

**DOĞAL NANOSELÜLOZ İÇEREN LEKE GİDERİCİ VE ULTRA
NEMLENDİRİCİ KOMPOZİT YÜZ MASKESİ ELDESİ**

SİBEL DİKMEN KÜÇÜK

**DOKTORA TEZİ
KOMPOZİT MALZEME TEKNOLOJİLERİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. UFUK KOCA ÇALIŞKAN**

DÜZCE, 2024

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**DOĞAL NANOSİLÜLOZ İÇEREN LEKE GİDERİCİ VE ULTRA
NEMLENDİRİCİ KOMPOZİT YÜZ MASKESİ ELDESİ**

Sibel DİKMEN KÜÇÜK tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kompozit Malzeme Teknolojileri Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Demet ERDÖNMEZ

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Sibel BAYIL OĞUZKAN

Gaziantep Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Ceylan DÖNMEZ

Selçuk Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Miray İLHAN

Düzce Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 28/05/2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

28 Mayıs 2024

Sibel DİKMEN KÜÇÜK

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimimde ve bu tezin hazırlanmasında kıymetli bilgilerini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda öneri ve yardımlarından faydalanabildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tez izleme komitesi hocalarım Doç. Dr. Sibel BAYIL OĞUZKAN ve Doç. Dr. Ayhan TOZLUOĞLU hocalarıma katkılarından dolayı teşekkür ederim. Hücre kültürü analizlerim kapsamında kapılarını bana sonuna kadar açan; bilgi, deneyim ve imkânlarından faydalanmamı sağlayan, Paris Saclay Üniversitesi bünyesinde kurulan AgroParisTech Kozmetik Araştırma Enstitüsü'nün direktörü Prof. Dr. Richard Daniellou hocama sonsuz minnetimi sunmak isterim. Kozmetik devlerinden olan Shiseido firmasının sponsorluğu ile kurulan AgroParisTech Kozmetik Araştırma Enstitüsü'nü ziyaret etme şansı verdiği için de çok değerli hocama özellikle teşekkür ederim. Ziyaretim sırasında bana enstitüyü detaylı bir şekilde anlatan, bütün bilgi ve deneyimlerini aktaran, bana sonsuz sabır ve ilgi gösteren kıymetli araştırmacı hocalarım Guillaume COLLET ve Anthony GROSO'ya teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme, özellikle babam Nihat DİKMEN'e teşekkür ederim.

Son olarak yoğun çalışmalarım esnasında, hoşgörü ve sabırla her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Caner KÜÇÜK ve bana yaşattıkları eşsiz duygular sayesinde her daim çalışma azmi bulabildiğim çok kıymetli kızlarım Sare ve Asel'e özellikle teşekkür ederim.

28 Mayıs 2024

Sibel DİKMEN KÜÇÜK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
SİMGELER	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
EXTENDED ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. DERİ	6
1.1.1. Derinin Anatomik Yapısı	6
1.1.1.1. Epidermis	6
1.1.1.2. Dermis.....	8
1.1.1.3. Hipodermis.....	10
1.1.2. Deri Yaşlanması	11
1.1.2.1. İntrinsik Yaşlanma	11
1.1.2.2. Ekstrinsik Yaşlanma.....	11
1.1.3. Güneş Işığı Radyasyon Spektrumu	11
1.1.3.1. Güneş Işığında Oluşan Cilt Hasarlarının Moleküler Mekanizması	12
1.1.3.2. Güneş Işığı Kaynaklı Cilt Hastalıkları.....	13
1.2. MELAZMA.....	13
1.2.1. Melanin Pigmenti.....	14
1.2.2. Melanogenez	15
1.2.2.1. Mekanizması	15
1.2.2.2. Melanogenezi İndükleyen Faktörler.....	16
1.2.3. Melazma Tedavisi	17
1.2.3.1. Melanosit Aktivitesinin Baskılanması	18
1.2.3.2. Melanin Sentezinin Baskılanması	18
1.2.3.3. Melaninin Uzaklaştırılması.....	19
1.2.3.4. Melanin Granüllerinin Parçalanması.....	20
1.3. KOZMETİK VE KOZMESÖTİKLER.....	20
1.3.1. Kozmetiğin Tarihçesi.....	20
1.3.2. Kozmetik Ürünlerin Sınıflandırılması	22
1.3.3. Cilt Lekelerini Gideren Kozmetik Preparatları.....	25
1.3.3.1. Emülsiyonlar	25
1.3.3.2. Yüz Maskeleri.....	26
1.3.4. Cilt Lekelerini Gideren Kozmetik Ürün Bileşenleri.....	28
1.3.4.1. Ana Maddeler.....	28
1.3.4.2. Etken Maddeler.....	29
1.3.4.3. Yardımcı Maddeler	42
1.4. KOMPOZİTLER	47
2. MATERYAL VE YÖNTEM	49

2.1. MATERYAL	49
2.2. YÖNTEM	49
2.2.1. Formülasyonların Hazırlanması	49
2.2.2. Formülasyonların Analizi	53
2.2.2.1. Fiziksel Görünüm.....	53
2.2.2.2. pH Tayini	53
2.2.2.3. Santrifüj Özellikleri.....	54
2.2.2.4. Yoğunluk Kontrolü.....	54
2.2.2.5. Viskozite Kontrolü.....	55
2.2.2.6. Stabilite Çalışmaları	55
2.2.2.7. Hücre Kültürü	55
2.2.2.8. Antioksidan Aktivite Analizi	56
2.2.2.9. MNT-1 Hücre Lizatından İnsan Tirozinazına Karşı Tarama.....	56
2.2.2.10. Enzim Aktivite Analizi	56
2.2.2.11. Sitotoksosite Analizi.....	57
2.2.2.12. Mikrobiyolojik Analiz.....	57
2.2.3. Kompozit Yüz Maskesi Eldesi	58
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	60
3.1. FORMÜLASYONLARIN HAZIRLANMASI	60
3.2. FORMÜLASYONLARIN ANALİZİ	61
3.2.1. Fizikokimyasal Analizler	61
3.2.1.1. Fiziksel Görünüm.....	61
3.2.1.2. pH Tayini	62
3.2.1.3. Santrifüj Özellikleri.....	63
3.2.1.4. Yoğunluk Kontrolü.....	63
3.2.1.5. Viskozite Kontrolü.....	65
3.2.1.6. Stabilite Çalışmaları	66
3.2.2. In-vitro Analizler	67
3.2.2.1. Antioksidan Aktivite Analizi	67
3.2.2.2. MNT-1 Hücre Lizatından İnsan Tirozinazına Karşı Tarama.....	69
3.2.2.3. Enzim Aktivite Analizi	71
3.2.2.4. Mikrobiyolojik Analiz.....	75
3.2.2.5. Sitotoksosite Analizi.....	75
3.2.3. Kompozit Yüz Maskesi Eldesi	78
4. SONUÇ	80
5. KAYNAKLAR	82
ÖZGEÇMİŞ	110

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. 1. Cilt beyazlatma ürünlerinde bulunan aktiflerin kimyasal yapıları.	2
Şekil 1. 2. Bazı doğal beyazlatma ajanları.	3
Şekil 1. 3. İnsan derisinin temel yapısı.	6
Şekil 1. 4. Epiderminin yapısı.	7
Şekil 1. 5. Dermisin yapısı.	9
Şekil 1. 6. Dermiste bulunan üç önemli lifin sembolik gösterimi.	10
Şekil 1. 7. Melazma görüntüsü.	14
Şekil 1. 8. Melanin Biyosentezi.	16
Şekil 1. 9. UV ışınlarıyla stimülasyon sonucunda melanogenez indüksiyonu.	17
Şekil 1. 10. Hidrokinon formülü.	18
Şekil 1. 11. Kâğıt maske uygulaması.	28
Şekil 1. 12. α -arbutin ve β -arbutin'in kimyasal yapıları.	30
Şekil 1. 13. α -Arbutin'in cilt lekeleri için etki mekanizması.	31
Şekil 1. 14. Niasinamidin kimyasal yapısı.	32
Şekil 1. 15. Niasinamidin in vitro olarak kanıtlanmış dermatolojik etkileri.	33
Şekil 1. 16. Niasinamid içeren topikal formülasyonun klinik çalışma sonucu.	34
Şekil 1. 17. 4-Heksilrezorsinolün kimyasal yapısı.	34
Şekil 1. 18. 4-Heksilrezorsinolün etki mekanizması.	35
Şekil 1. 19. 4-Heksilrezorsinolün klinik çalışma sonucu.	35
Şekil 1. 20. 4-Heksilrezorsinolün niasinamid ile birlikte klinik çalışma sonucu.	36
Şekil 1. 21. Askorbik asitin kimyasal yapısı.	36
Şekil 1. 22. Meyan kökü ana bileşenlerin kimyasal yapısı.	38
Şekil 1. 23. Beyaz dut yaprağından izole edilen bileşikler.	39
Şekil 1. 24. Yeşil çayda bulunan başlıca kateşinlerin kimyasal yapıları.	40
Şekil 1. 25. Proantosiyanidinler ve resveratrolün kimyasal yapıları.	41
Şekil 1. 26. Hyaluronik asitin kimyasal yapısı.	43
Şekil 1. 27. Selülozun moleküler yapısı.	44
Şekil 1. 28. Bakteriyel nanoselülozun kozmetikteki ana uygulamaları.	46
Şekil 1. 29. Maskelerin çıkarılmasından 12 saat sonra cilt rengi.	46
Şekil 2. 1. Formülasyon hazırlama kademeleri.	50
Şekil 2. 2. Formülasyonların pH ölçümü.	53
Şekil 2. 3. Santrifüj cihazı.	54
Şekil 2. 4. Yoğunluk kiti.	54
Şekil 2. 5. Formülasyonların viskozite ölçümü.	55
Şekil 2. 6. Kâğıt yüz maskesi üretim şeması.	59
Şekil 3. 1. BNC ön denemeleri a) toz ekstratlarla, b) sıvı ekstratlarla.	60
Şekil 3. 2. Formülasyonların pH değerleri.	62
Şekil 3. 3. Formülasyonların log viskozite değerleri.	66
Şekil 3. 4. Ext5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.	69
Şekil 3. 5. Nia5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.	69
Şekil 3. 6. Arb5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.	70
Şekil 3. 7. C5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.	70
Şekil 3. 8. Rez5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.	70
Şekil 3. 9. C5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.	71
Şekil 3. 10. Ext5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.	71
Şekil 3. 11. Nia5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.	72

Şekil 3. 12. Rez5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.....	72
Şekil 3. 13. Arb5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.....	72
Şekil 3. 14. C5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.....	73
Şekil 3. 15. Ext5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.....	73
Şekil 3. 16. Nia5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.....	74
Şekil 3. 17. Rez5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.	74
Şekil 3. 18. Arb5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.	74
Şekil 3. 19. Ext5 sitotoksisite analizi.....	76
Şekil 3. 20. Arb5 sitotoksisite analizi.	76
Şekil 3. 21. Nia5 sitotoksisite analizi.....	77
Şekil 3. 22. Rez5 sitotoksisite analizi.	77
Şekil 3. 23. C5 sitotoksisite analizi.....	77
Şekil 3. 24. Arb5 formülasyonu ile elde edilen kâğıt yüz maskesi.....	78



ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2. 1. α -Arbutin aktifi ile formüllenen Arb5 formülasyonu.....	51
Çizelge 2. 2. Niasinamid aktifi ile formüllenen Nia5 formülasyonu.....	51
Çizelge 2. 3. L-askorbik asit aktifi ile formüllenen C5 formülasyonu.	52
Çizelge 2. 4. Heksilrezorsinol aktifi ile formüllenen Rez5 formülasyonu.	52
Çizelge 2. 5. Bitki ekstraları ile formüllenen Ext5 formülasyonu.	53
Çizelge 2. 6. Mikrobiyolojik analiz metodu.	58
Çizelge 3. 1. Formülasyonların fiziksel görünümü.....	61
Çizelge 3. 2. Formülasyonların pH değerleri.....	62
Çizelge 3. 3. Formülasyonların yoğunluk değerleri.	63
Çizelge 3. 4. Formülasyonların santrifüj sonrası görünümleri.	64
Çizelge 3. 5. Formülasyonların viskozite ve log viskozite değerleri.....	65
Çizelge 3. 6. Formülasyonların antioksidan aktivitesi.....	67
Çizelge 3. 7. Formülasyonların stabilite çalışmaları.....	68
Çizelge 3. 8. Formülasyonların mikrobiyolojik analizi.	75
Çizelge 3. 9. Arb5 serumun kâğıt maskeye emdirme verimliliği.	79

KISALTMALAR

AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
abTyr	<i>Agaricus bisporus</i> 'dan tirozinaz
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AHA	Alfa-hidroksi asit
bFGF	Temel fibroblast büyüme faktörü
BHA	Beta-hidroksi asit
BNC	Bakteriyel nanoselüloz
C ₆ H ₈ O ₇	Sitrik asit molekülü
C ₁₂ H ₁₆ O ₇	Arbutin molekülü
CAGR	Bileşik yıllık büyüme oranı
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CFU	Colony forming unit
CMC	Karboksimetilselüloz
CNC	Selüloz nanokristal
CNF	Selüloz nanofibril
CNY	Selüloz nanoiplik
CO ₂	Karbondioksit
DHI	5,6-dihidroksiindol
DHICA	5,6-dihidroksiindol-2-karboksilik asit
DMEM	Dulbecco modifiye Eagle ortamı
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
DOPA	Dihidroksi fenilalanin
DP	Polimerizasyon derecesi
EC	Epikateşin
ECG	Epikateşin gallat
ECM	Hücre dışı matris
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
EGC	Epigallokateşin
EGCG	Epigallokateşin gallat
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ET	Endotelin
FD&C	Gıda, İlaç ve Kozmetik
HA	Hyaluronik asit
HMV	İnsan melanom hücreleri
hsTyr	İnsan tirozinazı
HQ	Hidrokinon
IC	İnhibitör konsantrasyonu
IL	İnterlökin
L-DOPA	L-3,4-dihidroksi-fenilalanin
MASI	Melazma alan şiddet indeksi
MNT	Melanosit hücresi
MSH	Melanosit stimüle edici hormon
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NaHA	Sodyum hyaluronat
NaOH	Sodyum hidroksit

NCSP	Nanoselüloz küresel parçacıklar
NGF	Sinir büyüme faktörü
NO	Azot monoksit
PAF	Trombosit aktivasyon faktörü
PBS	Fosfat tamponlu salin
PGE	Prostaglandin
PHA	Fenilalanin hidroksilaz
PKC	Protein kinaz C
POMC	Pro-opiomelanokortin
PVA	Polivinil alkol
PVAc	Polivinil asetat
ROS	Reaktif oksijen türleri
SCCS	Avrupa Birliği Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi
SCF	Kök hücre faktörü
TAC	Toplam antioksidan kapasite
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TNF	Tümör nekroz faktörü
TRP	Geçici reseptör potansiyeli
UV	Ultraviyole
YAG	Erbiyum Yttrium Alüminyum Garnet
(C ₆ H ₁₀ O ₅) _n	Selüloz molekülü
4-HR	4-Heksilrezorsinol

SİMGELER

a/h	Ağırlık/Hacim
Cu	Bakır
Da	Dalton
g	Gram
h/h	Hacim/Hacim
L	Litre
m ²	Metrekare
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
mPa	Milipaskal
nm	Nanometre
ppm	Milyonda bir birim
rpm	Dakikada devir sayısı
S	Su fazı
s	Saniye
U	Birleşik atomik kütle birimi
Y	Yağ fazı
°C	Santigrat derece
α	Alfa
β	Beta
μg	Mikrogram
μl	Mikrolitre
μm	Mikrometre
μM	Mikromolar

ÖZET

DOĞAL NANOSELÜLOZ İÇEREN LEKE GİDERİCİ VE ULTRA NEMLENDİRİCİ KOMPOZİT YÜZ MASKESİ ELDESİ

Sibel DİKMEN KÜÇÜK

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kompozit Malzeme Teknolojileri Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Mayıs 2024, 109 sayfa

Hiperpigmentasyon, melanin pigmentinin epidermis ve/veya dermiste birikmesi nedeniyle oluşan, yüzün güneşe maruz kalan bölgelerinde benekli, düzensiz desenli kahverengi hiper-melanoz şeklinde kendini gösteren bir cilt bozulmasıdır. Melanin biyosentezinin fizyolojik süreci olan melanogenez, melanositlerin içinde yer alan melanozomlarda meydana gelmekte olup melanin cildin güneş ışığı hasarından ve iyon birikiminden korunmasında ve reaktif oksijen türlerinin tutulmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle özellikle UV ışınları, gebelik/doğum, kimyasal kullanımı, stres, vb. gibi dışsal kaynakların sebep olduğu inflamasyon sonucu melanin biyosentezi artmakta olup bu artış ciltte leke problemi ile sonuçlanmaktadır. Bu problemin tedavisinde; melanogenezin başlangıcındaki reaksiyonlarda rol oynayan anahtar enzim olan tirozinaz enzimini inhibe etmek ve melanin üretimini durdurmak için tirozinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu kapsamda yaygın kullanılan hidrokinon ve metabolitlerinin toksisitesi konusunda artan çalışmalar sonucunda melanogenez sürecine müdahale ederek melanin sentezini baskılayan sitotoksik olmayan farklı aktif bileşenler üzerinde çalışmalar artmıştır. Bu bileşenler arasında moleküler yapısı ve beyazlatma etkileri hidrokinona benzer olmasına rağmen, eksojen okronoza ve tahrişe neden olmayan α -arbutin, kojik asit ve rezorsinoller yer almakta olup bu moleküller cilt tonunu aydınlatmakta, cilt solgunluğunu ve elastikiyet kaybını iyileştirmektedir. Ayrıca tirozinaz inhibisyonuna neden olmasa da melanin oluşumunu inhibe eden askorbik asit ve melanozom transferini engelleyerek cilt tonunu iyileştirebilen niasinamid molekülleri de cilt beyazlatma ajanı olarak kabul edilebilmektedir. Bunların yanında meyan kökü, kekik, beyaz dut, narenciye, üzüm çekirdeği, yeşil çay gibi bazı bitki ekstraktları sitotoksik ve mutajenik olmayan doğal melanogenez inhibitörleri olarak etki gösterebilmektedir. Bu tez kapsamında günümüzde en yaygın cilt problemi olarak karşımıza çıkan cilt lekelerini gidermeye yönelik, bitki özütleri ve doğal aktiflerin kombinasyonu ile optimum sinerjinin sağlandığı, toksik olmayan, doğal ve yerli, cilt leke giderici kağıt yüz maskesi geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla tasarlanan 5 farklı serumun ayrıca cilde penetrasyonu arttırmak için bakteriyel nanoselüloz taşıyıcı olarak kullanılmıştır. Tasarlanan 5 farklı serumda fiziksel görünüm, pH, yoğunluk, viskozite, santrifüj ve stabilite gibi fizikokimyasal analizleri ile hücre kültürü, antioksidan aktivite, mikrobiyolojik testler, tirozinaz, elastaz ve kollajenaz enzim aktivite ve sitotoksikite gibi *in-vitro* analizler uygulanarak cilt lekelerinde en etkin serum tespit edilmiştir. Akabinde en etkin serumdan kompozit kâğıt yüz maskesi eldesi gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Melazma, Beyazlatıcı Biyoaktifler, Tirozinaz İnhibitörleri, Hiperpigmentasyon, Bakteriyel Nanoselüloz

ABSTRACT

OBTAINING ANTI-BLEMISH AND ULTRA MOISTURIZING COMPOSITE FACE MASK CONTAINING NATURAL NANOCELLULOSE

Sibel DIKMEN KUCUK

Düzce University

Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Composite Materials
Technologies

Doctoral Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Ufuk KOCA CALISKAN

May 2024, 109 pages

Hyperpigmentation is a skin deterioration that occurs due to the accumulation of melanin pigment in the epidermis and/or dermis, manifesting itself as mottled, irregularly patterned brown hyper-melanosis on sun-exposed areas of the face. Melanogenesis, the physiological process of melanin biosynthesis, occurs in melanosomes located within melanocytes, and melanin plays a very important role in protecting the skin from sunlight damage and ion accumulation and in the retention of reactive oxygen species. Therefore, as a result of inflammation caused by external sources such as especially UV rays, pregnancy/birth, chemical use, stress, etc. melanin biosynthesis increases, and this increase results in dark spots on the skin. In the treatment of this tyrosinase inhibitors are used to inhibit the tyrosinase enzyme, which is the key enzyme that plays a role in the reactions of melanogenesis, and to stop the production of melanin. Since hydroquinone and its metabolites are carcinogenic and toxic, studies on different non-cytotoxic active ingredients that suppress melanin synthesis by interfering with the melanogenesis process have increased. These molecules include α -arbutin, kojic acid and resorcinols, which do not cause irritation, although their molecular structure and whitening effects are similar to hydroquinone and they brighten skin tone and improve skin sallowness and loss of elasticity. In addition, ascorbic acid, which inhibits melanin formation even though it does not cause tyrosinase inhibition, and niacinamide molecules, which can improve skin tone by inhibiting melanosome transfer, can also be considered as skin whitening agents. In addition, some plant extracts such as licorice, thyme, white mulberry, citrus, grape seed and green tea can act as natural melanogenesis inhibitors that are not cytotoxic. Within the scope of this thesis, it is aimed to develop a non-toxic, completely natural and local skin blemish removal paper mask, in which optimum synergy is achieved with the combination of plant extracts and natural actives. In 5 different serums designed for this purpose, bacterial nanocellulose was used as a carrier to increase skin penetration. By applying physicochemical analyzes such as pH, density, viscosity, centrifuge and stability properties and *in-vitro* analyzes such as cell culture, antioxidant activity, microbiological analysis, tyrosinase, elastase and collagenase enzyme activity and cytotoxicity, the most effective serum in skin blemishes has been detected. Subsequently, a composite paper mask was obtained from the most effective serum.

Keywords: Melasma, Whitening Bioactives, Tyrosinase Inhibitors, Hyperpigmentation, Bacterial Nanocellulose

EXTENDED ABSTRACT

OBTAINING ANTI-BLEMISH AND ULTRA MOISTURIZING COMPOSITE FACE MASK CONTAINING NATURAL NANOCELLULOSE

Sibel DIKMEN KUCUK

Düzce University

Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Composite Materials
Technologies

Doctoral Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Ufuk KOCA CALISKAN

May 2024, 109 pages

1. INTRODUCTION

Genetic programming-induced intrinsic aging and environmental damage-induced extrinsic aging contribute to the complex biological process of skin aging. In addition to skin roughness, loss of elasticity, wrinkling, and pigment disorders may occur, especially in areas of the skin exposed to the sun. Pigment disorders, which are among the skin diseases that occur with skin aging, occur especially due to excessive production and accumulation of melanin pigments or an increase in the amount of melanocyte cells that cause melanin synthesis in the skin layers. As a result, increased melanin production leads to hyperpigmentation and brown spots on the skin. Tyrosinase, a copper-dependent enzyme located in melanocytes, initiates melanogenesis, the physiological process of melanin formation, and inhibiting this enzyme will stop melanin production. Initially, skin whitening formulations used hydroquinone and its derivatives, but studies revealed its carcinogenic and toxic properties, leading to the prohibition of its use in cosmetic products. Therefore, cosmetic researchers are exploring new compounds to incorporate into anti-aging products that effectively inhibit melanogenesis while maintaining a suitable safety margin. Glycoside derivatives of hydroquinone, like α - or β -arbutin, work as competitive tyrosinase inhibitors and are known to whiten skin just like hydroquinone. Various species of fungi produce kojic acid, a tyrosinase inhibitor, and breadfruit and the argan tree contain resorcinols. Although some whitening agents do not cause tyrosinase inhibition, they can interfere with melanogenesis through certain mechanisms. Other depigmentation agents are epidermal cycle accelerators (vitamin C, vitamin E, thioctic acid, retinoids, lactic acid, glycolic acid, salicylic acid, liquiritin, gluconolactone); inhibition of melanosome transfer (linoleic acid, niacinamide); anti-inflammatory activity (niacinamide, soy milk); or free radical scavenging agents (topical steroids, glycyrrhetic acid, ubiquinone, bakuchiol). Some botanical ingredients that combine two or more

classes of active molecules working in synergy have also been identified as potent tyrosinase inhibitors; licorice root, oregano, Chinese skullcap, white mulberry, citrus fruit, pro-anthocyanidins obtained from grape seed, and green tea extracts containing four catechins. In this thesis, it is planned to develop a product to eliminate skin blemishes, which are seen as one of the most common skin problems today and are caused by inflammation caused by external sources such as UV rays and pregnancy/birth. Different face mask serums have been prepared by combining natural plant extracts that have the potential to be used as whitening agents, both with each other and with actives that have therapeutic properties for hyperpigmentation through different mechanisms. Additionally, we used bacterial nanocellulose, a recently emerging innovative product in cosmetic and biomedical applications, as a carrier in each prepared formulation to increase skin penetration.

