

# Deri Yaşlanmasının Topikal Ajanlarla Önlenmesi

**Doç. Dr. Ümit Türsen\***

\*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

## Özet

Yüzdeki yaşlanma lentigolar, dispigmentasyon, senil purpura, kırışıklıklar, ince çizgilenmeler ve kabalaşmada artış gibi birçok değişiklikle değerlendirilip primer fotoyaşlanma sonucu oluşabilir. Fasyal düzeltme için birçok topikal preparatlar vardır. Bunlar retinoidler, alfa hidroksi asitler, topikal vitaminler, mineraller, botanik ekstraktları ve topikal hormonal preparatlarıdır. Tretinoin, yaşlanmada en çok çalışılmış olan retinoiddir. İstretinoin, retinaldehid, retinol, ve tazaroten gibi topikal retinoidler az çalışılmasına karşın ümit verici sonuçlar vermektedir. Bilimsel literatürde tretinoin gibi topikal medikasyonlar gösterilmesine karşın, hastalar yaşlanma için çoğunlukla tezgah üstü ürünleri almaktadır. Bunlardan en popüler olanlar vitamin, mineral ve botanik ekstraktlarıdır. Antiaging etkide önerilen mekanizmaları antioksidan özellikleriyle kollajen sentezini uyarıp, parçalanmasını önlemektir. Bu derlemede son yayınlar çerçevesinde yaşlanma tedavisindeki bu bileşikler gözden geçirilmiştir *Dermatose* 2006; 5(4): 267-283

## Summary

### Prevention Of Skin Aging With Topical Agents

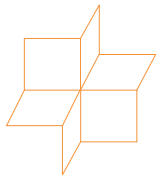
Evaluation of the aging face reveals many changes such as lentigines, dyspigmentation, senile purpura, wrinkles, fine lines and increased coarseness that can be blamed primarily on photoaging. There are many topical preparations that are now being used or are under investigation for facial rejuvenation. These include retinoids, alpha-hydroxy acids, topical vitamins, minerals, botanical extracts and topical hormonal treatments. Tretinoin is the best studied retinoid in the treatment of aging. Other topical retinoids such as isotretinoin, retinaldehyde, retinol, and tazarotene, although less well studied, have given promising results. Although topical medications such as tretinoin have been demonstrated in the scientific literature to reduce the signs of aging, patients often seek over-the-counter antiaging products. Some of the most popular ingredients used in these products are vitamins, minerals and botanical extracts. Proposed mechanisms for antiaging effects on the skin range from antioxidant properties to improved collagen synthesis or protection from collagen breakdown. In this presentation, recent published studies on the most common of these ingredients for the treatment of aging skin are reviewed. *Dermatose* 2006; 5(4): 267-283

Deri yaşlanması fizyolojik yaşlanma süreci ile fotoyaşlanmanın beraberce oluşturduğu bir tablo olup birçok komponenti vardır. Bu komponentlerden biri de bağ doku dejenerasyonudur.<sup>1</sup> Yaşlanma intrinsik (genetik) ve ekstrinsik (çevresel ve yaşam tarzı) faktörlerle ortaya çıkar. Yaşlılık kaçınılmazdır. Bazı geç yaşlanma değişiklikleri, klonal yorgunluğu yansıtmaktadır. Somatik hücrelerin sınırlı bölünme kapasitesi olup Hayflick limit olarak adlandırılıp her mitozda telomer uzunluğunun kısalmasıyla tesbit edilir. İntrensik yaşlanma kısmen genetik belirlenen bir süreçtir. Yaşlanmanın başlamasındaki suçlanan şey hasar birikiminin hasar kontrol

sistemindeki önleme, tesbit, onarım ve yerine koymanın kontrolünün bozulmasıdır.<sup>2</sup> Fotoyaşlanma süreci ile elastik liflerde önce sayıca çoğalma ve kalınlaşma olur. Mikrofibiller komponentteki değişim derinin gevşek bir hale gelmesine yol açıp kırışmayı kolaylaştırır.

Fotoyaşlanma için en iyi tedavi hala korunma olmasına karşın deri yaşlanmasının geciktirilmesi ve tedavisinde değişik ajanlar kullanılmaktadır. Bugünlerde antiaging in olarak görülmektedir. Bu sosyal davranış değişikliğinin birkaç nedeni vardır. Media iletişimi insanları bu konuda fazla istekli yapmaktadır. Botulinum toksini, doku arttırıcı ajanlar, peeling ve diğer noninvaziv prosedürler insanların aklını çelmektedir. Önceleri estetik veya kozmetik tedavinin adresi hemen hemen tamamen

**Anahtar kelimeler:** deri, yaşlanma, tedavi.  
**Key words:** skin, aging, treatment.



plastik cerrahlar olmasına karşın, bugün noninvaziv prosedürler uygulayan dermatologlara yönelmiştir. Bu yüksek yoğunlukta antiaging konferansları ve workshoplar her doktorun ilgisini çekmeye başlamış ve uygulamalar çoğunlukla dermatolog olmayanlar tarafından yapılmaya başlanmıştır. Tehlike ise estetik ve kozmetik dermatolojinin bilimsel ilgisini kaybetmesidir. Kanıta dayalı tıp yalnız medikal prosedürlerde değil, aynı zamanda estetik ve kozmetik tedavilerde de uygulanmalıdır.<sup>3</sup> infiltratlar varlığında kullanılmamalıdır.<sup>17</sup>

İnflamasyon ve sonucunda reaktif oksijen ürünlerinin birikimi insan derisinde intrinsik yaşlanma ve fotoyaşlanmada önemli rol oynadığı invivo olarak gösterilmiştir. Güneş gibi UV maruziyeti, sigara içmek, çevre kirliliği gibi çevresel faktörler ve doğal yaşlanma süreci serbest oksijen radikalleri oluşumuna katkıda bulunup derideki inflamatuvar süreci etkiler. Elastaz ve katepsin G gibi nötrofillerden salınan proteazlar inflamasyon ve matriks metalloproteinaz aktivasyonunu daha da artırır. Değişik matriks degrade eden metalloproteinazları nonfonksiyonel matriks komponentleri birikimine yol açar.<sup>3</sup>

UV tarafından başlatılabilen fotohasara yol açan reaksiyon kaskadını engelleme stratejileri şu şekildedir;

1. Deriye UV penetrasyonunu fiziksel ve kimyasal güneş koruyucularla engellemek
2. Siklooksijenaz inhibitörleri, sitokin oluşum inhibitörleri gibi antiinflamatuvar bileşiklerle inflamasyonu önleme ve azaltma
3. Antioksidanlarla reaktif oksijen radikallerinin temizlenmesi ve giderilmesi
4. Nötrofil elastaz aktivitesinin inhibisyonu ile ekstraselüler matriks hasarı ve matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonunun önlenmesi
5. Retinoidlerle MMP ekspresyonu inhibisyonu ve doğal veya sentetik inhibitörlerle aktivitesinin engellenmesi.<sup>3</sup>

Antiaging tedavisinde değişik ajanlar kullanılabilir. Bunlar;

1. Retinoidler
2. Serbest oksijen radikal yakalayıcıları (Antioksidanlar)
3. Nemlendirici ve deri bakım ürünleri
  - Oklüzif yağlar
  - Nem çekiciler
  - Bitkiler, bitkisel ekstraktlar
  - Hayvansal ekstraktlar
  - Biyolojik faktörler.
  - Deri lipitlerinin eklenmesi

4. Alfa hidroksi asitler
5. Güneşten koruyucular

## A. Topikal Retinoidler

TNF $\alpha$  antagonistlerinin immün sistemde, granülom formasyonunda azalma, makrofaj apoptozunda inhibisyon, nötrofil kemotaksi, Vitamin A, deriveleri, ve beta-karoten (provitamin A) kozmetikler içinde yıllardır popüler kullanılmaktadır. Retinoidler normal epidermal farklılaşma ve büyümede gereklidir. Tretinoin ilaç olarak reçete edilmesine karşın, tezgah üstü ürünler temel olarak retinol ve retinil palmitat gibi vitamin A deriveleridir. Fotoyaşlanma konusunda tretinoin en iyi çalışılan topikal retinoiddir. Diğerleri isotretinoin, retinaldehit ve tazaroten daha az oranda çalışılmasına karşın ümit verici sonuçlar vermektedir. Retinoidlerin yararlı etkileri; ince kırışıklıkları düzeltmek, pürüzlenmeyi azaltmak, aktinik keratozları düzeltme ve hiperpigmentasyonu azaltmaktır. Histopatolojik olarak epidermal hiperplazi, stratum corneum kompaktlaşması, granüler tabakada kalınlaşma, melanosit hipertrofinde azalma, hücre polaritesinde düzelme, anjiyogenez artışı, yeni kollajen oluşumunda artış, elastik doku görünümünün normalizasyonuna yol açar.<sup>5</sup>

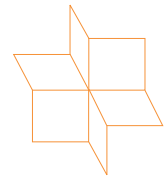
Retinoidler fotohasarı düzeltme mekanizmaları şu şekildedir;

1. Epidermal kalınlık tedavinin erken fazında artışa başlar, birkaç ay sonra da normalizasyona doğru gider. Ama klinik düzelme ile tam korele değildir.
2. Benekli hiperpigmentasyonun açılması muhtemelen artmış epidermal turnover, melanozom transferinde azalma, ve tirozinaz inhibisyonu nedeniyle.
3. Retinoik asitle tedavi edilen deride belirgin derecede kollajen I sentezi artıp fotohasarı azaltır.

Ankoring fibriller, belirgin olarak kollajen 7 fotohasarlı deride azalmasına karşın, tretinoin tedavisi ile artmaktadır. Tretinoin fotohasarı, UV-ışını ile indüklenen ve kollajen yıkımına yol açan matriks metalloproteinazları (örneğin kollajenaz) inhibe eder.<sup>6</sup>

## 1-Tretinoin

Sentetik A vitamini derivelerinden biri olan tretinoin, stratum korneumunu inceltir, epidermiste glikozaminoglikan depolanması yapar, epidermal melanizasyonu azaltır, transforming growth factor  $\beta$ 1 yolu ile yeni kollajen sentezi yapar ve ince kırışıklıkları



giderir.<sup>7</sup> Fotoyaşlanmada kırışıklıklar, aktinik keratoz ve lentigoları düzeltme gibi etkileri vardır. Aynı zamanda striaları da düzeltir. Tretinoin, önceden anılan etkileri nedeniyle ilaç olarak sınıflanmaktadır. Tretinoin (all-trans retinoik asit), 3 RAR subtipine ( $\alpha$ ,  $\beta$ , ve  $\gamma$ ) bağlanır. Potansiyel fotoyaşlanmada etkisini ilk olarak Kligman ve ark tarafından genç persistan akneli kadınlarda gösterilmiştir. Sonradan çok sayıda kontrollü çalışmalarda açıkça günde birkez topikal %0.5 tretinoinin ince ve kaba kırışıklıkları düzeltmede, aktinik lentiginler ve benekli pigmentasyonda açılmaları neden olduğu gözlenmiştir.<sup>5-7</sup>

Tretinoinin cilde uygulanmasında oluşan histopatolojik değişiklikler;

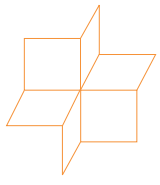
- Stratum corneumda kompaktlaşma
- Epidermal hiperplazi (akantosis)
- Atipide düzelme (aktinik keratoz)
- Melanin granülleri dağılımı
- Dermal kollajen sentezinde artış
- Anjiyogenezdir.

