



DERLEME/REVIEW

KOLAJEN BİYOSENTEZİNİ AKTİVE EDEN MADDELER VE ETKİ MEKANİZMALARI **Gülğün YENER, Sedef ERDAL¹**

ÖZ

Yaşlanma sürecinde cilt yapısında önemli değişimler meydana gelmekte ve bu değişimler güneş ışığı etkisi ile yaşlanmış cilt ile güneş kaynaklı UV ışınlarından korunarak yaşlanmış ciltte farklılık göstermektedir. Her iki şekilde de cilde mekanik destek sağlayan hücre dışı matrisin yapısı bozulmakta ve bu yapının ana bileşeni olan kolajen sentezi azalmaktadır. Cildin sağlıklı görünümünün sağlanması, kırışıklık ve sarkmaların önlenmesi amacıyla, güneşten korunmanın yanısıra cilt kolajen sentezini uyarıcı veya düzenleyici maddeler de kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Cilt yaşlanması, Kolajen biyosentezi, Kolajen biyosentezi sağlayan maddeler

COLLAGEN BIOSYNTHESIS ACTIVATORS AND THEIR MECHANISM OF ACTION

ABSTRACT

During the aging process, many changes occur in the skin but different types of changes are seen in photoaged and UV protected chronically aged skin. In both cases, the structure of the extra cellular matrix which provides a mechanical support to the skin is destroyed, and the synthesis of its major component – collagen - is reduced. To maintain the healthy appearance of the skin and to prevent wrinkles and sagging, collagen synthesis stimulating agents should be used in addition to protection from the sunlight exposure.

Key words: Skin aging, Collagen biosynthesis, Materials providing collagen biosynthesis

¹ İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 34452 Beyazıt-İstanbul.
E-posta: sedeferdal@e-kolay.net

1. GİRİŞ

Cildin yaşlanması, hücrelerarası kohezyondan dolayı epidermin koruyucu işlevinin bozulması ve bu şekilde boynuzsuz tabakada oluşan anomalilerle bağlantılıdır ve hücre dışı matrisin (Extra Cellular Matrix, ESM) moleküler elemanlarında önemli farklılıklar yaratır.

Keratinositler ve fibroblastların ürettiği ESM, cilde fiziksel destek sağlamasının yanında, besinler, metabolitler ve büyüme faktörlerinin hücrelerarası taşınması ve değişimini de gerçekleştirir. Elastin, proteoglikanlar, glikoproteinler ve fibronektinlerin yer aldığı ESM'in ana bileşeni kolajendir. Vücudumuzun yapısı için temel bir protein olan kolajen, yüz ve diğer vücut bölümlerinde cildin sarkmasını ve kırışmasını engellemesinin yanı sıra, kas gücü ve sıkılığı, bağ dokusu (organlar ve diğer vücut kısımlarını bağlayan ve destekleyen doku) ile eklemlerin dış etkileri emme yeteneğinde önemli rol oynayan bir maddedir (Kim vd., 2001; Uitto vd., 1989).

ESM'e ait bağ dokusunun makromoleküler bileşenleri, esas olarak cildin reolojik özelliklerinden (mekanik dayanıklılık, esneklik ve yumuşaklık) sorumludur. Yaşlanma süresince dermisteki incelmeye, gerek kolajen gerekse glikoz aminoglikan miktarlarında azalmaya yol açmakta, bütünlüğün olumsuz yönde etkilenmesi, cildi mekanik travmalara karşı daha savunmasız hale getirmektedir (Chaudhuri vd., 2000; Kim vd., 2001; Thibodeau, 2000).

2. KOLAJEN BİYOSENTEZİNDE ROL OYNAYAN MEKANİZMALAR

Fibroblast hücrelerinden salgılanan kolajen molekülleri, kemik, eklem, cilt ve tendonların işlevsel bütünlüğünü sağlayan karakteristik iplikçiklere dönüşmektedir. İnsan vücudunda kolajen biyosentezi sırasında ilk olarak, biyosentetik bir başlangıç maddesi olan prokolajen meydana gelmekte ve prokolajen özel enzimler aracılığı ile yıkıma uğrayarak kolajeni meydana getirmektedir (The Merck Index, 1989). Kolajeni diğer iplikçi proteinlerden farklı kılan en önemli özellikleri;

1. Prolin, hidrokspirolin ve hidrosilizin içeriği,
 2. Triptofan içermemesi, tirozin ve sülfür içeriğinin düşük olması,
 3. Aminoasitlerden meydana gelen polar grup içeriğinin fazla olması,
- şeklinde sıralanmaktadır. Kolajen, ana yapısında gözlemlenen küçük farklılıklar (örn. aminoasit ardışıklığı) dolayısıyla farklı tiplere ayrılmaktadır (Bornstein ve Sage, 1980).

İnsan vücudunda yer alan ve tanımlanmış olan kolajen tipleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. İnsan vücudunda yer alan kolajen tipleri (Bornstein ve Sage, 1980)

KOLAJEN TİPİ	IPLIKÇIĞIN YAKLAŞIK UZUNLUĞU	BULUNDUĞU DOKU
I	300 nm	Cilt, dişler, kemikler, tendonlar, kornea
II	300 nm	Kıkırdak
III	300 nm	Cilt, tendonlar, kan damarları, rahim çeperi
IV	390 nm	Göz merceği, cildin bazal tabakası
V	300 nm	Kornea, hücrelerarası doku
VI	105 nm	Bağ dokusu
VII	450 nm	Cildin bazal tabakası, kornea, göz akı
VIII	150 nm	Kıkırdak ve göz akı bileşeni
IX	200 nm	Kıkırdak bileşeni
X	150 nm	Kıkırdak bileşeni
XI	Bilinmiyor	Kıkırdak bileşeni
XII	Bilinmiyor	Tendon bileşeni
XIII	Bilinmiyor	Endotelial dokular
XIV	Bilinmiyor	Doğum öncesi cilt ve tendonlar

Yetişkinlerin cildinde, kolajenin % 80'ini kolajen tip I oluşturur; kolajen tip III % 15 düzeyindedir; % 5 oranında da tip IV ve V bulunmaktadır. Gençlerin cildinde ve yara iyileşme sürecinde ise, yeniden yapılandırma kolajeni olarak da tanımlanan kolajen tip III daha fazla miktarda yer almaktadır (Chaudhuri vd., 2000). Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda, kolajen iplikçiklerinin çaplarının cinsiyete göre değişiklik gösterdiği saptanmıştır (Tzaphlidou, 2001).

Yaşlanma sürecindeki cilt yapısında kolajenle ilgili olarak meydana gelen üç önemli değişiklik:

1. Fibroblastlarda kolajen biyosentezinin azalması,
2. Kolajen tip I ve III miktarında belirgin azalma ile ESM'de buna bağlı olarak meydana gelen incelmeye,
3. İplikçi kolajen miktarının azalmasıyla cildin biyomekanik özelliklerini yitirmesi,

olarak sıralanabilmektedir (Chaudhuri vd., 2000).

Yaşlanma sürecinin yanı sıra, cildi kronik olarak olumsuz şekilde etkileyen etmenler; UV ışınları, ozon, sigara dumanı, kirlilikler, diğer doğal ve sentetik çevresel etkenler olarak sıralanabilir ve tüm bu etmenlerin biraraya gelmesi ciltte hasar meydana getirmektedir (Closs ve Paufigue, 1999; Katsambas ve Katoulis, 1999; Thibodeau, 2000; Yin vd., 2000).