2. MATERIAL AND METHODS

To obtain an anti-blemish composite face mask, firstly, 4 different gel based serums were prepared by combining 4 different active ingredients (α -Arbutin, Niacinamide, Ascorbic acid, and Hexylresorcinol) with 4 different plant extracts (Licorice root, White mulberry leaf, Green tea leaf and Grape seed). The prepared serums are named as Arb5, Nia5, C5 and Rez5, respectively, according to the active substance from which they are produced. In the 5th serum, it was aimed to analyze only the effect of the combination of plant extracts and no active substance was added and the formulation was named as Ext5. The five formulations obtained were evaluated by examining their physical appearance at room temperature. Afterwards, physicochemical analyses were completed by measuring pH values with a pH meter, centrifuge properties in a centrifuge device, density values using a density kit, and viscosity values with a viscometer. In addition, the prepared formulations were stored at 4 ± 2 °C and 23 ± 2 °C for six months, and their stability properties were checked by physical appearance, pH, turbidity, phase separation, viscosity, and microbiological analyses in the third and sixth months. To demonstrate the biological effectiveness of the serums, MNT-1 cells, which are human primary epidermal melanocytes, were cultured by supplementing with 10% (h/h) fetal bovine serum, 100 U/ml penicillin, and 100 μ g/ml streptomycin. Afterwards, these cells were collected, washed, and L-3,4-dihydroxy-phenylalanine was added, and the formation of black/brown products was measured after 4 hours of incubation. Tyrosinase activity was

calculated for the target and control groups. We examined the collagenase and elastase enzyme activities after confirming the antioxidant activities of the serums with the antioxidant test kit. We created a reaction between the substrate solution and the prepared serums, which differed for each enzyme. First, enzyme activity was found in the inhibitor-free environment, and this value was accepted as 100% activity, and after rapidly adding to buffer + substrate + serum solutions, enzyme cleavage was measured with the gelatinase/collagenase test kit and the elastase test kit. MNT-1 cells were removed from the cell culture medium and the formulations to be tested were added at various concentrations ranging from 0% to 10% (h/h), and the toxicity of these compounds was evaluated after 24 hours of incubation with the AlamarBlue Cell Viability Reagent. Additionally, the prepared formulations were evaluated against three human pathogenic bacteria such as, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* yeast isolate. After conducting all analyses, we absorbed approximately 25 g of the serum onto non-woven paper to create a composite paper face mask, which proved to be most effective on skin blemishes.

3. RESULTS AND DISCUSSIONS

During the preliminary tests of the serums, it was observed that the free hydroxyl bonds in the nanocellulose molecules and the free hydroxyl bonds of the maltodextrin in the powder extracts bonded together and precipitated the maltodextrin; therefore, liquid extract should be used. Additionally, we determined that the optimum rate for hyaluronic acid was 0.7%, while the optimum rate for bacterial nanocellulose was 0.1%. Serums are in gel form and are light brown in color, transparent, and have a droplet structure due to the presence of nanocellulose and hyaluronic acid. The pH values of the formulations were checked, and sodium hydroxide and citric acid solutions were used to lower the pH values to the range of 5.40-5.60, which is the ideal pH of the skin. After preparing the serums and waiting for 3 and 6 months, we centrifuged them and observed no phase separation or clouding, either at the initial stage or after a minimum of 6 months. The density and subsequent viscosity values of the formulations were checked, and it was seen that the log viscosity values were greater than 1. This shows that all formulations will have good spreading properties and will not create a problem in practice. Finally, the 5 formulations obtained were stored at 4 ± 2 °C and 23 ± 2 °C for six months. Physical appearance, pH, viscosity, turbidity, phase separation, and microbiological analyses of

the formulations were examined at the beginning, third, and sixth months and gave positive results about the shelf life of the products. According to the results of tyrosinase activity analysis performed on human tyrosinase extracted from human melanocyte cell lines, no inhibitory activity is obtained with Ext5 and Nia5 formulations, while the other three formulations show an inhibition in tyrosinase activity and a decrease in produced melanin. Inhibition activity analyses were carried out on key enzymes for skin remodeling, such as collagenase and elastase, and it was determined that the Ext5 and Nia5 formulas did not show any inhibitory activity on the collagenase enzyme, while the Rez5 and Arb5 formulas stimulated the collagenase enzyme activity. All formulas showed only moderate inhibitory activity at concentrations above 5% (h/h) when considering elastase activities. According to the microbiological analysis results, no microbiological growth occurs in the formulations. Finally, after 24 hours of incubation of the 5 prepared formulations, a cytotoxicity analysis was performed on the melanocyte cell type in the skin, and it was revealed that Ext5 and Arb5 formulas did not have any toxic effects. After all physicochemical and *in vitro* analyzes were performed, it was determined that the most effective formula was Arb5. BFF Kozmetik/Istanbul absorbed 25 g of Arb5 serum onto non-woven paper to create a paper face mask. Since all analyses were performed on the serum, at this stage only the absorption percentage of the serum onto the non-woven paper was calculated, and it was revealed that it was absorbed at approximately 94%.

4. CONCLUSION AND OUTLOOK

Bioactive substances such as ascorbic acid, niacinamide, hexylresorcinol, alpha-arbutin, and the combination of herbal extracts with bacterial nanocellulose have been investigated in the treatment of hyperpigmentation. The prepared samples are in serum gel form and are transparent in a light brown color. According to the physicochemical analysis results, all serums prepared were mixed homogeneously, suitable for skin pH, and had good spreading properties. According to the results of the stability analyses performed to determine the shelf life, no microbiological growth or phase separation was observed at room temperature and 4°C for 6 months. The C5 formula exhibits the highest antioxidant property, followed by Arb5 and Rez5. The antioxidant properties of Nia5 and Ext5 formulas are very poor. While Ext5 and Nia5 do not show any tyrosinase inhibition; Arb5, C5, and Rez5 reduce melanin production by inhibiting tyrosinase, and Rez5 showed

the highest performance. Examining the collagenase and elastase enzyme activities revealed that Rez5 and Arb5 increased the activity of the collagenase enzyme, stimulating collagen production, while C5 inhibited elastase, delaying the breakdown of elastin. According to the cytotoxicity analysis results, Ext5 and Arb5 formulations did not show any toxic effects on melanocyte cells, while all the other 3 formulations showed some toxic effects. Within the scope of this thesis, according to the analysis results of the formulations obtained by combining five different bioactive materials with four different herbal extracts and bacterial nanocellulose, it has been revealed that Arb5 is the most effective formula in the treatment of hyperpigmentation without any toxic effects. The Arb5 formula produced a composite paper face mask, and the non-woven paper absorbed about 94% of the serum.



1. GİRİŞ

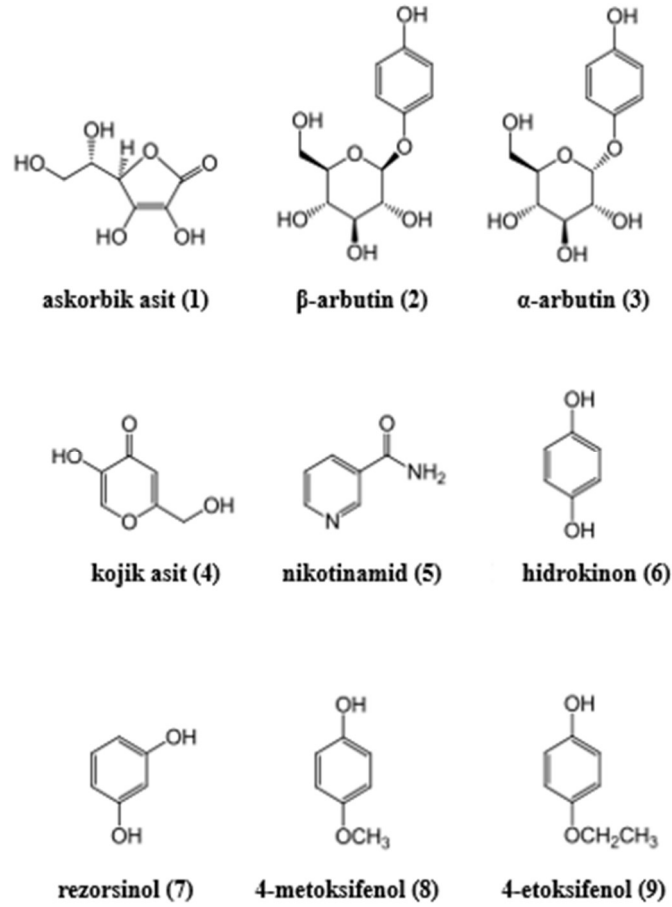
Modern toplumda ebedi gençlik arayışındaki artış ve zamanı geriye döndürebilecek yöntemlere karşı ilgi ile son yıllarda kozmetik endüstrisinde büyük bir büyüme gerçekleşmiştir. Cilt yaşlanması; genetik programlama kaynaklı içsel yaşlanma ve çevresel hasar kaynaklı dışsal yaşlanmadan kaynaklanan karmaşık bir biyolojik süreçtir [1],[2]. Endojen yani içsel yaşlanma büyük ölçüde genetik, hücresel metabolizma, hormon ve metabolik süreçlerden kaynaklanırken; ekzojen yani dışsal yaşlanma, güneş ışığı, kirlilik, iyonlaştırıcı radyasyona kronik maruziyet ve diğer faktörlerden kaynaklanmaktadır [1]–[4]. Bu faktörlerin tümü birlikte, ciltte genetik olarak belirlenmiş oranlarda yapısal ve fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır [5]. Özellikle cildin güneşe maruz kalan bölgelerinde cilt pürüzlülüğüne ek olarak elastikiyet kaybı, kırışma ve pigment bozuklukları meydana gelebilmekte ve bunlar hastaların yaşam kalitesini ve psikolojik sağlığını önemli ölçüde etkilemektedir [6]. Cilt yaşlanması ile ortaya çıkan cilt hastalıklarından pigment bozuklukları; özellikle melanin pigmentlerinin aşırı üretimi ve birikmesi veya cilt katmanlarında melanin sentezine sebep olan melanosit hücre miktarındaki artış nedeniyle oluşmaktadır. Melanin; cilde, saça ve gözlere renk veren bir cilt pigmenti olup melanin üretimi; hormon regülasyonu ve inflamasyon gibi çeşitli iç faktörlerin yanı sıra UV maruziyeti ve ilaçlar gibi dış faktörlerden etkilenebilmektedir. Sonuç olarak artan melanin üretimi hiperpigmentasyona yol açmaktadır [7].

Melanin oluşumunun fizyolojik süreci olan melanogenez, melanositlerde lokalize olmuş bakıra bağımlı bir enzim olan tirozinaz tarafından başlatılmaktadır [8]. Bu enzimin, bu süreçte merkezi bir rol oynayarak melanin oluşumunun ilk adımını katalize etmesi nedeni ile tirozinaz enziminin inhibe edilmesi melanin üretimini durduracaktır [9].

Hiperpigmentasyon tedavileri için kozmetik ürünler, topikal ilaçlar, oral ilaçlar, kimyasal peeling ve ışık tedavisi gibi çeşitli seçenekler mevcuttur. Tirozinaz inhibitörleri, ticari cilt beyazlatma ürünlerinde ana beyazlatma ajanları olarak kullanılmaya başlamıştır [10]. Hidrokinon (HQ), 1961'de ilk klinik kullanım için başlanan tirozinaz inhibitörüdür ve daha yakın zamanlarda, cilt beyazlatma formülasyonlarında hidrokinon türevleri kullanılmıştır [11]. Genel arbutin terimi, her ikisi de HQ'nun glikozit türevleri olan α -veya β -arbutini belirtmektedir. β -Arbutin, çeşitli bitki türlerinde [12],[13] doğal olarak

bulunurken, α -arbutin yaygın olarak biyotransformasyon veya sentetik yollarla elde edilmektedir [14]. Her iki bileşik de rekabetçi tirozinaz inhibitörleri olarak işlev görmekte olup HQ ana bileşiği ile karşılaştırılabilir seviyede beyazlatma etkilerine sahiptir [15]. Diğer tirozinaz inhibitörleri arasında çeşitli mantar türleri, özellikle *Aspergillus oryzae* tarafından üretilen kojik asit, ekmeğ ağacı (*Artocarpus incisus* L.) ve argan (*Argania spinosa* L.) meyvelerinde resorsinoller bulunmaktadır [16],[17].

Bunun yanında bazı beyazlatıcı ajanlar tirozinaz inhibisyonuna sebep olmasa da bazı mekanizmalar yoluyla melanogeneze müdahale edebilmektedir. Antioksidan bileşikler (örneğin, askorbik asit veya C vitamini) cilt pigmentasyonunu birden fazla mekanizma ile engelleyebilmektedir [18]. Bunun yanında niasinamid olarak da bilinen nikotinamid, melanozom transferini engelleyerek cilt tonunu etkileyebilmektedir. Bu mekanizmanın, hayvan modellerinde UVB kaynaklı pigmentasyonu azalttığı, ancak tirozinaz aktivitesini veya melanin sentezini etkilemediği tespit edilmiştir [19]. Cilt beyazlatıcı aktif olarak kullanılan ürünlerin kimyasal yapıları Şekil 1.1'de gösterilmiştir [10].



Şekil 1. 1. Cilt beyazlatma ürünlerinde bulunan aktiflerin kimyasal yapıları.

Yapılan çalışmalar, kojik asit ve askorbik asidin (birlikte veya tek başına) kullanımının melanogenez aşamasında önemli bir yardımcı faktör olan bakır ile etkileşime girerek tirozinaz aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir [20]. Diğer depigmentasyon ajanları ise tirozinaz transkripsiyonunun inhibisyonu (tretinoin, glukozamin, retinol, retinaldehit, N-asetil glukozamin); epidermal döngü hızlandırıcı (C vitamini, E vitamini, tioktik asit, retinoidler, laktik asit, glikolik asit, salisilik asit, liquiritin, glukonolakton); melanozom transferinin inhibisyonu (linoleik asit, niasinamid); anti-inflamatuar aktivite (niasinamid, soya sütü) veya serbest radikal süpürücü ajanlar (topikal steroidler, glisirretinik asit, ubikinon, bakuçiol) gibi farklı etki mekanizmalarına sahiptir [8], [21], [22].

Kozmetik ürünler, Avrupa Birliği (AB) Kozmetik Yönetmeliği'ne tabidir. Bu yönetmelik ve ilgili ekler, kozmetik ürünler ve içerik maddeleri için güvenlik gerekliliklerini belirlemede ve düzenli olarak güncellenmektedir. AB'de kozmetik ürünlerde birkaç depigmentasyon ajanı yasaklanmış, bazılarında ise katı konsantrasyon sınırları getirilmiştir. Örnek olarak, 1223/2009 Sayılı Tüzükte, kozmetik ürünlerinde hidrokinon yasaklanmıştır [23]. Kozmetik araştırmacıları, daha fazla etkinlik ve uygun bir güvenlik sınırı içerisinde melanogenez inhibisyonu üzerinde etki eden yaşlanma karşıtı ürünlere dâhil edilecek yeni bileşikler araştırılmaktadır [24]. Özellikle doğal melanogenez inhibitörlerinin araştırılması, son yıllarda sitotoksik ve mutajenik olmayan bitki özlerinin, sentetik beyazlatma ajanları kadar güçlü olabileceğini göstermiştir [25]–[28]. Şekil 1.2'de bu bağlamda kullanılacak bazı doğal beyazlatma ajanları verilmiştir [29].



Şekil 1. 2. Bazı doğal beyazlatma ajanları.

Bu ajanların yapılarına ve melanogeneze müdahale ettikleri mekanizmaya göre sınıflandırılması; özellikle çok sayıda olmaları, bazılarının birkaç düzeyde etki göstermesi ve bunların beyazlatma gücünün değerlendirilmesinde kullanılan testlerin çeşitliliği nedeniyle zordur ve bu nedenle ancak aileleri ile ayırt edilebilirler [30]. Örneğin fenolik bileşikler kayda değer şekilde tirozinaz inhibisyonu göstermektedir [31]–[36]. Flavonoller, tirozinaz enziminin aktif bölgesinden bakırı şelatlayarak enzimin geri dönüşü olmayacak şekilde inaktivasyonuna yol açtıkları için rekabetçi tirozinaz inhibitörleri olarak kullanılabilir [37],[38]. Ancak flavonlar, flavanonlar ve flavanoller tirozinaz aktivitesinin kojik asite kıyasla daha zayıf inhibitörleridir [39]. Aloe vera (*Aloe vera* L.)'dan izole edilen ve melanogenezi module ettiği bildirilen kumarin tipi bir bileşen olan aloesin, sıklıkla topikal olarak uygulanan kozmetik formülasyonlara dâhil edilmektedir [40],[41]. Birkaç doğal kaynaktan elde edilen antrakinonlar, kojik aside kıyasla benzer veya daha yüksek tirozinaz inhibisyon özellikleri göstermektedir [42],[43]. Sinerji içinde çalışan iki veya daha fazla aktif molekül sınıfını birleştiren bazı botanik bileşenler de güçlü tirozinaz inhibitörleri olarak tanımlanmıştır; bunların başında aktif bileşen olarak izoflavonoid ve kalkon içeren meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) gelmektedir [44],[45]. Keklik otu (*Origanum vulgare* L., beyazlatıcı ajan: origanosit, bir glikosillenmiş fenolik bileşik) ve Çin takkesi (*Scutellaria baicalensis* L., beyazlatıcı ajan: baicalein, bir flavon) özlerinin yanı sıra kalkonlar ve stilbenoidler içeren beyaz dut (*Morus alba* L.) ile flavon ve flavoneller içeren narenciye (*Citrus* L.) türleri ayrıca ilginç beyazlatma özellikleri göstermektedir [46]–[53]. Bunların yanında üzüm çekirdeğinden (*Vitis vinifera* L.) elde edilen pro-antosiyanidin açısından zengin özütün bir yıllık oral alımının, kloazmadan muzdarip kadınların hiperpigmentasyonunu azalttığı kanıtlanmıştır [54]. Epikateşin, epigallo kateşin, epikatikinalgalato ve epigallokateşin-3-gallate (EGCG) olmak üzere dört kateşin türevi içeren yeşil çay (*Camellia sinensis* L.) özleri de, yüksek konsantrasyonda polifenol bileşikleri içermesinden dolayı, ciltte UVB radyasyonuna maruz kalmanın sebep olduğu akut etkileri inhibe edebilmektedir [55],[56]. Tirozinaz inhibitörlerinin deniz kaynakları da (algler, deniz mantarları ve bakteriler) araştırılmış ve bazı ilginç bulgular elde edilmiştir [57]–[59]. Son zamanlarda birçok bilim insanı tarafından araştırılan bu doğal molekül veya bileşenlerin, *in vivo* analizlerinin ve özellikle de bunların etkinlik ve güvenliğini kanıtlamak için yapılması şart olan klinik çalışmalarının eksikliğinden dolayı, sadece birkaçı cilt beyazlatma formülasyonlarına dâhil edilmiştir [60],[31].

Ciltte meydana gelen hiperpigmentasyon problemine yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde bazı bitki ekstralarının en azından *in vitro* olarak melanogenezi engelleyebildiği ve dolayısıyla beyazlatma potansiyellerinin ortaya çıktığı açıkça görülmektedir. Ancak bu bileşiklerin/botanik ekstraların birçoğunun biyoaktivitesi henüz *in vivo* deneylerle kanıtlanmamış olup; bunların etkinlikleri ve yan etkileri, bir kozmetik formülasyondan önce klinik deneylerle belirlenmelidir [25]. Tüm çalışmalardan elde edilen sonuca göre; beyazlatma tedavilerinin başarısı, sinerjik bir etki elde etmek için farklı melanogenez seviyelerinde etkili olabilen iki veya daha fazla aktif bileşenin kombinasyonuna bağlıdır [61].

Bu çalışmada; günümüzde en yaygın cilt problemlerinden biri olarak görülen ve özellikle UV ışınları, gebelik/doğum gibi dışsal kaynakların sebep olduğu inflamasyon sonucu oluşan cilt lekelerini gidermeye yönelik bir ürün geliştirme çalışması yapılması planlanmıştır. Beyazlatma ajanı olarak kullanılabilme potansiyeli olan doğal bitki özütlerinin hem birbirleri ile hem de farklı mekanizmalar ile (tirozinaz enzimi inhibisyonu, melanozom transferini engelleme, serbest radikal giderme) hiperpigmentasyon üzerinde tedavi edici özelliği olan aktifler ile kombinasyonları sağlanarak farklı yüz maskesi formülasyonları hazırlanacaktır. Çalışmadaki ara amaç ve hedefler şu şekilde sıralanabilir:

- Hiperpigmentasyon üzerinde tedavi edici olduğu düşünülen aktiflerin bitkisel ekstralar ile kombinasyonunun cilt lekeleri üzerindeki etkisinin incelenmesi,
- Bitkisel ekstraların birbiri ile kombinasyonunun cilt lekeleri üzerindeki etkisinin incelenmesi,
- Hiperpigmentasyon tedavisi için kullanılan aktiflerin, cilt lekeleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması,
- Tüm bu aktif ve ekstraların toksik etkilerinin incelenmesi,
- Geliştirilen ve analizleri tamamlanan bir formülasyonun, tüm aşamaları yanında kompozit bir kâğıt yüz maskesi haline getirilmesindeki aşamaların incelenmesi.

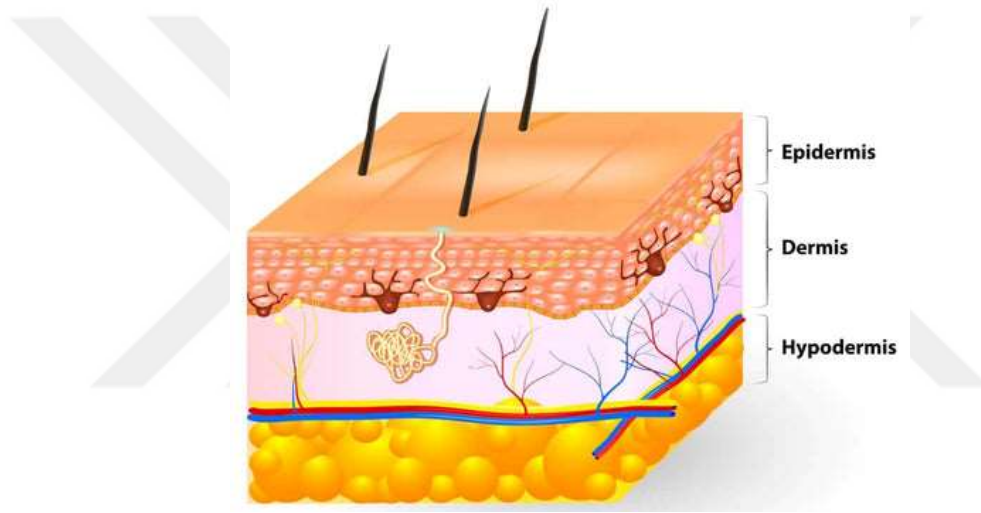
Çalışmanın asıl amacı ise; bitki özütleri ve doğal aktiflerin kombinasyonu ile optimum sinerjinin sağlandığı, toksik olmayan, tamamen doğal ve yerli bir cilt leke giderici yüz maskesi formülasyonu geliştirilerek ürün geliştirme çalışması yapılmasıdır.

1.1.DERİ

Deri, insan vücudunun en ağır organıdır; ortalama olarak vücut kütlelerinin %15'ini ve vücut yüzey alanının yaklaşık 2 m²'sini oluşturmaktadır [62]. Vücut ve çevresi arasındaki sınırı tanımlayarak hayati bedensel işlevlerin kontrollü bir fizyolojik ortamda gerçekleşmesini sağladığı için son derece önemli bir organdır [63].

1.1.1. Derinin Anatomik Yapısı

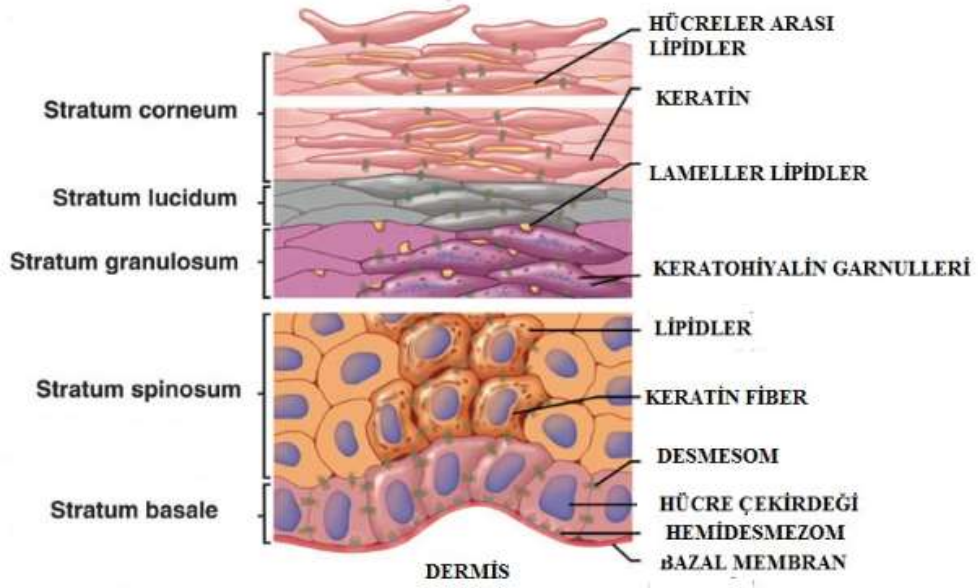
İnsan derisi tabakalı bir epitelidir, her doku tabakası farklı işlevleri yerine getiren farklı hücre tiplerinden oluşmaktadır. Genel olarak üstteki epidermis, dermis ve alttaki hipodermis olarak ayrılmaktadır. Şekil 1.3, derinin temel yapısını göstermektedir [64].