Bu bulgular daha düz deri, pembemsi kızarıklık, lekeli pigmentasyonda azalma, ince çizgilenmeler ve kırışıklıklarda azalmayı uzun süre tretinoin kullanımında oluşmasını açıklar.<sup>6</sup> Topikal tretinoinin uygulanan deride fotoyaşlanmanın kısmi de olsa geri dönüştürdüğü bugün için kanıtlanmış durumdadır. Aknede kullanılan formülasyonların yerini emolyen bazlı tretinoin geliştirilmiş ve 24 hafta boyunca çok merkezli, çift kör çalışma ile retinoik asidin fotohasarlı deride doz bağımlı etkinliği kanıtlanmıştır. Olsen ve ark ise tretinoin emolyen kremin %0.05 kullanan grupta en etkin olduğu saptanmış. Retinoik asidin %0.025 ve 0.1 konsantrasyonlarını içeren bir çalışmada ise etkinlik farkı saptanmamış olup %0.1'lik grupta irritasyon daha fazla saptanmıştır. Bu çalışma irritasyonun etkinliği göstermediğini düşündürmüştür. Tretinoinin etkinliğinin idamesini değerlendiren bir çalışmada ise 298 fotohasarlı deriye 6 ay boyunca günlük %0.05 tretinoin veya %0.1 emolyen krem diğer bir 6 ay devam edilerek kullanılmış. Düzelmelerin devamlı kullanımda devam ettiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, topik tretinoin ile en belirgin oranda düzelen fotoyaşlanma belirtilerinin ince kırışıklıklar olduğu saptanıp, %0.1 konsantrasyonun kırışıklıkları klinik olarak düzelmesinde daha etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>5-7</sup>

Topik tretinoin duyarlı ciltlerde %0.05, normal ciltlerde %0.1 başlangıç konsantrasyonunda gün aşırı geceleri tek bir uygulama şeklinde kullanılır. Işık ile inaktive olup kutanöz fotosensitivite yarattığından gece kullanılır. Yüz yıkanırca 20-30 dk sonra uygulanmalıdır. Topik tretinoin tedavisi sırasında astranjan losyon, derin temizleyici, peeling maskesi, güçlü sabun uygulamalarından kaçınılır. Skuamasyon nedeni ile uygun bir nemlendirici kullanılmalıdır. İrritasyon reaksiyonu ilk 3 hafta ile 3 ay içinde ortaya çıkabilir. Eritem, skuam, yanma hissi ve kaşıntı görülebilir. 1-2 ay içinde spontan olarak geriler. İrritasyon reaksiyonu gerilediğinde deri pembe, parlak ve yumuşak kıvamlı bir hale gelir. Subklinik solar keratoz varsa belirgin hale gelir. Günler içinde sürülen tretinoin miktarı arttırılır. Tretinoin reaksiyonu belirgin ise tedaviye ara verilmelidir. Aksi takdirde devamında bir sakınca yoktur.<sup>8</sup>

Tretinoin preparatı dikkatle uygulanmak koşulu ile ağız çevresi ve göz kapaklarına sürülebilir. Periorbital kırışıklıklar tretinoin tedavisine en iyi yanıt verenlerdir. Tedavi sırasında göz ve ağız köşeleri eritemli ve hassas hale gelebilir ve yanma hissi olabilir. İlk kontrol 1. ay sonunda yapılır ve her 3 ayda bir kontrollere devam edilir. Tretinoin tedavisinin başlangıcında stratum korneum incelendiğinden dolayı tedaviye yüksek koruyuculu güneşten koruyucular eklenmelidir. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde epidermal kalınlık artar. Tedavinin ilk 12 ayında en belirgin düzelme elde edilir ve 1 yıllık bir tedavi sonunda hastada bir plato iyilik düzeyi yakalanarak burada sabit kalınır. Bu noktadan itibaren idame tedavisi haftada 4, 2 kez tretinoin ile sürdürülürse histolojik düzeydeki düzelme ve elastotik materyalin rezorbsiyonu yıllarca devam edebilir. İdame tedavisi ile 22 aya ulaşan olgularda solar lentiginlerin renkleri solar. Uzun dönemde şimdilik hiçbir önemli yan etki gözlenmemiştir. Ancak tretinoinin teratojenik olmamasına rağmen, gebelikte kullanılması önerilmez.<sup>9</sup>

Tretinoin tedavisini sınırlayan faktör, eritem, soyulma, kaşıntı, yanma, karıncalanma ve kuruluk ile karakterize deri irritasyonudur. Retinoid dermatiti olarak ta isimlendirilip tedavinin 1. ayında oluşup, tedricen daha sonra azalır. Retinoid uygulama sıklığı veya miktarını azaltmak, nemlendirici eklemekle hızla düzeler. Fotoallerjik ve foto toksik reaksiyonlar gösterilmemesine karşın, çoğu hasta UV toleransının azaldığını göstermiştir. Tretinoinin fotoyaşlanmada etkili olduğu bellidir. Ancak kronolojik yaşlanmaya etkisi olup olmadığı belli değildir. Topik tretinoin yavaş etki etmektedir. Elde edilen iyilik hali kısmidir. Çok ileri foto hasarlanmada etkili olması güçtür. Dolayısı ile tretinoin fotoyaşlanmayı geciktirici bir koruma



Dolayısı ile tretinoin fotoyaşlanmayı geciktirici bir koruma önlemi ve hafif-orta fotohasarı geri dönüştürücü olarak kabul edilip bu şekilde kullanılması gerekir.<sup>9</sup> All-trans retinoik asidin (tretinoin) buğday seramidleri ile mikrovezikülasyonunun fibroblast yaşlanmasında etkili kollajenaz ve doku metalloproteinaz 1 inhibitörü imbalansına daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup>

## 2. İso tretinoin

İso tretinoin retinoik aside göre daha az çalışılmasına karşın ümit verici tedavi sonuçları vermektedir. Hayvan çalışmalarında isotretinoinin fotoyaşlanma üzerinde etkinliği gösterilmiştir. Sendagorta ve ark, çift kör kontrollü bir çalışmada orta ve hafif fotohasarlı 776 bireyde etkinliğini değerlendirmiştir. İso tretinoin %0.5 gece uygulama sonrası 3. aydan itibaren de %0.1 krem uygulanmasından sonra irritasyon olmadan fotoyaşlanmada belirgin düzelleme saptanmıştır.<sup>6</sup>

## 3. Retinaldehit (Retinal)

Retinaldehid, retinoik asidin prekürsörü olup, ondan daha az irritandır. Fotohasar tedavisinde etkili ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Retinaldehid RAR'lerine bağlanmaz ve selektif olarak düşük konsantrasyonda retinoik aside döner. Bu konsantrasyon, retinoik asit nükleer reseptörlerini aktive edecek kadar yeterli olmasına karşın, irritasyon gibi retinoik asit yan etkilerini yapmaya yetmeyecek kadar düşüktür. Son bir çalışmada kılsız farelere retinaldehidin uygulanmasından 24 saat sonra, dermal retinaldehid konsantrasyonunun epidermisten 100 kat az oranda bulunduğu tespit edilmiştir. Farelerde retinaldehid, hyaluronat için majör hücre yüzey reseptörü olan CD44 ekspresyonunu upregüle eder ki, hyaluronat sentezi de potansiyel rejuvenasyon aktivitesini gösterir. Vitamin A aldehidi retinal, kısıtlı etkisine rağmen formülasyonlarda mükemmel stabilitesi vardır. Çalışmalarda epidermal kalınlığı ve hücrel retinoik asit bağlayıcı protein 2 mRNA içeriğini arttırdığı gösterilmiştir. İnsan derisinde epidermis ve dermise penetrasyonu gösterilmesine karşın kozmetik etkinliği tartışmalıdır. 125 fotohasarlı bireyde 44 haftalık tretinoin %0.5 ve retinaldehid tedavisi sonrası kırışıklık ve pürüzlenmede belirgin azalma saptanmıştır. Retinaldehidin iyi tolere edildiği, retinoik aside oranla daha az irritasyona neden olduğu saptanmıştır.<sup>10</sup>

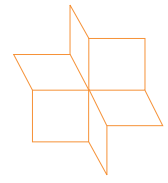
## 4. Tazaroten

Tazaroten sentetik poliaromatik retinoid (arotinoid) olup primer psoriasisde kullanılır ve selktif olarak nükleer reseptör subtipleri olan RAR-  $\beta$  ve  $\gamma$ 'ya bağlanır. Topikal uygulamayı takiben, bu arotinoid ester endojen esterazlarla aktif metaboliti tazarotenik aside döner. Tazarotenik asit anormal epidermal growth faktör ekspresyonunu, keratinosit transglutaminaz 1, ve hücre proliferasyonu ve inflamasyon ilişkili transkripsiyon faktör olan aktivatör protein 1 bağımlı down regüle gen ekspresyonunu azaltır. Tazaroten psoriasis, akne, ve fotoyaşlanmada kullanılıp keratinosit diferansiyasyonunu normal hale getirip, keratinosit hiperproliferasyonunu ve epidermiste inflamatuvar bileşikler azaltır.<sup>5</sup>

Küçük bir pilot çalışmada 10 hastada tazaroten %0.1 jelin fotohasarlı deriye uygulanmasının 12 hafta sonra istatistiksel olarak belirgin epidermal kalınlıkta ve deri pürüzlenmesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Tazarotenin fotoyaşlanmada etkinliği sonraki 2 çalışmada da gösterilmiştir. İlk olarak çift kör, randomize, doz ayarlı 349 hastada çalışma yapılmış. Tazaroten %0.1 jelin diğer konsantrasyonlara göre kırışıklık, hiperpigmentasyon, lentigolar, ve elastosis üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir. 2. olarak 24 haftalık çok merkezli, çift kör, randomize, araç kontrollü 563 hastada tazaroten %0.1'lik uygulamanın %50' den fazla global düzelleme, ve en az bir derece ince kırışıklık, hiperpigmentasyon, lentigo, elastoz, por boyutu, irregüler depigmentasyon, düzensizlik, kaba kırışıklıklarda düzelleme saptanmıştır. 24 haftalık %0.1 tazaroten krem ince ve kaba kırışıklıklar, benekli pigmentasyon, por boyutu, lentiginler, düzensizlik hissi, ve elastoz üzerine etkili bulunmuştur. Aktinik keratozlar ve telenjektazi 24 haftalık tedavi sonrası anlamlı olarak düzelmemiştir. İlk 24 hafta sonrası, tazaroten %0.1 kremin uygulanması 28 hafta daha uzatılmış ve ek klinik düzelleme izlenmiştir. 52 hafta sonrası ise düzelleme seviyesi plato çizmiştir. İrritasyon genelde hafif veya orta derecede olup tedavi süresince azalmış, plazma tazarotenik asit konsantrasyonları ise plazma endojen retinoid seviyesini geçmemiştir. Yan etkiler %30-40 hastada irritasyon, soyulma, eritem, kuruluk, yanma, ve kaşınma olarak gözlenmiştir.<sup>6</sup>

Farklı konsantrasyonda tazarotenin fasyal fotohasarda etkinliğini değerlendiren multicenter, randomize, araç-kontrollü çalışma yapılmıştır. 349 bireyde randomize değişik konsantrasyonlarda tazaroten (%0.1, 0.05, 0.025, 0.01) ve %0.05 tretinoin veya taşıyıcı kullanılmış. Tazaroten %0.1 en



etkin bulunarak pigmentasyonda en erken 8. haftada, kırışıklıkta 12. haftada belirgin düzleme gözlenmeye başlamıştır. Artmış epidermal kalınlık ve azalmış melanin içeriği yalnız histopatolojik özellik olarak saptanmıştır. Tazaroten %0.1 ve tretinoin %0.05 krem ince kırışıklık ve pigmentasyon düzelmesinde benzer etkinlikte bulunmasına karşın, tazaroten %0.1 krem ile yanıt daha erken bulunmuştur. İrritasyon hafif veya orta derecede olup yüksek tazaroten konsantrasyonunda daha sık saptanmıştır.<sup>6</sup>

Tazaroten %0.1 jelin UVB öncesi kalın tabaka halinde uygulanmasında MED' unda hafif artış gözlenmiştir. Bu etkisi, topikal retinil palmitat gibi spektral özelliklerine bağlanmıştır. Diğer yandan, 2 hafta, haftada 3 tedavi ile haftalık MED' un %24 arttığı bulunarak, stratum corneumda inflamatuvar sonucunda değişiklikler yüzünden olabileceği düşünülmüştür.<sup>6</sup>

## 5. Retinol ve Retinil Palmitat

Piyasada satılan nemlendirici ürünlerde en sık retinol ve retinil palmitat bulunmaktadır. Retinol şu anda kozmetikler için seçkin bir vitamin A bileşimidir. Stabilize formülasyonları olursa oksijen parçalaması ve ışıktan koruduğundan, deri bakım ürünlerine eklemekte kullanışlıdır. İn vivo insan derisinde epidermal kalınlığı, sellüler retinoid bağlayıcı protein ve sellüler retinol bağlayıcı protein mRNA' larını artırır. Retinolün retinoik aside dönüşüp benzer etkinlikte olabilmesi için çok yüksek konsantrasyonda retinole ihtiyaç vardır. Çalışmalarda retinolün retinoik asitten 20 kat daha az potent olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda retinolün hücrel ve moleküler değişikliklerle epidermal hiperplaziyi az iritasyonla yaptığı gösterilmiştir. Retinolün in vivo efektif penetre olduğu gösterilip %0.25 konsantrasyonda hücrel ve moleküler değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.<sup>5-6-12</sup>

Retinol prodrug olup deride retinoik aside dönüştürülür. FDA kurallarından muafiyeti yüzünden nemlendirici ve deri bakım ürünlerinde sık bulunan bir üründür. Erken dönem çalışmalarda retinol inefektif bulunmuştur.