Cildin yaşlanması, kronik yaşlanma ve aktinik yaşlanma olarak ikiye ayrılabilir (Berneburg vd., 2000, Chung vd., 1996). Kronik yaşlanma ve aktinik yaşlanma arasındaki fark önemlidir. Kaçınılmaz olan kronik yaşlanma genler tarafından yönlendirilmektedir. Aktinik yaşlanma ise, UV ışınlarına uzun süreli maruz kalmanın biyolojik bir sonucudur. Ciltte dermis kalınlığı, kolajen içeriği ve protein organizasyon düzeyinin giderek azalması ile bağlantılı, zamanından önce (prematüre) yaşlanmadır (Fenske ve Lober, 1986; Jenkins,

2002). Kronik olarak radyasyona maruz kalan cilt, genellikle, metabolik açıdan hiperaktif; elastik iplikçiklerin artan üretimi, kolajen sentez ve yıkımında hızlanma ve enflamasyon süreçlerinde artış meydana gelir. Bunun aksine, korunarak yaşlanmış cilt, genellikle, bu bileşenlerin birçoğunda yavaş azalma ile karakterize edilmektedir (Kligman, 1986; Thibodeau, 2000). Kolajen sentezi ile ciltte kolajen eksikliğine bağlı hasar oluşması arasındaki denge, kronik ve güneş ışınları etkisi ile yaşlanma süreçlerinde farklılık göstermektedir (Chung vd., 2001).

Hayvan modelleri ile yapılan deneysel çalışmalar, UV spektrumunun daha kısa ve daha enerjik bölümü olan UVB'nin güneş ışığı etkisi ile yaşlanmış ciltte, dermal bağ dokusunun yıkımından sorumlu olduğunu göstermiştir (Kligman, 1986). Yüksek koruma faktörlü güneşten koruyucu ürünlerin kullanılması, UVB ve kısa dalga boylu UVA için koruma sağlarken, özellikle serbest radikallerin meydana gelmesinden sorumlu olan uzun dalga boylu UVA için tam bir koruma oluşturmamaktadır (DeBuys vd., 2000). Serbest radikallerin varlığının ise, ciltte oksidatif hasar yarattığı günümüzde kesin olarak bilinmektedir (Traikovich, 1999; Wlaschek vd., 2001). UV ışınlar, sadece serbest radikal oluşumuna yol açarak değil, aynı zamanda doğal olarak cilt yapısında bulunan, koenzim Q10 gibi antioksidanların seviyelerini de baskılayarak doğrudan güneş ışınları kaynaklı hasar meydana getirirler (Hoppe vd., 1999).

Güneş kaynaklı hasar ciltte kalınlaşma, derin ve belirgin kırışıklıkların oluşumu ve azalan esneklik ile karakterize edilmektedir (Jenkins, 2002; Rhein ve Wolf, 2001). Aynı zamanda yüzeysel cilt lipitleri, nem ve ekstre edilebilen aminoasit içeriği bakımından da önemli kayıplar söz konusudur. Bunlara ek olarak, yaşlanmış ve kısmen güneş ışınlarından hasar görmüş cildin çevresel etmenlere karşı koruyucu etkinliği, genç ve hasar görmemiş cilde oranla çok azalmaktadır (Morganti vd., 1997).

Yaşlanma sürecinde cilt fizyolojisinde meydana gelen değişiklikler, ESM üzerinde gerek yapısal gerekse işlevsel dönüşümlere neden olur, zamanla ve çevresel baskılarla (UV ışınları gibi) giderek artar (Bünger vd., 2001, Fisher vd., 1997). Sağlıklı ciltte kolajen iplikçiklerinin düzenliliği:

1. Kolajen iplikçiklerinin sentezine,
2. Yaşlı veya hasarlı iplikçiklerin parçalanması için gerekli olan matris metalloproteinaz (MMP) etkisine,
3. MMP'ların parçalama etkinliğini kontrol eden metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) etkisine bağlıdır (Thibodeau, 2000).

Güneş ışınları etkisi ile yaşlanma, ciltte bulunan ve ESM'i oluşturan proteinlerin yıkımından sorumlu makromoleküller olarak tanımlanan MMP'ların enzimatik etkinliğinin artmasına neden olur ve bu da cilde üç boyutlu bir bütünlük kazandıran ESM'in esneklik, bütünlük ve sıklığını olumsuz yönde etkileyen

başlıca etmenlerden birisidir (Jenkins, 2002). Enzimatik denge, doğal olarak dokuda yer alan inhibitörlerle sağlanmaktadır. Ancak, yaşlanma ve UV ışınları gibi çevresel etmenler durumu MMP'lar lehine çevirmektedir (Thibodeau, 2000; Varani vd., 2000; Wong vd., 2001). İnsan MMP örnekleri Tablo 2'de verilmiştir.

TIMP, MMP'ları kovalan-olmayan geri dönüşümlü kompleksler halinde bağlayan doğal düzenleyicidir. MMP'lar, TIMP'lar ile oluşturdukları iki molekül komplekslerde etkin değildir. Ancak, TIMP üretimi yaşla birlikte azalmakta ve bu da dengeyi ESM makromoleküllerinin yüksek oranda yıkımı yönüne çekmektedir. MMP ve TIMP'lar arası uyumlu organizasyon, enzimatik etkenliğin kontrol edilmesi ve ESM bütünlüğünün sürdürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Lahmann vd., 2001; Thibodeau, 2000).

Tablo 2. İnsan matris metalloproteinaz tipleri (Jenkins, 2002, Thibodeau, 2000)

MMP	GRUP İSMİ	SUBSTRATLARI
MMP 1	Kolajenaz 1	Kolajen I ve II, jelatin
MMP 2	Jelatinaz A	Kolajen I, III ve VII, elastin
MMP 3	Stromelisin 1	Kolajen X ve XI, prokolajen, jelatin, fibronektin
MMP 8	Nötrofil kolajenaz	Kolajen I ve II, jelatin
MMP 9	Jelatinaz B	Kolajen IV, elastin
MMP 10	Stromelisin 2	Kolajen X ve XI, prokolajen, jelatin, fibronektin
MMP 12	Metalloelastaz	Kolajen IV, elastin, bazal membran

3. KOLAJEN BİYOSENTEZİNİ ARTTIRAN MADDE VE SİSTEMLER

Güneş ışınlarının etkisi ile hasar görmüş ciltte, özellikle tip I ve III prokolajen miktarları azalmaktadır. Bunun başlıca nedeni, artan MMP etkinliği ve azalan prokolajen üretimidir (Varani vd., 2001). Ayrıca, UV ışınlarının etkisi ile meydana gelen serbest radikaller, ciltte güneş ışınlarının etkisine bağlı yaşlandırıcı ve kanser oluşturucu etkilere neden olmaktadır (Pinnel vd., 2001). Güneşten korunmuş ve güneş ışınlarının etkisi ile hasar oluşturulmuş iki farklı insan cildinde, tip I prokolajen üretiminin özellikleri araştırıldığında, hasarlı ciltte prokolajen üretiminde belirgin azalma saptanmıştır. Kolajen iplikçikleri kısalmış, incelmış ve yerleşim düzenleri de bozulmuştur (Varani vd., 2001). Bunun nedeni, güneş kaynaklı UV'nin kolajen yapısını fotokimyasal olarak değiştirme özelliği taşımasıdır (Menter vd., 2001).

Bütün bu olumsuz değişimlere karşı, güneş ışınlarından korunmanın yanısıra, cilt kolajeni biyosentezini arttırdığı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla kanıtlanmış etkin madde ve sistemlerin kullanılması fayda sağlamaktadır. Kozmetik amaçlı preparatlarda kullanılan kolajenin, ciltten penetre olarak kolajen sentezi üzerinde etki gösterdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır (Foulke, 2001). Cilt kolajeni sentezini düzenlediği veya uyardığı bilinen madde ve sistemlerin başlıcaları:

1. C vitamini,
2. A vitamini ve retinoidler,
3. Beta gluklanlar,
4. Östrojen (östradiol),
5. Asiyatik asit,
6. Glikolik asit,
7. Lipozomal sistemler,
8. MMP inhibitörleri,

olarak sıralanabilmektedir.