Şekil 1. 3. İnsan derisinin temel yapısı.

1.1.1.1.Epidermis

Epidermis dışarıdan içeriye doğru stratum corneum (boynuzsu tabaka), stratum granulosum (granüler tabaka), stratum spinosum (spinöz tabaka) ve stratum bazale (germinativum hücre tabakası olarak da adlandırılan bazal tabaka) olarak dört tabakaya ayrılmaktadır. Bu tabakalara ek olarak da cilt katmanlarını geçen kıl folikülleri ve ter kanalları mevcuttur [65]. Epidermis tabakası kozmetik ve cilt uzmanları için çok önemli bir tabakadır. Birçok kozmetik ürün; epidermisin görünümünü korumak, güzelleştirmek ve onu geliştirmek için uygulanmaktadır, Şekil 1.4, epidermis yapısını detaylı göstermektedir [64].



Şekil 1. 4. Epiderminin yapısı.

Stratum korneum hücreleri boynuz gibi kıvrık, ölü; ancak biyokimyasal olarak aktif hücrelerdir ve korneosit olarak tanımlanmıştır. Hücreler doku olarak keratinden ibarettir. Korneositler, deriyi dış ortamdan korurken deriden su kaybını kontrol etmektedir. Kuru, rüzgârlı ve soğuk hava koşullarında kalınlaşmakta, güneşli havalarda ise UV ışınlarının geçişine bariyer oluşturmak için kaba bir görünüm almaktadır. Bu katman atmosferde bulunan zararlı maddeler veya mikroorganizmaların cilde nüfuzunu önlemek için bariyer görevi görmektedir. Ayrıca UV ışınlarının filtrasyonunda da çok önemli bir role sahiptir. Stratum korneum çevresel etkenlerin arttığı durumlarda kalınlaşmakta ve istenmeyen etkilere karşı nasır benzeri lezyonlar oluşturmaktadır. Kozmetik tedaviler için bu katman önemlidir; bu tabakanın fazla kalınlaşmasını önlemek, altındaki hücrelerin daha iyi nefes almasını ve nemlenmesini sağlayacaktır. Düzenli yapılması gereken peelingler ile amaç bu tabakadaki mitozis için gerekli kimyasal ve fiziksel uyarıyı belli bir seviyede tutmaktır [66].

Stratum granulozum artık bölünme yeteneği taşımayan düzleşmiş keratinositlerdir. İçlerinde keratohyalin granülleri barındırmaktadır. Bu granüllerin artması ile hücre dejenerasyonu ve hücre ölümü olmaktadır. Zamanla bu hücreler alttaki hücrelerin çoğalma süreçleri ile derinin üst tabakalarına atılmaktadır [66].

Stratum spinozum düzensiz kenarlı keratinositlerden oluşmaktadır. Hücresel bölünme kapasiteleri sınırlıdır. Hücrelerin yuvarlaklığı bozuktur ancak çekirdekleri vardır, bu yüzden canlı kabul edilmektedir. Arada kemik iliği kökenli immün sistem hücreleri

olan Langerhans hücreleri bulunmaktadır. Bunlar derinin ve vücudun savunmasında rol oynamakta olup Langerhans hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu alerji ve ekzamaların gelişiminden sorumludur [66].

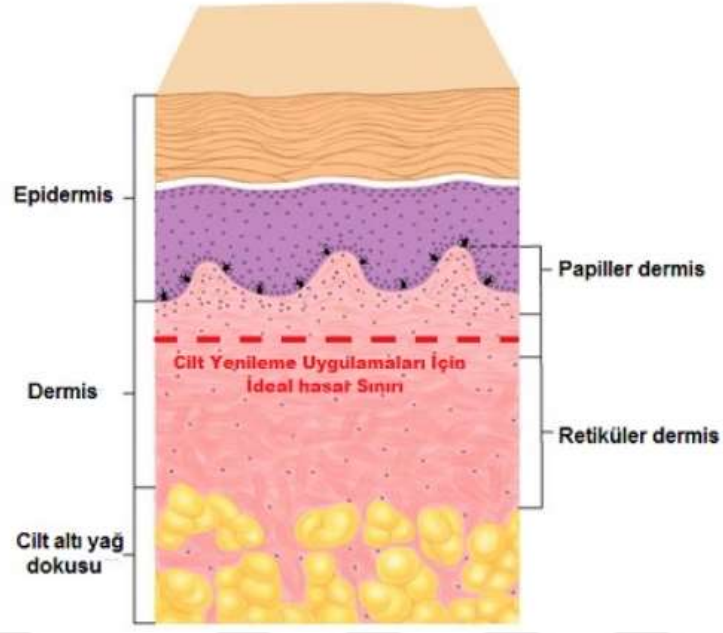
Stratum bazale'ye derinin üst keratinositlerini oluşturduğundan 'doğurgan' anlamında 'Stratum germinatum'da denilmektedir. Cildin nem miktarı en fazla, en üretken, en fazla miktarda genç hücre içeren tabakasıdır. Cilt kendini bazal tabakada sürekli oluşan mitozis sayesinde durmaksızın yenilemektedir. Bazal tabakadaki hücreler maksimum neme sahip olduğundan yuvarlak şekilli hücreler olarak üretilip epidermisin yüzeyine doğru itilirler ve 3-4 hafta içinde stratum corneum'da yer alarak vücuttan atılırlar. Bazal tabaka cildin bütünlüğünü koruma yönünden son derece önemlidir. Bu tabakada travma, abrazyon ya da kistik akne gibi bir lezyon olduğunda cilt kendini onaramazsa iz kalmaktadır. Tek sıra bazal hücreler, Merkel hücreleri (dokunma hissini sinirlere taşıyan nöroendokrin hücreler) ve melanositler'den oluşmaktadır. Melanositler, bazal tabakadaki yuvarlak hücrelerin arasına yerleşmiş, ışıktan deriyi korumak için melanin üreterek deri rengini belirleyen hücrelerdir [66]. Derinin melanin içeriğine göre insanda iki deri renginden bahsedilmektedir; biri dış etkenlere bağımsız genetik olarak belirlenmiş deri rengi iken diğeri dış etkenlerin etkisi ile (başlıca etken UV ışınlarıdır) zamanla oluşan deri rengidir [67].

1.1.1.2.Dermis

Epidermis ile deri altı yağ tabakası arasında bulunan kısım dermis tabakasıdır. Dermisin kalınlığı ortalama 1-4 mm olup; kalınlığı 3-7 yaş arası çocukluk dönemi ve ergenlik dönemi olmak üzere insan hayatının iki döneminde iki katına çıkmakta ancak yaşlanma ile birlikte kalınlığı ve nemi azalmaya başlamaktadır [68].

Dermis; hücreler, kollajen ve elastin lifleri, kan damarları, sinirler ve duyu organları, yağ bezleri, kıllar ve ter bezleri içeren ve esas olarak bir çimento görevi gören hücreler arası amorf maddeden oluşmaktadır [69]. Fiziksel ve fonksiyonel açıdan papiller tabaka ve retiküler tabaka (ağsı tabaka) olarak iki katmandan oluşmaktadır (Şekil 1.5).

Papiller tabaka dermisin üst kısmıdır ve epidermise bazal zar ile bağlıdır. Gevşek bağ dokusundan oluşmakta olup; gevşek yapılı elastik lifler, ince kollajen lifleri, bol miktarda kan damarları ve sinir lifleri içermektedir. Görevi; hücrelerin mekanik yapışmasını arttırmak ve besin maddelerinin dermisten epidermise geçişini kolaylaştırmaktır. Lökositler, lenfositler ve makrofajlar gibi immün hücreler de burada bulunmaktadır [70].



Şekil 1. 5. Dermisin yapısı [62].

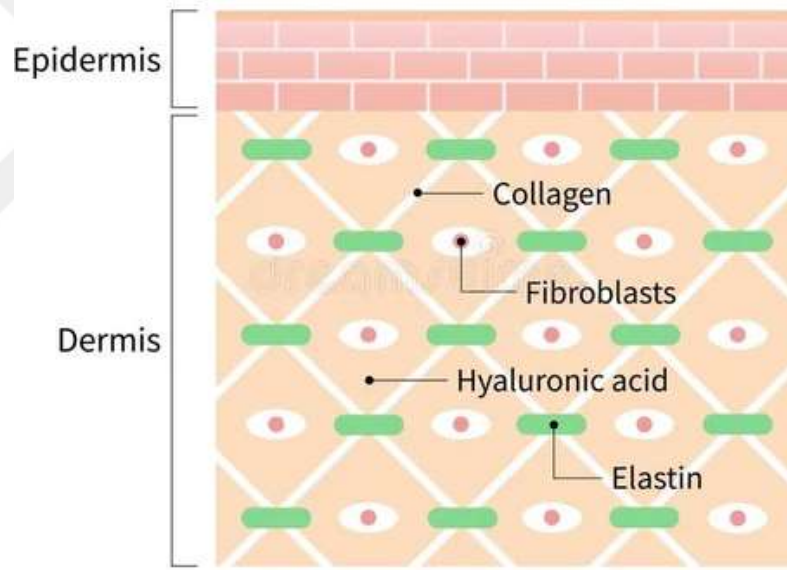
Retiküler tabaka (ağsı tabaka) tüm dermis tabakasının %70'ini kapsayan, düzensiz bir şekilde yerleşmiş, iri yapılı kolajen liflerinden oluşmaktadır. Bunun yanında önemli miktarda elastin lifleri, hyalüronik asit ve hücreler arası maddeleri de bulunmaktadır. Dermiste bulunan fibroblast hücreleri tarafından üretilen bu üç çeşit lif cilt bakımında çok önemli kavramlardır.

- Kolajen, derinin bağ dokusunun ana bileşeni olan büyük yapılı protein lifleridir. Kolajen liflerinin oluşturduğu ağ; deriye elastikiyet, dayanıklılık ve gerginlik vermekle beraber diğer hücreler için de barınma zemini temin etmekte ve hücreleri birbirine bağlamaktadır [62]. Kolajen, aslında 11'i dermiste bulunan 18 proteinli karmaşık bir bileşiktir. Her bir kolajen tipi üç zincirden oluşmaktadır. Tip I kollajen, dermal matrisin % 80 ile % 85'ini oluşturmakta olup dermisin gerilme kuvvetinden sorumludur. Kolajen I cilt yaşlanması açısından en önemli kolajen türüdür. Kolajen III, dermisteki en önemli ikinci kolajen şeklidir ve matrisin % 10 ile % 15'ini oluşturmaktadır. Bu kolajen tipi kolajen I'den daha küçük çapa sahiptir ve cilt esnekliğini sağlayan küçük demetler oluşturmaktadır. Embriyonik yaşamda baskın olduğu için “fetal kollajen” olarak da bilinen Tip III, kan damarları çevresinde ve epidermisin altında daha yüksek miktarda görülmektedir [68].
- Elastin, dermisin ana destek dokusunu oluşturan diğer önemli bileşen olup; retiküler katmandaki düzensiz ağ şeklinde dağılan kollajen liflerinin aralarını

doldurarak onları birbirine bağlayan, ince protein lifleridir. Bu lifler oran olarak dermisin kuru toplam ağırlığının sadece %2-4'ünü oluşturmasına rağmen, sahip olduğu güçlü elastik özelliği ile deriye esneklik ve dayanıklılık veren ana faktörlerden biridir [62].

- Hyalüronik asit ise; kollajen ve elastin liflerinin aralarındaki boşlukları dolduran, dermisteki diğer önemli bir bileşendir. Kendi hacminin bin katı kadar su tutma kapasitesine sahip, jelimsi formdaki hyalüronik asit bu özelliğiyle deriye dolgunluk, esneklik ve nem vermektedir [62]. Şekil 1.6, dermiste bulunan üç önemli lifi sembolik olarak göstermektedir [64].

Yaş ilerledikçe bu üç önemli bileşenin üretimi, özellikle 30'lu yaşlardan sonra, güneş, sigara, stres, beslenme bozuklukları vb. dış etkenlerin etkisiyle daha da çok tetiklenerek önemli ölçüde yavaşlamaya başlamakta ve deride sıkılık/elastikiyet kaybı, sarkma, kırışıklıklar meydana gelmektedir.



Şekil 1. 6. Dermiste bulunan üç önemli lifin sembolik gösterimi.

1.1.1.3.Hipodermis

Deri altı dokusu olarak da bilinen hipodermis; dermis ile kas dokusu arasında bulunan, gevşek fibröz bağ dokusudur. Bu tabakanın ana görevi yağ dokusu ile enerji depolayıp iç tabaka deriye enerji sağlamaktır. Bunun yanında vücudu mekanik darbelere karşı koruyup, vücut sıcaklığının dengesini sağlamaktadır. Bu tabaka adipoz dokuyu meydana getirmekte ve iç organları koruyucu ve yağ deposu olarak fonksiyon göstermekte olduğu için birçok kişi tarafından bir deri tabakası olarak değerlendirilmemektedir [71]–[73].

Genel olarak, dermis ve hipodermis, travmatik ve termal hasarlara karşı en etkili cilt bariyerleridir [73].

1.1.2. Deri Yaşlanması

Biyolojik saat, hem cildi hem de iç organları benzer şekilde etkileyerek geri dönüşü olmayan dejenerasyona neden olmaktadır. Deri, yaşlanma sürecini araştırmak için ideal bir model organı temsil etmekte olup yaşlanma sürecinde rol oynayan faktörler genetik ve dışsal stokastik hasarlardır [74]. Deri yaşlanması; ekstrinsik ve intrinsik olarak sınıflandırılmaktadır [75].

1.1.2.1.İntrinsik Yaşlanma

Hücrel yaşlanma (doğal yaşlanma olarak da bilinir) içsel faktörlerden kaynaklanmakta olup hem fizyolojik faktörler hem de genetik yatkınlık tarafından belirlenmektedir [76]. Hücrel çoğalma ve hormon seviyeleri azaldıkça veya çeşitli faktörlerin bir sonucu olarak; telomer kısalması ve displastik keratinositlerin birikmesi, hücre dışı matrisin bozulması, nükleer ve mitokondriyal genlerdeki mutasyonlar ve çoklu lipid veya amino asit metabolik anormallikleri gibi farklı yaşlanma belirtileri ortaya çıkmaktadır [77]–[79].

1.1.2.2.Ekstrinsik Yaşlanma

Ekstrinsik (dışsal kaynaklı) yaşlanma; iyonlaştırıcı radyasyon, şiddetli fiziksel ve psikolojik stres, alkol alımı, yetersiz beslenme, aşırı karbonhidrat tüketimi, çevre kirliliği ve UV radyasyona maruz kalma gibi birkaç faktöre bağlı olarak gelişmektedir. Tüm bu çevresel faktörler arasında UV radyasyonu dışsal kaynaklı yaşlanmaya %80'e varan oranlarda sebep olmaktadır [74].

1.1.3. Güneş Işığı Radyasyon Spektrumu

Güneş ışığı üç farklı UV radyasyonundan oluşur:

- UVC (100-290 nm), ozon tabakası tarafından büyük ölçüde bloke edilir ve bu nedenle cilt üzerindeki etkisi çok azdır.
- UVB (290-320 nm), esas olarak epidermise (stratum corneum) nüfuz eder ve güneş yanığı ile ilişkili eritemden sorumludur.
- UVA (320-400 nm), dermise nüfuz eder ve kronik cilt hasarında ana role sahiptir.

Bu radyasyon türleri, atmosfere ulaşan toplam güneş radyasyonunun yaklaşık %10'unu temsil etmektedir. Bunun yanında, görünür ışık (400-780 nm) ve kızılötesi radyasyon

(780-1400 nm) güneşten yayılan toplam radyasyonun sırasıyla yaklaşık %40'ını ve %50'sini temsil etmekte olup ciltte hem akut hem de kronik zararlı etkiler gösterebildikleri için fotoyaşlanmada önemli faktörlerdir [80],[81].

1.1.3.1. Güneş Işığından Oluşan Cilt Hasarlarının Moleküler Mekanizması

Ciltte UV maruziyeti, birkaç dinamik iç hastalıkla sonuçlanan bir moleküler ve hücrel tepkiler başlatır [82]. DNA, artan mutasyonları indükleyen bu tür maruz kalma ile kimyasal olarak değişen başlıca UV emici moleküllerden biridir [83]. UVB, siklobutan pirimidin dimerlerinin ve fotoürünlerin oluşumunu doğrudan indükleyerek etki eder [84],[85]. Bu tür bir hasar, replikasyona müdahale ederek transkripsiyon bozulmasına neden olur ve esas olarak tümör baskılayıcı gen p53 içinde mutasyonları indükleyerek hücrel döngünün kontrolünü değiştirir; böyle bir değişiklik, sonunda cilt tümörleri olarak ortaya çıkan keratinosit ve melanosit transformasyonu riskini artırır [86]–[88]. UVA radyasyonu ise reaktif oksijen türleri (ROS) ve/veya serbest radikal üretimini uyarak dolaylı olarak etki eder. ROS birikmesi, aşağıdaki hücrel değişiklikleri indüklediği için güneş ışığına maruz kalmanın belki de en önemli hücrel sonuçlarından biridir:

- Guanin (8-hidroksi-2'-deoksi guanin) değişmesi, tek yönlü kırılmalar ve pirimidin bazlarının oksitlenmesinden kaynaklanan nükleer ve mitokondriyal DNA mutasyonları [89],[90],
- Membran protein karbonilasyonu ve lipid peroksidasyonu [91],
- Epidermal keratinositlerin apoptozu (hücrelerin güneş yanığı) [92],
- Keratinosit proinflatuar sitokinlerin (esas olarak IL-1, IL-6, TNF- α) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), tümör nekroz faktörü α (TNF- α), trombosit aktivasyon faktörü (PAF), prostaglandinler ve insülin gibi dermal fibroblast büyüme faktörü reseptörlerinin salınımı. Ayrıca, dermal matriks metalloproteinazların regülasyonu, hem fibroblastlarda hem de keratinositlerde kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin-1 üretimini uyarır. Bu durum hem kolajen hem de elastinin yanı sıra dermal hücre dışı matrisin diğer bileşenlerinin bozulmasına neden olur [93]–[95].
- Kolajen üretimini azaltan ve elastin üretimini artıran TGF- β faktöründe azalma; böylece klinik olarak derin kırışıklıklar, kalın dokular, ince çizgi oluşumu ve pigmentasyon gibi cilt problemleri ortaya çıkması [96],[97],

- IL4, IL10, IL-1 β , TNF- α ve PGE2 gibi immünosupresif moleküllerin aktivasyonu ile veya Langerhans hücrelerinin ve T lenfositlerin hücre morfoloji, fonksiyon veya miktarının değiştirilmesi ile lokal ve sistemik immünosupresyon [97]–[99].

1.1.3.2. Güneş Işığı Kaynaklı Cilt Hastalıkları

Güneş ışığından gelen UV radyasyonun tetiklediği veya doğrudan sebep olduğu başlıca cilt hastalıkları şu şekildedir [81]:

- İdyopatik fotodermatozlar (polimorfik ışık erupsiyonu, kronik aktinik dermatit, aktinik prurigo, hidro vaksiniforme, solar ürtiker, vb.)
- Fototoksik kontakt dermatit
- Fotoalerjik kontakt dermatit
- İlaçların neden olduğu ışığa duyarlılık
- Melazma
- Vitiligo
- Lupus eritemetazus
- Sebaroik dermatit
- Sedef hastalığı
- Herpes simpleks gibi enfeksiyonlar
- Viral ekzantemler

1.2.MELAZMA

Melazma; epidermis ve/veya dermiste melanin pigmentinin birikmesi nedeniyle, yüzün güneşe maruz kalan bölgelerinde, bazen de boyun, yanak, alın, üst dudak, burun ve çenede meydana gelen lekeli, düzensiz desenli kahverengi veya bazen gri-kahverengi (Şekil 1.7) hiper-melanoz şeklinde kendini gösteren pigment bozukluğudur [100]. Yunanca “siyah” anlamına gelen “melas” kelimesinden türetilmiştir.

Erkeklerde yaklaşık %10 oranlarında görülürken esas olarak üreme çağındaki kadınlarda meydana gelir. Yüksek östrojen miktarı (hamilelik, oral kontraseptif tedavisi), genetik faktörler, kullanılan yanlış kozmetikler, otoimmün tiroid hastalığı ve güneş ışığı gibi birden fazla faktör sebep olmaktadır [101],[102]. Kadınlarda doğumdan sonra durum azalabilse de genellikle kalıcıdır [103]. Melazma klinik olarak alın, yanaklar, burun, üst dudak, çene üzerinde (sentrofasyal) %63 oranında; yanak ve burunda (malar) %21

oranında ve alt çene kemiği üzerinde (mandibular) %16 oranında görülmektedir. Pigment depolama bölgesine göre ise; epidermal (kahverengi; melanin artışının epidermiste olduğu tip) %72 oranında, dermal (mavi-gri; pigment artışının dermiste olduğu tip) %13 oranında ve epidermo-termal (kahverengi gri; epidermis ve dermiste artan karışık form) %5 oranında görülmektedir [104]–[110].



Şekil 1. 7. Melazma görüntüsü [66].

1.2.1. Melanin Pigmenti

Melanin; suda erimeyen, genellikle kahverengi-sarı, yoğunlaştığı bölgede siyah renkli, insan derisi ve saç renginden sorumlu olan ışık emici bir pigmenttir. Yüksek moleküler ağırlıklı amorf bir polimer olarak tanınmaktadır. Melaninin fenolik ve indolik bileşiklerin polimerizasyonu ile oluştuğu bilinmesine rağmen, detaylı yapısı tam olarak tanımlanamamıştır [111]. Deride, kıllarda, gözde, leptomenikslerde, adrenal medüllasında, substantia nigra (beyindeki siyah renkli çekirdek) gibi sinir hücrelerinde, ağız ve vajina mukozasının deriyle birleşme yerlerinde bulunur. Meme uçları çevresinde (areola), dış üreme (genital) organlarında ve güneş gören yerlerde miktarı daha fazladır. Başlıca iki melanin tipi vardır: Ömelanin, elips şeklindeki melanozomlarda üretilir ve siyah, kahverengi saç ve koyu deri renginden sorumludur. Feomelanin, küre şeklindeki melanozomlarda üretilir ve sarı, kırmızı saç ve açık deri renginden sorumludur. Feomelaninin zararlı ışıklara karşı daha yüksek bir direnç sağladığı düşünülmektedir [112]–[114].

İnsan cildine çarpan elektromanyetik radyasyon; stratum corneum'un yüzeyi tarafından yansıtılabilir, hareket yönünde küçük bir değişiklikten sonra stratum corneum'a girebilir, stratum corneum'daki melanin tozu ile etkileşime girerek kısmi veya tam absorpsiyon ile sonuçlanabilir, daha derin katmanlara geçerek ek bir dağılma yapabilir veya melanozomlar içinde paketlenmiş melaninlerle karşılaşacağı canlı epidermise girebilir. Bu

durumların hepsinde melanin, radyasyonu azaltmak için optik bir filtre ve toksik veya kanserojen olabilecek fotokimyasal etkiyle üretilen bileşikler emebilmek için kararlı bir serbest radikal işlevi ile kimyasal bir filtre görevi görür [115]. Melaninin biyosentezi; cildi güneş ışığı hasarından (UV radyasyon emilimi), iyon birikiminden ve ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) tutulmasından koruyarak cildin korunmasında çok önemli bir rol oynar [116]–[119].