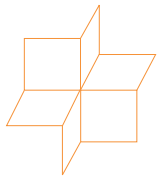
Daha sonra bunun molekülün fotoinstabilitesine bağlı olduğu tespit edilmiştir. Işığa maruziyette retinol biyolojik olarak inaktif moleküllere degrade olur. Bu yıkım yavaş oksidasyon taşıyıcılarının eklenmesi ile geriletebilir. Son çalışmalarda retinolün uygun taşıyıcı ve konsantrasyon ile aynı

retinolün uygun taşıyıcı ve konsantrasyon ile aynı endikasyonlarla tretinoin kadar efektif olabileceği gösterilmiştir. Duell ve ark, retinolü %0.25 konsantrasyonda indüksiyon tarzı uygulayarak, %0.025 retinoik asit kadar etkin hücrel ve moleküler değişikliklere iritasyon yapmaksızın yol açtığını göstermişlerdir.<sup>12</sup> Retinolün stabil formülasyonları ve uygun konsantrasyonlarda uygulanması retinoid etkilerine yol açabilir. Ama bu formülasyondaki retinol bileşikler piyasada çok azdır. Şimdiye kadar retinol ve retinoik asit etkinliğini karşılaştıran kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Yüksek konsantrasyonda retinolün daha etkili olduğu bilinmektedir. Açık bir çalışmada vitamin E krem ve %0.075 retinol etkinliğine bakılarak 14 gönüllüde kompleks rejim olarak 1 ay vitamin E, takiben 2 ay retinol krem, takib eden 1 ay da tekrar vitamin E uygulanmış. UV skuamometri testi ile UV bağımlı ince kırışıklıkların retinolle daha etkili düzeldiği gözlenmiştir.<sup>5-6-13</sup>

İnsan deri örneklerine topikal %1 retinol uygulanması, metalloproteinaz artışını inhibe edip, kollajen sentezini hem güneşe maruz hem de güneşten korunan alanda inhibe eder. Varani ve ark, deri örneklerinde retinolün yaşla azalan fibroblast büyüme potansiyelini restimüle ettiğini göstermiştir. Bazı çalışmalar retinolün yaşlı deride etkin olabileceğini göstermelerine karşın, tezgah üstü ürünler genellikle bu çalışmalarda kullanılan miktarlardan daha az retinol içerir. Değişik retinol konsantrasyonlu kozmetikler olmasına karşın, çift kör plasebo kontrollü klinik çalışma eksikliği yüzünden, bu ürünlerin etkinliği dikkatlice yorumlanmalıdır.<sup>6</sup>

Retinil palmitat en kolay formüle edilebilen retinoid olup, aktivitesi kutanöz enzimatik ester bağı ile retinol ve retinoik aside dönüşümü ile olur. Retinil palmitat, retinol esteri olup epidermiste en baskın olan vitamin A formudur ve kozmetikler ve medikasyonlara sıklıkla konmaktadır. Büyük moleküler ağırlığı olup formülasyonlarda stabildir. Diğer endojen retinil esterleri gibi, spektral özellikleriyle yeterli UV ışını absorpsiyonuna sahiptir. Topikal retinil palmitat ile UV' ye bağlı DNA hasarı ve eritem önlenmektedir. Retinil palmitatın etkinliği ve biyolojik aktivitesini araştıran çalışmalar az sayıda olup, deri yaşlanması ile ilişkili klinik çalışma henüz yapılmamıştır.<sup>5</sup>

Retinil palmitat en kolay formüle edilebilen retinoid olup, aktivitesi kutanöz enzimatik ester bağı ile retinol ve retinoik aside dönüşümü ile olur. Retinil palmitat, retinol esteri olup epidermiste en baskın olan vitamin A formudur ve kozmetikler



ve medikasyonlara sıklıkla konmaktadır. Büyük moleküler ağırlığı olup formülasyonlarda stabildir. Diğer endojen retinil esterleri gibi, spektral özellikleriyle yeterli UV ışını absorpsiyonuna sahiptir. Topikal retinil palmitat ile UV' ye bağlı DNA hasarı ve eritem önlenmektedir. Retinil palmitatın etkinliği ve biyolojik aktivitesini araştıran çalışmalar az sayıda olup, deri yaşlanması ile ilişkili klinik çalışma henüz yapılmamıştır.<sup>5</sup>

## 6. Adapalene

Diğer bir RAR-  $\beta$  ve  $\gamma$  için selektif arotinoid olup tazaroten ve tretinoinden daha az iritandır Adapalen 256 nm' de güçlü bir absorpsiyon piki yapar ve spektral özellikleri ile potansiyel fotokoruma potansiyeli vardır.<sup>5</sup>

Güçlü retinoidlerin yaşlanmayı önlediği ve geri dönüşmeye neden olduğu bilinmesine karşın, uygun formüle retinol ürünlerinin etkili olabileceği hatırlanmalıdır. Ek olarak, vitamin A aynı zamanda humektan nemlendirici olarak ta bilinip, bu yüzden deri nemlendiricilerine ek ürün olarak ta kullanışlı olarak koyulabilmektedir. Aynı zamanda topikal retinoidlerin spektral özellikleri nedeniyle optik filtre olarak güneşten koruyucu etkileri de kullanım alanlarını genişletecektir.<sup>5-6-12-13</sup>

## B. Antioksidanlar

Deri yaşlanması teorileri içerisinde üzerinde en fazla durulan teori serbest radikal oluşumdur. Bu teoride serbest radikallerin, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve inflamasyona neden olup yaşlanmaya neden olduğu düşünülmektedir. Antioksidanlar serbest radikalleri azaltarak bu olayları önleyebilirler. Bu mekanizmayla antioksidanların antiinflamatuvar, antiaging, ve antikarsinojenik etkileri vardır. Yaşlanmayla enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar azalmaktadır. Antioksidanlar oral veya topikal olarak vücudun kendi antioksidan mekanizmasına destek şeklinde verilebilir.<sup>5-6-12-13</sup>

Kozmetik endüstrisinde en sık kullanılan antioksidanlar network antioksidanlar olup, sinerjistik olarak rejener olabilen ve diğerinin gücünü arttırabilen antioksidanlardır. Vitamin C, E, glutatyon, lipoik asit ve koenzim Q10 (CoQ10) olarak 5 ana antioksidan ağı vardır. Vitamin C veya CoQ10 vitamin E' ye dönebilir ve elektron kazanarak vitamin antioksidan evreden besin evresine geçer. Vitamin C ve glutatyon lipoik asit veya vitamin C olarak yeniden kullanılabilir. Meyve, bitki,

yeşil çay ve şarap gibi yiyeceklerde bulunabilen flavenoid gibi maddeler de antioksidan etkinliği arttırır. Bitki orijinli bazı polifenolik antioksidanların fotohasarı ve deri inflamasyonunu önlediği gösterilmiştir. Bu polifenoller yeşil çay, üzüm çekirdeği, nar gibi birçok bitkilerden elde edilebilir. Tüm çalışmalar dieter ve topikal antioksidan alımının inflamatuvar yanıtı azaltmada önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir<sup>14-15</sup>. Antioksidanlar vitamin ve nonvitamin olmak üzere 2 grup altında toplanırlar;

## I. Vitamin Antioksidanlar

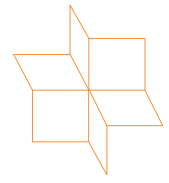
### 1. E Vitamini

E vitamini, esterleşmiş formunun antiinflamatuvar özelliklerinin yanısıra, esterleşmemiş aktif formu olan  $\alpha$ -tokoferol membran proteinlerini koruyucu etkisini serbest oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe edip, lipid peroksidasyonunu engelleyerek gösterir. Transepidermal su kaybını azaltan E vitamininin bu doğal nemlendirici özelliği nedeniyle, asetat ve linoleat formunun, nemlendirici maddeler, saç bakım ürünleri ve güneşten koruyucuların içerisinde yaygın olarak kullanımı söz konusudur.<sup>16</sup>

Thiele ve ark'nın en son çalışmasında  $\alpha$ -tokoferol' ün epidermisteki major antioksidan olduğu, azalmasının çevresel oksidatif hasar için erken ve hassas bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Vitamin E tezgah üstü en sık  $\alpha$ -tokoferol veya tokoferol asetat olarak satılmaktadır. İnsan çalışmasında tokoferolün asetat formunun deride yeterli absorpsiyonuna rağmen, biyolojik aktif form  $\alpha$ -tokoferole dönüşmediği gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Nadir bir hemifasyal insan çalışmasında %5 vitamin E' nin taşıyıcı kontrollere göre kırışıklık, deri pürüzlülüğü, fasyal çizgileri, kırışıklık derinliğini daha belirgin azalttığı gösterilmiştir. Gehring ve ark, topikal vitamin E uygulanmasının stratum corneum hidrasyonu ve su bağlama kapasitesini arttırdığını göstermişlerdir. Ricciarelli ve ark, değişik invitro çalışmalarda  $\alpha$ -tokoferol' ün protein kinaz C' yi inhibe ederek yaşlılığa bağlı artmış kollajenaz ekspresyonunu azalttığını göstermiştir.<sup>13</sup>

Vitamin E yumuşaklığı ve cildin pürüzsüzlüğünü arttırdığı için mükemmel bir nemlendiricidir. Fotoprotektif ve antikarsinojenik etkileri de vardır. Topikal vitamin E' nin fotoprotektif etkili olduğunu tespit eden birçok çalışma bulunmaktadır. Weber



ve ark, UV' ye maruz hayvanlarda vitamin E' yi azalmış olarak bulmuş ve Jurkiewicz ve ark bu azalmanın topikal vitamin E eklenmesiyle UV' ye karşı önemli koruma sağladığı gösterilmiştir. Topikal E vitamini kullanımıyla insan derisinde UV' ye bağlı eritem ve ödemin inhibisyonu gösterilememiştir. Gerçekte, vitamin E tüm insan derisinde herhangi bir fotokoruma sağlayabilmesi için diğer vitamin C, selenyum, veya tiyoller gibi antioksidanlarla kombinasyonu gerekir ve bunlar tokoferol degradasyonunu önler. Deri kanserini önleyip önlememesi tartışmalıdır.<sup>12</sup>

Gallardo ve ark, vitamin E' nin %2' lik lipojel (zeytinyağı içinde) ve hidrojel formülasyonlarını geliştirerek yaşlanma tedavisinde kullanılabileceklerini belirtmişlerdir. Hidrojel formülasyonunun güneş banyosu sonrası antioksidan fonksiyonlarıyla kullanışlı olabileceği, lipojel formülasyonlarının deride uzun süre kalabilmesinden dolayı da fotohasarlı ve normal yaşlı deride antioksidan özellikleriyle kullanılabileceği önerilmiştir.<sup>17</sup>

Topikal vitamin E uygulaması, kontak ürtiker, ekzematöz dermatit, eritema multiforme benzeri reaksiyon gibi uygulama yerinde reaksiyonlara yol açabilir. Kontakt dermatit %20-33 oranında gözlenebilmektedir. Oksidize vitamin E derivelerinin hapten veya iritan olarak sinerjistik etki gösterebildikleri düşünülmüştür.<sup>12</sup>

Vitamin E sistemik alındığında çok etkili olmasına karşın topikal antioksidan etkisi açık değildir. Tokoferol asetat, bununla birlikte mükemmel nemlendirici olarak görüldüğünden birçok ürüne bu nedenle katılmaktadır. Vitamin E' nin yaşlanma ve kanser tedavisinde etkinliğini tesbit etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.<sup>12</sup>