3.1 C Vitamini (Askorbik Asit)

İnsan ve bazı hayvan türlerinde doğal olarak bulunmayan C vitamini (askorbik asit) eksikliği, ilk fazları hasarlı kolajen sentezine bağlı gelişen skorbit hastalığına yol açmaktadır (Thomas, 1997). Kolajen, moleküler kararlılığı bakımından gerekli olan iki aminosit, hidrokspirolin ve hidrokstilizin içermektedir. Bu aminoasitlerin, enzimler katalizörlüğünde gerçekleşen sentezleri sırasında, oksijen, demir iyonları ve alfa ketoglutarat maddelerinin yanısıra, askorbik asit varlığına da ihtiyaç duyulmaktadır. Hidrokspirolin içermeyen kolajen polipeptidleriin üretimi sonucu dayanıksız kolajen molekülleri meydana gelmektedir. Askorbik asit bu aşamada görev yapan pirolilhidrokstilaz enziminin işlevinde ihtiyaç duyulan yardımcı bir etmendir (Lupo, 2001; Nicolaidou ve Katsambas, 2000; Nusgens vd., 2001; Ronchetti vd., 1996).

Kolajen biyosentezi ve bazal kolajen düzeyleri bireylerin yaşı ile ters orantılı olmakla birlikte, askorbik asitin kolajen sentezi üzerindeki olumlu etkisi yaştan bağımsızdır (Phillips vd., 1994). Askorbat tarafından uyarılan kolajen sentezinde, doğrudan ve özel olarak kolajen gen düzenlenmesi aktive edilmekte, bu da hem kopyalama oranının artmasıyla hem de prokolajen m-RNA'nın kararlılığı ile sağlanmaktadır (Geesin vd., 1993; Nusgens vd., 2001). Bir başka mekanizma ise, lipit peroksidasyonunun başlamasıyla kolajen gen ekspresyonunu uyarıcı malondialdehit isimli yan ürünün artmasıdır (Traikovich, 1999).

İnsan cildi fibroblast kültürleri ve gönüllü denekler üzerinde yapılan araştırmalar, askorbik asitin özellikle kolajen tip I ve III sentezini arttırdığını, benzer bir etkinin kolajen tip II ve X için de geçerli olduğunu göstermiştir (Hata ve Senoo, 1989; Hering vd., 1994; Nusgens vd., 2001; Phillips vd., 1992; Phillips vd., 1994; Tajima ve Pinnel, 1996).

ESM'de yaş ve çevresel baskılarla oluşan olumsuz değişiklerin nedenlerinin başında büyüme faktörlerine cevap verme yeteneğindeki azalma gelmektedir. Askorbik asitin büyüme faktörü benzeri özellikler taşımasının, kolajen sentezindeki düzenleyici rolünde etkisi olduğu düşünülmektedir (Phillips vd., 1994). Askorbik asit, ayrıca, artan MMP1 etkinliğini kontrol ederek de koruma sağlamaktadır (Yin vd., 2000). %5 oranında L-askorbik asit içeren bir preparat günlük olarak topikal uygulandığında, prokolajen I ve III'e ait m-RNA düzeylerini arttırmakta ve ayrıca, TIMP düzeyinde de artış sağlamaktadır (Nusgens vd., 2001).

Topikal askorbik asit uygulanmasının, güneş ışınlarından koruyucu etkisi bulunduğu belirtilmişse de (Colven ve Pinnel, 1996), asıl etkinin askorbik asitin serbest radikal yakalama yeteneğinden kaynaklandığı ve bu şekilde UVA ışınları nedeni ile oluşan hasarı engellediği düşünülmektedir (Tebbe, vd., 1997; Nicolaidou ve Katsambas, 2000). Cilt üzerindeki topikal etkinin, formülasyon özellikleri ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (Pinnel, vd., 2001; Zhang vd., 1999).

Askorbik asitin açılınmış türevi olan, 6-0-palmitoil askorbat, kolajen sentezini, insan fibroblast kültürlerinde yapılan 36 saatlik uygulama sonucunda, askorbik aside oranla 3 kat daha fazla arttırmıştır (Rosenblat vd., 1998).

3. 2. A Vitamini ve Retinoidler

Retinoidler, A vitaminine benzer biyolojik etkinliğe sahip, doğal veya sentetik bileşiklerdir. Tretinoin, retinaldehit, izotretinoin, retinoid glukuronid, alitretinoin, adapalen ve tazaroten, akne, yaşlanma, güneş ışınları etkisi ile yaşlanma, cilt pigmentasyon bozuklukları ve cilt kanseri tedavilerinde kullanılan topikal retinoidlere örnek olarak verilebilir (Ramos-E-Silva vd., 2001; Zouboulis, 2000; Zouboulis, 2001).

Trans retinoid asit (tretinoin), Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından da cildin yaşlanma belirtilerini geciktirdiğine dair onay almıştır (Effendy ve Maibach, 1997). Bu madde, UV radyasyonunun, insan cildinde prokolajen sentezini azaltması ve kolajen yıkımını uyarması ile oluşturduğu yaşlanma etkilerine karşı koymakta ve cildin erken yaşlanmasını önlemektedir (Fisher vd., 2000).

Tretinoin, sentetik olarak elde edilen ilk retinoiddir ve topikal tedavide kullanılmaktadır (Nicolaidou ve Katsambas, 2000). Topikal tretinoin uygulamaları, dermal kolajen düzeylerinin korunması açısından fayda sağlamaktadır (Gilchrest, 1996, Kang vd., 1997; Zouboulis, 2000). Tretinoin ve izotretinoin (1,3-sis-retinoid asit), dokularda kolajen yıkımını düzenlemekte, güneş ışınları nedeni ile hasar oluşmuş cildin dermal fibroblastlarında kolajen I ve III sentezini uyarmaktadır (Zouboulis, 2000).

Tretinoin'in, güneş ışığı etkisi ile yaşlandırılmış insan ve saçsız fare derisinde kolajen sentezini uyarıcı etkisi, bir dizi kimyasal soyucu (peeling) ajan ve iritan maddenin etkileri ile karşılaştırılmıştır. Mikroskopik ölçümler, 10 hafta süre ile UVB ışınlarına maruz bırakılan deride, tretinoin tedavisi ile elde edilen yeni kolajene ait özelliğın diğer maddelerin uygulanması ile elde edilenden iki kat fazla olduğunu göstermiştir. Kolajen düzeylerinin ölçümünde ise, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve radyoimmünoanaliz yöntemleri kullanılmış, tretinoin uygulamalarının sonucunda kolajen ve tip III prokolajen miktarlarında artış görülmüştür. Kimyasal soyucu ajan ve iritan maddelerin kolajen sentezini arttırma kapasitesine sahip olmamaları, tretinoinin bu özelliğının iritasyon oluşturma et-

kisine dayanmadığını işaret etmektedir (Kligman vd., 1996).

Güneş ışını etkisi ile hasar oluşturulan ciltte kolajen I oluşumu belirgin biçimde azalmakta ve bu süreç tretinoin uygulanmasıyla kontrol edilebilmektedir (Griffiths vd., 1993). Ayrıca, UV radyasyona maruz kalınmadan önce tretinoin uygulanmasının, gerek bağ dokusunda gerekse cildin daha dış tabakalarında, MMP üretimi ve etkinliğini %70-80 oranında azalttığı gözlenmiştir (Fisher vd., 1997).

Güneş ışını etkisi ile yaşlandırılmış ciltte dermisin onarımı, subepidermal olarak geniş bölgelerde depolanan yeni kolajen miktarı ile karakterize edilmektedir. Depolanan kolajen miktarları, topikal uygulanan retinoik asit ile farmakolojik olarak artırılabilir (Kligman, 1986). Ayrıca, retinoik asidin cilt bozuklukları ve yaşlanmasındaki terapötik etkisinin, MMP 1 etkinliğini ortadan kaldırma etkisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırılmaktadır (Bailly vd., 1990).