1.2.2. Melanogenez

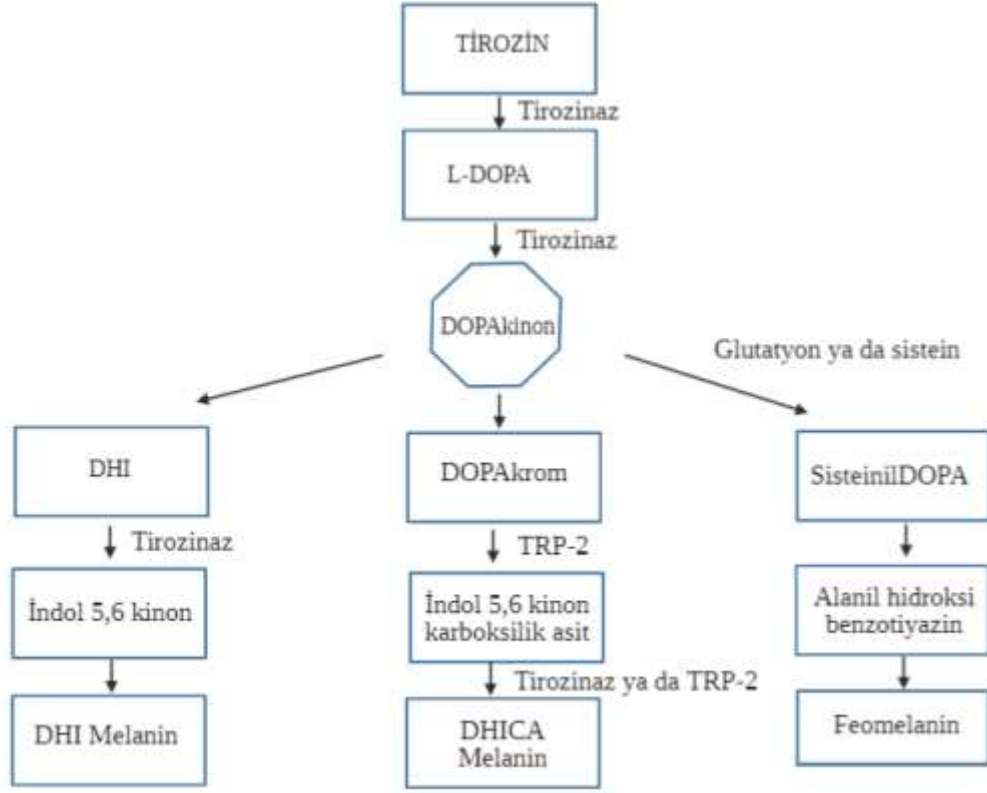
1.2.2.1. Mekanizması

Melanogenez, melanin üretiminin fizyolojik sürecidir [120]. Stratum bazale tabakasında bulunan melanositlerin içinde yer alan membrana bağlı organeller olan melanozomlarda gerçekleşir [121]. Melanositler, epidermisin %80'ini oluşturan keratinositlerin, kendisinden sonra ikinci en önemli dermis hücre dizisini oluşturur. Melanositlerin görevi yapılarında yer alan melanozom adı verilen özel organellerde melanin sentezini gerçekleştirmek ve keratinositleri UV ışınlarından koruyabilmek için melanozomları komşu keratinositlere aktarmaktır [122],[123]. Keratinositlere aktarılan melanin, UV ışınlarını absorbe ederek hücreleri DNA hasarına karşı korur. Sonrasında da Stratum corneum'un periyodik olarak yenilenmesine bağlı olarak melanozomlar ve melanin pigmenti ciltten uzaklaştırılır [124].

Melanogenez; tirozinaz, fenilalanin hidroksilaz (PHA) ve tirozinazla ilgili proteinler (TRP-1 ve TRP-2) dâhil olmak üzere çeşitli enzimler tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir [125] (Şekil 1.8). Glikosile bakır içeren bir polifenol oksidaz olan tirozinaz, melanogenez yolunda yer alan anahtar enzimdir. Tirozinaz esas olarak melanogenezdeki başlangıç hız sınırlayıcı reaksiyonlara katılır; örneğin L-Tirozinin (monofenolaz aktivitesi) L-3,4-dihidroksi-fenilalanin'e (L-DOPA) hidroksilasyonu ve daha sonraki L-dopakinon vermek için oksidasyonu (difenolaz aktivitesi) [126],[26]. L-dopakinon sentezinden melanin biyosentezi iki yola ayrılır [127],[128]:

- Sistein veya glutation varsa, L-dopakinon amino asit ile etkileşime girerek sisteinil-DOPA veya glutationil-DOPA oluşturur [31],[129], daha sonra feomelaninlere, iyon yakalama esnasında üretilen sarı ile kırmızı pigmentlere dönüştürülür ve polimerleştirilir [130],[131].
- Sistein veya glutation yokluğunda, L-DOPA'nın lökoDOPAkrom'a enzimatik olmayan siklizasyonu gözlemlenebilir. Bu bileşik ayrıca 5,6-dihidroksiindol

(DHI) ve 5,6-dihidroksiindol-2-karboksilik asidin (DHICA) öncüsü olan dopakroma oksitlenir, bu da bir dizi oksidasyon reaksiyonu yoluyla kahverengi veya siyah pigmentler olan UV koruyucu ve ROS-süpürücü ömelanin sentezine yol açar [131]–[133].



Şekil 1. 8. Melanin Biyosentezi [123].

1.2.2.2. Melanogenezi İndükleyen Faktörler

Melanogenezi indükleyen başlıca faktörler şu şekildedir [100],[123],[134]:

- UV ışınları doğrudan veya dolaylı olarak keratinositlerden veya fibroblastlardan salınan melanosit stimüle edici hormon (MSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi proopiomelanokortin (POMC) kaynaklı peptitlerin; endotelin-1 (ET-1), kök hücre faktörü (SCF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), sinir büyüme faktörü (NGF) veya mast hücrelerinden sentezlenen histamin gibi melanogenik faktörlerin; protein kinaz C (PKC), nitrik oksit (NO) ve siklik AMP (cAMP) gibi hücre içi sinyal iletimin mekanizmalarını aktive ederek melanogenezi indükler (Şekil 1.9).
- Oral kontraseptifler, menstrüel döngüdeki değişiklikler ve gebelik nedeniyle meydana gelen östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişiklikler MSH

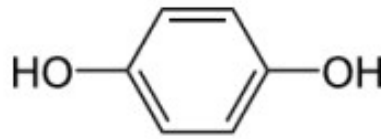
1.2.3.1.Melanosit Aktivitesinin Baskılanması

UV ışınları doğrudan melanogenezi indüklediği için bu mekanizmada asıl amaç güneş ışığından korunma ve tetikleyici faktörlerden kaçınmaktır. Melazma tedavisinde öncelikli uygulanması gereken önlem güneşten kaçınıp gölgede kalmak ve en az 30+ güneş koruma faktörüne sahip güneş koruyucu kullanmaktır. Güneş kremleri; UV ışınlarını absorbe eden kimyasal güneş kremleri (oktokrilen, homosalat, benzofenon-3 içerenler) ve zararlı ışınları yansıtarak ciltten uzaklaştıran fiziksel güneş kremleri (çinko oksit ve titanyum dioksit içerenler) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Demir oksit içeren güneş kremlerinin, UVA ve UVB ışınlarına ek olarak görünür ışığı da bloke ettiği ve yaz aylarında melazmanın oluşmasını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir [136]. Bunun yanında C vitamini, beta karoten, balık yağı, klorokin ve yeşil çayın da UV spektrumuna karşı koruyucu etkisi olduğu belirlenmiştir [100][137].

1.2.3.2.Melanin Sentezinin Baskılanması

Epidermal düzeyde pigmentasyonun tedavisinde etkili olan bu mekanizmada topikal tedavi uygulanmaktadır. Mekanizmanın genel olarak asıl amacı; bir antimelanojik ajan kullanılarak melanogenez sürecindeki hız kısıtlayıcı basamak olan L-3,4-dihidroksifenilalaninin (L-DOPA) melanine dönüşümünü sağlayan tirozinaz enzimini inhibe etmektir. Topikal tedavi için kullanılan ilk ve en etkili antimelanojik ajan hidrokinondur [138].

Hidrokinon, bazı aromatik bileşiklerin oksidasyon ürünü olarak sigara dumanı, dizel motor yağları, vb. gibi yerlerde bulunan ve hava kirliliğine sebep olan bir moleküldür [139] (Şekil 1.10).



Şekil 1. 10. Hidrokinon formülü.

1960 yılından beri depigmentasyon ajanı olarak ticari formülasyonlara dâhil edilen hidrokinon; tirozinaz sentezinin inhibisyonu, bu enzim üzerindeki inhibitör etkisi, serbest radikallerin üretimi ile melanositlerin yok edilmesi ve melanin içeren organellere (melanozomlar) müdahale etmesi gibi mekanizmalarla melazma tedavisinde oldukça etkindir. Ancak 48 yıllık bir dönemi kapsayan (1942-1990) bir durum analizi, bu molekülün 879 ölümle bağlantılı olduğunu göstermiştir [140]. Topikal kullanımda

okronoza neden olurken, metabolitinin ise kemik iliği toksisitesine neden olduğu belirlenmiştir. %2 ile %5 arasında değişen konsantrasyonlarda bile irritatif dermatit, kontakt dermatit, postinflamatuvar pigmentasyon, okronoz ve tırnaklarda renk değişikliği gibi çeşitli toksik etkileri mevcuttur [141]. Hidrokinon ve metabolitlerinin toksisiteleriyle ilgili çalışmaların artmasıyla Avrupa Birliği Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi (SCCS), hidrokinonun kozmetik ürünlerde kullanımını 1 Ocak 2001 tarihi itibarı ile yasaklamıştır [123]. Ülkemizde de aynı şekilde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) 23.05.2005 tarihli Kozmetik Yönetmeliği'nde hidrokinon içeren cilt renk açıcı ürünlerin kozmetik ürün kapsamında değerlendirilemeyeceğinin açık şekilde belirtmiştir [142]. Hidrokinonun yasaklanması, kozmetik araştırmacılarını, melanin sentezini baskılayan, melanogenez sürecine müdahale eden, sitotoksik ve mutajenik olmayan farklı aktif bileşenleri incelemeye yönlendirmiştir [24]–[28]. Azelaik asit, tretinoin, izotretinoin ve adapalen gibi retinoid türevleri, topikal kortikostereoidler, C vitamini veya L-askorbik asit, arbutin, glabridin, kojik asit, resorsinoller, metimazol, norartokarpetin, kuraridin ve kuraridinol, artokarpanon, glabren, glutatyon, nikotinamid gibi doğal bileşenler bu kapsamda yaygın kullanılan beyazlatıcı ajanlardır [29]. Bu ajanların yanında, cilt lekeleri üzerinde etkili olduğu bilinen bitkisel ekstreler konusunda da yapılmış çok fazla çalışma mevcuttur. Cilt beyazlatma etkisi gösteren bitkilerin başlıcaları; aloe vera (*Aloe Vera* L.), ayı üzümü (*Arctostaphylos uva-ursi* L.), yeşil çay (*Camellia sinensis* L.), narenciye (*Citrus* L.), soya fasulyesi (*Glycine max* L.), beyaz dut ve yaprağı (*Morus alba* L.), meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.), keklik otu (*Origanum vulgare* L.), Çin takkesi (*Scutellaria baicalensis* L.) ve üzüm (*Vitis vinifera* L.) çekirdeğidir. Bu tez kapsamında; melanin sentezini baskılama mekanizması ile cilt lekelerini gidermeye yönelik hazırlanacak olan formülasyonlarda kullanılması planlanan aktif bileşenler (arbutin, askorbik asit, nikotinamid, heksilrezorsinol) ile bitkisel ekstreler (beyaz dut yaprağı, yeşil çay yaprağı, üzüm çekirdeği, meyan kökü) Bölüm 1.3.4.2'de detaylı bir şekilde anlatılacaktır.

1.2.3.3. Melaninin Uzaklaştırılması

Bu tedavi için alfa- ve beta-hidroksi asitler gibi kimyasal soyucu ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar melazma tedavisi için tek başına yeterli olmamakla beraber, özellikle koyu ten renkli bireylerde kullanımları risk içermektedir [135],[143]. En yaygın kullanılan kimyasal soyucu ajan, bir alfa-hidroksi asit (AHA) olan glikolik asittir. Benzer şekilde bir beta-hidroksi asit (BHA) olan salisilik asit ve bir AHA olan laktik asit melanin uzaklaştırılması için kullanılan diğer kimyasal soyucu ajanlardır [144],[145].

1.2.3.4.Melanin Granüllerinin Parçalanması

Bu tedavide; yoğun atımlı ışık tedavisi, Q anahtarlı lazerler, Erbiyum Yttrium Alüminyum Garnet (YAG) lazer gibi ışık ve lazer tedavileri üst dermisteki melanin granüllerini parçalayarak etkilerini göstermektedir. Deride bulunan melanin, ışığı 600-1100 nm arasında değişen geniş bir spektrumda absorbe eder. Bu dalga boylarını yayan cihazlar ile ışık enerjisi hedef molekül olan melanin molekülüne zarar verip parçalayana kadar iletilir [146]. Bu tedavinin özellikle koyu ten rengine sahip hastalarda son derece dikkatli uygulanması, diğer tedaviler yeterince uygulanıp başarısız olunduktan sonra kullanılması önerilmektedir [135],[143].

1.3.KOZMETİK VE KOZMESÖTİKLER

Kozmetikler; temizlemek, güzelleştirmek, çekiciliği artırmak veya görünümü değiştirmek için insan vücuduna veya vücudun herhangi bir bölümüne ovarak sürülen, dökülen, püskürtülen, üzerine sıkılan ve içine uygulanan veya bu maddelerin bir bileşeni olarak kullanılan maddeler olarak tanımlanırlar [147]. Kozmesötikler ise faydalı topikal eylemler sağlamak için kozmetik iddiaları destekleyen biyolojik bir aktivite sunan kozmetik ürünlerdir. Kozmesötik terimi, 35 yılı aşkın bir süre önce Pennsylvania Üniversitesi'nden Albert Kligman tarafından kozmetik veya ilaç olarak kabul edilemeyen aktif maddelere sahip ürünleri tanımlamak için oluşturulmuştur. Kozmesötikler, cildin sağlığını ve güzelliğini arttırması amaçlanan kozmetik ve farmasötikler olarak da düşünülmekte ve cilt bakımı pazarında dinamik bir güç olmaya devam etmektedir [148]. Ancak ABD Gıda ve İlaç İdaresi, Gıda Güvenliği ve Uygulamalı Beslenme Merkezi, Kozmetik ve Makyaj Ofisi, FD&C Yasası; 'kozmesötikler' gibi herhangi bir kategoriye tanınamaktadır [149].

1.3.1. Kozmetiğin Tarihçesi

Kozmetiklerin tarihi en az 7000 yıllık bir geçmişe sahiptir ve dünyadaki hemen hemen her toplumda mevcuttur. MÖ 840'lı yıllara ait Eski Ahit'te Jezebel'in göz kapaklarını boyadığından, Esther kitabında da çeşitli güzellik bakımlarından bahsedilmektedir [150]. Antik Roma'da da bazı kadınların, cildi beyazlatmak için kurşun bazlı formüller kullandığı ve gözleri güzelleştirmek için sürme dâhil olmak üzere makyajı keşfettiği bilinmektedir [151],[152].

İlk kozmetik ürünler ise 5000 yıl önce eski Mısır'da ortaya çıkmıştır. Ciltte hoş bir koku ve yumuşaklık elde etmek için tütü yağları kullanılmış, kadınlar yüzlerini güneşten korumak için beyaza boyamıştır. Mısırlılar ayrıca siyah antimon bazlı boyayı eyeliner olarak, ezilmiş çiçekleri de doğal bir allık elde etmek için ilk kullananlardır [150]. Su yosunundan, %0.01 iyot ve bir miktar brom mannit ekstre ederek kırmızı boya elde etmişler ancak bu boya ciddi hastalıklara neden olmuştur. Balık pullarından topladıkları sedefli madde ile parlıtlı rujlar elde etmişlerdir. Tütü reçinesi ve taze moringa gibi maddeleri kırışıklıkları tedavi etmek için; kırmızı hardal, sürme ve çınar suyundan elde ettikleri özel merhemi de yaralar ve yanıklar için kullanmışlardır. O dönemlerde bularak nefes kokularını gidermek için çiğnedikleri otlar ve tütüleri hala kullanılmaktadır. Kellik ve grileşen saçları için balmumu ve reçine karışımı hazırlamış; bu karışımın ahirette karşı konulmaz olacağına inanarak bunu mumyalarında da kullanmışlardır [150].

19. yüzyıldan önce, aydınlatma teknolojisi ve yansıtıcı cihazlara erişim sınırlı olduğundan insanların görünüşlerini düzenli olarak algılama yetenekleri sınırlı olduğu için bireylerin evde kendi ürünlerini uygulamaları dışında kozmetik ürünler henüz gelişmemişti. Yüzyılın ikinci yarısında aynaların yeniliği, ticari fotoğrafçılık, evde ve toplum içinde elektriğin dâhil olduğu çeşitli teknolojik gelişmeler ile kişinin görünüşüne ilişkin bilinci arttı. Evde yapılan yüz pudraları, rujlar, vb. ürünlerin; toksik bileşenlere sahip olduğu tespit edildikten sonra Henry Tetlow'un 1866'da yüz pudrası olarak çinko oksit gibi toksik olmayan kozmetik bileşenleri keşfetmesi ve kozmetik ürünlerin Rimmel, Guerlain ve Hudnut gibi büyük şirketler tarafından dağıtılması ile 1800'lerin sonlarında batı kozmetik endüstrisi büyümeye başladı [150].

1900'lerin başında kadınlar neredeyse hiç makyaj yapmazdı. O zamanlar makyaj çoğunlukla fahişelerin, kabarelerin ve siyah beyaz perdedekilerin alanıydı [150]. Bir kadının "makyaj rutini" yalnızca, kışın burnu beyazlatmak ve yazın yanaklarını parlatmak için bir toz/yağ kurutma kâğıdı kullanmaktan ibaretti. Bazı kadınlar kirpikleri koyulaştırmak için yanmış kibrit çöpleri, dudakları boyamak için de sardunya ve haşhaş yaprakları kullanırlardı. Vazelin, çatlamış dudaklarda ve saç toniği/sabun için baz olarak kullanılırdı [150]. Parfümler 1900'lerin başında kullanılmaya başlandı, ancak kadınların sadece lavanta suyu veya rafine kolonya kullanmasına izin verilmekteydi. Kozmetik deodorant, 1888'de Philadelphia'dan bilinmeyen bir mucit tarafından icat edildi ve "Mum" adı altında ticari marka haline getirildi. Roll-on deodorant 1952'de ve aerosol deodorant 1965'te piyasaya sürüldü [150]. 1910 civarında, Mathilde Kschessinska ve

Sarah Bernhardt gibi bale ve tiyatro yıldızlarının etkisiyle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da makyaj moda oldu. Max Factor, 1909'da Los Angeles'ta sahne ve sinema oyuncularını için profesyonel bir makyaj stüdyosu açtı. Mağazası oyunculara yönelik olsa da, normal kadınlar da evlerinde kullanmak üzere göz farı ve kaş kalemi satın almaya başladılar [150]. 1920'lerde Hollywood'daki film endüstrisi kozmetik üzerindeki en etkili olay oldu. Günümüz makyaj üreticilerinin çoğu 1920'lerde ve 1930'larda kuruldu. L'Oréal'in kurucusu Eugène Schueller, 1907'de modern sentetik saç boyasını ve 1936'da da güneş kremi icat ederken; oje için ilk patent 1919'da alındı. 1920'lerde, çok sayıda Afrikalı ve Amerikalı kadın ve erkekler, tenlerini beyazlatmak için cilt beyazlatma ürünleri arayışına girdi. Cilt beyazlatıcılar milyonlar değerinde servet yarattı ve siyahi basınındaki tüm reklamların yüzde otuz ile yüzde ellisini oluşturmaktaydı. Cilt beyazlatıcılar, ciltte melanin üretimini baskılayan hidrokinon gibi kostik kimyasallar içeriyordu. Bu ağartıcılar, yüksek dozlarda ciddi dermatite ve hatta ölüme neden olabilmekteydi [150].

Kozmetik sektörü küresel ve sürekli değişen, büyüyen bir sektördür. Geçtiğimiz on yıllar boyunca sektördeki yenilikler çok büyük olup geniş bir yelpazede yeni ürünlerin ortaya çıkmasına ve satışların artmasına neden olmuştur. Yalnızca 2020 yılında, küresel kozmetik pazarının değeri 341,1 milyar ABD doları olarak gerçekleşmiş ve 2021'den 2030'a kadar %5,1'lik bileşik yıllık büyüme oranıyla 2030 yılına kadar 560,5 milyar ABD dolarına ulaşması beklenmektedir [153].

Türkiye'de ise bu pazar sadece 2 milyar ABD doları olup pazarın %80'i yabancı markaların kontrolü altındadır. Avrupa'da kişi başına düşen kozmetik harcaması 150 dolar iken Türkiye'de bu rakam sadece 30 dolar'dır [154].

1.3.2. Kozmetik Ürünlerin Sınıflandırılması

Kozmetik ürünler uygulama bölgesi, kullanım amacı ve ürünün yapısına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir [154],[155].

1. Uygulama bölgesine göre kozmetik ürünler
 - a. Deriye uygulanan kozmetik ürünler
 - Temizleyiciler
 - Nemlendiriciler
 - Yaşlanma karşıtı ürünler
 - Güneş koruyucular

- Bronzlaştırıcılar
 - Cilt rengini açan ve cilt lekelerini gideren preparatlar
 - Peeling ürünleri
 - Makyaj ürünleri
 - Banyo ürünleri
 - Deodorantlar, antiperspirantlar
 - Parfümler
- b. Saç ve kıllara uygulanan kozmetik ürünler
- Şampuanlar
 - Saç kremleri
 - Şekil vericiler
 - Saç boyaları
 - Saç dökülmesini engelleyen/Saç çıkmasını sağlayan preğeratlar
 - Tüy dökücü ürünler
 - Tıraş ürünleri
- c. Tırnaklara uygulanan kozmetik ürünler
- Tırnak cilaları
 - Cila çıkarıcılar
 - Tırnak besleyici ürünler
 - Tırnak onarıcı ürünler
 - Tırnak beyazlatıcılar
 - Yapay tırnak ürünleri
- d. Ağız boşluğu ve dişlere uygulanan kozmetik ürünler
- Diş macunları
 - Diş temizleyici ürünler
 - Ağız suları
 - Koku giderici ürünler
- e. Diğer kozmetik ürünler
- Ayak bakım ürünleri
 - Bebek ürünleri
 - Vücut pudraları
 - Banyo preparatları

- Depilatuvarlar
2. Temel etki alanlarına göre kozmetik ürünler
 - a. Tabaka oluşturan maddeler

Deri, saç ve tırnağın üstüne koruyucu tabaka oluşturanlar (Tırnak cilaları, makyaj malzemeleri, vb.)
 - b. Keratinli maddeler

Epidermisteki keratin, saç ve tırnaklara etki ederek fiziksel veya kimyasal değişimlere yol açanlar (Tırnak sertleştiriciler gibi)
 - c. Sebotrop maddeler

Deri yüzeyinin temel bileşenlerini kalitatif ve kantitatif olarak etkileyenler (sabunlar, kremler, sütler, yağlı losyonlar, antiperspirantlar, vb. gibi)
 - d. Endirekt dermatop maddeler

Yaşayan derinin fizyolojisini yüzeyden itibaren, örneğin su tutma miktarını, değiştirerek etkileyenler (Kremler ve sütler, ışık filtreleri, pudralar, alkollü losyonlar, vb.)
 - e. Direkt dermatop maddeler

Yaşayan derinin fizyolojisini direkt epidermise girerek etkileyenler (Hormonlar, vitaminler, vb.)
 3. Yapılarına göre kozmetik ürünler
 - a. Çözeltiler
 - Tonikler
 - Kolonyalar
 - Ağız bakım suları
 - b. Süspansiyonlar
 - Peeling ürünleri
 - Fondötenler
 - c. Emülsiyonlar
 - Kremler
 - Losyonlar
 - Serumlar
 - d. Patlar
 - Diş macunları
 - Maskeler

- e. Jeller
 - Yüz temizleme jelleri
 - Nemlendiriciler
 - Saç şekillendiriciler
- f. Tozlar
 - Pudralar
 - Allıklar
 - Farlar
- g. Aerosoller
 - Saç spreyleri
 - Saç köpükleri
 - Deodorantlar
 - Antiperspirantlar

1.3.3. Cilt Lekelerini Gideren Kozmetik Preperatları

Cilt lekeleri için kullanılan kozmetik ürün preperatları iki farklı yapıda bulunmaktadır.

1.3.3.1. Emülsiyonlar

Emülsiyonlar, bir yüzey aktif madde ve/veya katı parçacıklar kullanılarak kararlı hale getirilmiş bir sıvının başka bir karışmaz sıvı içinde koloidal dağılımlarıdır. İlaç, kozmetik, gıda, tarım ve enerji gibi endüstrilerde yaygın olarak bulunmaları nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Kozmetik endüstrisinde; emülsiyonlar, çok yönlü ve renkli kozmetik, cilt bakımı ve kişisel bakımda yaygın kullanım bulan iki fazlı sistemlerle karakterize edilen en yaygın ortamlardan birini temsil etmektedir [156].