## 2-Vitamin C

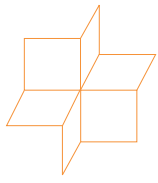
Vitamin C (askorbat) suda eriyebilir vitamin olup, turunçgiller ve sebzelerde bulunur. Vitamin C, UV' ye bağlı serbest radikalleri giderebildiği ve diğer potent antioksidan olan vitamin E rejenerasyonu sağladığından kozmetik bileşik olarak ilgi çekmektedir. Vitamin C kollajen üretimini uyardığı için antiaging ürün olarak ta düşünülmektedir. Kozmetiklerde 3 formu vardır; askorbil palmitat, magnezyum askorbil fosfat, ve L-askorbik asit. Antioksidan olup kollajen sentezinde rol oynar. Pigmentasyonu önleme özelliği vardır. Renk açıcı olarak ta kullanılır.<sup>11</sup> Bununla birlikte suda eridiği için, topikal

vitamin C preparatları solüsyonda stabilizasyon güçlüğü yüzünden, deriye yeterli penetrasyonunda formülasyon güçlüğü vardır.<sup>13</sup>

Askorbil palmitat, yağda eriyen, sentetik vitamin C ester formu olup, nötral pH' da kozmetik formüllerde stabildir. Askorbil palmitatın hidroliziyle askorbik asit ve palmitik asit oluşur. Topikal askorbil palmitat çalışmasında, farelerde tümör oluşumunun inhibisyonu gibi bazı parametrelerde askorbik asitten 30 kat daha güçlü bulunmuştur. UV yanığında sonra uygulandığında tedavi edilmemiş alanlara göre eritemi %50 azaltmaktadır. Etkisi antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayıdır.<sup>11</sup>

Diğer kozmetiklerde bulunan vitamin C derivesi L-askorbil-2-fosfat, değişik çalışmalarda antioksidan özellikte bulunmuştur. Magnezyum askorbil fosfatın kılsız farelerde UVB' ye bağlı lipid peroksidasyonunu önlediği gösterilmiştir. Yazarlar magnezyum askorbil fosfatın epidermiste askorbik aside dönüştüğünü invitro olarak göstermiştir. Tek tabaka invitro insan fibroblast kültürü çalışmasında, magnezyum askorbil fosfatın kollajen sentezini uyarmada askorbik aside eşit oluşu ve nötral pH' da stabil olduğu belirtilmiştir. Diğer invitro insan fibroblast kültürü çalışmasında kollajen sentezi ve hücre büyümesini arttırdığı ve tip 1 kollajen üretimini düzenlediği gösterilmiştir. İnvivo insan derisi kullanılan çalışmada %10 magnezyum askorbil fosfat kremle melazma ve çillerde düzleme gözlenmiştir. Fosfatazlarla hidrolize olarak deride askorbik aside dönüşür ve o-kinonu azaltarak melanin sentezini inhibe eder. Diğer askorbat derivesi, 2-O-alfa-D-glukopiranozil-L-askorbik asitte solüsyonlarda ve geniş pH aralığında stabil olup invitro insan derisi fibroblastlarında kollajen sentezini uyarr.<sup>11</sup>

L-askorbik asit, vitamin C' nin en biyoaktif formu olup deride birçok faydalı etkisi vardır. Vitamin C' nin etkili fizyolojik mekanizmasının kollajen üretiminde artış, dermal kollajen degradasyonunu sağlayan matris metalloproteinaz üretiminde azalma ile gösterdiği belirtilmiştir. Kültüre insan derisi fibroblastlarında tip 1 ve 3 prokollajen mRNA' sını artırır. Diğer bir çalışmada askorbik asidin kollajen matriste kollajen sentezini uyardığını göstermişlerdir. Elektron vericisi olarak, L-askorbik asit antioksidan özelliktedir. Domuz çalışmalarında, UVB ve PUVA maruziyetinde yanık hücre oluşumunu azalttığı için fotoprotektif bulunmuştur. Yazarlar UV ışını ile azalan vitamin C replasmanının hücreleri serbest radikal



maruziyetinden koruduğunu düşünmüştür.<sup>11</sup> Traikovich topikal askorbik asit olan cellex-C' nin 3 ay kullanımının %73.7 düzleme sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada randomize olarak yüzün bir yarısına askorbik asidin taşıyıcısı uygulanarak, önemli klinik, subjektif ve fotografik kırışıklık, pürüzlülük, ince kırışıklık, laksisite ve deride sarı renk değişikliğinde düzelmeler saptanmıştır.<sup>13</sup> Kırışıklıkların gerçekten mi düzeldiği veya inflamasyona sekonder mi düzeldiği konusu açık değildir. Randomize kontrollü, kör insan çalışmasında bir kola %5 vitamin C uygulanırken, diğer kola plasebo 6 ay süreyle uygulanmış. Deri biyopsilerinde kollajen 1, 3 ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörü mRNA' larının vitamin C uygulanan taraflarda artışı gösterilmiştir.<sup>13</sup> Alster ve West askorbik asidin bazı antiinflamatuvar etkileri olup, lazer hasarında inflamasyon belirtisi olan post-CO<sub>2</sub>-lazer eriteminini azalttığını göstermişlerdir. Üstelik, antioksidan askorbik asidin, UVB bağlı serbest radikal oluşumunu nötralize eden vitamin E gibi fotoprotektif rolü de vardır. Takashima ve ark, askorbil fosfat gibi vitamin C' nin deri pigmentasyonunda açılmaya neden olduğunu göstermiştir.<sup>13</sup>

Çalışmalar, vitamin C' nin deri sağlığının idamesinde değişik rollerinden kutanöz yaşlanmada önemli bir medyatör olduğunu göstermektedir. Ürün stabilitesinde uygunsuzluk, deriye topikal yeterli penetrasyonundaki güçlüklerle rağmen, deri bakım ürünlerinin çoğu vitamin C içerir. Kozmetik ürünlerde en çok bulunan vitamin C formu, L-askorbik asit ve onun ester formu askorbil palmitattır. Son yıllarda, askorbik asidin stabil ve hidrofobik, düşük pH' da noniyonize moleküler formları geliştirilmiştir.

Vitamin C' nin bu uygun formülasyonları çok pahalıdır. Birçok firma daha ucuz ve inefektif formülasyonları kullanmaktadır. Çoğu ürün UV ve hava temasıyla çok instabil olup, nemlendirici ajanlarla kombinasyonunun nasıl etki gösterdiği açık değildir. Oksidasyon çok hızlı olur ve okside oluncada kullanışsız hale döner. Şirketler kahverengi hava geçirmez içerikler kullanarak veya tek kullanımlık dağıtıcılarla bu sorundan kaçınmaya çalışmaktadır. Bu ürünler uygun formüle edilip stabil olması halinde bile stratum corneuma çoğu penetre olamaz. Gerçekte bu problemleri tam çözen bir market ürünü piyasada bulunmamaktadır. Vitamin C zararsız, pahalı bir cilt bakım ürünüdür. Vitamin C zararsız, pahalı bir cilt bakım ürünüdür. Gelecek çalışmalar kırışıklık, yaşlanma, melazma ve yaşlılık izleri tedavisinde gerçek etkisini değerlendirebilecektir.<sup>13</sup>

### 3. β-Karoten

β-karoten vitamin A prekürsörü olup, potent, lipitte eriyen, reaktif tekli serbest oksijen radikalleri bağlayan antioksidanlardır. β-karotenin topikal kullanımının fotoprotektif etkileri gösterilmiştir. Lipid peroksidasyonunu engelleyerek UV' nin deride oluşturduğu eritemi azaltır. β-karoten çok instabil olduğu için kozmetik formülasyonlarda diğer vitamin A formları kullanılmaktadır. Işık maruziyetinde çok instabillerdir.<sup>11</sup>

### 4. Vitamin K<sub>1</sub>

Vitamin K<sub>1</sub>, fitonadin, multiple pıhtılaşma faktörünün karaciğerde üretimi için gereklidir. Parental vitamin K kanama zamanını uzattığı için, topikal vitamin K kullanımı yaşlanmayla oluşabilen vasküler belirtileri önleyip düzeltilebilir. Topikal %1 vitamin K' nin günde 2 kez kullanımı, ekimozun iyileşme süresini ve gelecek morarmaların sıklığını azaltır. Retinolle kombine formülasyonu göz çevresi kırışıklıklar için test edilip satışa sunulmuştur. Vitamin K' nin deride kan ekstrevasyonunu önleyip aldığı için retinol gibi fotoyaşlanmada düzeltici fonksiyonları olabilir.<sup>11</sup>

### 5. Nikotinamid

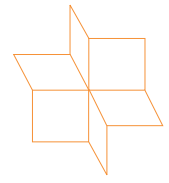
Niasin derivesi nikotinamid çalışmalarında, antiinflamatuvar ve akne engelleyici olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar antiinflamatuvar etkisinin lökosit peroksidaz sistemini azaltarak gösterdiğini düşünmüşlerdir. Nikotinamid, bir B vitamini olup, koenzimleri NAD ve NADP' nin bir kısmını oluşturur.

Çift kör 76 hastalık bir çalışmada %4 nikotinamid jel ve %1 klindamisin jel eşit etkide bulunmuştur. Tanno ve ark, nikotinamidin kronolojik yaşlanmada transepidermal su kaybını azaltarak kullanışlı olabileceğini göstermiştir. Üstelik, invitro çalışmalarda nikotinamidin, seramid gibi stratum corneumun majör komponenti olan sfingolipidlerin sentez ve mRNA ekspresyonlarını arttırdıklarını bulmuştur. Nikotinamidin, kültüre keratinositlerle inkübe edildiğinde serbest yağ asitleri, kolesterol, ve seramidleri stratum corneumda arttığı gösterilmiştir.<sup>13-18</sup>

### 6. Koenzim Q

Mitokondriyal elektron transfer proteini olan koenzim Q' nun antiaging etkileri konusunda yayınlar nadirdir. Koenzim Q10





(CoQ10), ubiquinon olarakta bilinip, endojen hücrel antioksidan olarak tüm dokularda ve deride bulunur. Deride serbest radikalleri azaltarak, vitamin E' yi korur. CoQ10 yağda eriyen bileşik olup enerji üretiminden sorumlu elektron transfer zincirinin bir parçası olarak tüm hücrelerde bulunur. Redükte formu hücre membranları ve serum LDL' lerinde lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oksidatif stresi önler. CoQ10 çoğu bitki ve hayvan hücresinde bulunmasına karşın, sığır kalbi, domuz, sardalya, hamsi, uskumru, somon, brokoli, ispanak ve fındık çok içermektedir.<sup>12</sup>

Ubiquinon ekstrinsik ve kronolojik yaşlanmada kullanışlı olabilir. İnsan keratinosit kültürleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, koenzim Q ile muamele edilmesi ile UVA' ya bağlı oksidatif hasarı kontrollere göre %60-70 azalttığı gösterilmiştir. Yirmi yaşlı gönüllüde koenzim Q perioküler alana uygulanmış ve taşıyıcı sürülen alana göre %27 daha fazla kırışıklıkta azalma gösterilmiştir. Topikal koenzim Q uygulanması ekstrinsik yaşlanmada UV hasarında antioksidan fonksiyonda olarak azaltıp, kronolojik yaşlanmayla kaybolan antioksidanı azalmış olan endojen seviyelerini yerine koyarak takviye yapabilir.<sup>13</sup> Fotohasarlı deride %0.5 ve 1' lik idebenonun (CoQ10) etkinliği üzerine klinik bir çalışma yapılmıştır. Taşıyıcı kontrolü kullanılmadan yapılan çalışmada fotohasarlı deride 30-65 yaş arası 41 kadında randomize tek kör çalışmada losyon bazında %0.5 ve 1' lik oranlarda kullanılmıştır. %1 idebenon kremle 6. haftada deri pürüzlülük/kurulukta %26 düzelleme, hidrasyonda %36 artış, ince kırışıklık/derin kırışıklıkta %29 azalma, global fotohasar düzelmeleri %33 gözlenmiş. %0.5' lik formüle ise deri pürüzlülük/kurulukta %23 azalma, deri hidrasyonunda %37 artış, kırışıklıklarda %27 azalma, genel fotohasarın %30 düzelmeleri gözlenmiştir. İmmunfloresan boyamada IL-1b, 6 ve MMP-1' de azalma, kollajen 1 seviyesinde artış her 2 konsantrasyonda da gözlenmiştir.<sup>19</sup> Topikal CoQ10 kullanımının şimdiye kadar yan etkisi gösterilmemiştir. Bu ürünler iyi nemlendiriciler olarak formüle edilmektedir. Araştırmacılar kültüre hücrelerde UV ışınına karşı antioksidan olup epidermis ve dermise pentere olabileceğini göstermiştir. Bu etkisiyle son yıllarda kozmetiklere katılmasını hızlandırmıştır. İnsan derisinde topikal uygulamasının antioksidan etkinliği konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>12-13</sup>