Transretinoik asit (tRA) ile yapılan bir çalışmada, tRA'nın kolajen sentezini uyarıcı etkisi ile uygulanan kümülatif UVB dozu arasındaki ilişki incelenmiştir. Mekanizması aydınlatılamamış olmakla birlikte, kümülatif UVB dozunun kolajen sentezi üzerindeki etkiye olumlu katkısı bulunduğu görülmüştür. UVB'ye maruz bırakılmayan deneklerde, 10 haftalık tRA uygulamasının ardından kolajen sentezinde bir artış saptanmazken, ilk belirgin artış yüksek UVB radyasyona maruz bırakılan denek grubunda kaydedilmiştir (Chen vd., 1992).

İnsan cildinin kullanıldığı *ex vivo* bir çalışmada, 18 gün boyunca UVA'ya maruz bırakılmış örnekler, 2 hafta süresince %0.05 retinaldehit içeren krem uygulanmış ve retinaldehit kremi uygulanmayan örneklerle karşılaştırma yapılmıştır. Morfometrik analizler, UVA'nın, kolajen düzeyleri ve elastik iplikçiklerde önemli farklılıklara yol açtığını göstermiştir. Retinaldehit kremi uygulanan cilt örneklerinin tamamında, kolajen ve elastik fiberler yeniden yapılanmış ve UV ışınına maruz bırakılmamış ciltteki düzeye ulaşmışlardır. Elde edilen sonuçlar, retinaldehitin güneş ışığı etkisi ile yaşlanma üzerindeki etkilerinin, biyolojik açıdan tretinoin ile benzeştiğini göstermiştir (Boisnic vd., 1999).

Farklı bir çalışmada ise retinoik asit ve polietilenglikol karışımı (PERA) hazırlanarak, kolajen sentezi, cilt geçirgenliği, kırışıklık azaltıcı etkileri ve aynı zamanda da kararlılık ve toksisitesi araştırılmıştır. Bu özellikleri, kozmetik preparatlarda yaygın olarak kullanılan retinol ve retinil palmitatla karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak PERA'nın kolajen sentezi üzerindeki etkisinin retinoik aside benzediği ve retinoik asidin etkinliğini koruduğu saptanmıştır. PERA'nın cilt geçirgenliği retinol ve retinil palmitattan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, UV ışınlarına maruz bırakıldığında kararlılığını koruduğu belirlenmiştir. % 0.5 PERA bir dizi toksikolojik testte toksik olmayan sonuç vermiş ve

cilt bakım formülasyonlarına güvenle eklenebileceği ortaya çıkarılmıştır (Song vd., 1999).

Güneşten korunmaya ek olarak, topikal uygulanan A vitamini (retinol) ile gerçekleştirilen tedavinin de, insan cildinde MMP üretimini azalttığı ve kolajen sentezini arttırdığı belirlenmiştir (Varani vd., 2000).

3.3. Beta Glukanlar

Glukanlar, yulaf, arpa, buğday, maya ve mantarlarda bulunan doğal polisakkaritlerdir. Glukan terimi genellikle sellüloz, amiloz, glukojen, nişasta içeren doğal kaynaklı homopolisakkaritler veya poliglukozları kapsamaktadır. β -glukanlar, makrofajların etkin hale gelmelerini sağladıklarından, bağışıklık sistemini güçlendiren maddeler olarak tanınmaktadır (Kim vd., 2000).

Güneş ışınlarının oluşturduğu hasar, cildin yaşlanma ile ilgili problemlerinin başlıca nedenidir ve ciltte birçok farklılaşmaya neden olmaktadır (Hart vd., 1998). Hasar görmüş ciltte epidermal hücre büyüme faktörünün artan üretimi, kolajen ve elastin üretimini de arttıracaktır. Bunun sonucunda da, hafif çizgi ve kırışıklıkların ortadan kaybolması sağlanabilmektedir (Sorgente, 2000).

Yulaftan elde edilen saf β -glukan, glikopiranosil ünitelerinden meydana gelmiş, doğrusal ve dallanmamış bir polisakkarittir. Cilt ve kişisel bakım ürünlerinin yanı sıra, yara tedavisinde ve gıda destekleyicisi olarak da kullanılmaktadır. Klinik bir çalışmada %0.1 oranında yulaf β -glukanı içeren jel, plaseboya karşı denenmiş, kolajen sentezini artırıcı etkisi dolaylı olarak prokolajen seviyesindeki artışın ölçülmesiyle saptanmıştır. Sonuç olarak, UV hasara karşı koruma sağlayan ve hücre dönüşümünü hızlandıran yulaf β -glukanının %1 oranında uygulanmasının prokolajen miktarında artış sağladığı belirlenmiştir (Hart vd., 1998).

Tamarindus indica L. bitkisinin tohumlarından elde edilen β -glukansa, ana selüloz zinciri beta-D-1,4-glukoz tipinde olan, üç boyutlu bir polisakkarittir. Mantar kaynaklı β -glukanlar gibi bağışıklık sistemini güçlendirici etkiye sahiptir. Serbest radikal yakalama etkisi doza bağlıdır; formülasyonlarda kullanım oranı toz halinde %0.10-0.50 iken, sıvı şekli %3-10 konsantrasyonlarda kullanılır. Toz şekli kullanılmadan önce, sulu bir stok çözelti hazırlanmalı ve emülsiyona eklenmesi soğutma sırasında yapılmalıdır. Sıvı şekil için bir ön formülasyona gerek yoktur (Pauly vd., 1999).

β -1,3 bağlı glukanların makrofaj etkinliğini uyarıcı etkileri daha fazladır. Bu maddeler elde edilme kaynağına bağlı olarak fiziksel ve kimyasal özellikleri bakımından farklılık gösterirler. *Schizophyllan* olarak bilinen ve *Schizophyllum commune*'den elde edilen β -glukan, ana β -1,3 zincirinin her üçüncü glukoz artığında bir β -1,6 dalı taşır; molekül ağırlığı çok yüksektir (birkaç milyon); nötral özelliktedir; suda çözünebildiği ve doğal kaynaklı olduğu için de kozmetik uygulamalar için son derece uygundur. Bağışıklık sisteminin et-

kinliğinin zayıflaması yaşlanma sürecinin işaretlerinden birisidir ve cildimizin savunma mekanizmasındaki zayıflama da bu süreçte yer alır. *Schizophyllan*, cildin yaşlanma sürecinin yavaşlatılmasında iyi bir adaydır, fakat yüksek üretim maliyeti yaygın kullanımını engellemektedir (Kim vd., 2000).

Schizophyllan, yaraların iyileşmesi, kolajen sentezi ve hücrelerin korunmasında kullanılan sitokinlerin üretimine de katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, pH ve ısı değişikliklerine dayanıklıdır. Bu beta glukanın, cilt hücrelerini yenileyici, kolajen sentezini arttırıcı, güneş yanıklarını tedavi edici, nemlendirici, antiinflamatuvar ve antiirritan etkileri araştırılmıştır ve sonuç olarak cilt hücrelerini aktive ederek cildin yaşlanmasını engelleyici, kozmetik ve dermatolojik uygulamalar açısından uygun bir etkin madde olduğu kanıtlanmıştır (Kim vd., 2000; Sorgente, 2000).

3. 4. Östrojen (Östradiol)

Östrojen, cilt yaşlanmasındaki koruyucu etkilerini farklı şekillerde göstermektedir. Topikal ve sistemik östrojen tedavisi, menopoz sonrası dönemde, kadınlarda cilt kolajeni miktarını arttırmaktadır. Buna ek olarak, boynuzsu tabakanın engel işlevini sürdürmesini sağladığı ve yaşlı bireylerde, sitokin düzeylerini düzenleyerek yara iyileşmesini hızlandırdığı da belirlenmiştir (Brincat, 2000, Shah ve Maibach, 2001).