Kozmetik emülsiyonlar; su fazı/hidrofilik maddeler, yağ fazı/hidrofobik maddeler, yüzey aktif maddeler/amfifilik maddeler ve fonksiyonellik, koku, duyuşal hisler ve kalite kontrolü (örneğin raf ömrü, viskozite) için eklenen malzemelerden oluşur [157]. Bu emülsiyonlarda, amfifilik maddeler veya yüzey aktif maddeler, esas olarak yağı veya sulu fazı emülsiyon haline getirmek, çözmek, dağıtmak, stabiliteyi arttırmak ve adsorpsiyonu arttırmak (emülsiyonun cilde ve saça nüfuz etmesine yardımcı olmak) için kullanılır. Kozmetik formülasyonların en önemli özelliğı, tek bir yüzey aktif madde yerine karışık bir yüzey aktif madde sisteminden oluşmaları ve böylece sinerjik etki yaratmalarındır [158].

Hidrofilik fazların temeli genellikle su veya suyla karışabilen bir sıvıdır. Bu nedenle su fazı (S) olarak bilinir. Bir emülsiyonun lipofilik bileşeni bir katı yağ, sıvı yağ, mineral yağ veya başka bir organik sıvı olabilir. Bu genellikle yağ fazı (Y) olarak bilinir. Bir emülsiyonda, karışmayan bir sıvı, diğerinde, hangi bileşenin dağılmış fazı ve hangisinin sürekli fazı oluşturduğuna bağlı olarak çeşitli dağılım durumlarının mümkün olduğu bir dağılım ortamı oluşturur [159]. Sistem, emülsifiye edici ajan olan üçüncü bir maddenin mevcudiyeti ile kararlı hale getirilir [159].

Kozmetik preparatlarda emülsiyonlar krem, losyon ve serum olarak 3 farklı formda bulunmaktadır. Krem ve losyonlar daha katı ve sabit bir formdayken, serumlar daha akışkan ve sıvı bir yapıya sahiptir. Cilt serumları krem ve losyonlara göre daha spesifik özellikler içerebilmekte olup etkili formülleri ve akışkan yapıları sayesinde cilde hızlı nüfuz edebilmekte ve genel kullanımdan çok özel durumlarda tercih edilmektedir [160].

1.3.3.2. Yüz Maskeleri

Yüz maskeleri kolay uygulanabilen ve cilt üzerinde anında etki gösteren ürünlerdir. Nemlendiriciler, eksfolyanlar, aydınlatıcı ve bitkisel bileşenler, farklı vitaminler, proteinler, mineraller, büyüme faktörü ile bal ve koenzim Q gibi farklı mekanizmalara sahip biyoaktif bileşenler maskelere eklenebilmektedir. Uygulanan maskenin cildi düzgün ve derinlemesine nemlendirmesi, sebumu dengelemesi, cildi yenilemesi, cilt rengini açması ve cildi gençleştirilmesi beklenmektedir. Cilt maskeleri genellikle kullanışlı bir uygulama için psödoplastik özelliklere sahip olup jel, macun veya kâğıt gibi farklı formlarda bulunabilmektedir [161].

- Durulanan maskeler; nemlendirici, temizleyici, ton eşitleyici, peeling özellikli, mum ve çamur maskeleri gibi birkaç farklı tiptedir. Ağdalı maskeler olup genellikle kuru ciltlerde epidermal hidrasyon seviyesini düzenlemek ve transepidermal su kaybını kısıtlamak için kullanılır. Grace ve arkadaşlarının; bezelye (*Pisum sativum* L.), maş fasulyesi (*Vigna radiata* L.), sandal ağacı (*Santalum album* L.), badem (*Prunus dulcis* L.), zerdeçal (*Curcuma longa* L.), gül (*Rosa* L.) yaprakları ve yeşil çay (*Camellia sinensis* L.) yapraklarını kullanarak tamamen bitkisel olarak elde ettiği durulanan maskenin kan dolaşımını iyileştirdiği, cildi gençleştirdiği, ciltteki ton farkını eşitlediği ve cildin elastikiyetini geri kazandırdığı tespit edilmiştir [162].

- Soyulabilir maskeler; cildi tamamen kapatan ve germe özelliği olan polivinil alkol (PVA) veya polivinil asetat (PVAc) bazlıdır. Bu tür maskeler cilt üzerinde kolayca soyulabilen bir film oluşturur [163]. Bu maskeler için çeşitli formülasyonlar kullanılır ancak genel olarak uygulanabilirlikleri alkol gibi kurutma maddeleri ve matris konsantrasyonu ile kontrol edilir. Alkol, sudan daha düşük buhar basıncı nedeniyle, uygulama süresini kontrol eden bir kurutma maddesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Alkol konsantrasyonu ne kadar yüksek olursa, gereken kuruma süresi o kadar az olmaktadır. Matris konsantrasyonu ise viskoziteyi, film oluşumunu ve uygulama kalınlığını belirlemekte olup uygulamaya uygun bir maske hazırlamak için optimize edilmelidir [164]–[166].
- Hidrojel maskeler; genellikle hassas ciltler için serinletici ve yatıştırıcı etkileri nedeni ile kullanılmaktadır. Hidrojeller, suyun jel ağırlığının birkaç katı kadar emilebilen 3 boyutlu polimer ağlarıdır. Örneğin Güneydoğu Asya'nın yerli bir meyvesi olan, pektin açısından zengin fil elması; jelatinli özü sayesinde hidrojel yüz maskesi olarak kullanılmaktadır [167]. Nanoselüloza gömülü serisinden elde edilen hidrojel maskenin de yüz bakımı için uygun biyolojik özellikler gösterdiği bilinmektedir [168]. Benzer şekilde karboksimetilselüloz (CMC), PVA-CMC hidrojel için bir takviye olarak kullanılmaktadır [169]. Hindistan, Nepal, Pakistan, Bangladeş ve Sri Lanka'ya özgü Nim ağacının (*Azadirachta indica* L.) yapraklarının hidrokolloidleri, bir akne önleyici jele yerleştirilerek yüz maskesi elde edilmiş; yapılan klinik çalışmada cilt tahrişi oluşmayıp ciltte yağlılık ve akne azalarak cilt lekelerinde azalma gözlemlenmiştir [170].
- Kâğıt maskeler; eski bir maske türü olup piyasada diğer türlere göre daha yaygın olarak bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki National Purchase Diary Panel Inc.'in yakın zamanda yürüttüğü bir araştırmaya göre, kâğıt maske satışı yaklaşık %60 oranında artmıştır [171]. Kâğıt maske ile ilgili en büyük endişe, cilde zararlı olabilecek farklı yapay kokular, boyalar, paraben ve ftalat esterlerinin eklenmesidir. Bazı doktorlar, kâğıt maskelerin genellikle yağlı ciltler veya akne eğilimli ciltler için uygun olmadığına inanmaktadır [161].
Kâğıt maskelerde aktif bileşen içeren formülasyon (emülsiyon veya serum) kâğıda emdirildiği için aktif bileşenler genel kozmetik formülasyonlardan daha uzun bir süre cilt üzerinde etki ederler. Bu kâğıdın cildi kapatma özelliğinden dolayı aktiflerin cilde nüfuz etme özelliği artmaktadır [172]. Kâğıt maskelerin diğer preparatlardan en önemli farkı iyi absorpsiyon ve penetrasyon özelliği ile

daha etkili olmasıdır. Bunun yanında tek kullanımlık olduğu için hijyenik olup; kullanımdan sonra temizlenmesi gerekmeyen mekanizmaya sahiptir. Kâğıt maskeler, leke giderici etkinin yanında, nemlendirici, yaşlanma karşıtı ve diğer yönlerdeki etkileri de arttırabilen mükemmel bir sızdırmazlık özelliğine sahiptir [173].

Kâğıt serumlar, formülasyonu geliştirilmiş emülsiyon, yağ veya jel bazlı serumların maskeye emdirilmesi ile üretilir. Formülasyon emdirildikten sonra dışına koruma filmi yerleştirilir. Kullanımı esnasında formülasyonun emdirildiği yüzey (beyaz kısım) yüze yerleştirildikten sonra dışta kalan koruma filmi (genelde mavi kısım) çıkarılır ve 15 dakika beklenerek formülasyonun cilde nüfuz etmesi beklenir. Ardından maske yüzden çıkarılır ve bir pamuk yardımı ile yüzde kalan miktar temizlenir (Şekil 1.11).



Şekil 1. 11. Kâğıt maske uygulaması [174].

1.3.4. Cilt Lekelerini Gideren Kozmetik Ürün Bileşenleri

Kozmetik ürünler en temel hali ile üç bileşen grubundan oluşmaktadır [155].

1.3.4.1. Ana Maddeler

Kozmetik formülasyonlarda ana madde olarak kullanılan bileşenler aşağıdaki gibidir:

- Bitkisel yağlar ve yağlı maddeler
- Hayvansal yağlar ve yağlı maddeler
- Mineral yağlar ve yağlı maddeler

- Vakslar ve esterler
- Yağ asitleri
- Yağ alkolleri
- Poliglikol eter
- Diğer alkoller
- Su
- Pudralar

1.3.4.2.Etken Maddeler

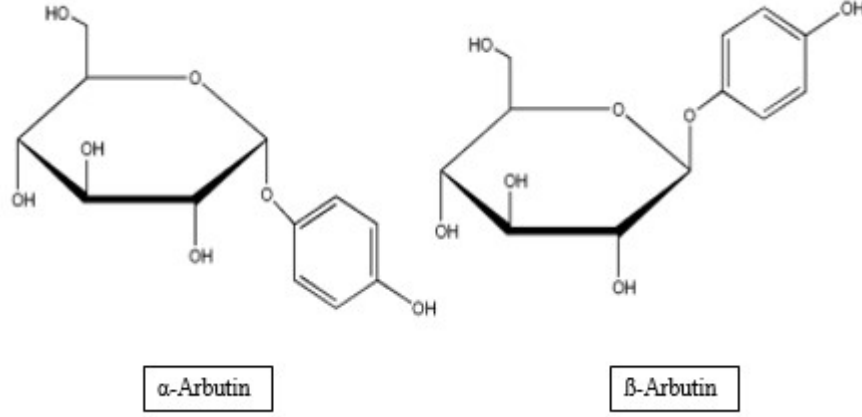
Kozmetik formülasyonlarda aşağıdaki bileşenler, ürünün fonksiyonelliğine göre etken madde olarak kullanılmaktadır:

- Eterik yağ ve bitki ekstraları
- Leke giderici ajanlar
- İtici ve kovucu maddeler
- Silikonlar
- Güneşe karşı koruyucular
- Doymamış yağ asitleri
- Vitaminler

Epidermal cilt lekelerini gideren kozmetik ürünler güncel yönetmeliklerle kozmetik pazarına hâkim olmaya devam etmektedir. Cilt rengini açan veya cilt lekelerini gideren bileşenler kutanöz ve sistemik yan etkiler taşıyabilmektedir. Hidrokinon, kortikosteroidler, civa, kojik asit vb. gibi maddeler oldukça etkilidir ancak uzun süreli maruziyetleri cilt üzerinde okronoz, atrofi, karsinogenez ve diğer lokal veya sistemik yan etkiler gibi ciddi olumsuz etkilere neden olmaktadır [175]. Bu durum, araştırmacıları, epidermis tabakasındaki melanin konsantrasyonunu azaltmak için birçok leke giderici veya beyazlatıcı ajanlar ile bitki ekstralarının etken madde olarak kullanılabilirliğini araştırmaya itmiştir [21].

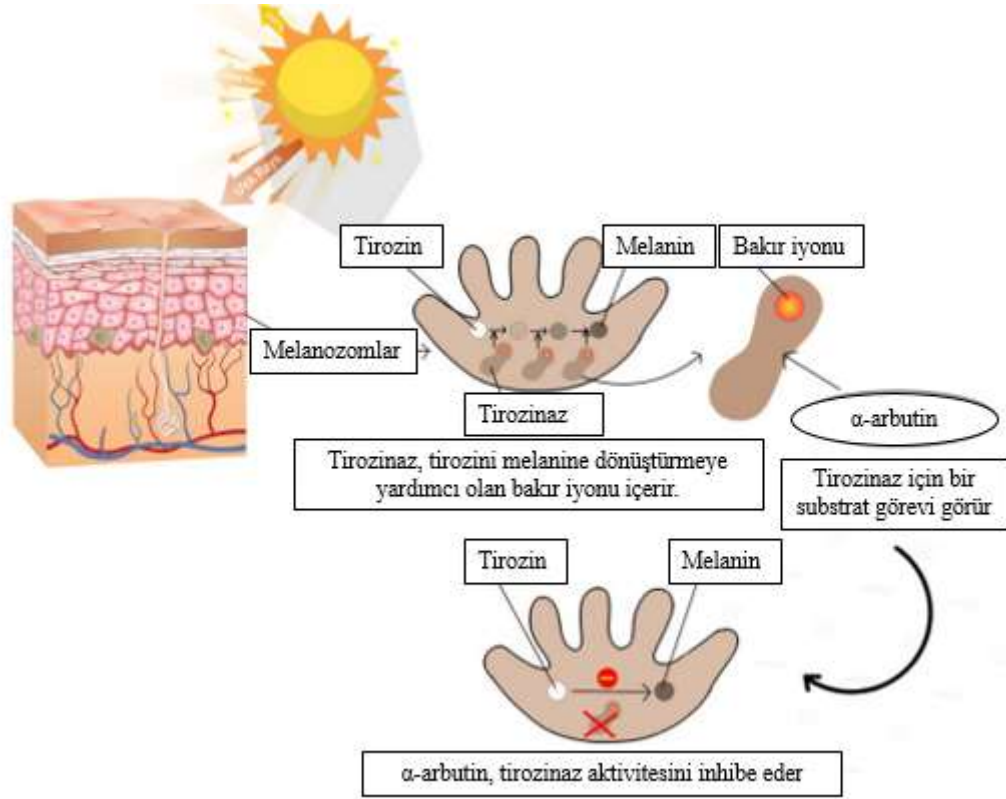
Arbutin, cilt aydınlatma maddesi olarak kullanılan doğal bir bitki özüdür ve mercanköşk (*Origanum majorana* L.), kızılıcık (*Cornus mas* L.), yaban mersini (*Vaccinium myrtillus* L.) ve çeşitli armut (*Pyrus* L.) türleri gibi çeşitli bitki aileleri türlerinde bulunmaktadır. Melanin üretimi, tirozinaz enzimini inhibe ederek arbutin tarafından etkili bir şekilde azaltılmaktadır. Arbutin, α -arbutin (4-hidroksifenil- α -D-glukopiranozid) ve β -arbutin (4-

hidroksifenil- β -D-glukopiranozid) olmak üzere iki izoformunda bulunur. Hem α - hem de β -arbutin farklı rotasyon konfigürasyonlarına sahip olsa da aynı kimyasal formül yapısına ($C_{12}H_{16}O_7$) sahiptir [176] (Şekil 1.12).



Şekil 1. 12. α -arbutin ve β -arbutin'in kimyasal yapıları [176].

β -arbutin genellikle çeşitli bitki yaprakları ve meyve kabuklarından elde edilirken α -arbutin doğal olarak oluşmaz ve mikrobiyal enzimler veya mikroorganizmalar tarafından biyosentezlenir. α -arbutin, tirozinaz aktivitesini inhibe etmede doğal arbutinden çok daha etkilidir [177]. Tirozinazın aktif bölgesinde, α -glukozit bağı, β -glukozit bağından daha fazla afinite göstermektedir. İnsan tirozinazında α -arbutinin %50 inhibitör konsantrasyonu (IC50) 2.0 mM iken, doğal arbutin için 30 mM'den yüksektir [177]. Moleküler yapısı nedeniyle α -arbutin, hidrokinona benzer şekilde ancak daha az tahriş ve melanositotoksisite ile çalışmaktadır. Ayrıca ekzojen okronoza neden olmaması ve tahriş veya duyarlılığa neden olma olasılığının daha düşük olması onu hidrokinona daha tolere edilebilir bir alternatif haline getirmiştir. Cildin güneşe maruz kalmaya duyarlılığını artırmadan cildi güneş kaynaklı pigmentasyondan ve serbest radikallerden korumaktadır. Enflamasyon ve çevresel stresin neden olduğu renk değişikliğini azaltarak cilt tonunu aydınlatmakta ve aynı zamanda şekere bağlı cilt solgunluğu ve elastikiyet kaybını da iyileştirmektedir [175]. Melanozomal tirozinaz aktivitesini doğrudan inhibe ederek veya substrat olarak hareket edip aktif bölge için tirozinaz ile yarışarak etki etmekte olup etki mekanizması Şekil 1.13'te gösterilmektedir.

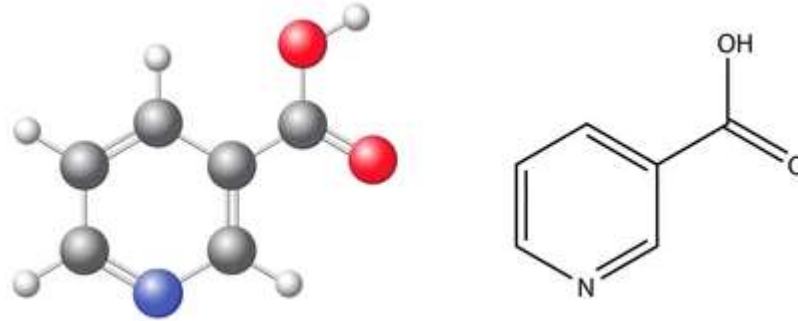


Şekil 1. 13. α -Arbutin'in cilt lekeleri için etki mekanizması [175].

Kültürlenmiş melanom hücresi ve insan derisi modelinde, α -arbutinin melanin biyosentezi üzerindeki inhibe edici etkileri incelenmiş ve bulgular, α -arbutinin herhangi bir sitotoksisite olmaksızın melanin sentezini etkili bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. α -arbutinin fare melanomundan tirozinaz enzimini inhibe ettiği ve inhibisyonun β -arbutinden 10 kat daha güçlü olduğu bulunmuştur. α -arbutin, kültürlenmiş insan melanom hücrelerinin, HMV-II'nin büyümesini engellememiş ancak melanin sentezini etkili bir şekilde inhibe etmiştir. Bu da α -arbutinin hiperpigmentasyon bozukluklarının tedavisinde etkili ve güvenli olarak kullanılabileceğini göstermektedir [178]. Bir başka çalışmada; niasinamid, traneksamik asit ve α -arbutin karışımı ile hazırlanan bir serumun sağlıklı bir popülasyonda hidrokinona karşı etkinliği klinik olarak karşılaştırılmıştır. 4 hafta boyunca her hafta yapılan kontroller sonucunda; bu serumun hidrokinon ile arasında önemli bir fark olmaksızın cilt parlaklığı ve pigmentasyon yoğunluğunda önemli bir gelişme gösterdiği ve bu serumun etkili bir depigmentasyon maddesi olduğu kanıtlanmıştır [179]. 4-n-bütirezorsinol ve meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) özütü ile birleştirilmiş α -arbutin solüsyonu yine melazmanın terapötik tedavisi için kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır [180]. Melazmanın dermal seviyede olan ileri vakaları için; %7 α -arbutin solüsyonu ve Q-anahtarlı lazer ile kombinasyon tedavisi uygulanmış olup dirençli

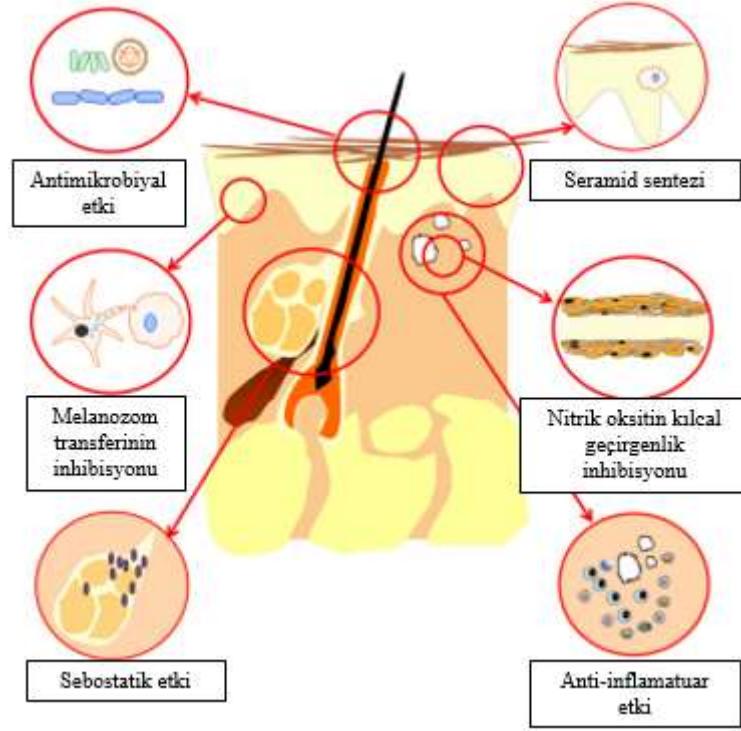
melazma için etkili bir yöntem olarak ortaya konmuştur [181]. Çok yakın bir zamanda, 1:1 oranında α -arbutin ve C Vitamini içeren bir mikroıgne dizisi hazırlanmış ve bu oranın melanogenez ve tirozinaz aktivitesi üzerinde maksimum inhibisyon etkisi gösterdiği gözlenmiştir [182].

Niasinamid, (aynı zamanda; nikotinamid, nikotinik asit amid, 3-piridinkarboksamid olarak da bilinir) B₃ vitaminin iki grubundan biridir. Amitiyle aynı vitamin aktivitesine sahip olan nikotinik asitten *in vivo* olarak dönüştürülür [183]. Beyaz kristal toz veya renksiz kristaller şeklinde bulunmakta olup kokusuzdur ve tuzlu/acı bir tada sahiptir [184]. Kimyasal yapısı Şekil 1.14'te verilen niasinamid suda çözünen bir vitamindir. Bitkilerde ve hayvan dokusunda, esas olarak piridin nükleotidleri nikotinamid-adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid-adenin dinükleotid fosfatın (NADP) bir parçası olarak bağlı formda olduğu gibi serbest olarak da bulunabilmektedir [185]–[187]. Mayada yaklaşık 500 ppm; çeşitli bakteri, yonca (*Medicago sativa* L.), yulaf (*Avena* L.), mısır (*Zea mays* L.), buğday (*Triticum* L.), hurma (*Phoenix dactylifera* L.) çekirdeği yağı, soya fasulyesi (*Glycine max* L.), şeker kamışında (*Saccharum officinarum* L.) ve karaciğer, böbrek ve kas gibi hayvan organlarında ise 10 ila 100 ppm arasında bulunabilmektedir [188].



Şekil 1. 14. Niasinamidin kimyasal yapısı [189].

Niasinamid esas olarak hücresel enerji metabolizmasında, DNA sentezinin düzenlenmesinde ve ayrıca transkripsiyon süreçlerinde yer aldığından, çeşitli biyolojik etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [190]–[192]. Bunlardan dermatolojik olarak *in vitro* çalışmalar ile kanıtlanmış etkileri Şekil 1.15'te genel olarak gösterilmiştir.



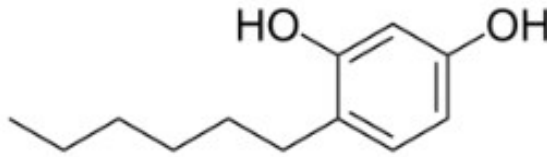
Şekil 1. 15. Niasinamidin *in vitro* olarak kanıtlanmış dermatolojik etkileri [188].

Niasinamid, keratinosit faktörlerini inhibe ederek melanozomların melanositlerden keratinositlere transferini geri dönüşümlü olarak bloke etmektedir. Bu, niasinamidi, tirozinazı doğrudan inhibe eden diğer leke giderici ajanlardan (örneğin arbutin, kojik asit) ayırmaktadır [193]. Hiperpigmentasyon tedavisi için %5'e kadar niasinamid içeren preparatlar kullanılmaktadır. Asyalı deneklerle yapılan çalışmalar; 8 hafta boyunca günde iki kez %5 niasinamid içeren bir preparat kullanıldıktan sonra cilt renginin açılmasını klinik olarak kanıtlamıştır [194]. Yine yapılan bir çalışmada niasinamidin cilt lekelerini azalttığı tespit edilmiştir [195]. Daha yakın tarihli klinik testler; niasinamidin farklı bileşenlerle birleştirildiğinde yüzdeki hiperpigmentasyon görünümünü azaltmada daha etkin olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, N-asetil glukozamin (tirozinaz aktivasyonunu inhibe eder) ve N-undesil-10-enoil-L-fenilalanin (α -MSH'yi bloke eder) ile niasinamidin birleştirilmesiyle elde edilen topikal formülasyonların cilt leke görünümünü Şekil 1.16'da gösterildiği gibi önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir [196].