## II. Nonvitamin Enzimatik Antioksidanlar

### 1. Glutasyon Peroksidaz

Hidrojen peroksit ve lipid peroksidleri parçalar. Bakır ve

selenyum bu etkiyi arttıran antioksidan metallerdir. Kırışıklıkların engellenmesinde kullanılabilirler.<sup>20</sup>

### 2. Süperoksit Dismutaz

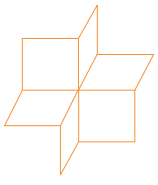
Serbest radikal oluşumunu engelleyen bir enzimdir. Sığır karaciğeri, eritrositlerden bakır, çinko ile birlikte elde edilir. Topikal formu olmakla birlikte, kozmetiklerin içerisine serbest oksijen radikallerini azaltmak amacıyla eklenebilir. Enzimatik epidermal antioksidan, süperoksit dismutazın, topikal faydaları da gösterilmiştir. Moleküler büyüklüğü, belirgin penetrasyonunun tam olmamasından dolayı, topikal uygulamadan sonra antioksidan etkileri tam tanımlanmamıştır.<sup>1-20</sup>

### 3. Lipoik Asit

Lipoik asit ve onun redoks derivatif dihidrolipoik asit, sistemik olarak potent antioksidan etkileriyle faydalı bulunmuştur. Lipoik asidin hidroksi radikalleri, hipokloröz asit, tekli oksijen gibi serbest oksijenleri temizler. Normal gelişim metabolizma için görevli regülatuar protein ve genleri etkilediği kanıtlanmıştır. Lipoik asit formülasyonlarda stabil olup deride dihidrolipoik aside dönüşür. Kızık farelerde deriye penetrasyonu gösterilmiştir. Topikal uygulanmasının etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>11</sup>

Topikal uygulandığında fotoprotektif ve antioksidan aktiviteleri olduğu gösterilen diğer bileşikler de vardır. Bir çalışmada, daha önceden eksfoliyatif etkileri nedeniyle popüler antiaging ajanı olan glikolik asitin insan derisinde UVB ışınına karşı fotoprotektif ve antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir.<sup>11</sup> Spermin gibi poliaminler, epidermal antioksidan olup, UVB' ye bağlı oksidatif strese karşı koruyucudur. Metal şelatör olarak görev yaptığı hipotez edilmektedir. Demir gibi transisyon metallerin lipid peroksidasyonu için gereklidir. Diğer demir şelatörü, 2-furildioxime' in UVA ve B' ye karşı fotoprotektif etkileri gösterilmiştir.<sup>11</sup>

Topikal pineal hormon olan melatonininin, insanlarda UV' ye bağlı eritemi inhibe ettiği gösterilmiştir (11). Bütile hidroksianizol (BHA) ve bütile hidroksitoluen (BHT) üzerinde de çalışılmıştır. BHA, insan dermal fibroblastlarında TNF- $\alpha$  yoluyla kollajen sentez modülasyonunu yaptığı gösterilmiştir. BHT, UV' ye bağlı tavşan derisinde eriteme karşı koruyucu etkisi olduğu ve fare derisinde lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Birçok topikal



antioksidan üzerine çalışmalar olmasıyla gelecekte daha potent topikal antioksidanların geliştirilebileceği düşünülmektedir.<sup>11</sup>

Antioksidan kullanımına fazla ilgi ve şevk olmasına karşın, antioksidanların yaşlanmayı azaltması ve önlemesini tesbit için yapılan klinik çalışmalar çok azdır. Etkinliklerini tespit için yeni klinik çalışmalar yapılmalıdır.

### C. Nemlendiriciler Ve Diğer Bakım Ürünleri

Derinin nemlendirilmesi ve alfa hidroksi asitler ile düzleştirilmesi deri yaşlılığının geciktirilmesi amacıyla kullanılan orta vadeli çözümler olarak ele alınmaktadır.<sup>20</sup> Nemlendirici ajanlar, derinin nemlendirilmesini su kaybını kısıtlayarak (okluzif-lipofilik ajanlar) ya da su tutarak (hidrofilik film oluşturanlar, doğal nemlendiriciler, alfa hidroksi asitler) etkili olurlar.<sup>21</sup>

**1-Okluzif yağlar:** Transepidermal su kaybını engellerler (petrolatum, mineral yağı, parafin, skualen, bitkisel-hayvansal yağlar, steroller...). Petrolatum çok ağır olduğu için mineral yağının kullanımı tercih edilir.<sup>21</sup>

**2-Nem çekiciler:** Derinin derin katmanlarından ve atmosferden stratum korneum su çeken maddelerdir.<sup>21-22</sup>

**Doğal nemlendiriciler;** sodyum laktat, üre, pirolidon karboksilik asit ve tuzlarından oluşmaktadır.<sup>21-22</sup>

**Hidrofilik polimerler** (hyaluronik asit, glikozaminoglikanlar, kollajen, elastin, esansiyel yağ asitleri), su kaybına karşı bariyer oluştururlar.<sup>22</sup> Kozmetik ürünlerde yer alan hidrolize edilmiş elastin ve kollajen derinin elastisitesini ve yumuşaklığını sağlar.<sup>21</sup> Glikozaminoglikanlar, dermiste ara maddede yer alırlar. Hyaluronik asit ve kondroidin sülfattan oluşurlar. Kollajen fibrillerini düzleştirme özelliğine sahiptirler. Hyaluronik asit kullanımı sonrasında çözünmeyen kollajen oluşumu azalırken deri yumuşaklığı ve esnekliği artar. Hyaluronik asit, hidrofillik emolyen olarak gece bakım kremlerinin içerisine eklenmektedir.<sup>22</sup>

**Polialkoller:** (gliserin, sorbitol, propilen glikol) Yağsız, komedojenik olmayan nemlendiriciler temel olarak propilen glikol ve sudan oluşur. Karışık cilt tiplerinde kırıksıklıkları gidermek amacıyla mineral yağı, propilen glikol ve az oranda petrolatum ve lanolin içeren nemlendiriciler kullanılır.<sup>21-22</sup>

**Pantenol:** Vitamin B kompleks grubunun elemanıdır. Pantenoik asitin biyolojik aktif analogudur. Mitotik aktiviteyi artırıcı, fibroblastları uyarıcı ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. D-pantenol, deriyi nemlendirme özelliğine sahip olduğu için nemlendiriciler ve saç bakım ürünlerine eklenebilir.<sup>21-22</sup>

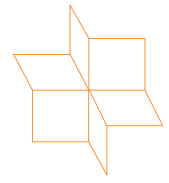
### 3. Bitkiler Ve Bitkisel Ekstreler

**I-Soya:** Genistein, soya fasulyesinde bulunan isoflavon olup, tirozin protein kinaz inhibisyonu ile antikanser özellikleri vardır. Wei ve ark, genistein ekstralarının antikarsinojenik aktivitelerin DNA' bağlanma oluşumunu ve oksidatif olayları inhibe ederek deri kanseri başlama ve ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. Aynı zamanda genisteinin insan derisinde UVB bağlı eritemi inhibe ettiğini gösterilmiştir. Soya derivelere fotokarsinogenez ve fotoyaşlanmayı önleyebildiğini düşünülmüştür. Bu bilimsel bulgular kozmetik şirketlerini soya ve soya derivelere oldukça pahalı kozmetik ürünlere bazen eklemeye soyundurmuştur.<sup>12</sup>

Diğer soya bileşiği, Bowman-Birk proteinaz inhibitörü (BBI), deri fibroblastlarında radyoprotektif etkileri gibi *in vivo* birçok yarar gösterilmiştir. Paine ve ark, BBI ve soya tripsin inhibitör (STI)' nün UV' ye bağlı pigmentasyonu önlediğini göstermiştir. İnsanlardaki küçük bir klinik çalışmada, Hermanns ve ark, STI içeren soya ekstralarının 5 gönüllüye 3 hafta uygulanmasının deri renginde belirgin açılmaya neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>13</sup>

Genistein ve daidzein gibi isoflavonları içeren soya fasulyesi ve sütünün protein ekstraları, tezgah üstü antiaging preparatları arasında en son popüler olan bitkisel ajanlardır. Bu dalganın kozmetik endüstrisinin ilgisini çekmesi, soya proteinlerinin antikarsinojenik, antipigmenter ve antioksidan özelliklerine bağlıdır. Genistein ve daidzein konusunda daha ümit verici gelişme, insan keratinosit kültürlerinde hyaluronik asit üretimini arttırmaları ve topikal kılsız farelerde dermiste hyaluronik asit boyamalarıyla yoğunluk artışının gösterilmesidir.<sup>13</sup>

Üstelik, soya isoflavonları fitoöstrojen ailesinden olduğu düşünülmekte, son bilgiler östrojen reseptörüne bağlanma kapasitesini işaret etmektedir. Bu bulgular soya proteinlerinin postmenapozal deride östrojen benzeri etkiye neden olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, topikal soya fitoöstrojenlerinin etkisinin çevresel veya kronolojik deri yaşlanmasına etki edip etmediği üzerine bilimsel yayın yoktur.



Üstelik, soyanın östrojen benzeri etkisiyle östrojen sensitif tümörü olanlarda uygulanmasının uygun olup olmadığı, bu fitoöstrojenlerin kronik topikal uygulandığında sistemik emiliminin önemli olup olmadığı açık değildir. Soya ve isoflavonlar ümit verici bileşikler olmasına karşın, uygun kullanımının ve insan derisine etkisinin tespiti için daha fazla klinik çalışma yapılmalıdır.<sup>13</sup>

**II- Diğer bir flavinoid silymarin**, devedikeni sütünden derive olup, farelerde UVB' ye bağlı yanık ve apoptotik hücre formasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>11</sup>

**III-Çay:** Çay içindeki bileşikler catechinler, theanine, çay polisakkaridleri ve theasaponin olup modern tıp için anlamı geniş şekilde değerlendirilmiştir. Kanseri içeren değişik hastalıkları önlemede potansiyel etkisi gösterilmiştir. Çayın içinde 13' ten fazla etkin madde bulunmaktadır. Çay polifenoller, mineraller (temel olarak selenyum, florin), çay pigmentleri (temel olarak theaflavinler, thearubiginler, β-karoten), çay polisakkaridleri, thea saponin, aminoasitler (temel olarak theanin, ve GABA) ve kafeindir. Bunlar arasında çay polifenoller, özellikle epigallocatechin-3-gallate (EGCG) en çok çalışılan maddedir. Çayın biyoaktif etkinliği; antioksidan (temelde catechinler), önemli besinleri sağlaması (Florin, selenyum, β-karoten, ve vitaminler), radyasyona karşı koruma, antimikrobiyal etki ve immün fonksiyonları artırma, hücresel fizyoloji ve metabolizma düzenlenmesi, anti-karsinogenesis, kan basıncı düzenlenmesi, kan şekeri ve yağ seviyelerinin düzenlenmesidir. Bu aktiviteleri arasında serbest radikal temizleyici ve antioksidan etkisi en önemli fonksiyonudur.<sup>23</sup>

**Çay ekstreleri:** Camellia sinensis bitkisinin yaprakları ve tomurcukları yeşil çay, siyah çay ve oolong çay gibi bitkisel olmayan çayların üretilmesinde kullanılır. Tüm bu çaylar polifenolik bileşikler içerip önemli antiinflamatuvar ve antioksidan aktiviteleri vardır. Bundan dolayı çay ve ekstreleri, özellikle de yeşil çay, topikal cilt bakım ürünlerine popüler şekilde eklenmektedir. Bununla birlikte, spesifik olarak topikal çay ekstrelerini araştıran ve deri yaşlanmasına kozmetik etkilerini gösteren yayın yapılmamıştır.<sup>13</sup>

