Clin*. 2009;27(4):401-416.
4. Dreno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, Hawk J, Sanchez-Viera M, et al. The science of dermocosmetics and its role in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1409-1417. DOI:10.1111/jdv.12497.
5. Hamie H, Yassine R, Shoukfeh R, Turk D, Huq F, Moossavi M. A review of the efficacy of popular eye cream ingredients. *Int J Womens Dermatol*. 2024;10(2):e156. DOI: 10.1097/JW9.0000000000000156.
6. Kurokawa I, Kobayashi M, Nomura Y, Abe M, Kerob D, Dreno B. The role and benefits of dermocosmetics in acne management in Japan.

- Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(7):1423-1433. DOI:10.1007/s13555-023-00943-x.
7. Rischard F, Gore E, Flourat A, Savary G. The challenges faced by multifunctional ingredients: a critical review from sourcing to cosmetic applications. *Adv Colloid Interface Sci.* 2025;323:103463. DOI:10.1016/j.cis.2025.103463.
 8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
 9. Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 6.4 [Internet]. London: Cochrane; 2023 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
 10. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
 11. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth.* 2020;18(10):2127-2133. DOI:10.11124/JBISIR-D-19-00099.
 12. Lin L, Aloe AM. Evaluation of various estimators for standardized mean difference in meta-analysis. *Stat Med.* 2021;40(2):403-426. DOI: 10.1002/sim.8781.
 13. Lin L. Bias caused by sampling error in meta-analysis with small sample sizes. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204056. DOI: 10.1371/journal.pone.0204056.
 14. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 6.3 (updated February 2022) [Internet]. Cochrane; 2022 [cited 2026 Jul 8]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>.
 15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-560. DOI:10.1136/bmj.327.7414.557.
 16. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. *Comprehensive Meta-Analysis Version 3* [computer program]. Englewood (NJ): Biostat; 2014.
 17. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.
 18. Robinson LR, Fitzgerald NC, Doughty DG, Dawes NC, Berge CA, Bissett DL. Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int J Cosmet Sci.* 2005;27(3):155-160. DOI: 10.1111/j.1467-2494.2005.00261.
 19. Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P, Schwach-Abdellaoui K, Malle B, Korting HC, et al. Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(9):990-1000.
 20. Oe M, Tashiro T, Yoshida H, Nishiyama H, Masuda Y, Maruyama K, et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles: a double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:267-273. DOI: 10.2147/CCID.S130604.
 21. 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(5):606-612. DOI: 10.1001/archderm.143.5.606.
 22. Sauermann K, Jaspers S, Koop U, Wenck H. Topically applied vitamin C increases the density of dermal papillae in aged human skin. *BMC Dermatol.* 2004;4:13. DOI: 10.1186/1471-5945-4-13.
 23. Draelos ZD, Ertel KD, Berge CA. Niacinamide containing facial moisturizer improves skin barrier and benefits subjects with rosacea. *Cutis.* 2005;76(2):135-141.
 24. Blanes-Mira C, Clemente J, Jodas G, Gil A, Fernandez-Ballester G, Ponsati B, et al. A synthetic hexapeptide (Argireline) with antiwrinkle activity. *Int J Cosmet Sci.* 2007;29(6):411-418.
 25. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *J Cosmet Dermatol.* 2004;3(2):88-93. DOI: 10.1111/j.1473-2130.2004.00115.x.
 26. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging.* 2006;1(4):327-348. DOI:10.2147/CIA.S645.
 27. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):253-258. DOI: 10.4161/derm.21958.
 28. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):20-31. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x.
 29. Boyera N, Galey I, Bernard BA. Effect of vitamin C and its derivatives on collagen synthesis and cross linking by normal human fibroblasts. *Int J Cosmet Sci.* 1998;20(3):151-158. DOI: 10.1046/j.1467-2494.1998.171747.x.
 30. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol.* 2011;29(1):3-14. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.08.003.
 31. Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(1):a015370. DOI: 10.1101/cshperspect.a015370.
 32. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005.