Şekil 1. 16. Niasinamid içeren topikal formülasyonun klinik çalışma sonucu [196].

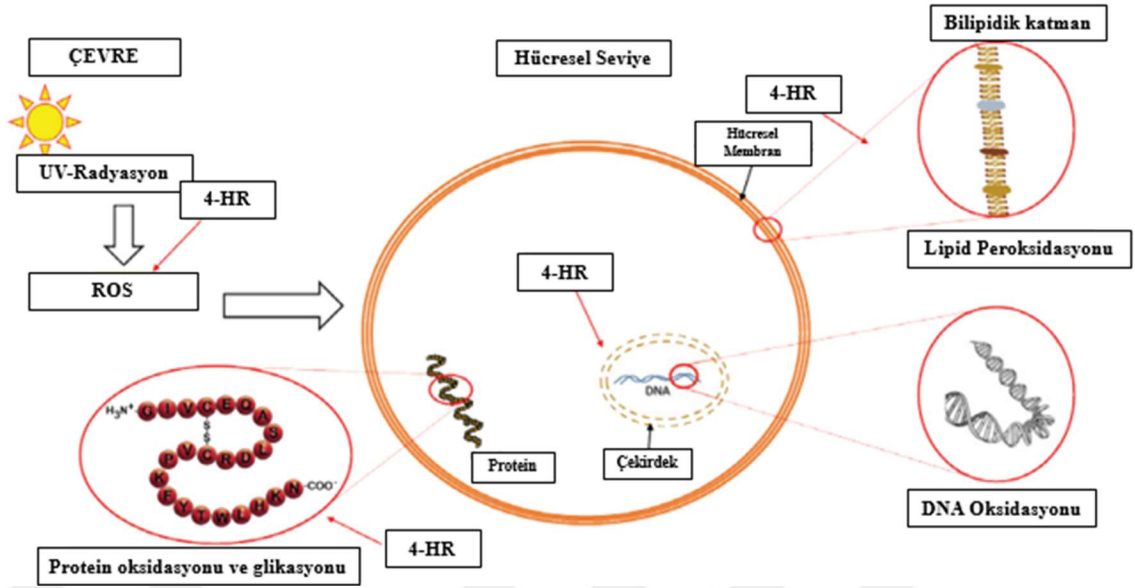
Heksilrezorsinol, 1,3-dihidroksibenzen halkasının 4 konumuna bağlı bir n-heksil zincirine sahip fenolik lipid türü olan bir alkilrezorsinoldür. Özellikle Şekil 1.17'de kimyasal yapısı verilen 4-heksilrezorsinolün (4-HR) karides ve donmuş yengeç melanozomunu önlemede etkili olduğu [197] ve sıcak havayla kurutulmuş elma dilimlerinin yanı sıra patates, avokado ve üzüm sularının esmerleşme kontrolünde kullanımının güvenli olduğu kabul edilmiştir [198].



Şekil 1. 17. 4-Heksilrezorsinolün kimyasal yapısı [199].

4-HR tirozinaz aktivitesi üzerinde önemli bir indirgeme etkisine sahip olmakla birlikte melanogenez sürecinin üç mekanizması üzerinde eş zamanlı etki göstermektedir (Şekil 1.18):

- Melanin sentezinden önce; tirozinazın sentezi ve glikozilasyonuna müdahale ederek enzimin melanozom tarafından emilmesini engeller.
- Melanin sentezi sırasında; rekabetçi bir tirozinaz inhibitörü olarak enzimatik aktiviteleri inhibe eder ve melanogenezi destekleyen yan ürünlerin oluşumunu azaltır.
- Melanin sentezinden sonra; melanozomun keratinositlere transferini inhibe eder ve hafif bir soyulma yapar [200].



Şekil 1. 18. 4-Heksilrezorsinolün etki mekanizması [201].

4-HR'nin hidrokinona karşı yapılan melanosit hücre kültürü analizinde 0,15 mg/L kadar bir miktar kullanıldığında melanin sentezini %94,6 inhibe ettiği bulunmuştur [200]. Yine aynı çalışmada 20 gönüllü üzerinde 4 haftalık uygulama sonucunda cilt lekelerinde gözle görülür bir iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (Şekil 1.19).



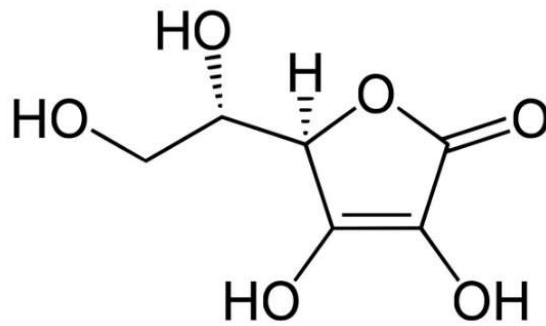
Şekil 1. 19. 4-Heksilrezorsinolün klinik çalışma sonucu [200].

4-HR'nin tirozinaz inhibisyon aktivitesi ve anti-inflamatuar potansiyeli ile hiperpigmentasyonu iyileştirdiği *in vitro* ve klinik çalışmalar yoluyla gösterilmiştir [201],[202]. Yakın tarihli bir çalışmada da 4-HR'nin hücre dışı matris proteinleri üzerindeki etkisi ile anti-mikrobiyal, antioksidan, anti-glikasyon etkileri yanında cilt tonu iyileştirme, kırışıklık ve yaşlanma karşıtı etkileri kanıtları ile ortaya konmuştur [203]. Benzer şekilde başka bir çalışmada %0,4 (a/a) 4-HR ve %3 niasinamid ile oluşturulan bir formülasyonun, sadece niasinamid kullanılan formülasyona göre Şekil 1.20'de gösterildiği gibi cilt lekelerinde çok daha fazla etkili olduğu ortaya konmuştur [204].



Şekil 1. 20. 4-Heksilrezorsinolün niasinamid ile birlikte klinik çalışma sonucu [204].

Askorbik asit, C vitamininin kabul edilmiş ismi olup suda çözünen bir antioksidandır. İlk kez 1928'de Macar biyokimyacı ve Nobel Ödülü sahibi Szent-Gyorgyi tarafından izole edilmiştir. Kararsız, kolayca oksitlenen bir asittir ve oksijen, alkali ve yüksek sıcaklıkla yok edilebilir. Narenciye (*Citrus L.*), yeşil biber (*Capsicum annuum L.*), kırmızı biber (*Capsicum annuum L.*), çilek (*Fragaria*), domates (*Solanum lycopersicum L.*), brokoli (*Brassica oleracea L.*), brüksel lahanası (*Brassica oleracea L. var. gemmifera*), şalgam (*Brassica rapa L. subsp. rapa*) ve diğer yapraklı sebzelerde bulunan askorbik asitin kiyasal yapısı Şekil 1.21'de verilmiştir [205].



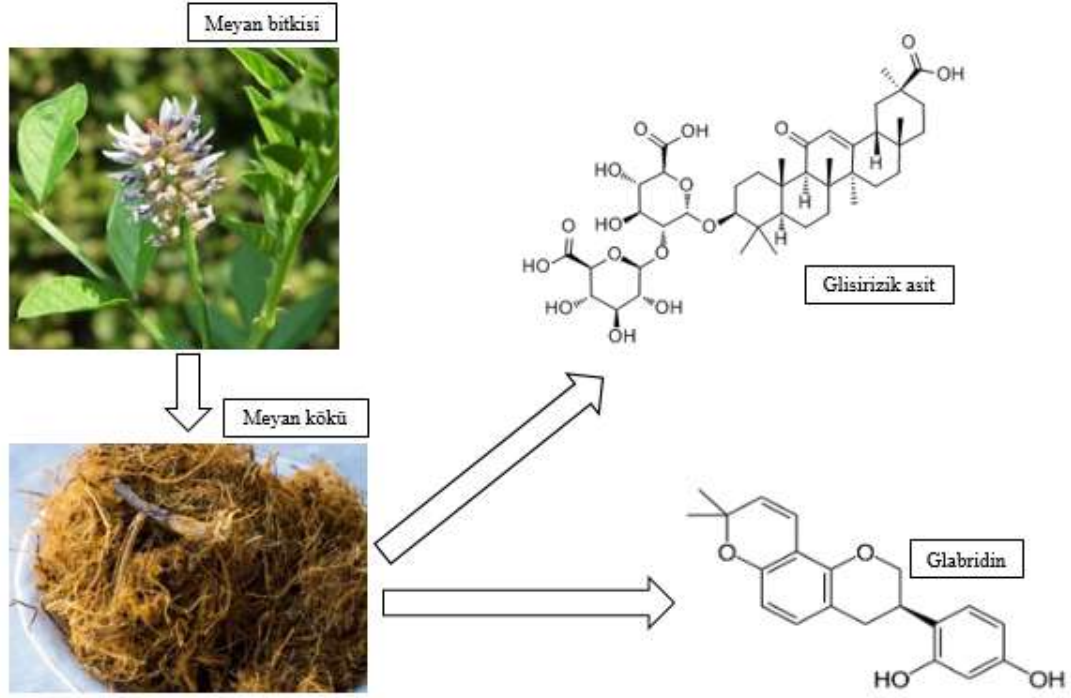
Şekil 1. 21. Askorbik asitin kimyasal yapısı [206].

Askorbik asitin saflaştırılmış tirozinaz veya kültürlenmiş hücreler üzerinde melanin oluşumunu önemli ölçüde bastırdığını ve kültürlenmiş insan melanom hücrelerinde melanin oluşumunu engellediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [207]. Tirozinazın aktif bölgesinde bakır ile etkileşime girerek ve dopakinonun DOPA'ya dönüşümünü azaltarak

melanogenezin baskılanmasını sağlamaktadır [21]. L-askorbik asitin cilt lekeleri üzerinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; 30 cilt lekeli kadına %20 konsantrasyonda saf L-askorbik asit uygulanmıştır. Mikroığneyle yapılan uygulamada 3 ay boyunca 2 haftada bir kontrol edilmiş olup L-askorbik asitin epidermal leke iyileştirmede etkili ve güvenli bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır [208]. Benzer şekilde; melazma tedavisinde askorbik asitin daha kararlı türevi olan magnezyum askorbil fostat, veziküler bir sistem ile %15 trikloroasetik asit ile karşılaştırmak üzere in-vitro ve klinik olarak incelenmiştir. Çalışmanın sonunda; magnezyum askorbil fosfatın trikloroasetik asite göre melazma tedavisinde daha üstün olduğu tespit edilmiştir [209]. Yapılan çalışmalarda genel sonuç askorbik asitin cilt lekeleri iyileştirmede tek başına zayıf olduğudur. Ancak meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.) kökü ekstresi veya soya ile kombinlendiğinde etkisinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur [137].

Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.) kökü, meyan bitkisinin iki – üç metre derinlikte saldığı kökten elde edilen siyah renkte tatlı özsuyu olarak antitümörijenik, antimikrobiyal ve antiülser, antioksidan aktiviteleri ile Uzak Dođu’da en yaygın kullanılan şifalı bitkilerden biridir. Glisirizik asit ve flavonoidler (glabridin, en bol bulunan flavonoiddir) meyan kökündeki iki ana biyoaktif bileşendir (Şekil 1.22) [210].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda meyan kökündeki bazı flavonoidlerin tirozinaz üzerinde inhibitör aktiviteler sergilediği gösterilmiştir [210]. Yapılan bir çalışmada UV-B'nin neden olduğu pigmentasyon ve eritemin, %0.5 glabridin ile elde edilen formülasyonun topikal uygulamasıyla inhibe edildiği gösterilmiştir [36].

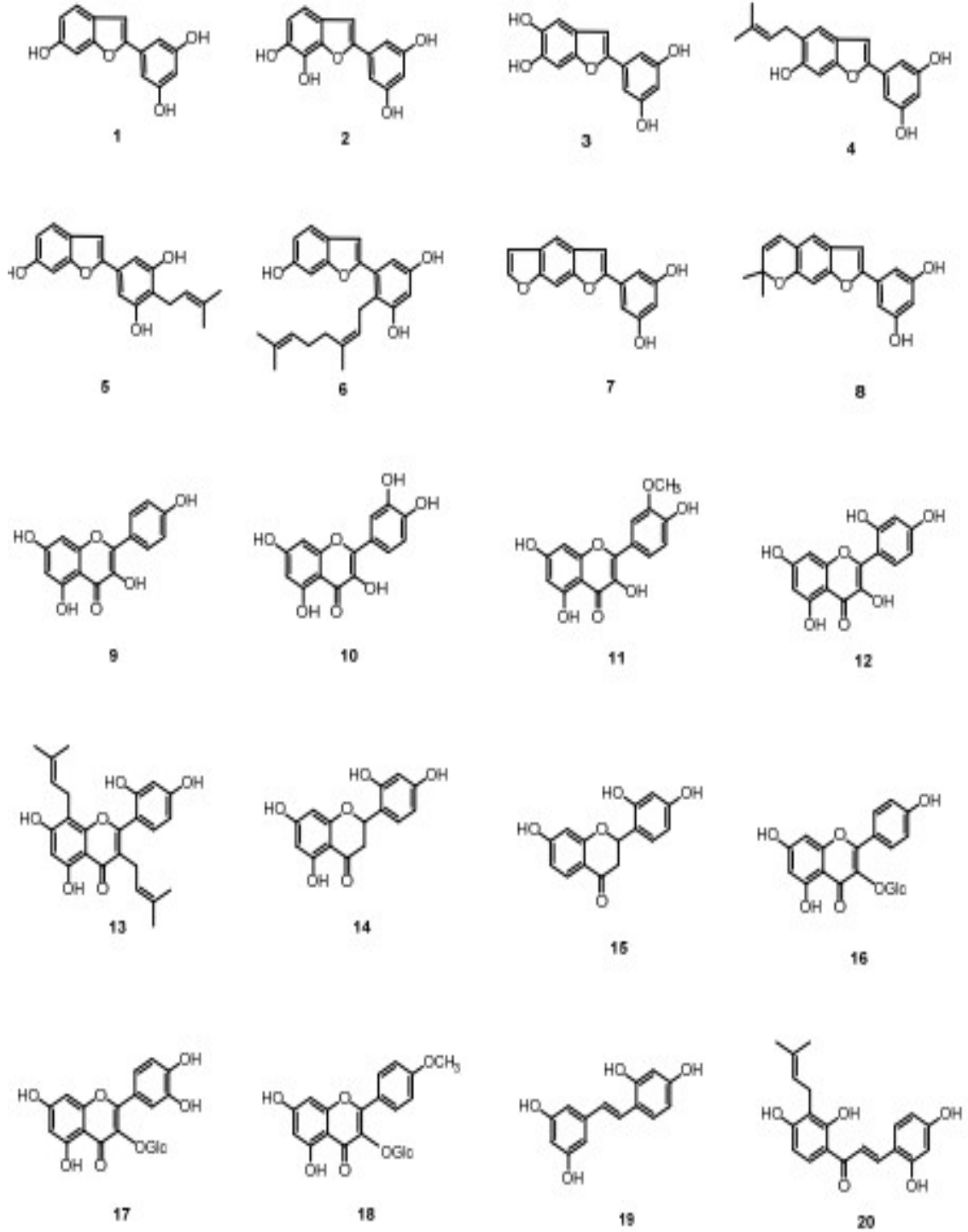


Şekil 1. 22. Meyan kökü ana bileşenlerin kimyasal yapısı [211].

Nerya ve arkadaşları, meyan kökü özündeki glabren ve izolikitigenin (2',4',4'-trihidroksikalkon)'un hem mono- hem de difenolaz tirozinaz aktivitelerini inhibe edebileceğini ve ayrıca melanositlerde melanin oluşumunu engelleyebileceğini belirtmişlerdir [44]. Japonya'da, glabridin ve glabren gibi flavonoidler içeren meyan kökü özü, kozmetikte depigmentasyon ajanı olarak kullanılmakta olup Lancome ve Avon gibi bazı ünlü kozmetik markalarının beyazlatıcı kozmetik ürünlerinin tümü meyan kökü özü içermektedir.

Beyaz dut (*Morus alba* L.), Asya'da yaygın olarak bulunan ve yaprak döken bir ağaç olup kökleri, meyveleri, dalları ve yaprakları dâhil olmak üzere bu ağacın tüm kısımları geleneksel tıpta büyük önem taşımaktadır. Özellikle yaprakları metabolik bozuklukların tedavisi için kullanılmaktadır [212]. Son zamanlarda, beyaz dut yapraklarından elde edilen ekstrelerin anti-melanogenez aktivitesi bildirilmiştir [213],[214]. Ayrıca, beyaz dut yapraklarının stilbenoidleri ve kalkonları, tirozinaz aktivitesini inhibe eden ve melanin içeriğini azaltan aktif bileşenler olarak rapor edilmiştir [50],[215],[216]. Yapılan bir çalışmada beyaz dut yapraklarının ekstreleri çıkarılmış; elde edilen 20 bileşikten (Şekil 1.23) kaempferid 3-O-β-D-glukozit bileşiğinin en güçlü tirozinaz aktivitesi inhibisyonu gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada beyaz dut yaprağı ekstresi bileşiklerinden; 2-(3,5-dihidroksifenil)-5,6-dihidroksibenzofuran, wittifuran E, morasin N, morunigrol C,

kuwanon C ve kersetin-3-O- β -D-glukopiranozid bileşiklerinin de tirozinaz enzimini inhibe ettiği raporlanmıştır [217].

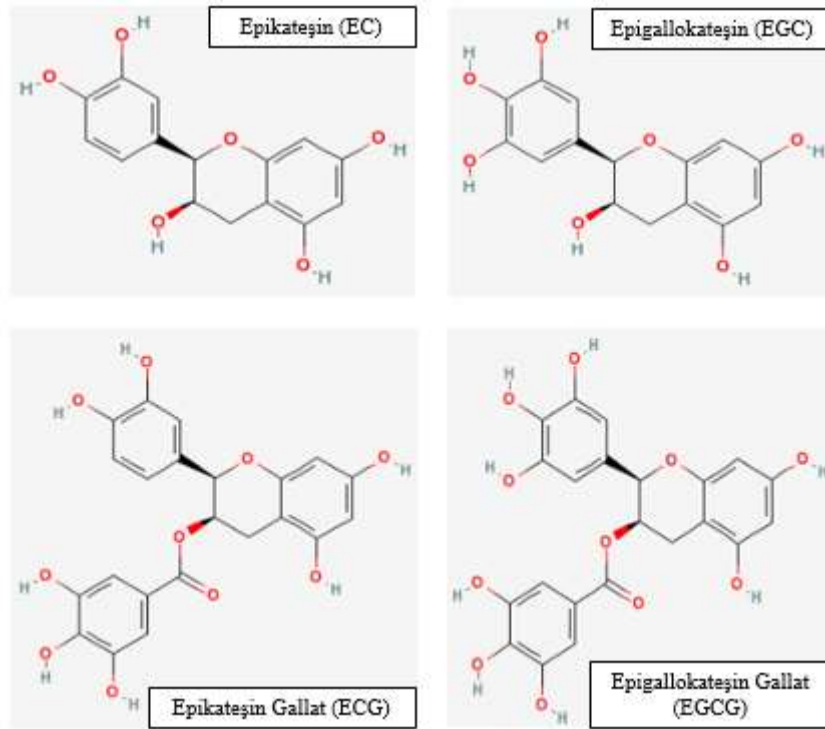


Şekil 1. 23. Beyaz dut yaprağından izole edilen bileşikler [217].

- (1) 2-fenilbenzofuran, (2) 2-(3,5-dihidroksifenil)-5,6-dihidroksibenzofuran, (3) wittifuran E, (4) morasin N, (5) morasin C, (6) albafulan A, (7) morasin X, (8) morunigrol C, (9) norartocarpetin, (10) kaempferol, (11) kersetin, (12) isorhamnetin, (13) kuwanon C, (14) steppogenin, (15) 7,2',4'-trihidroksiflavanon, (16) astragalin, (17) kersetin-3-O- β -D-glukopiranozid, (18) kaempferid 3-O- β -D-glukozit, (19) oksiresveratrol, (20) morakalkon A.

Şekil 1.23'te gösterilen beyaz dut yaprağı ekstrelerinden morakalkon A dışındaki tüm bileşiklerin herhangi bir sitotoksiste olmaksızın melanin içeriğini azalttığı raporlanmıştır. Bu nedenle, beyaz dut yaprağı ekstrelerinin fenolik bileşikleri özellikle beyazlatma için kozmetik ürün geliştirmede umut verici doğal kaynaklar olarak önerilmektedir.

Yeşil çay (*Camellia sinensis* L.), yüksek oranlarda polifenoller içermektedir. Yapraklarının ana aktif bileşenleri kateşinler olup epikateşin (EC), epikateşin gallat (ECG), epigallokateşin(EGC), epigallokateşin gallat (EGCG) şeklinde birçok polifenolik kateşin içermektedir. EGCG, toplam kateşin içeriğinin en çok bulunanıdır (%65) [218]. Bu moleküllerde çok sayıda hidroksil grubunun varlığı, onlara güçlü antioksidan özellikler vermektedir (Şekil 1.24).

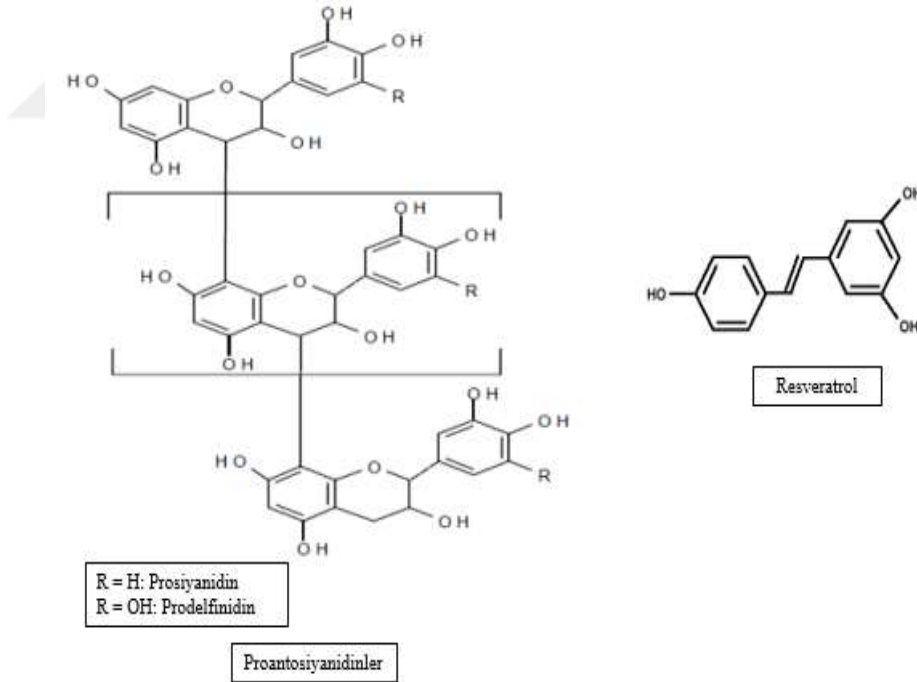


Şekil 1. 24. Yeşil çayda bulunan başlıca kateşinlerin kimyasal yapıları [218].

Yeşil çay yapraklarının ekstreleri içerdiği polifenoller sayesinde serbest radikalleri nötralize etmek için reaktif oksijen türleri (ROS) ile reaksiyona girerek çok işlevli kozmetikler geliştirme aşamasında yüksek bir antioksidan aktiviteye sahiptir [219]. Polifenoller bir tirozinaz substratı olan tirozine yapısal benzerlikleri nedeniyle depigmentasyon maddeleri olarak kullanılabilmekte olup melanin biyosentezindeki o-kinonların veya diğer ara maddelerin azaltılması dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla pigmentasyonu inhibe etmektedir [220]. Yeşil çaydaki kateşinlerle ilgili yapılan bir

çalışmada, kateşinlerin kollajenaz ve tirozinaz aktivitesini inhibe ettiği ve böylece cilt sağlığını iyileştirdiği ortaya konmuştur [221]. Yine benzer çalışmalarda tüm kateşinlerin, bakırı şelatlama yetenekleriyle güçlü bir tirozinaz inhibe edici oldukları raporlanmıştır [222]. Yeşil çay ekstresinden izole edilen EC, EGC ve kateşin bileşiklerin mantarlara karşı sırasıyla < %10, % 40 ve < %10 inhibitör etki gösterdiği bir çalışmada da yeşil çay ekstresinin tirozinaz inhibisyonuna dayalı cilt beyazlatma için kozmetik formülasyonların geliştirilmesinde kullanılabileceği ortaya konmuştur [223].