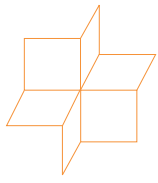
**Yeşil çay (Çin çayı):** Flavenoller, flavonoidler ve fenolik asitler içerir. Antiinflamatuvar etkisi olan bu ekstre hyaluronidazı inhibe eder. UV-B' ye karşı bloke edici özelliği vardır. E vitamini ile birlikte kullanılırlar.<sup>20</sup> Çay ekstreleri üzerine en iyi elimizdeki

ile birlikte kullanılırlar.<sup>20</sup> Çay ekstreleri üzerine en iyi elimizdeki bilgi yeşil çaydaki polifenoller hakkındadır. Son zamanlarda, yeşil çayın UVA ışınına karşı fotokoruyucu etkisi olabileceği, ayrıca UV' ye bağlı deri tümörögenezi, kimyasal karsinogenez ve UVA' ya bağlı DNA hasarına karşı belirgin koruyucu olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Yeşil çay, nemlendirici, temizleyici, banyo ve duş jeli, diş macunu, depilatör, şampuan ve parfümler gibi birçok kozmetik güzellik ürünlerine popüler şekilde katılan bileşiktir. Yeşil çay yapraklarında doğal olarak bulunan polifenollerin antioksidan özellikler düşünülerek eklenmektedir. Polifenollerin en önemli bileşimi flavanoller olup catechinler olarak bilinir. Bu catechinler, epicatechin (EC), epicatechin-3-gallate (ECG), epigallocatechin (EGC) ve en önemlisi de epigallocatechin-3-gallate (EGCG)' tir. Bu bileşikler hücre proliferasyonunda, inflamatuvar yanıtta, ve tümör başlatmada önemli biyokimyasal yolları düzenler.<sup>12</sup> Yeşil çay ekstrelerindeki fenollerin antioksidan etkilerine karşın, bu bileşiklerin test eden kontrollü klinik çalışmalar yoktur. Nemlendirici listesindeki yeşil çay ekstrelerindeki fenol konsantrasyonları standartize değildir ve hatta çoğu üründe oran bilinmemektedir. Bu ürünlerin kozmetiklere eklenmesinin hastalar için avantaj olup olmadığı da tam açık değildir. EGCG ekstresinin elde edilmesindeki güçlükler nedeniyle bu ürünler oldukça pahalıdır. Bunlara karşı yeşil çay nisbeten zararsız bir ürün olduğu için ümit verici bir antioksidan ajandır. Aynı zamanda yeşil çay güvenli olup kontakt alerji bildirilmemiştir.<sup>12</sup>

**Siyah Çay:** Fare çalışmalarında siyah çayın benzer özellikte olduğu gösterilmiştir. Topikal siyah çay ekstrelerinin UVB öncesi kullanılması hem insan hem de fare derisinde eritemi azalttığı gösterilmiştir. Fare modellerinde siyah çay ekstreleri UVB' ye bağlı epidermal büyüme faktörü reseptörünün tirozin fosforilasyonunu ve p53 onkogen birikimini inhibe eder.<sup>13</sup>

**Oolong Çayı (Siyah Ejder çayı):** Siyah güzel kokulu bir çaydır. Benzer polifenoller içerir. Antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı rekalsitran atopik dermatit tedavisinde düşünülmektedir.<sup>13</sup> Polifenoller ve diğer çay ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri gösterilip fotoyaşlanmada faydalı olabileceği belirtilmesine rağmen, bu antiinflamatuvar aktivitesinin kırışıklık ve dispigmentasyon gibi yaşlanma bulgularını kozmetik düzeltme sağlaması açık değildir. Bununla birlikte, çay ekstrelerinin kozmetik endüstrisinde potansiyel ürün olmalarına rağmen, bu özelliklerinin zamanla nasıl stabil



olabileceği açık değildir. Oldukça zayıf kanıtlara uzak olmasına karşın, aktif bileşik olarak izole daha ümit verici gelecek araştırmalar bunu engelleyebilir.<sup>13</sup>

**IV-Botanik Ekstreleri ve esansiyel yağlar:** Botanik ekstreleri tezgah üstü antiaging kozmetikler içine şu anda çok sık katılan bileşiklerdir. Değişik botanik ekstrelerinin mümkün olan aromaterapötik etkileri yüzünden oldukça popülerize olmuşlardır. Son çalışmaların iddiası, bu ekstrelerin antioksidan özellikleri olup değişik çevresel hasarları önleyebilecekleridir.<sup>13</sup>

**Üzüm çekirdeği ekstreleri,** polifenollerden zengin olup benzer polifenoller çay ekstrelerinde de vardır. Bununla birlikte çoğu polifenol, çay ekstrelerindekinden farklı olup procyanidinler olarak bilinir. Procyanidinlerin antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri ve yara iyileşmesi üzerinde faydalı etkiler üzerinde önemli veriler vardır. Üzüm çekirdeği polifenolleri vitamin C ve E' ye göre daha güçlü oksijen radikali temizleyici etkileri olabilir. Zhao ve ark, fare modelinde üzüm çekirdeği ekstrelerinin çay polifenollerine oranla daha az konsantrasyonda epidermal lipid peroksidasyonunu inhibe edebildiklerini göstermişlerdir.<sup>13</sup>

**Limon ve lavanta yağı,** aromatik özellikleri için geleneksel kullanılmakta olup, son yıllarda derideki etkileri incelenmektedir. Calabrese ve ark, izole limon ekstresi komponentlerinin insan derisine uygulandığında oksidatif strese karşı rezistansı arttırdığını göstermişlerdir. Üstelik limon yağı ekstrelerinin antioksidan aktivitesi  $\alpha$ -tokoferolden daha fazla bulunmuştur.<sup>13</sup>

**Lavanta yağı,** belki de en popüler botanik katkısı olup, nadiren üzerinde çalışma yapılmıştır. Son zamanda Kim ve Cho, topikal lavanta yağının farelerde mast hücre degarnülasyonunu azaltarak erken tip alerjik reaksiyonunu inhibe edebileceği gösterilmiştir. Topikal antiinflamatuvar ajanların intrinsik deri hasarını önleyebileceği konusunda yararı olabileceği ümidi olmasına karşın, yaşlanmayı azaltıklarına dair klinik azalma henüz çalışmalarla gösterilmemiştir.<sup>13</sup>

**Ginseng,** özellikle geleneksel Doğu tıbbında en yaygın kullanılan ajanlardan biridir. Değişik ginseng ekstrelerinin geniş çapta farmakolojik aktiviteleri olmasına karşın, en iyi bilinen özelliği tümör hücrelerine sitotoksik etkileridir. Ginsengin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri üzerine geniş çalışmalara karşın, fotoyaşlanmış deride etkileri üzerine

çalışma bulunmamaktadır. Ginseng, fare derisinde reaktif oksijen bileşiklerini temizleyip, kimyasal tümör promosyonunu inhibe eder.<sup>13</sup>

**Biberiye ekstreleri,** bitkisel tıpta kozmetik kullanıma geçen diğer bir bitkidir. Biberiye ekstreleri fenolik diterpenler gibi değişik antioksidan bileşikler içerir. Biberiye ekstreleri oksidatif hasardan korumada, çay ve üzüm kabuğu ekstrelerine göre daha etkilidir. Üstelik, hidrofobik ve hidrofilik biberiye ekstreleri insan derisine pentere olabilir. Bu sık kullanılan ev bitkisinin diğer özellikleri antitümör ve antiinflamatuvar olmasıdır.<sup>13</sup>

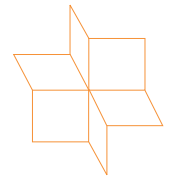
**Meyan kökü ekstresi:** Saponinler, flavonidler ve şeker içerir. Antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Hassas ciltler için hazırlanan preparatlara eklenirler.<sup>20</sup>

**Aosain:** Elastaz inhibitörüdür.<sup>20</sup>

**Diğer referanssız olarak popüler doğal kozmetik bileşikleri aşağıdadır<sup>24</sup>;**

Bileşik	Düşünülen mekanizma
Deniz yosunu ekstresi	Antioksidan aktivite
Nane ekstresi	Dolaşımı hızlandırması, şişlik giderme
Alg ekstresi	Açık olmayıp, antioksidan aktivitesi olabilir
Salatalık ekstresi	Antiinflamatuvar etkisi düşünülerek şişlikleri giderir
Aloe vera jeli: Sinamik asit esterleri, steroller, aminoasitler, mannoz ve glikoz içerir (20)	Antiinflamatuvar ve UV-A filtre edici özelliği olup, nemlendirici olarak kullanılır
Buğday proteini	Açık değil
Fındık ağacı	Antiinflamatuvar etkisi
Pantenol	Humektan

Bitki ekstreleri üzerine şiddetli araştırmaların az olduğu aşıkardır. Botanik ekstrelerinin topikal uygulamasının yaşlı deride klinik düzelme yaptığına dair kanıt şimdilik yoktur. Laboratuvar ve ufak çaplı hayvan çalışmaları, bazı botanik ekstrelerinin ölçülebilir antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri olduğunu gösterir. Bununla birlikte, üretim pratik ve süreçlerinde varyasyonlar, büyüme vasatları, mevsimsel çevre gibi faktörler bu bileşiklerin kozmetik ürünlere çokça katılmasını kısıtlamaktadır. Birçok vitamin ve antioksidan bileşiklerin tartışılmasına karşın, stabilite ve klinik etkinlik için



optimal durum ve konsantrasyonları hala belirlenememektedir.

#### 4-Hayvansal ekstreler

**Arı reçinesi:** Flavonidler nedeniyle antibakteriyel, antifungal ve antioksidan özellikleri vardır. Skuam azaltıcı ürünler, deodorantlar ve ayak bakım preparatları içerisinde kullanılır.<sup>20</sup>

**Arı sütü:** Vitaminler, aminoasitler, şekerler ve bioprotein içerir. Saç bakım preparatlarında kullanılır.<sup>20</sup>

#### 5-Biyolojik faktörler

**Kallikrein:** Domuz pankreasından ekstre edilir. Hücrelerin mitozunu uyarır ve oksijen alımını artırır. Derideki kan dolaşımını artırır. Kırışıklıkların engellenmesinde kullanılır.<sup>25</sup> Amniyotik sıvı, aorta, kan, beyin ekstreleri: Derinin nemlendirilmesi ve elastikiyetinin sağlanmasında kullanılırlar.<sup>20</sup>

**Yumurta ekstreleri:** Yağ, lesitin ve steroller içerir. Hassas derili kişiler için geliştirilen sabun ve şampuanlara eklenir.<sup>20</sup>

**Keratin:** Bir skleroproteindir. Kıl ve tırnak üzerinde tabaka oluşturur. Yağlı saç hissini azaltır.<sup>20</sup>

**Fibronektin:** Hücrelerin adezyonunda rol oynarlar. Hücre büyümesini artırırlar. Deriyi nemlendirme, elastisiteyi artırma ve kırışıklıkları engelleme özelliklerine sahiptir.<sup>20-25</sup>

**Epidermal büyüme faktörü:** Mitozu artırır. Fibroblastları ve epitel hücrelerini uyarır.<sup>20</sup>

**Lektinler:** Derinin elastisitesini artırır. Karbonhidrat bağlama özelliği olan proteinlerdir.<sup>20</sup>

**$\beta$ -glukanlar:** Bira mayasından elde edilen immunostimülan maddelerdir. Langerhans hücrelerini aktive ederler. Büyüme faktörleri artarak fibroblastları uyarır ve kollajen sentezi sağlar.<sup>20</sup>

**Plasenta ekstreleri:** İnsan veya hayvan kaynaklı olabilir. Suda ve yağda çözünebilir türleri vardır. Yağda çözünenler progesteron ve E vitamininden zengindir. %3-5 konsantrasyondaki plasenta ekstreleri deri kan akımını ve elastik liflerin esnekliğini artırır.<sup>20</sup>

#### 6-Deri lipidlerinin eklenmesi

Esansiyel yağ asitleri: Araşidonik asit, linoleik asit ve linolenik asit gıdalarla ya da kozmetikler içerisinde alınabilir. Bazı otörler bu gruba vitamin F ismini vermektedir. Esansiyel yağ asitleri, epidermal fosfolipitler ile birleşerek keratinositlerin membran yapılarının integrasyonunu sağlayarak doğal birer nemlendirici gibi davranırlar.<sup>20</sup>