Topikal östradiol uygulanmasının cilt kolajeni ve elastin üzerinde etkisi araştırılmış, 52-76 yaşları arasındaki 12 postmenopozal kadın gönüllüye, üç ay süre ile günde bir kez östradiol ve plasebo preparatları uygulanmıştır. Uygulamaların ardından, prokolajen tip I karboksiterminal ve prokolajen tip III aminoterminal propeptid düzeyleri, kolajen ve elastin mikrofibrillerin sayı ve kalitesi belirlenmiştir. Tedavi sonrasında, tip I e ait propeptid düzeyinde belirgin artış gözlenmiş, elektron mikroskopu ile yapılan araştırmalar, elastin ve kolajen mikrofibrillerinde morfolojik düzelme olduğunu kanıtlamıştır. Sonuç olarak topikal östradiol tedavisinin cilt kolajeninin miktarını arttırdığı ve kolajen sentezini stimüle ettiği belirtilmiştir. Tedavi, cilt kolajeninin kalitesinden çok miktarı üzerinde etkili olmuştur (Varila vd., 1995).

Farklı bir çalışmada, östradiol (%0.01) ile gerçekleştirilen 6 aylık tedavi sonunda, cildin esneklik, sıkılık ve nem içeriğinde ve kolajen fiberlerinin sayısında belirgin artış gözlenmiş, kırışıklık derinliği azalmıştır. Östradiole bağlı sistemik yan etkiler ise görülmemiştir (Schmidt vd., 1996).

3. 5. Asiatik Asit

Centella asiatica L. bitkisinin titre edilmiş ekstresi (TECA), asiatik asit, madekassik asit ve asiatikosid isimli üç terpenin karışımıdır ve yara iyileşmesini hızlandırıcı özelliğinden dolayı kullanılmaktadır. TECA ve bileşimindeki maddelerin etkileri, tek tabakalı fibroblast kültürlerinde denenmiştir. TECA, kolajen

sentezini doza bağımlı olarak arttırırken, kolajen sentezinin uyarılmasından sorumlu tek bileşiğin asiatik asit olduğu saptanmıştır. TECA ve bileşenlerinin bağ dokusu hücrelerindeki biyokimyasal etkileri ile ilgili olarak ise çok az veri elde edilmiştir (Maquart vd., 1990).

Bir başka çalışmada, *Centella asiatica* L. bitkisinin ekstresini içeren kremlerle yapılan tedavinin, hamilelik sırasında cilt çatlaklarının meydana gelmesinden sorumlu kolajen ve elastin hidrolizatlarının oluşumunu azalttığı belirlenmiştir (Young ve Jewell, 2000).

3. 6. Glikolik Asit

Alfa hidroksi asitler (AHA), düşük konsantrasyonlarda, kuru cilt, akne, yaşlılık lekeleri ve kırışıklıkların tedavisi ve cildin esnekliğinin artırılması amaçlarına yönelik olarak kullanılmaktadırlar (Ramos-E-Silva vd., 2001, Yazan vd., 1997). Topikal uygulanan AHA; hialuronik asit gibi glikoaminoglikanların, epidermal ve dermal düzeylerini arttırmakta, bu da su moleküllerinin cilt içinde kalmasını sağlamaktadır. Ayrıca, dermal kolajen üretimi ve boynuzsu tabaka seramit düzeylerinde artış meydana gelmektedir (Funasaka vd., 2001).

Glikolik asit içeren AHA'lerin güneş ışınları etkisiyle hasar oluşumunu engelleyici etkileri bazı klinik çalışmalarda belirtilmiş olmasına rağmen glikolik asitin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Moon vd., 1999). Bununla birlikte, etkisinin fibroblast üretimini ve kolajen miktarını arttırmasına dayandığı düşünülmektedir (Kim vd., 1998). Glikolik asit uygulanan ciltte, epidermal ve dermal kolajen ve hialuronik asit miktarlarında artış belirlenmiştir (Bernstein vd., 2001). Glikolik asit içeren ürünlerin, korneositlerin kohezyonundan sorumlu iyonik bağların oluşmasına neden olan enzimleri inhibe ettikleri ve bu şekilde cildin boynuzsu tabakasının kalınlaşmasını önledikleri düşünülmektedir (Yazan vd., 1997).

Kronik olarak UVB ışınlarına maruz bırakılmış farelerde glikolik asitin kırışıklıkları düzeltici etkisi araştırılmıştır. 10 hafta süre ile UVB'ye maruz bırakılan fareler bu süre sonunda %15 glikolik asit ile tedavi edilmiş, kırışıklıklarda belirgin azalma, dermal onarım bölgesinde kalınlaşma ve kolajen sentezinde artış saptanmıştır. Topikal uygulanan glikolik asidin kolajen üretimini arttırarak cildin güneş ışığı etkisi ile yaşlanmasını engelleyebileceği sonucuna varılmıştır (Moon vd., 1999).

3. 7. Lipozomal Sistemler

Cildin destek yapıları hasar gördüklerinde, keratinositlerden fibroblastlara "sitokin" adı verilen biyolojik bir sinyal ulaşmakta ve bu sinyali alan fibroblastlar destek yapıları yeniden sentezlemektedir. Bu bulguya dayanılarak, biyolojik sistemi taklit eden bir sistem geliştirilmiş ve "Lipozomal Kolajen III Güçlendirici Sistem" (Collagen III Amplifier System, CIIAS) olarak adlandırılmıştır (Chaudhuri ve

Majewski, 2000). CIIAS lipozomları insan keratinositlerine eklendiğinde, keratinositler fibroblastları kolajen III sentezini başlatacak şekilde uyarılmaktadır. CIIAS lipozomlarının dış duvarı amfifilik dipalmitoil hidroksiprolin içermektedir. Bileşimde yer alan maddeler genel olarak, su, lesitin, dipalmitoil hidroksiprolin, fenoksietanol, sterol, linoleik asit, tokoferol, sodyum askorbat, metil ve butil paraben ve mannitoldür. Yapılan çalışmalar, bu lipozomların yaşlı fibroblastlarda kolajen III sentezini artırma kapasitesine sahip olduklarını göstermiştir.

Retinoik asit ve vitamin C ile yapılan karşılaştırmalarda, kolajen III üretiminin CIIAS lipozomları ile daha fazla sağlandığı saptanmıştır. İnsan cildinde yapılan bir biyopsi çalışması prokolajen III seviyesinin belirgin biçimde arttığını göstermiştir. Cildin esnekliğinde ise, %35 oranında bir artış meydana gelmiştir. Formülasyon açısından düşünüldüğünde, CIIAS lipozomları, losyon, krem ve hafif asit-nötral pH aralığındaki jel tipi preparatlara kolaylıkla eklenmektedir. İyonik yüzey etkin maddeler, suda çözünmeyen film oluşturucular ve silikon polimerlerinin formülde yer alması sistemin etkinliğini azaltmaktadır (Chaudhuri ve Majewski, 2000).

Ürsolik asit, birçok bitkide serbest asit veya triterpenik saponin aglikonu şeklinde bulunan ve toksik olmayan bir karboksilik asit türevidir (Liu, 1995). Ürsolik asitin cilt lipitlerinin üretimini artırarak cildin koruyucu işlevini güçlendirdiği ve yaşlanma sürecinin etkilerine karşı koyduğu düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda, lipozomlar içinde enkapsüle edilmiş ürsolik asitin insan cildinde seramit içeriğini artırdığı ve retinoidlerin etkisine benzer şekilde, dermal fibroblastlarda kolajen sentezini de etkilediği saptanmıştır. Ancak, bu etkileri, retinoidlerden farklı olarak, cildin koruyucu işlevini azaltmadan oluşturduğu bildirilmiştir (Both vd., 2002; Yarosh vd., 2000).