Üzüm çekirdeği (*Vitis vinifera* L.), polifenollerin en zengin kaynaklarından biridir. Basit fenolikler ve polifenoller arasında flavonoidler, stilbenler ve proantosiyanidinler bulunur. Proantosiyanidinler, asidik ortamda ısıtıldıklarında antosiyanidinlere dönüşerek tipik kırmızı mor bir renk alırlar. Bu nedenle proantosiyanidin olarak adlandırılırlar. Stilbenler'in en çok bilineni ise resveratroidir. Siyah üzümün (*Vitis labrusca*) kendini korumak için ürettiği resveratrolün C vitamininden 30 kat, E vitamininden ise 50 kat fazla antioksidan özellik gösterdiği bilinmektedir [224]. Şekil 1.25'te üzüm çekirdeği ekstresinde bulunan proantosiyanidin ve resveratrolün kimyasal yapısı gösterilmektedir.



Şekil 1. 25. Proantosiyanidinler ve resveratrolün kimyasal yapıları [224].

Proantosiyanidin açısından zengin üzüm çekirdeği ekstresinin kullanıldığı bir çalışmada üzüm çekirdeğinin güçlü bir antioksidan olduğu ve melanin biyosentezi ve kobaylarda UV kaynaklı hiperpigmentasyonu azalttığı gösterilmiştir [225]. Resveratrolün tirozinaz substratı olarak kullanıldığı bir çalışmada, özellikle beyaz dut yaprağı ekstresi ile birlikte

kullanıldığında güçlü bir tirozinaz inhibitörü olarak işlev gördüğü belirtilmiştir [226]. Başka bir çalışmada %89,3 proantosiyanidin içeren üzüm çekirdeği ekstresinin %1 oranında kullanımının, kobay derisinde UV ile indüklenen pigmentasyonu bir hafta sonra azalttığı raporlanmıştır [227]. Aynı şekilde mavi-siyah üzüm çeşidinden ekstre edilen üzüm çekirdeği ekstresinden %2 içeren kararlı bir emülsiyon, genç yetişkin ve sağlıklı gönüllülerde sekiz hafta boyunca uygulanmış ve yanak derisinde cilt lekelerinde iyileşme elde edildiği belirtilmiştir [228].

1.3.4.3.Yardımcı Maddeler

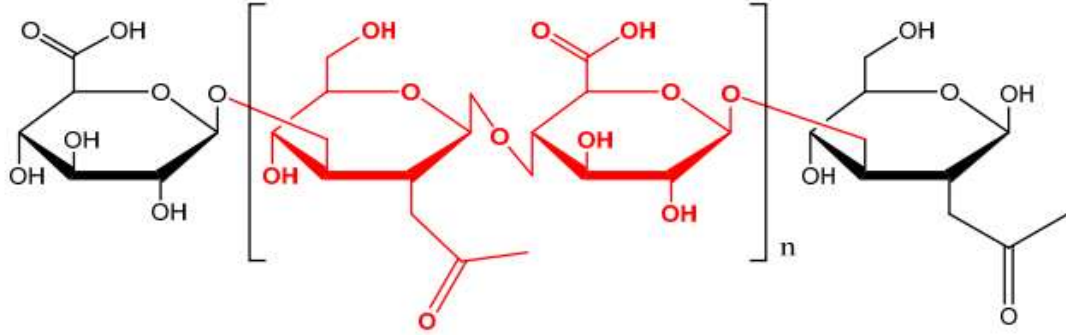
Kozmetik formülasyonlarda aşağıdaki bileşenler, yardımcı madde olarak kullanılmaktadır:

- Emülgatörler ve Stabilizatörler
 - i) Yüksek moleküllü yağ asitlerinin alkali tuzları
 - ii) Yüksek moleküllü yağ asitlerinin amonyum tuzları
 - iii) Yağ alkolü sülfürik asit esteri
 - iv) Polioksialkileneter yağ asidi esteri
 - v) Polioksialkilen yağ asidi esteri ve yağ alkollerinden polioksialkileneter
 - vi) Fosforik asit esterleri
- Nemlendiriciler
- Antioksidanlar
- Çözücü sağlayıcılar
- Koku maddeleri
- Boyalar ve pigmentler

Günümüzde, sentetik içerikleri doğal malzemelerle değiştiren “yeşil teknoloji” çözümlerinin geliştirilmesine yönelik endüstriyel yatırımlar artmaktadır. Yeni cilt bakım ve kozmetik ürünlerine yüksek talepleri karşılamak için doğal biyopolimerler ve biyoaktif bileşikler eklenmektedir. Proteinler (örneğin; kolajen ve buğday proteinleri) ve polisakkaritler (örneğin; selüloz, aljinik asit ve hyaluronik asit) cilde uygulanan ürünlerin spesifik işlevselliklerini geliştirmek için özellikle eklenmeye başlanmıştır [229].

Hyaluronik asit (HA) cilt bakım formülasyonlarında son zamanlarda nemlendirici, viskozite ayarlayıcı, çözücü sağlayıcı, vb. bileşen olarak çok yaygın kullanılmaya başlanmıştır. HA; N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asitin disakkarit birimlerinden oluşan, glikozaminoglikanlara ait bir polisakkarittir (Şekil 1.26). Bağ, epitel ve sinir

dokularının bir bileşenidir ve hücre dışı matrisin (ECM) önemli bir bileşenini temsil etmektedir [230]. 2×10^5 ile 10^7 Da arasında değişen geniş bir moleküler ağırlık aralığına sahip olup ortalama moleküler ağırlığı, onun fiziko-kimyasal özelliklerini etkilemektedir [231],[232].



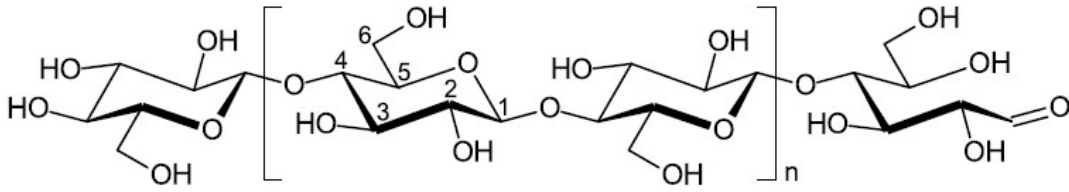
Şekil 1. 26. Hyaluronik asitin kimyasal yapısı [232].

HA içeren kremler veya losyonlar gibi kozmetik ürünlerin kullanılması cildi nemlendirmeye ve elastikiyetini artırmaya yardımcı olarak kırışıklıkların derinliğini de azaltmaktadır. HA solüsyonlarının cilt yüzeyine uygulandığında yüzeyi tıkayan bir tabaka oluşturduğu, nemi emdiği ve böylece cildi nemlendirdiği ve kırışıklıkları doldurduğu varsayılmaktadır [233]. Bunun yanında bazı çalışmalarda HA içeren kozmetik formülasyonların cildi UV ışınlarından korumada etkili olduğu kanıtlanmıştır [234]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ana bileşen olarak HA (%0,2 sodyum hyaluronat (NaHA)) içeren topikal preparatların akut ve kronik yaraları iyileştirdiği ve HA'nın epidermisteki aktif maddelerin bir bariyer görevi gören stratum corneum yoluyla cildin daha derin katmanlarına nüfuzunu arttırdığı raporlanmıştır [235],[236]. HA içeren bir formülasyonun melazma tedavisinde kullanıldığı bir çalışmada ise %4 hidrokinon ve %10 glikolik asit ile oluşturulmuş bir formülasyonun viskozite ayarı %0,01 HA ile sağlanmıştır [237]. Kozmetik formülasyonlarda HA veya NaHA, %0,2 ile %1 arasında değişen oranlarda, bir viskozite ayarlayıcı yardımcı madde olarak kullanılabilirken aynı zamanda birçok alanda cilt bakım maddesi işlevine de sahip olmaktadır [238],[239].

Nanoselülozlar (nanopartiküller, nanokristaller, nanolifler, nanoyarnlar ve bakteriyel nanoselüloz) yakın zamanda polietilen, poliakrilamidler ve naylon gibi sentetik polimerlerin yerini alacak yeşil alternatif biyopolimerler olarak cilt bakımı ve kozmetik ürünlerine eklenmeye başlamıştır [240]. Küresel nanoselüloz pazarının 2020 – 2025 yılları arasında yıllık %21,4'lük bir pazar büyümesi ile 2025 yılına kadar 783 milyon ABD Dolarına ulaşması beklenmektedir [241]. Nanoselüloz pazarının şuanda %6,5'lük kısmı

kozmetik sektöründe olmakla birlikte kişisel bakım endüstrisinin nanoselüloz pazarı için ikinci hızlı büyüyen sektör olması beklenmektedir. Bu kapsamda özellikle nanoselüloz hidrojel; maske paketleri ve temel kozmetiklerde nemlendirici, viskozite ayarlayıcı, çözücü sağlayıcı, kıvrıklık önleyici, UV koruyucu, aktif madde taşıyıcı vb. yardımcı bileşen olarak büyük umut vaat etmektedir [242].

Kimyasal olarak selüloz, D-glukoz ünitelerinin β -1,4 bağları vasıtasıyla birbirine bağlanarak tekrar etmesi ile oluşan, lineer, yüksek moleküler ağırlıklı bir homopolimerdir. Şekil 1.27’de $(C_6H_{10}O_5)_n$ formülüne sahip anhidroglukoz birimlerinin uç uca eklenmesiyle oluşan ve polimerizasyon derecesi (DP) $2n+2$ olan selülozun moleküler yapısı gösterilmektedir [243].



Şekil 1. 27. Selülozun moleküler yapısı [243].

Nanoselülozlar; uzunluklarına, çaplarına, görünüm oranlarına ve bileşimlerine göre 5 farklı grupta sınıflandırılmaktadır [242]:

- Nanoselüloz küresel parçacıklar (NCSP, amorf ve kristal, çap: 50-100 nm),
- Selüloz nanokristaller (CNC, kristal, uzunluk: 100 nm-1 μ m, çap: 3-15 nm),
- Selüloz nanofibriller (CNF, yarı kristal, uzunluk: 1-3 μ m, çap: 5-50 nm),
- Bakteriyel nanoselüloz (BNC, daha yüksek kristallik, uzunluk: 200 nm-3 μ m, çap: 10-75 nm),
- Selüloz nano iplikler (CNY, yarı kristal, uzunluk: birkaç μ m, çap: 50-300 nm)

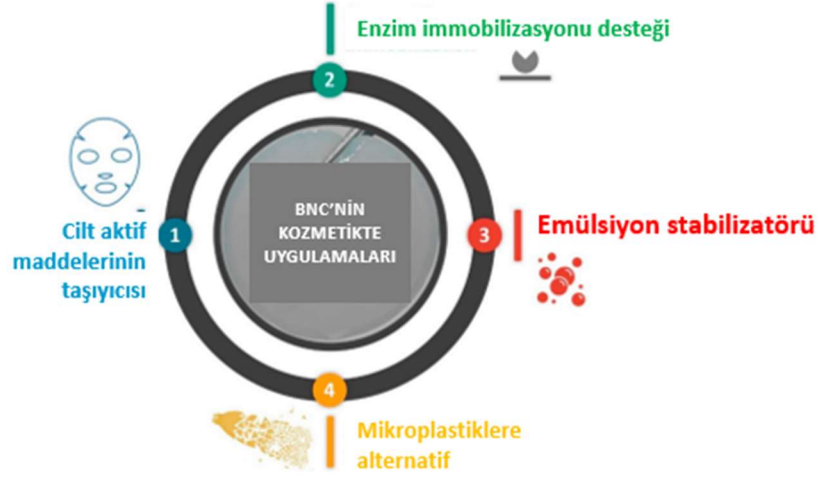
BNC’ler, bazı aerobik patojen olmayan bakteriler (örneğin, *Komagataeibacter* (sadece *Acetobacter* için), *Agrobacterium*, *Aerobacter*, *Achromobacter*, *Azotobacter*, *Rhizobium*, *Sarcina*, *Salmonella* ve *Escherichia*) tarafından biyoteknolojik olarak bir ekzopolisakkarit olarak üretilen ve selülozun özelliklerini nanomalzemelerin özellikleriyle birleştiren nano ölçekli bir selüloz formudur [244]. BNC'nin kozmetikte uygulanabilirliği; özellikle kâğıt yüz maskelerinde destek malzemesi olarak kullanımı yıllar içinde araştırılmış ve gösterilmiştir. Bununla birlikte, BNC aynı zamanda doğal peeling kozmetiklerinde, biyomedikal uygulamalarda veya kişisel bakım formülasyonlarında yapı malzemesi olarak da kullanılmaktadır [244],[245].

Biyoselüloz olarak reklamı yapılan ve bu ürünleri sıklıkla "lüks" kozmetikler grubuna sokan bileşenlerle ilişkilendirilen bazı BNC bazlı kozmetik ürünler özellikle Uzakdoğu ülkelerinde hâlihazırda mevcuttur [246]. Ancak bilinen yüksek performansına ve benzersiz özelliklerine rağmen uygulaması hala sınırlıdır. Önümüzdeki beş yılda yıllık bileşik büyüme oranının (CAGR) yaklaşık %5,0 oranında olması beklenen kişisel bakım pazarına yönelik büyüme tahminleri ve biyo bazlı ürünlere olan yüksek talep dikkate alındığında, BNC'nin yeşil kozmetikte uygulanmasına yönelik araştırma ve ticari ilgi yakın gelecekte büyük ölçüde artacaktır [247]. Bu aynı zamanda BNC'nin kozmetikte uygulanabilirliğini kapsayan çok yakın tarihli bir bibliyometrik değerlendirmede de bu konuya ilişkin yayınların sayısının ve ilginin son yıllarda giderek arttığı gösterilerek öngörülmüştür [248].

Yüksek fizikokimyasal ve mekanik özelliklere ek olarak BNC, insan gönüllüleri ile yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi yüksek *in vivo* cilt biyoyumluluğu da sunmaktadır [249],[250]. BNC fibrillerinin yüksek yüzey alanı, BNC yüzeyinde bol miktarda bulunan hidroksil grupları ile aktif düşük molekül ağırlıklı bileşikler, polimerler, metal oksitler veya metal nanopartiküller gibi diğer bileşenlerin fonksiyonel grupları arasındaki etkileşimlerin kurulmasına katkıda bulunmaktadır. Diğer malzemelerle birleşimi, BNC'ye biyoaktivite (örn. antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal aktiviteler), iletkenlik, optik veya manyetik özellikler ve hatta geliştirilmiş mekanik özellikler gibi yeni veya geliştirilmiş özellikler kazandırmakta olup potansiyelini büyük ölçüde arttırmaktadır [251].

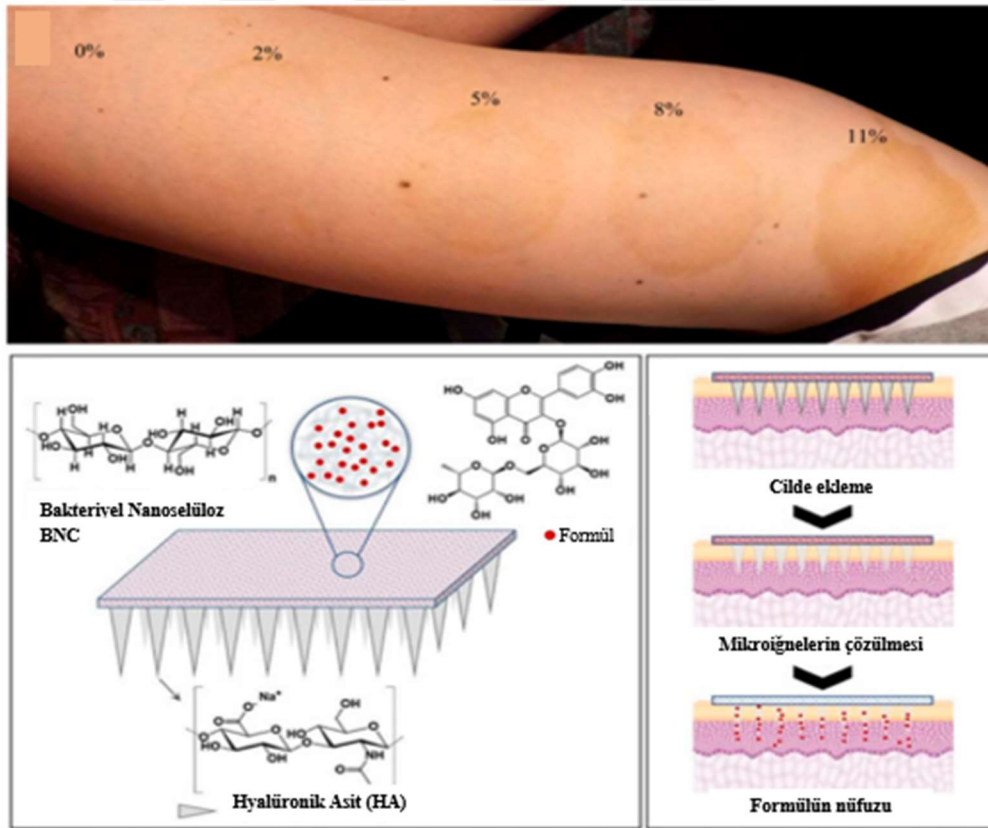
BNC'nin kozmetikte özellikle cilt aktif maddelerinin taşıyıcısı, enzim immobilizatörü, emülsiyon stabilizatörü ve/veya mikroplastiklere alternatif olarak kullanımı; bu dikkat çekici biyopolimerin yeşil kozmetik tasarımı için sürdürülebilir bir alternatif olarak muazzam potansiyelini göstermektedir (Şekil 1.28).

BNC, biyomedikal veya kozmetik gibi alanlarda ilgi duyulan aktif maddelerin dâhil edilmesini ve salınmasını destekleyen kendine özgü gözenekli nanoyapısından dolayı bir dağıtım sistemi olarak büyük ilgi görmüştür [252]. Aktif maddelerin transdermal ilaç salınımında BNC'nin başarılı bir şekilde uygulanması hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçlar için geniş çapta gösterilmiştir [253], ancak kozmetiklerde cilt aktif maddelerin BNC salınımını ele alan çalışmaların sayısı daha sınırlıdır.



Şekil 1. 28. Bakteriye nanoselüloz kozmetikteki ana uygulamaları [240].

BNC'nin kozmetikte farklı biyoaktif makromoleküllerle birleştirilip taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmalara bakıldığında formülasyon içerisinde bulunan aktif maddelerin penetrasyonunu artırdığı görülmektedir (Şekil 1.29).



Şekil 1. 29. Maskelerin çıkarılmasından 12 saat sonra cilt rengi [240].

Fonseca ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir formülasyonda, cildin genel görünümünün iyileştirilmesini sağlamak için matris olarak hyaluronik asit özellikleri,

aktif moleküllerin salınmasını sağlamak için takviye olarak BNC'nin özellikleriyle birleştirilmiştir. *In vitro* cilt analizleri, bu formülasyonun cilt yoluyla başarılı bir şekilde nüfuz ettiğini ortaya çıkarmıştır. Bu formülasyonun güvenlik ve kutanöz uyumluluk değerlendirmesi sonucuna göre ise stratum korneum hidrasyonunda bir değişikliğe ve kızarıklığa sebep olmadığı ortaya konmuştur. Bu çalışma BNC'nin kozmetikte bir dağıtım sistemi olarak potansiyelini güçlendirmektedir [254]. Kullanım alanıyla ilgili araştırılması gereken bazı dezavantajlar da ortaya çıkabilir. Örneğin, ciltte selülozu parçalayan bakteriler, cilt yüzeyinde veya yaralarda bulunabilen ve selüloz yapısındaki materyalleri (örneğin, yara örtüleri veya pansumanlar) hidrolize edebilen mikroorganizmalar olarak bilinir. Bu bakteriler genellikle çevrede yaygın olarak bulunan selülitik (selülozu parçalayan) enzimlere sahip bakterilerdir. *Staphylococcus aureus*, bu bakteri genellikle cilt enfeksiyonlarına neden olur ve bazı suşları selüloz içeren yara örtülerini hidrolize edebilir [255]–[257]. *Pseudomonas aeruginosa*, genellikle yanık yaraları ve kronik yaralar gibi cilt enfeksiyonlarına neden olabilir [258]. Bu bakteri, selülozu hidrolize eden enzimler üretebilir. *Bacillus subtilis* gibi bazı türler, selülozu parçalayan enzimler üretir ve cilt yüzeyinde veya yaralarda bulunabilir [259]. *Acinetobacter baumannii* gibi bazı türler, cilt enfeksiyonlarına neden olabilir ve selüloz içeren materyalleri parçalayabilir [260], [261]. *Streptococcus pyogenes*, selülozu hidrolize edebilen enzimler üretebilir ve cilt enfeksiyonlarına yol açabilir. Selüloz içeren yara örtüleri veya pansumanlar kullanıldığında, bu bakterilerin üremesi ve selülozu parçalayarak yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir [262], [263]. Bu nedenle, yara bakımında ve cilt enfeksiyonlarının tedavisinde uygun antibiyotikler ve antiseptik tedaviler kullanılarak bu bakterilerin kontrol altına alınması önemlidir.

1.4.KOMPOZİTLER

Kompozit malzemeler; birbirinden farklı iki veya daha fazla bileşenin, üstün özelliklerini tek bir malzemede toplamak için makro düzeyde birleştirilmesiyle elde edilen malzemelerdir. Bu malzemeler; matris ana fazı ve bunun içine dağılmış takviye elemanlardan oluşur. Matris faz uygulanan bir kuvveti ara yüzey bağı vasıtasıyla takviye edici faza iletir ve dağıtır. Yükü taşıyan takviye faz, matris fazın tane büyüklüğünü kontrol eder ve iletilen yükleri paylaşarak karşı koyar. Matris faz ile takviye elemanı arasında bağlayıcılık görevi yapan ara yüzey bağı ise, genellikle kırılma özelliği göstermesine rağmen oluşan herhangi bir kuvveti çözülmeye ve kırılmaya uğramadan

takviye fazına iletir. Bu bölge malzemenin elastikiyet modülünü etkileyen en önemli bölgedir. Bu yüzden kompozit malzemenin dayanıklılığı ara yüzey bağının istenilen şekilde olmasına bağlıdır [264].

Biyolojik olarak parçalanabilen dokusuz dokulardan yapılan kâğıt yüz maskeleri kozmetik sektöründe yaygınlaşan kompozit malzemelerdir. Ciltteki problemleri iyileştirmek için kullanılan geleneksel emülsiyonlara alternatif olarak elde edilen kompozit yüz maskelerinde amaç non-woven gibi farklı bir yapıya sahip matris faz veya nanokompozit liflere farklı aktif maddeleri hapsetmektir. Bu yenilikçi kozmetikler, nihai ürünün tasarlanan etkinliğine bağlı olarak, farklı cilt katmanlarında farklı zamanlarda, aktif bileşikleri yavaşça salarak hareket edecek şekilde tasarlanmaktadır. Emülgatör, renk verici, koruyucu ve diğer petrol türevi kimyasallar içermeyen bu tür kompozit yüz maskeleri doğal biyolojik malzemelere dayalı olmaktadır [265].

Pazar Araştırmasına göre; küresel yüz maskesi pazarının 2024 yılına kadar 336 milyon ABD Dolarına ulaştığı ve 2016'dan 2024'e kadar yıllık %8,7 büyüme ile 160,38 milyar ABD dolarına çıktığı bilinmektedir. Uzakdoğu ülkelerinde 30-39 yaş arası kadınların %88'i haftada iki kez kompozit kâğıt yüz maskesi kullanmaktadır. Singapur'da C vitamini, argan yağı serumu, yeşil çay, ginseng, nilüfer ve nar özleri, mandelik asit ve karpuz gibi iyileştirici ve yaşlanma karşıtı ajanları içeren kâğıt yüz maskeleri çok popüler hale gelmiştir [265]. Tüketicilerin artan yüz maskeleri talebi, piyasada daha erişilebilir fiyatlarla sunulan, kullanımı kolay, kendi etkinlik alanında yüksek derecede etkili ve yenilikçi kozmetiklerin üretimini arttıracaktır.

Bu tez çalışması kapsamında; yukarıda detaylı bir şekilde açıklanan leke giderici aktifler ve bitki ekstraktları, gerekli yardımcı maddeler ile formüllenenerek etkili bir cilt leke giderici formülasyonu elde edildikten sonra bu formülasyondan son zamanlarda inovatif bir ürün olarak karşımıza çıkan kompozit yüz kâğıt maskesi üretilecektir. Böylece Türkiye yerel kozmetik pazarına tamamen bitkisel doğal ürünlerden elde edilmiş, toksik, alerjik veya tahriş edici olmayan, biyobozunur bir ürün kazandırılacaktır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1.MATERYAL

Çalışma kapsamında hazırlanan formülasyonlarda etken madde olarak 4 farklı aktif ve 4 farklı bitki ekstresi kullanılmıştır. Kullanılan aktiflerden niasinamid Doğa İlaç'tan, α -arbutin HD Uluslararası firmasından, askorbik asit Arkem Kimya'dan ve heksilrezorsinol ATS Kimya'dan tedarik edilmiştir. Kullanılan bitki ekstrelerinden üzüm (*Vitis vinifera* L.) çekirdeği ve yeşil çay (*Camellia sinensis* L.) yaprağı sıvı ekstresi Naturalya firmasından, beyaz dut (*Morus alba* L.) yaprağı ekstresi Immunflex'ten ve meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) ekstresi ise Seda Sakacı Cosmetology firmasından alınmıştır. Formülasyonlarda nemlendirici ve viskozite ayarlayıcı yardımcı madde olarak kullanılan hyaluronik asit HD Uluslararası firmasından, pamuktan *Gluconacetobacter xylinus* tarafından üretilmiş toz BNC ise Nanografi firmasından satın alınmıştır. Formüllerde kullanılan gliserin Laber Kimya'dan ve koruyucu olarak kullanılan fenoksietanol ise ATS Kimya'dan tedarik edilmiştir.