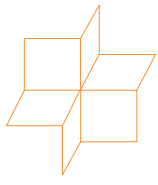
#### D-Alfa Hidroksi Asitler

Alfa hidroksi asitler (AHA), granüler katmanda ani olarak, stratum korneumda ise tedaviden 24 saat sonra, korneosit kohezyonunu azaltıp epidermolizis oluşturarak etkili olurlar. %25' lik glikolik asit, laktik asit veya sitrik asit uygulaması ile epidermiste belirgin bir kalınlık artışı, bazal hücre atipisinin geriye dönüşü, melanin pigmentasyonu azalması ve rete paterninin normale dönmesi saptanmıştır.<sup>26</sup>

AHA kullanımı sonrasında oluşan deri kalınlığındaki artma, artmış glikozaminoglikan, kollajen ve elastik lif düzeyine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda %50-70 konsantrasyondaki glikolik asit uygulaması ile yüzeysel kırışıklıkların tamamen ortadan kaldırılabilirdiği, ama derin kırışıklıklar ve pigmentasyon değişikliklerinin ise sadece azaltılabildikleri gösterilmiştir. Derin kırışıklıkların tedavisinde glikolik asit ile birlikte kollajen enjeksiyonunun kombinasyonu önerilmektedir. Yeni geliştirilen pek çok kozmetik madde içerisinde deri yaşlanmasını engellemek amacıyla çeşitli oranlarda alfa hidroksi asitler bulunmaktadır.<sup>27</sup> Yeni, daha lipofilik AHA' lar gelecekte özellikle yağlı ve akneye eğilimli ciltlerde kullanılabilir. Polihidroksi asitler deri bakımında fazla avantajlıdır. AHA' ler antiaging özellikleri yanında, hidrasyon, antioksidan, bariyer teşkil etme özellikleriyle güvenlidir. Laktobiyonik asit, biyonik polihidroksiasitlerden biri olup, güçlü su bağlayıcı etkileri, antioksidan özellikleri ve deriyi düzeltici etkileri vardır.<sup>28</sup>

#### E-Güneşten Koruyucular

Etkilerini, güneş ışınlarını absorbe ederek, dağıtarak ya da yansıtarak gösterirler. Güneşten koruyucular, temel olarak kimyasal veya fiziksel güneşten koruyucular olmak üzere iki grup altında toplanır. Günümüzde hem UV-A hem de UV-B ışınlarını bloke eden güneşten koruyucuların kombinasyonu önerilmektedir.<sup>1</sup>



**Giysilerin seçimi:** Tüm beyaz renkli, pamuklu, keten, sentetik kumaşlar ve suni ipekli kumaşlar SPF-15' in altında koruma özelliğine sahiptirler. Polyester ürünleri kullanımı tercih edilmemekle birlikte güneşten korumada en etkili olan kumaşlardır. Bu nedenle polyester karışımı ürünlerin kullanımı önerilmektedir. Bir giysinin kalınlığı, renk koyuluğu ve ağırlığı arttıkça koruyuculuğu artmaktadır. Sıkı bir şekilde dokunmuş ya da küçük aralarla örülmüş giysilerin SPF' si daha yüksektir.<sup>32</sup>

## Gelecekte Antiaging

### Yaşlanmayı engelleyebilir miyiz?

"Uzun yaşam temin eden genlerin=longevity assurance genes (LAG)=" asırlık yaşam ömrüne sahip bazı etnik grupların nükleer ve mitokondriyal genomlarında saptanmıştır. Bu genlerin ısı şoku gibi streslere organizmanın direncini arttırmada önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Hibernasyon ile uzun yaşam kapasitesi sağlamak meyve sinekleri ve yarasalar gibi canlılarda olup, insanda mümkün değildir. Kalorik kısıtlama ile daha uzun yaşam süresi sağlandığı gösterilmiştir. Bu, mitokondriyal serbest radikal oluşumu gibi temel intrinsik yaşlanma bulgularını geriletebilmektedir. Yaşlanmada DNA hasar teorilerinden biri de nükleustan mitokondriye hasar geçişidir. Mitokondriyal DNA' nın kısalmasıyla hücrelerde serbest radikal üretimi başlar. Proteinlerde posttranslasyon hasar beklide kısmen serbest radikallere bağlıdır. Bunun önlenmesi yaşlanmayı geriye döndürebilir.<sup>29</sup>

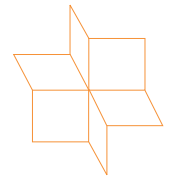
**Psödodipeptitler:** Oksidatif stres mekanizmasında orijinal koruyucu ajanlar olarak toksik ikinci messengerlar gelişip psödodipeptitler olarak adlandırılır. Son deneysel çalışmalar oksidatif strese, psödodipeptitlerin transiyon metallere etkileyerek detoksifikasyon yapabileceği gösterilmiştir. Sonuçta antiaging etkili psödodipeptitlerin ex vivo olarak gerçek polivalan koruyucu ve onarıcı antioksidatif aktiviteleri olduğu gösterilmiştir.<sup>30</sup>

**Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri (TIMP):**Kollajen parçalayan matriks metalloproteinazların (MMP) kronolojik yaşlanma ve UV ile ışınlanmış deride aktiviteleri artmaktadır. MMP' lar kollajenöz ekstraselüler matrikste dejeneratif değişikliklere yol açıp kırışıklık ve torbalanma oluşumu gibi deri yaşlanması belirtilerini hızlandırır. Normal MMP fizyolojik

aktivite süreci endojen (doku MMP inhibitörü) TIMP' ları ile kontrol edilir. Son yıllarda biyoteknolojik derive insan idantik TIMP-2 kozmetik madde olarak geliştirilmiştir. Topikal TIMP-2 deri üzerine uygulanmasından sonra UVB ışınıyla oluşan kollajen degradasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. SPF kremler UVB penetrasyonunu bloke ederek MMP indüksiyonunu önler. Doğal non-spesifik inhibitörler; flavonoidler, avokado, soya fasulyesi, yeşil çay polifenoller, quercetin gibi bitki terpenoidleri, polimetoksi flavonoid, nobiletin, fukoz ve fukoz zengin polisakkaridler, spatholobi caulis, euonymus alatus ve Rhizoma notopterygii gibi bazı bitki ekstraktlarıdır. Bazı sentetik MMP inhibitörleri sentezlenmiştir. Bunlar hidroksamik asit deriveleri (Batimastat, Marimastat, AG 3340), butanoik asit analogları (BAY 12-9566) ve diğerleridir. En potent inhibitörlerden biri Homastat (aka Galardin, GM-6001) olup, hidroksamik asit derivesi bir psödodipeptittir. Homastat MMP' ları enzimin aktif bölgesindeki çinko iyonuna nanomolar aralıkta şelasyonuyla inhibe eder. Diğer geliştirilmiş ilaç Neovastat (AE-941; Aeterna laboratuvarı, Quebec, Canada) köpek balığı kartilajından derivedir ve değişik sentetik inhibitörler British Biotech Pharmaceuticals Ltd, Oxford, UK tarafından geliştirilmektedir.<sup>15-31</sup>

**Lökosit proteaz inhibitörü:** Serin proteaz (insan lökosit elastazı veya HLE) ve katepsin G inhibitörlerinin geliştirilmesi için fazla uğraşmaktadır. Nötrofil elastaz inhibisyonu ECM degradasyonunu bloklamaya ek olarak, proteaz-antiproteaz dengesizliğini inflamasyon ve fotoyaşlanmada engellediği gösterilmiştir. İn vitro bitki orjinli non-peptidik doğal bir ürünle HLE inhibisyonu tanımlanmıştır. Bitki orjinli pentasiklik triterpeneoid metabolitleri hem sentetik peptid substratları hem de elastinin, HLE ile hidrolizini inhibe eder. Ursolik asit, bu bileşiklerin en potentidir. Diğer nonspesifik HLE inhibitörleri, yağ asitleri, safra asitleri, ve trisulfonik asittir. Spesifik deri fibroblast elastaz aktivitesinin inhibisyonu Kao grubu tarafından UV' ye bağlı kırışıklık oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Topikal N-fenetil-lösil-triptofan uygulaması, deri fibroblast elastazını inhibe ederek UV' ye bağlı kırışıklık oluşumunu önler. Hem HLE hem de fibroblast elastazını bloke etme stratejisi koruma sağlayabilir.<sup>15</sup>

**Areca catechu,**nun fenolik derivativesinin anti-elastaz ve anti-hyaluronidaz etkisiyle anti-aging etkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte 150 bitki ekstresinin de elastaz aktivitesini inhibe ederek antiinflamatuvar etki



gösterdikleri tespit edilmiştir.<sup>32-33</sup>

**At kestanesi**, (*Aesculus hippocastanum*), venöz yetmezlikte kullanılıp, deri üzerine potansiyel farmakolojik etkileriyle kozmetiklerde kullanımı başlamıştır. Çekirdek ekstraterlerinden saponinlerden aescin, potent antiinflamatuvar olup deriye sabunsu his sağlar. Escin gibi saponinler kapiller frajiliteyi azaltıp çevre dokularda sıvı birikimini önleyip şişmeyi önler. 65 farklı bitki arasında en etkin aktif oksijen radikali temizleyicilerden biri olduğu gösterilmiştir. Bu ekstre vitamin E' den daha güçlü antioksidan olup, potent hücre koruyucu etkisi ve antioksidan özelliği ile antiaging özellikleri vardır. Quercetin ve kaempferol deriveleri gibi çok sayıda flavonoid içeriklerinden de zengindir. Flavonoidler kan damarları üzerine koruyucu etkisiyle güçlü bir antioksidandır.<sup>34</sup>

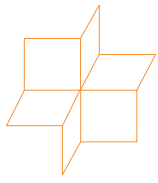
**Oral balık kartilaj polisakkaridlerinin**, takviyesinin topikal anti-aging ajanların etkinliğini arttırabileceği ve kombine verilmesi gerektiği de son zamanlarda düşünülmektedir. Balık polisakkaridleri oral alınınca fotoyaşlanmada (özellikle elastosis ve kırışıklık) ve kronolojik yaşlanmada (özellikle deride incelleme) etkin olduğu bildirilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kollajen sentezini uyarıp özellikle prokollajen ve tip 3 kollajen miktarını dermiste arttırdığı düşünülmektedir. Yüksek mukopolisakkarid içeriği dermal temel maddede düzelleme sağlayıp derinini mekanik özelliğini ve kalınlığını düzeltmektedir.<sup>35</sup>

**Topikal östrojenlerin**, deri kalınlığı, kırışıklıkları ve nem düzeyini etkilediği gösterilmiştir. Aynı zamanda saç gibi deri eklerini de etkilemektedir. Deri nemi üzerine etkisi; derinin su tutma kapasitesi, stratum corneum lipid bariyer özelliği ve dermal glikozaminoglikanlarla (GAG) ilişkilidir. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada Creidi ve ark, konjuge östrojen kremlerinin postmenapozal fasyal deride ince kırışıklıklarda klinik olarak düzelleme saptanmıştır. Erken çalışmalarda östrojenlerin dermiste kollajen ve GAG artışı ile deri kırışıklıklarını azalttığı gösterilmiştir. Deri elastisinde azalma menapoz sonrası kadınlarda gösterilmiş olup östradiol merhem uygulanması sonrası elastik liflerde değişiklikler postmenapozal kadınlarda gözlenmiştir. Bu değişiklikler papiller dermiste elastik liflerde kalınlaşmayı içermektedir. Elastik liflerin daha iyi oryantasyonu ve hafifçe artışı gözlenmiştir. Topikal östrojenin fotoyaşlı deride etkisi üzerine çok az çalışma vardır. Creidi ve ark, benekli pigmentasyon ve lentigolarda değişiklik saptamamışlardır. Schmidt ve ark, dispigmentasyonda düzelleme

saptamayıp, tersine yanaklarda pigmentasyon artışı gibi yan etki gözlenmiştir. Saç gelişimine etkisiyle özellikle Avrupa' da topikal östrojen kullanılmaktadır. Androjenetik alopeside (AGA) östrojene bağlı saç follikül gelişimi indüksiyon mekanizması tam anlaşılmamıştır. Bazı çalışmalarda plaseboya göre anagen oranında artış, telogen oranında azalma saptanmıştır. Nijyama ve ark, saç follikülünün dermal papillada androjen metabolizmasını östrojenin modifiye etme yeteneği olduğu düşünülmüştür. Aromataz aktivitesinin indüksiyonu testosteronun östradiole dönüşümünü sağlayarak testosteronun DHT' a dönüşümünü azaltıp AGA' de etkili olabilir. Östrojen proliferasyon, morfogenez, farklılaşma ve apoptoz gibi farklı hücre fonksiyonları regüle edebilir. Topikal östrojenin ve derivelerinin kadın derisi üzerine ve yaşlanma üzerine etkisini inceleyen az çalışma bulunmaktadır.<sup>36</sup>