3. 8. MMP İnhibitörleri

UV ışınlarına maruz kalınması, MMP etkinliğinde artışa neden olmaktadır. Bunun sonucunda da kolajen tip I iplikçikleri önemli oranda yıkıma uğramaktadır (Jenkins, 2002). Bu nedenle, MMP ların fizyolojik etkinliğinin optimum düzeyde tutulması ile, ESM bütünlüğünün korunması ve yaşlanmanın istenmeyen estetik belirtilerinin iyileştirilmesi gündeme gelmiştir. MMP inhibitörleri, cildi dış etkilere karşı koruyan ve farklı kozmetik formülasyonlarda yer alarak, bu formülasyonların, cilt sıklığı ve esnekliğini iyileştirmeye yönelik etkinliklerini arttırabilecek yeni ve ilginç araçlar olarak kabul edilmektedirler.

MMP inhibitörleri; ince kırışıklıklar ve cildin sarkmasını, güneş ışınlarının oluşturduğu tahribatı, cildin kırmızılığını azaltmaktadır. Ayrıca, göz çevresinde oluşan koyu renk halkaları giderme, ESM yapısını iyileştirme, cildin doğal koruma işlevlerini (stres, yaş, güneş, kirlilik vb. ye karşı) ve cildin sıklığı ve

esnekliğini artırma amacına yönelik ürünlerin etkinliğine katkıda bulunmaktadır (Thibodeau, 2000).

4. SONUÇ

Cilde fiziksel destek sağlayan ve maddelerin hücrelerarası taşınmasında görev yapan ESM'in ana bileşeni olan kolajen, aynı zamanda insan vücudunun yapısı açısından da temel bir proteindir. Yaşlanma sürecinde, cilt kolajeninin ve dolayısıyla ESM'in yapısında meydana gelen değişiklikler esas olarak fibroblastlarda kolajen biyosentezinin azalması ile yakından ilişkilidirler.

ESM kararlılığının bozulmasında rol oynayan başlıca etmenler; yaşlanma, UV ışınlarına maruz kalma, genetik özellikler, bireylerin yaşam şekli (cilt bakımına verilen önem, vb.) ve genel sağlık durumu olarak sıralanabilmektedir. Özellikle güneş kaynaklı UV radyasyona uzun süreli maruz kalınması, insan cildinde güneş ışınları etkisi ile yaşlanma olarak tanımlanan ve ciltte pürüzlülük, kuruluk, gevşeme, sarkma, düzensiz pigmentasyon ve kırışıklıklar gibi klinik değişimlerle karakterize edilen olumsuz değişimlere yol açmaktadır. Bu değişimlerin temelinde:

1. Fibroblastlarda kolajen biyosentezinin azalması,
2. MMP etkinliğinin artması ve,
3. TIMP etkinliğinin azalması bulunmaktadır.

Bütün bu etkilerin biraraya gelmesi, cildin reolojik özelliklerinden sorumlu ESM makromoleküllerinin artan yıkımı ile sonuçlanmakta ve bütünlüğün olumsuz yönde etkilenmesi cildi mekanik yönden zayıflatmaktadır.

Deneyisel çalışmalar, UV spektrumunun kısa ve enerjik bölümü olan UVB'nin, güneş ışığı etkisi ile yaşlanmış ciltte meydana gelen dermal bağ dokusu yıkımından sorumlu olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda ise, UVA ve infrared radyasyonun da zarar verici etkileri belirlenmiş ve güneş ışığı etkisi ile yaşlanmış cildin geri dönüşümsüz bir biçimde hasar gördüğü düşünülmüştür. Ancak, yapılan çalışmalar, gerek epidermis gerekse dermisen maruz kalınan dış etkenler azaldığı veya ortadan kaldırıldığı takdirde (güneşe çıkmama, geniş spektrumlu ve yüksek koruma faktörlü güneşten koruyucu ürünlerin kullanılması, vb.) kendi kendisini yenileyebildiğini göstermektedir.

Cildin kendini yenileme ve tamir etme sürecine yardımcı olarak, kolajen sentezinin düzenlenmesi veya arttırılması için çeşitli etkin madde ve sistemlerin kullanılabilceği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu madde ve sistemlerden en çok araştırılanlar, Vitamin C, Vitamin A ve retinoidler, β -glukanlar, östrojen, asiatic ve glikolik asitler, lipozomal sistemler ve MMP inhibitörleri olarak sıralanabilmektedir. Fibroblast kültürlerinde yapılan *in vitro* çalışmalarda kolajen sentezini uyaran diğer bazı maddeler, bleomisin, fenitoin, arekolin ve arekaidin, dönüştürücü (transforming) büyüme faktörü β^{22} , tripeptit bakır kompleksi (glisil-histidil-lizin: Cu^{++23}) ve forskolin olarak belirlenmiştir.

KAYNAKÇA

- Bailly, C, Dreze, S, Asselineau, D, Nusgens, B, Lapiere, CM ve Darmon, M. (1990). Retinoic acid inhibits the production of collagenase by human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 94 (1), 47-51.
- Berneburg, M., Plettenberg, H. ve Krutmann, J. (2000). Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 16(6), 239-244.
- Bernstein, E.F., Lee, J., Brown, D.B., Yu, R. ve Van Scott, E. (2001). Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatol. Surg.* 27(5), 429-433.
- Boisnic, S. Branchet-Gumila, M.C., Le Charpentier, Y. ve Segard, C. (1999). Repair of UVA-induced elastic fiber and collagen damage by 0.05% retinaldehyde cream in an ex vivo human skin model. *Dermatology* 199 (Suppl 1), 43-48.
- Brincat, M. (2000). Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 35, 107-117.
- Bornstein, P., Sage, H. (1980). Structurally distinct collagen types. *Ann Rev Biochem* 49, 957-1003.
- Both, D. M., Goodtzova, K., Yarosh, D.B. ve Brown, D.A. (2002). Liposome-encapsulated ursolic acid increases ceramides and collagen in human skin cells. *Arch. Dermatol Res.* 293, 569-575.
- Bünger, J, Degwert, J ve Driller, H. (2001). The protective function of compatible solute ectoin on the skin, skin cells and its biomolecules with respect to UV radiation, immunosuppression and membrane damage. *IFSCC Magazine* 2 (4).
- Chaudhuri, R.K., Majewski, G., Guttierrez, G. ve Serrar, M. (2000). Collagen III amplifier system. *Cosmet and Toilet* 115 (3), 53 – 59.
- Chen, S, Kiss, I ve Tramposch, KM. (1992). The priming effect of ultraviolet B radiation on retinoic acid stimulated collagen synthesis in the mouse photodamaged model. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 9 (3), 104-108.
- Chung, J.H. Youn, S.H. Kwon, O.S. Eun, H.C. Kim, K.H. ve Park, K.C. Cho, K.H. ve Youn, J.I. (1996). Enhanced proliferation and collagen synthesis of human dermal fibroblasts in chronically photodamaged skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 12 (2), 84-89.
- Chung, J.H., Seo, J.Y., Choi, H.R., Lee, M.K., Youn, C.S., Rhie Ge, G.E., Cho, K.H., Park, K.C. ve Eun, H.C. (2001). Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 117(5), 1218-1224.
- Closs, B. ve Paufigue, J. (1999). White sweet lupine extract as a skin restructuring agent. *Cosmet and Toilet.* 114 (8), 75 – 82.
- Colven, R.M. ve Pinnel, S.R. (1996). Topical Vitamin C in aging. *Clin. Dermatol.* 14(2), 227-234.
- DeBuys, H.V., Levy, S.B., Murray, J.C., Madey, D.L. ve Pinnel, S.R. (2000). Modern approaches to photoprotection. *Dermatol Clin* 18(4), 577-590.
- Effendy, I. ve Maibach, H.I. (1997). Topical agents that accelerate stratum corneum renewal. *Cosmet Toilet.* 112(10), 41-44.
- Fenske, N.A. ve Lober, C.V. (1986). Continuing and functional changes of normal aging skin. *J. Amr. Acad. Dermatol.* 15(4), 571-585.
- Fisher, G.J., Wang, Z.Q. Datta, S.C. Varani, J. Kang, S. ve Voorhees, J.J. (1997). Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N. Engl. J Med.* 337 (20), 1419-1428.
- Fisher, G.J., Datta, S., Wang, Z.Q., Li, X.Y., Quan, T., Chung, J.H., Kang, S. ve Voorhees, J.J. (2000). C-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J. Clin. Invest.* 106(5), 663-670.
- Foulke, JE. (2001). Cosmetic ingredients: understanding the puffery, U.S. Food and Drug Administration, *FDA Consumer Magazine*, Publication No. (FDA) 95-5013, <http://www.fda.gov/fdac/reprints/puffery.html>, 5, 1-5.
- Funasaka, Y., Sato, H., Usuki, A., Ohashi, A., Kotoya, H., Miyamoto, K., Hillebrand, G.G. ve Ichiasti, M. (2001). The efficacy of glycolic acid for treating wrinkles: analysis using new developed facial imaging systems equipped with fluorescent illumination. *J. Dermatol. Sci.* 27 (Suppl 1), 53-59.
- Geesin, J.C., Gordon, J.S. ve Berg, R.A. (1993). Regulation of collagen synthesis in human dermal fibroblasts by the sodium and magnesium salts of ascorbyl-2-phosphate. *Skin Pharmacol* 6(1), 65-71.
- Gilchrist, BA. (1996). A review of skin ageing and its medical therapy. *Br. J. Dermatol.* 135 (6), 867-875.
- Griffiths, C.E. Russman, A.N. Majmudar, G. Singer, R.S. Hamilton, T.A. ve Voorhes, J.J. (1993). Restoration of collagen formation in

- photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N. Engl. J. Med.* 19, 329 (8), 530 – 535.
- Hart, J. Polla, C. ve Hull, J.C. (1998). Oat fractions. *Cosmet and Toilet.* 113 (3), 45 – 52.
- Hata, R. ve Senoo, H. (1989). L- ascorbic acid 2-phosphate stimulates collagen accumulation, cell proliferation, and formation of a three-dimensional tissuelike substance by skin fibroblasts. *J. Cell Physiol.* 138 (1), 8-16.
- Hering, T.M., Kollar, J., Huynh, T.D., Varelas, J.B. ve Sandell, I.J. (1994). Modulation of extracellular matrix gene expression in bovine high-density chondrocyte cultures by ascorbic acid and enzymatic resuspension. *Arch. Biochem. Biophys.* 314, 90-98.
- Hoppe, U., Bergemann, J., Diembeck, W., Ennen, J., Gohla, S., Harris, I., Jacob, J., Kielholz, J., Mei, W., Pollet, D., Schachtschabel, D., Sauerman, G., Schreiner, V., Stab, F. ve Steckel, F. (1999). Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors* 9(2-4), 371-378.
- Jenkins, G. (2002). Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development* 123, 801-810.
- Kang, S. Fisher, G.J. ve Voorhees, J.J. (1997). Photoaging and topical tretinoin: Therapy, pathogenesis, and prevention. *Arch. Dermatol.* 133 (10), 1280-1284.
- Katsambas, A.D. ve Katoulis, A.C. (1999). Topical retinoids in the treatment of aging of the skin. *Adv Exp Med Biol* 455, 477-482.
- Kim, S.J. Park, H.J. Kim, D.H. ve Won, Y.H. ve Maibach, H.I. (1998). Increased in vivo collagen synthesis and in vitro cell proliferative effect of glycolic acid. *Dermatol Surg* 24 (10), 1054 – 1058.
- Kim, M.S. Park, K.M. Chang, I.S. Kang, H.H. ve Sim, YC. (2000). Beta 1-6 branched beta 1-3 glucan in skin care. *Cosmet and Toilet.* 115 (7), 79 – 86.
- Kim, YD, Cho, BR ve Park, K.C. (2001). Polyoxypropylene-polyoxyethylene tocopheryl ethers: A series of novel amphiphiles from tocopherol for functional cosmetics. *IFSCC Magazine* 4 (4).
- Kligman, L.H. (1986). Photoaging. Manifestations, prevention, and treatment. *Dermatol Clin* 4 (3), 517-528.
- Kligman, L.H. Sapidin, A.N. ve Schwartz, E. (1996). Peeling agents and irritants, unlike tretinoin, do not stimulate collagen synthesis in the photoaged hairless mouse. *Arch. Dermatol. Res.* 288 (10), 615-620.
- Lahmann, C., Young, A.R., Wittern, K.P. ve Bergemann, J. (2001). Induction of mRNA for matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in human skin in vivo by solar simulated radiation. *Photochem. Photobiol.* 73(6), 657-663.
- Liu, J. (1995). Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *J. Ethnopharmacol* 49, 57-68.
- Lupo, M.P. (2001). Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol* 19, 467-473.
- Maquart, F.X. Bellon, G. Gillery, P., Wegrowski, Y. ve Borel, J.P. (1990). Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by a triterpene extracted from *Centella asiatica*. *Connective Tissue Res.* 24, 107 – 120.
- Menter, J.M., Patta, A.M., Sayre, R.M., Dowdy, J. ve Willis, I. (2001). Effect of UV irradiation on type I collagen fibril formation in neutral collagen solutions. *Photodermatol Photoimmunol. Photomed.* 17(3), 114-120.
- Moon, S.E., Park, S.B. Ahn, H.T. ve Youn, J.I. (1999). The effect of glycolic acid on photoaged albino hairless mouse skin. *Dermatol. Surg.* 25 (3), 179-182.
- Morganti, P., Bruno, C. ve Randazzo, S.D. (1997). Stratum Corneum turnover time in aged skin. *Cosmet Toilet.* 112(7), 61-65.
- Nicolaidou, E. ve Katsambas, A.D. (2000). Vitamins A, B, C, D, E, F, Trace Elements and Heavy Metals: Unapproved Uses or Indications. *Clin. Dermatol.* 18, 87-94.
- Nusgens, B.V., Humbert, P., Rougier, A., Colige, A.C., Haftek, M., Lambe, C.A., Richard, A., Creidi, P. ve Lapiere, C.M. (2001). Topically applied Vitamin C enhances the m-RNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J. Invest. Dermatol.* 116(6), 853-859.
- Pauly, M., Freis, O. ve Pauly, G. (1999). Galactomannan and xyloglucan: bioactive polysaccharides. *Cosmet and Toilet.* 114 (7), 65 – 77.
- Phillips, C.L., Tajima, S. ve Pinnel, S.R. (1992). Ascorbic acid and transforming growth factor beta1 increase collagen biosynthesis via different mechanisms: coordinate regulation of pro alpha(1) and pro alpha(III) collagens. *Arch. Biochem. Biophys.* 295,397-403.