**Topikal progesteron kremi**, uzun süredir jinekologlar tarafından antiaging, deri sıkılaştırıcı olarak bilimsel etkinlikten yoksun şekilde kullanılmaktadır. Çift-kör randomize taşıyıcı kontrollü 40 bireyi içeren bir çalışmada %2 progesteron kremi deri elastisitesi, epidermal hidrasyon, ve deri yüzey lipidleri üzerine etkinliği değerlendirilmiş. Tedavi grubunda deri elastisinde anlamlı artış gösterilirken kontrol grubunda saptanmamış. Topikal progesteronun deriye etkisi üzerine çok az klinik çalışma vardır. Potansiyel yan etkileri yüzünden oral bildiri dışında antiaging özellikleri üzerine pek bilimsel yayın yapılmamıştır. Topikal progesteron fasyal pigmentasyon, fasyal kılınma, akneiform lezyonlar gibi nadir yan etkilere de yol açabilir. Progesteron kadın vücudunda bazı ekstragenital dokularda da remodelling etkisi vardır. Bu ilacın primer hedefi ekstraselüler matriks protein remodelingi olup MMP' ları düzenler. Bazı in vitro çalışmalar progesteronun bu enzimlerin aktivite ve ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir.<sup>37</sup>

**Topikal palmitoil pentapeptitlerin**, yüzdeki fotoyaşlanmada faydalı etkileri olabileceği bildirilmiştir. Palmitoil pentapeptit palmitoil-lizin-threonine-threonine-lizin-serin (pal-KTTKS) sentetik bir madde olup kollajen üretimini uyarıp kırışıklık giderici etkisi olduğu düşünülmektedir. Kadın 93 hastada (yaşları 35-55) 12 haftada yapılan, çift-kör, plasebo kontrollü, yarım yüz, sol-sağ randomize bir çalışmada nemlendirici ürünle, nemlendirici-pal-KTTKS karşılaştırılmış. Pal-KTTKS deride iyi tolere edilip plaseboya göre kırışıklık/ince kırışıklıkta kantitatif ve görüntü analiziyle düzelleme saptanmıştır. Topikal peptitlerin yaşlı deride kullanımı kozmetik endüstrisinin ilgisini çekmektedir.<sup>38</sup>



**Saçlarda yaşlanmanın önlenmesi;** Saç yaşlanması, kıl shaftında ve follikülünde değişikliklerle karakterize durum olup, sonradan melanosit fonksiyonlarında azalma veya grileşme, androjenetik veya yaşlılık alopesisiyle karakterize saç üretiminde azalma ile gider. Saçlı deri intrinsik veya fizyolojik, ve eksternal faktörlerle ekstrinsik yaşlanmaya maruz kalır. Bireysel genetik ve epigenetik mekanizmalarla karakterize bireyler arası farklı intrinsik yaşlanma oluşabilir. Prototipi familial prematür grileşme ve androjenetik alopesidir. Ekstrinsik faktörler ise UV ışını ve sigarayı kapsar. Deneysel kanıtlar oksidatif stresin deri ve saçtaki yaşlanmada rol oynadığını göstermektedir. Saç için topikal antiaging bileşikler humektanlar, saç kondisyonerleri, fotokoruyucular ve antioksidanlardır. Androjenetik alopesi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tedavi yöntemleri, topikal minoksidil, oral finasterid, ve otolog saç transplantasyonudur. Saçtaki beyazlaşmayı tersine çevirmek için saç boyaları temel rol alır. Melanin, gen ve proteinleri hedefleyen topikal lizozomlar selektif olarak kıl folliküllerine yönelik olarak araştırma altındadır.<sup>39</sup>

**Yaşlı saç bakımı;** İlk önlem, özellikle yağlı saçlarda sık şampuanlamadır. Bu saça daha kalın ve daha çok görünüm vermektedir. Kısa kestirmek daha az saçlı görünümü ortaya çıkarabilir. İnce saçlılar da çok uzun saç stillerinde kaçınılmalıdır. Çünkü saçın kendi ağırlığıyla bile dökülebilirler. Kalıcı dalgalar daha kalın görünüme neden olabilir. Kuru ve hasarlı saçların tedavisi yoğun kondisyonerle olabilir. Kondisyonerler kutikula kabuğunun uçlarını korurken, korteks liflerinde kırılmayla giden trikoreksis ve split ends durumlarında faydasızdır. Saç bakım ürünleri (kondisyoner şampuanlar, saç kondisyonerleri) hasarlı kutikula kabuğu uçlarında biriken geniş moleküller içerip yüzeyi düzleştirip fraktür ve fissürleri doldurur. Katyonik polimerler, hidrolize proteinler ve dimetikon gibi silikonlar bu süreç için kullanışlıdır. Ek olarak pantenol şafta emilip nemlendirme görevinde humektan gibi davranır.<sup>39</sup>

## Sonuç

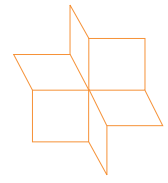
Deri yaşlanması geri dönüşümsüz bir süreç olarak kendini göstermektedir. Hiçbir tedavi yöntemi yaşamın en doğal süreçlerinden biri olan bu fenomeni tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Bu nedenle güneşten koruyucuların ve deri yaşlılığının geciktirilmesi amacıyla geliştirilen ajanların kullanılması önem kazanmaktadır. Birçok çalışma vitaminler, mineral, bitkisel ürünlerin kozmetiklere katılarak yaşlı deride potansiyel düzelme yapabileceğini göstermiştir. Preliminer

çalışmaların düşündürdüğü, teorik olarak bu bileşiklerin çevresel ve kronolojik yaşlanmada yararlı olabileceğidir. Bu etkilerinin objektif olarak klinik düzelmeye yol açıp açmadığı konusu ise fazla belirtilmemiştir. Üstelik bu çalışmaların çoğu hala bu alanda yetersiz çalışma olup, çoğu çalışmada az grup kullanılıp, invitro veya insan olmayan modellerde yapılmıştır. Daha fazla, geniş serilerde, çift kör klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Bununla birlikte, paradoksal olarak kozmetik endüstrisi bu alanda öncülük etmeye istekli değildir. Genellikle formülasyonların gizlilik gerektirmesi, ve pahalı çalışmaların her zaman desteklenememesi gibi nedenlerden şirketler bu konuda motivasyonu yoktur. Üstelik, doğal bulunan geliştirilmiş ürünlerin patent potansiyeli olmadığı için pek cazibesi yoktur.

## Kaynaklar

1. Browder JF, Beers B. Photoaging. *Postgrad Med* 1993; 93(8): 74-92
2. Evans JG. Ageing and medicine. *J Intern Med* 2000; 247: 159-167.
3. Antiaging-a scientific topic or just a social trend? *J Cosm Derm* 2005; 4: 228-9.
4. Pillai S, Oresajo C, and Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation-a review. *Int J Cosm Sci* 2005; 27: 17-34.
5. Sorg O, Kuenzli S, Kaya G, Saurat JH. Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. *J Cosm Dermatol* 2005; 4: 237-4.
6. Stefanaki C, Stratigos A, Katsambas A. Topical retinoids in the treatment of photoaging. *J Cosm Dermatol* 2005; 4: 130-4.
7. Griffiths CEM, Goldfarb MT, Finkel LJ, Rouliat V, Bonawitz M, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) treatment of hyperpigmented lesions associated with photoaging in Chinese and Japanese patients:A vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 76-84.
8. Kang S. Photoaging and tretinoin. *Dermatol Clin*. 1998 ;16(2): 357-64.
9. Turgut K. [Vitamin A acid (tretinoin), a new dermatologic agent]. *Türk Tıp Derneği Dergisi*. 1974; 40 (1): 67-71.
10. Foulon VB, Rousset G, Buisson N, Hornebeck W. Encapsulation of all-trans retinoic acid into wheat ceramides micro vesicles-enhanced influence on collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production by human skin fibroblasts. *Int J Cosm Sci*. 1998; 20: 343-54.





11. Lupo MP. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol* 2001;19:467-73.
12. Lazarus MC, Baumann LS. He use of cosmeceutical moisturizers. *Derm Ther* 2001;14:200-7.
13. Chiu A, Kimball AB. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. 2003; 149: 681-9.
14. Podda M, Grundmann KM. Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clin Dermatol* 2001; 26: 578-82.
15. Pillai S, Oresajo C, Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation- a review. *Int J Cosm Sci* 2005; 27: 17-34.
16. Fryer MJ. Evidence for the photoprotective effects of vitamin E. *Photochem Photobiol* 1993;58(2):304-12.
17. Gallardo V, Munoz M, Ruiz MA. Formulations of hydrogels and lipogels with vitamin E. *J Cosm dermatol* 2005; 4: 187-92.
18. Otte N, Borelli C, Korting HC. Nicotinamide-biologic actions of an emerging cosmetic ingredient. *Int J Cosm Sci* 2005; 27: 255-61
19. McDaniel DH, Neudecker BA, DiNardo JC, Lewis JA, Maibach HI. Clinical efficacy assessment in photodamaged skin of 0.5% and 1.0% idebenone. *J Cosm Dermatol* 2005; 4: 167-73
20. Hekimoğlu S, Hıncal AA. Deri yaşlanması ve kozmetiklere bir bakış, *Kozmetoloji günleri 1 kitabı: Hekimoğlu S. Yaşlanmaya karşı kullanılan kozmetikler, Şafak matbaacılık, Ankara, 1997:29-40.*
21. Draelos ZK. *Cosmetics in Dermatology. 1st ed. New York:Churchill Livingstone Inc 1990:139-45.*
30. Carletto C, Nicolay JF, Courbebaisse Y. Oxidative stres and cutaneous ageing: the "toxic second messengers" concept and an interesting family of products, "pseudodipeptides". *Int J Cosm Sci* 2000; 22: 361-70.
31. Schütz R, König B, Hochstrasser B, Stolz P, Imfeld D. Production of the tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) and evaluation of its potential as anti-aging active. *Int J Cosm Sci* 2006; 28: 69-71.
32. Lee KK, Cho JJ, Park EJ, Choi JD. Anti-elastase and anti-hyaluronidase of phenolic substance from Areca catechu as a new anti-ageing agent. *Int J Cosm Sci* 2001; 23: 341-46.
33. Lee KK, Kim JH, Cho JJ, Choi JD. Inhibitory effects of 150 plant extracts on elastase activity, and their anti-inflammatory effects. *Int J Cosm Sci* 1999; 21: 71-82
34. Wilkinson JA, Brown AMG. Horse chestnut - Aesculus hippocastanum: potential applications in cosmetic skin-care products. *Int J Cosm Sci* 1999; 21: 437-47.
35. Distant F, Scalise F, Rona C, Bonfigli A, Fluhr JW, Berardesca E. Oral fish cartilage polysaccharides in the treatment of photoageing: biophysical findings. *Int J Cosm Sci*. 2002; 24: 81-7.
34. Wilkinson JA, Brown AMG. Horse chestnut - Aesculus hippocastanum: potential applications in cosmetic skin-care products. *Int J Cosm Sci* 1999; 21: 437-47.
35. Distant F, Scalise F, Rona C, Bonfigli A, Fluhr JW, Berardesca E. Oral fish cartilage polysaccharides in the treatment of photoageing: biophysical findings. *Int J Cosm Sci*. 2002; 24: 81-7.
36. Verdier SS, Bonte F, Gilcrest B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol* 2006; 15: 83-94.
37. Holzer G, Riegler E, Hönigsmann H, Farokhnia S, Schmidt B. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri- and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle-controlled, randomized study. *Br J Dermatol* 2005; 153: 626-34.
38. Robinson LR, Fitzgerald NC, Doughty DG, Dawes NC, Berge CA, Bisset DL. Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int J Cosm Sci* 2005; 27: 155-60.
39. Trüeb RM. Aging of hair. *J Cosm Dermatol* 2005; 4: 60-72