- Phillips, C.L., Combs, S.B. ve Pinnel, S.R. (1994). Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 103(2), 228-232.
- Pinnel, S.R., Yang, H., Omar, M., Monteiro-Riviere, N., DeBuys, H.V., Walker, L.C., Wang, Y. ve Levine, M. (2001). Topical L ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol. Surg.* 27(2), 137-142.
- Ramos-E-Silva, M., Hexsel, D.M., Rutowitsch, M.S. ve Zechmeister, M. (2001). Hydroxy Acids and Retinoids in Cosmetics. *Clin. Dermatol.* 19, 460-466.
- Rhein, LD ve Wolf, B. (2001). Barrier function and aging skin: Current and new therapeutic strategies. *IFSCC Magazine* 3 (4), 191-198.
- Ronchetti, I.P., Quaglino, D. ve Bergamini, G. (1996). Ascorbic Acid: Biochemistry and Biomedical Cell Biology. *Subcellular Biochemistry*, Vol. 25, Ed: J.R. Harris, ss 1-10 Plenum Press, New York.
- Rosenblat, G., Perelman, N., Katzir, E., Gal-Or, S., Jonas, A., Nimni, M.E., Sorgente, N. ve Neeman, I. (1998). Acylated ascorbate stimulates collagen synthesis in cultured human foreskin fibroblasts at lower doses than does ascorbic acid. *Connect Tissue Res.* 37 (3-4), 303-311.
- Schmidt, J.B., Binder, M., Demschik, G., Bieglmayer, C. ve Reiner, A. (1996). Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int. J. Dermatol.* 35(9), 669-674.
- Shah, M.G. ve Maibach, H.I. (2001). Estrogen and skin. An overview. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2(3), 143-150.
- Song, YS, Chung, B.Y., Park, S.G., Park, M.E., Lee, S.J., Cho, W.G ve Kang, S.H. (1999). Polyethoxylated retinamide as an anti-wrinkle agent. *Cosmet and Toilet.* 114 (6), 53 – 58.
- Sorgente, N. (2000). Getting inside your skin: how to aid in protecting the skin from a harmful environment, *Global Cosmetic Industry*, 7, 23 – 26, 2000.
- Tajima, S. ve Pinnel, S.R. (1996). Ascorbic acid preferentially enhances type I and III collagen gene transcription in human skin fibroblasts. *J Dermatol. Sci.* 11(3), 250-253.
- Tebbe, B., Wu, S.L., Geilen, C.C., Eberle, J., Kodelja, V. ve Orfanos, C.E. (1997). L-ascorbic acid inhibits UVA induced lipid peroxidation and secretion of IL-1 alpha and IL-6 in cultured human keratinocytes in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 108 (3), 302-306.
- The Merck Index (1989). Eleventh Edition, Merck&Co., Inc., Ed: S. Budavari, ss. 2476-2477, Rahway, N. J., USA.
- Thibodeau, A. (2000). Metalloproteinase inhibitors. *Cosmet and Toilet.* 115 (11), 75 – 82.
- Thomas, D.P. (1997). Sailors scurvy and science. *J. R. Soc. Med.* 90(1), 50-54.
- Traikovich, S.S. (1999). Use of topical vitamin C and its effects on photodamaged skin topography. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 10, <http://archotol.ama-assn.org/issues/v125n10/full/oa8427.html>.
- Tzaphlidou, M. (2001). Diameter distributions of collagenous tissues in relation to sex. A quantitative ultrastructural study. *Micron.* 32(3), 333-336.
- Uitto, J., Olsen, D.R. ve Fazio, M.J. (1989). Extracellular matrix of the skin: 50 years of progress. *J. Soc. Invest. Dermatol.* 92 (Suppl. 4), 61-77.
- Varani, J., Warner, RL, Gharaee – Kermani, M., Phan, S.H., Kang, S., Chun Wang, Z.Q., Datta, S.C., Fisher, G.J. ve Voorhees, J.J. (2000). Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J. Invest. Dermatol.* 114 (3), 480-486.
- Varani, J., Spearman, D., Perone, P., Fligel, S.E., Datta, S.C., Wang, Z.Q., Shao, Y., Kang, S., Fisher, G.J. ve Voorhees, J.J. (2001). Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. *Am. J. Pathol.* 158(3), 931- 942.
- Varila, E, Rantala, I, Oikarinen, A, Risteli, J, Reunala, T, Oksanen, H. ve Punnonen, R. (1995). The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102 (12), 985 – 989.
- Wlaschek, M., Tantcheva-Poor, I., Naderi, L., Ma, W., Schneider, L.A., Razi-Wolf, Z., Schuller, J. ve Scharffetter-Kochanek, K. (2001). Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J. Photochem. Photobiol. B* 63 (1-3), 41-51.
- Wong, W.R., Kossodo, S. ve Kochevar, I. E. (2001). Influence of cytokines on matrix metalloproteinases produced fibroblasts cultured in monolayer and collagen gels. *J. Formos. Med. Assoc.* 100(6), 377-382.

- Yarosh, D.B., Both, D. ve Brown, D. (2000). Liposomal ursolic acid (Merotaine) increases ceramides and collagen in human skin. *Horm. Res.* 54(5-6), 318-321.
- Yazan, Y., Seiller, M. ve Arslan, K. (1997). Formulation and evaluation of a multiple emulsion containing glycolic acid. *DCI* 1, 30-103.
- Yin, L., Morita, A. ve Tsuji, T. (2000). Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch. Dermatol. Res.* 292(4), 188-194.
- Young, GL ve Jewell, D. (2000). Creams for preventing stretch marks in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* (2), CD000066.
- Zhang, L, Lerner, S, Rustrum, W.V ve Hofmann, GA. (1999). Electroporation-mediated topical delivery of vitamin C for cosmetic applications. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 48(2), 453-61.
- Zouboulis, C.C. (2000). Retinoids: Is there a new approach. *IFSCC Magazine* 3(3), 9-19.
- Zouboulis, C.C. (2001). Retinoids-which dermatological indications will benefit in the near future?. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 14(5), 303-315.



Gülgün Yener, 1963 yılında İstanbul'da doğdu. Orta ve lise öğrenimini 1981'de Üsküdar Amerikan Kolejinde, yüksek öğrenimini ise 1985'de İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde tamamladı. Aynı yıl Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak yüksek lisans çalışmalarına başladı. Doktorasını 1990'da bitirdi. 1992'de Yardımcı Doçent, 1998'de Doçent ünvanı aldı. Haziran-Eylül 1996'da Cardiff'te Welsh School of Pharmacy'de Prof. Dr. Jonathan Hadgraft'ın yanında "Güneşten Koruyucu Maddelerin Deriden Geçışı" konusunda araştırmalar yaptı ve TÜBİTAK aracılığı ile Royal Society'den (İngiltere) burs aldı. 2001 yılından beri İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında Kozmetoloji Bilim Dalının başkanlığını yürütmektedir. Halen Fakülte Yönetim Kurulu ve Fakülte Kurulu üyesidir. İki yüksek lisans tezi tamamlamıştır. Yerli ve yabancı bilimsel dergilerde yayınlanmış yirmi orijinal makale (on tanesi science citation index kapsamındaki dergilerde), otuza yakın derleme ve çeviri, yurt içi ve yurt dışı bilimsel kongre ve toplantılarda sunulmuş yirmibeş adet sözlü ve poster tebliği bulunmaktadır. 1995'de Budapeşte'de, 2002'de ise San Antonio'da yapılan toplantılara katılımı TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. İlgili alanları; katı dispersiyonlar, fotostabilite, yeni kozmetik preparat şekilleri, deriden geçiş ve güneş filtrelerinin etkinliğidir. Evli ve iki erkek çocuk annesidir.



M. Sedef Erdal, 1972 yılında Kadirli'de doğdu. Orta ve lise öğrenimini 1990'da İstanbul Erkek Lisesi'nde, yüksek öğrenimini ise 1995'de İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde tamamladı. Aynı yıl Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmalarına başladı. Haziran-Ağustos 1998'de London University, School of Pharmacy'de, Prof. Dr. Gregory Gregoriadis'in yanında lipozomlar konusunda araştırmalar yaptı. Ekim 2002-Haziran 2003 tarihleri arasında, Leiden University, Lediën/Amsterdam Center for Drug Research, Division of Pharmaceutical Technology'de, Dr. Joke Bouwstra'nın gözetiminde, insan derisi ve *vernix caseosa* ile ilgili bir projede çalıştı ve FIP bursu ile desteklendi. Halen doktora çalışmalarına devam etmektedir. Evlidir.