2.2.YÖNTEM

2.2.1. Formülasyonların Hazırlanması

Leke giderici kompozit yüz maskesi eldesi için ilk olarak 5 farklı jel bazlı serum formülasyonu çalışması yapılmıştır. Formülasyonlar 4 farklı (α -Arbutin, Niasinamid, Askorbik asit, Heksilrezorsinol) aktif maddenin 4 farklı (Meyan kökü, Beyaz dut yaprağı, Yeşil çay yaprağı ve Üzüm çekirdeği) bitki ekstresi ile kombinasyonu üzerine çalışılmış olup optimum sinerjik etki alınması hedeflenmiştir. Hazırlanan formülasyonlara üretildiği aktif madde üzerinden isim verilmiş olup; sırasıyla Arb5, Nia5, C5 ve Rez5 olarak isimlendirilmiştir. 5. Formülasyonda sadece bitki ekstrelerinin kombinasyonunun etkisinin incelenmesi hedeflenerek herhangi bir aktif madde eklenmemiş olup formülasyona Ext5 ismi verilmiştir.

Etkisinin incelenmesi planlanan aktif maddeler, formülasyonların ana maddesi olan ultra saf suda ısıtıcılı manyetik karıştırıcı kullanılarak 300 rpm hızda 75 °C sıcaklıkta 10 dakika

Çizelge 2. 1. α -Arbutin aktifi ile formüllenen Arb5 formülasyonu.

Ürün / Arb5	Leke Giderici Yüz Maskesi	
	Hammadde	Fonksiyon
Su	Çözücü	85 - 88
α -Arbutin	Etken Madde	5
Meyan kökü (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) Ekstresi	Etken Madde	2
Beyaz Dut (<i>Morus alba</i> L.) Yaprağı Ekstresi	Etken Madde	2
Üzüm (<i>Vitis vinifera</i> L.) Çekirdeği Ekstresi	Etken Madde	1
Yeşil Çay (<i>Camellia sinensis</i> L.) Yaprağı Ekstresi	Etken Madde	1
Gliserin	Nemlendirici	1
BNC	Taşıyıcı	0,1
Hyaluronik Asit	Kıvamlaştırıcı/Nemlendirici	0,7
Fenoksietanol	Koruyucu	0,5
Toplam:		100

Çizelge 2. 2. Niasinamid aktifi ile formüllenen Nia5 formülasyonu.

Ürün / Nia5	Leke Giderici Yüz Maskesi	
	Hammadde	Fonksiyon
Su	Çözücü	85 - 88
Niasinamid	Etken Madde	5
Meyan kökü (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) Ekstresi	Etken Madde	2
Beyaz Dut (<i>Morus alba</i> L.) Yaprağı Ekstresi	Etken Madde	2
Üzüm (<i>Vitis vinifera</i> L.) Çekirdeği Ekstresi	Etken Madde	1
Yeşil Çay (<i>Camellia sinensis</i> L.) Yaprağı Ekstresi	Etken Madde	1
Gliserin	Nemlendirici	1
BNC	Taşıyıcı	0,1
Hyaluronik Asit	Kıvamlaştırıcı/Nemlendirici	0,7
Fenoksietanol	Koruyucu	0,5
Sitrik Asit	pH Ayarlama	0,3
Toplam:		100

Çizelge 2. 3. L-askorbik asit aktifi ile formüllenen C5 formülasyonu.

Ürün / C5 Hammadde	Leke Giderici Yüz Maskesi	
	Fonksiyon	%
Su	Çözücü	85 - 88
L-askorbik Asit	Etken Madde	5
Meyan kökü (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) Ekstresi	Etken Madde	2
Beyaz Dut (<i>Morus alba</i> L.) Yapağı Ekstresi	Etken Madde	2
Üzüm (<i>Vitis vinifera</i> L.) Çekirdeği Ekstresi	Etken Madde	1
Yeşil Çay (<i>Camellia sinensis</i> L.) Yapağı Ekstresi	Etken Madde	1
Gliserin	Nemlendirici	1
BNC	Taşıyıcı	0,1
Hyaluronik Asit	Kıvamlaştırıcı/Nemlendirici	0,7
Fenoksietanol	Koruyucu	0,5
NaOH	pH Ayarlama	1,6
Toplam:		100

Çizelge 2. 4. Heksilrezorsinol aktifi ile formüllenen Rez5 formülasyonu.

Ürün / Rez5 Hammadde	Leke Giderici Yüz Maskesi	
	Fonksiyon	%
Su	Çözücü	85 - 88
Heksilrezorsinol	Etken Madde	5
Meyan kökü (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) Ekstresi	Etken Madde	2
Beyaz Dut (<i>Morus alba</i> L.) Yapağı Ekstresi	Etken Madde	2
Üzüm (<i>Vitis vinifera</i> L.) Çekirdeği Ekstresi	Etken Madde	1
Yeşil Çay (<i>Camellia sinensis</i> L.) Yapağı Ekstresi	Etken Madde	1
Gliserin	Nemlendirici	1
BNC	Taşıyıcı	0,1
Hyaluronik Asit	Kıvamlaştırıcı/Nemlendirici	0,7
Fenoksietanol	Koruyucu	0,5
NaOH	pH Ayarlama	0,2
Toplam:		100

Çizelge 2. 5. Bitki ekstraları ile formüllenen Ext5 formülasyonu.

Ürün / Ext5	Leke Giderici Yüz Maskesi	
Hammadde	Fonksiyon	%
Su	Çözücü	90 - 93
Meyan kökü (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) Ekstresi	Etken Madde	2
Beyaz Dut (<i>Morus alba</i> L.) Yaprığı Ekstresi	Etken Madde	2
Üzüm (<i>Vitis vinifera</i> L.) Çekirdeği Ekstresi	Etken Madde	1
Yeşil Çay (<i>Camellia sinensis</i> L.) Yaprığı Ekstresi	Etken Madde	1
Gliserin	Nemlendirici	1
BNC	Taşıyıcı	0,1
Hyaluronik Asit	Kıvamlılaştırıcı/Nemlendirici	0,7
Fenoksietanol	Koruyucu	0,5
Toplam:		100

2.2.2. Formülasyonların Analizi

2.2.2.1. Fiziksel Görünüm

Bir önceki aşamada elde edilen 5 formülasyonun fizikokimyasal özellikleri incelenmiş olup taze hazırlanmış formülasyonların oda sıcaklığında (23 ± 2 °C) fiziksel görünümleri incelenerek değerlendirilmiştir.

2.2.2.2. pH Tayini

Elde edilen 5 formülasyonun pH tayini oda sıcaklığında Şekil 2.2’de gösterilen pH metre (HANNA, HI98190), ile ölçülerek yapılmıştır.



Şekil 2. 2. Formülasyonların pH ölçümü.

2.2.2.3. Santrifüj Özellikleri

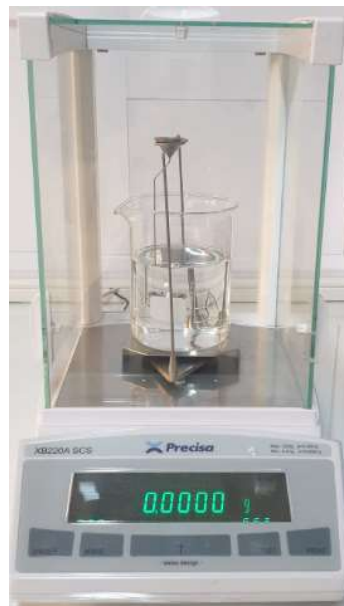
Formülasyonlardan ependorf tüplerine alınan 2'şer ml numune; Şekil 2.3'te gösterilen santrifüj cihazında (LABFREEZ, CF-TR22-I) 13.000 rpm'de 30 dakika santrifüj edilmiş ve santrifüj sonunda herhangi bir faz ayrışması olup olmadığı incelenmiştir [66].



Şekil 2. 3. Santrifüj cihazı.

2.2.2.4. Yoğunluk Kontrolü

Elde edilen 5 formülasyonun yoğunluğu oda sıcaklığında Şekil 2.4'te gösterilen yoğunluk kiti (PRECISA, XB220A SCS) kullanılarak g/ml olarak ölçülmüştür.



Şekil 2. 4. Yoğunluk kiti.

2.2.2.5. Viskozite Kontrolü

Formülasyonların viskoziteleri oda sıcaklığında Şekil 2.5'te gösterilen viskozizetre (FUNGILAB, V300003) kullanılarak L1-L4 spindle ile 100 rpm hızda mPa.s olarak ölçülmüştür.



Şekil 2. 5. Formülasyonların viskozite ölçümü.

2.2.2.6. Stabilite Çalışmaları

Formülasyonların stabilite çalışmaları için hazırlanan formülasyonlar; 4 ± 2 °C ve 23 ± 2 °C'de altı ay boyunca saklanmıştır. Formülasyonların fiziksel görünüm, pH, bulanıklık, faz ayrışması, viskozite ve mikrobiyolojik analizleri başlangıçta (t=0 anında), üçüncü ve altıncı aylarda incelenmiştir.

2.2.2.7. Hücre Kültürü

Hazırlanan 5 formülasyondan optimum sinerjik etkiyi veren formülasyonu tayin edebilmek için öncelikle *in vitro* koşullarda hücre kültürü analizi yapılmıştır [267]. İnsan primer epidermal melanositleri olan MNT-1 hücreleri (insan melanomundan), hücre tedarikçisi ATCC'den (CRL-3450) tedarik edilmiştir. Hücreler, %10 (h/h) fetal sığır serumu, 100 U/ml penisilin ve 100 µg/ml streptomisin ile desteklenmiş Dulbecco Modifiye Eagle Ortamında (DMEM) kültürlenmiştir. Tüm hücreler, %95 hava/%5 CO₂ atmosferinde nemlendirilmiş bir inkübatörde 37 °C'de tutulmuş ve hücrelerin %0,05 trypsin-EDTA (a/h) çözeltisiyle ayrılmasıyla pasajlanmıştır.

2.2.2.8. Antioksidan Aktivite Analizi

Üreticinin talimatlarına göre antioksidan test kiti (Merck, MAK334-1KT) kullanılmıştır. Antioksidan test kiti kullanılarak toplam antioksidan kapasiteyi (TAC), μM cinsinden belirlemek için Trolox standart olarak kullanılır. Cu^{+2} bir antioksidan tarafından Cu^{+} ya indirgendikten sonra ortaya çıkan Cu^{+} , spesifik olarak bir boya reaktifi ile renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Ne kadar çok renk gözlemlenirse, test edilen bileşikler o kadar fazla antioksidandır. Hazırlanan 5 farklı formülasyonun antioksidan aktivitesi saf halden sıfıra kadar değişen çeşitli bileşik konsantrasyonlarında (%h/h) test edilmiştir [268].

2.2.2.9. MNT-1 Hücre Lizatından İnsan Tirozinazına Karşı Tarama

10×10^6 MNT-1 hücresi %0,05 trypsin-EDTA (a/h) ile ayrılarak toplanmıştır. Hücre süspansiyonu, fosfat tamponlu salin (PBS 1X) ile santrifüjleme yoluyla (300 g, 5 dakika) 2 kez yıkanmıştır. Son santrifüjlemenin ardından süpernatant atılmış ve hücre pelleti, 2 mL lizis tamponu (%1 (h/h) Triton X-100 içeren PBS) içerisinde dağıtılmıştır. Hacim, lizis sonrasında (pipetleme yoluyla homojenizasyon, 5 dakika, 4 °C), 4 °C'de 5 dakika boyunca 3000 g'de son santrifüjleme öncesinde PBS 1X ile 10 ml'ye çıkarılmıştır. Daha sonra, toplanan süpernatandan 90 μL , 96 oyuklu bir plakanın herbir oyuğuna dağıtılmış olup üzerlerine dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülmüş test bileşiklerinin artan konsantrasyonları 10 μL /oyuk oranında eklenmiştir. Plaka daha sonra PBS 1X içerisinde 4 mM'de 100 μL L-DOPA ilavesinden önce 10 dakika süreyle inkübe edilmiştir. 37°C'de 4 saatlik inkübasyonun ardından siyah/kahverengi ürünlerin oluşumu, bir Multiskan SkyHigh mikropilaka okuyucu (Thermo Scientific) kullanılarak 600 nm'de absorbansın ölçülmesiyle belirlenmiştir. Her deney üç kez gerçekleştirilmiş, elde edilen veriler standartlaştırılmış ve hedef ve kontrol grupları ile ilgili olarak %0-100 aktivite arasında tanımlanan eğriler olarak sunulmuştur [267].

2.2.2.10. Enzim Aktivite Analizi

Farklı aktifler ile hazırlanan 5 farklı formülasyonların herbiri için kollajenaz ve elastaz enzim aktiviteleri incelenmiştir. Her enzim için farklı olan substrat çözeltisi her ölçümde 100 μL hacimde alınmış ve hazırlanan formülasyonlardan değişik hacimlerde alınarak toplam 1 ml'lik bir reaksiyon hacmi oluşturulmuştur. Önce inhibitörsüz ortamda enzim aktivitesi bulunmuş olup bu değer %100 aktivite olarak kabul edilmiştir. Daha sonra optimum sıcaklıkta 50 μL enzim çözeltisi alınıp daha önceden hazırlanmış olan tampon + substrat + formülasyon çözeltilerine hızlı bir şekilde eklendikten sonra enzim bölünmesi

akabinde floresana dönüşen EnzCheck™ Jelatinaz/kollajenaz test kiti (Invitrogen, E12055) ve EnCheck™ Elastaz test kiti (Invitrogen, E12056) ile üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir. Ne kadar çok enzim inhibisyonu elde edilirse, o kadar az floresans sinyali tespit edilmektedir. Hazırlanan 5 farklı formülasyonun enzim aktiviteleri saf halden sıfıra kadar değişen çeşitli bileşik konsantrasyonlarında (%h/h) test edilmiştir. İnhibitör aktivite, aktivitenin %100'ü için referans olarak sıfır konsantrasyonu dikkate alınarak % olarak ifade edilmiştir [269].

2.2.2.11. Sitotoksosite Analizi

MNT-1 hücreleri, 200 uL son hacminde 5000 hücre/oyuk oranında 96 oyuklu bir plakaya eklenmiş; 24 saat sonra hücre kültürü ortamı uzaklaştırılarak test edilecek formülasyonlar, %0 ile %10 (h/h) arasında değişen çeşitli konsantrasyonlarda ilave edilmiştir. Bu bileşiklerin toksisitesi, AlamarBlue Hücre Canlılığı Reaktifi (Invitrogen, DAL1025) ile 24 saatlik inkübasyonun ardından değerlendirilmiştir. Kısaca formülasyonlar uzaklaştırılmış ve hücreler, 37 °C'de PBS içinde 1:10'a seyreltilmiş AlamarBlue reaktifi ile inkübasyondan önce bir kez PBS (Ca^{+2}/Mg^{+2} ile) yıkanmış ve nihai hacim 100 uL/oyuk olacak şekilde ayarlanmıştır. 37 °C'de 2–3 saat sonra, 96 oyuklu plakaların floresansı TECAN INFINITE M PLEX 200 pro plaka okuyucusu (uyarma dalga boyları 560/9 nm, emisyon dalga boyları 590/20 nm) ile okunmuştur. Hücre canlılığı; %100 canlılık için referans olarak işlem görmemiş hücreler dikkate alınarak, % olarak ifade edilmiştir [268].

2.2.2.12. Mikrobiyolojik Analiz

Pseudomonas aeruginosa, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans* kozmetik ürünlerdeki temel potansiyel patojenlerdir [142]. 5 farklı aktif ve 4 farklı ekstre ile hazırlanan formülasyonların *in vitro* mikrobiyolojik analizleri; insan patojeni olan *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 gibi üç bakteri ve *Candida albicans* ATCC 10231 maya izolatına karşı değerlendirilmiştir.

Mikrobiyolojik analiz TS EN ISO 11930:2019 standardına göre yapılmış olup test edilen mikroorganizmaların besiyeri ve mikrobiyolojik analiz için kullanılan metot Çizelge 2.6'da verilmiştir.

Mikroorganizmalar ilk olarak Brain Heart Infusion Broth'ta 18-24 saat süreyle büyütülmüştür. Daha sonra bakteri süspansiyonu, steril fizyolojik su tüplerinde 0,5

McFarland çözeltilisine (1×10^8 CFU ml⁻¹) eşdeğer bulanıklığa ayarlanmıştır. Son olarak 0,5 McFarland tüpü 5×10^5 CFU ml⁻¹'e seyreltilerek bakteri türleri 30-35°C 'de 18-24 saat arasında, maya türü olan *C. albicans* ise 20-25°C'de 44-52 saat süre ile inkübe edilerek antimikrobiyal aktivite analizi yapılmıştır [270]. Küf üremesinin tespiti için ise 20-25°C'de 6-10 gün süre ile üreme kontrolü sağlanmıştır. Toplam aerobik mezofilik mikroorganizma sayımı inkübasyon sonunda Plate Count Agar besiyerinde oluşan tüm kolonilerin sayılması ile gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 2. 6. Mikrobiyolojik analiz metodu.

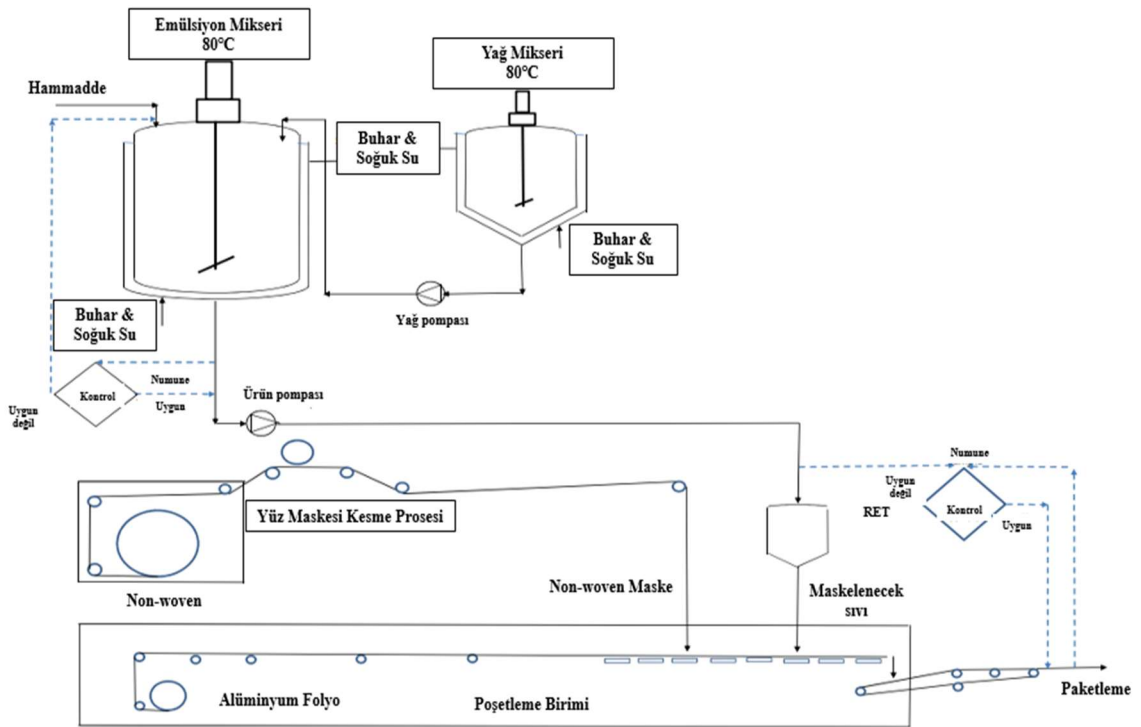
Analiz	Metot	Kullanılan Besiyeri
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Zenginleştirme ve Katı Besiyerine Çizgi Ekim	Baird Parker Agar Besiyeri
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Zenginleştirme ve Katı Besiyerine Çizgi Ekim	Setrimid Agar Besiyeri
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	Zenginleştirme ve Katı Besiyerine Çizgi Ekim	MacConkey Agar Besiyeri + Levine Eozin - Metilen Blue Agar Besiyeri
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Zenginleştirme ve Katı Besiyerine Çizgi Ekim	Sabouraud %4 Dekstroz Agar + Tamamlayıcı
Toplam maya ve küf sayımları (TYMC)	Dökme Plaka	DRBC (Dichloran Rose Bengal Chloramphenicol) Agar, Sabouraud %4 Dekstroz Agar + Tamamlayıcı
Toplam Aerobik Mezofilik Mikroorganizmalar	Dökme Plaka	Polisorbat 80 ve Lesitin içeren Tryptic soy Agar Besiyeri, Plate Count Agar

2.2.3. Kompozit Yüz Maskesi Eldesi

Kâğıt yüz maskeleri bir cilt bakım ürünü olup besleyici bir emülsiyona batırılarak doğrudan yüze uygulanmaktadır. Piyasada bulunan kâğıt maskeler; viskon, liyosel, pamuk veya kâğıt hamurundan (pulp) yapılan non-woven kumaşlara ilgili emülsiyon veya serumların yedirilmesiyle elde edilmektedir. Kâğıt maskeler için non-woven kumaşlar; dayanıklılık, yumuşaklık, cilde yapışma ve sıvı tutma açısından yüksek gereksinimleri karşılamakta olup cilde uzun ve yoğun bir maruz kalma süresi sağlamaktadır [161].

Bu tez kapsamında elde edilen ve analiz sonuçlarına göre optimum etkiye sahip olduğuna karar verilen formülasyon BFF Kozmetik (Tuzla/İstanbul) firmasının alt yapısı kullanılarak kompozit kağıt yüz maskesi haline getirilmiştir. İlgili firmanın proses şeması Şekil 2.6'da gösterilmektedir.

Şekilde görüldüğü gibi farklı uzunluklardaki elyafların bir araya getirilmesi ile kumaş benzeri materyalden üretilen ve dokumasız kumaşlar olarak bilinen non-woven kumaş öncelikle Laser pro Spirit LS lazer kesim ekipmanı kullanılarak; kullanımı sırasında nefes almayı sağlayacak şekilde burun, göz ve ağızda kesik açıklıklar kalacak şekilde 22 cm uzunluk x 19 cm genişlik ebatında kesilerek hazırlanmaktadır. Emdirme hattı boyunca ilerleyen alüminyum folyo üzerine kesilen non-woven kumaş yapıştırıldıktan sonra üzerine maskeye yedirilmesi planlanan sıvı serum yaklaşık 25 g dökülerek kumaşın sıvıyı emmesi sağlanmaktadır. Sıvı dökümü gerçekleştirildikten sonra alüminyum folyonun yarısı üzerine katlanarak paketleme işlemi tamamlanmaktadır.



Şekil 2. 6. Kâğıt yüz maskesi üretim şeması. [BFF Kosmetik Üretim Prosesi]

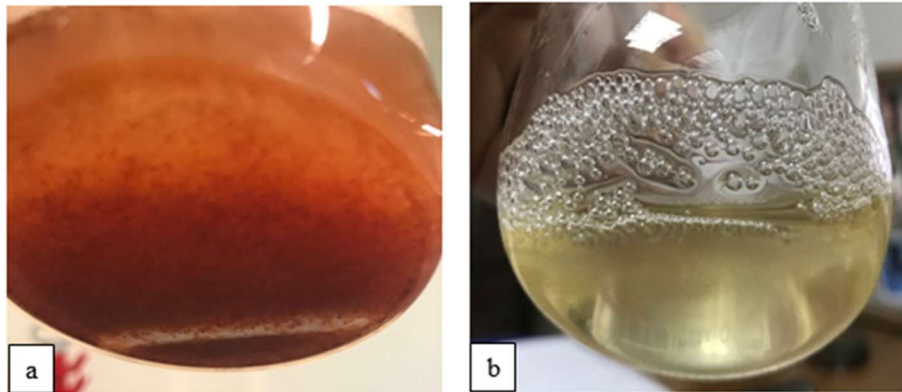
3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1.FORMÜLASYONLARIN HAZIRLANMASI

Formülasyonların hazırlanması için ön denemeler yapılmış olup nihai formüle ulaşırken bazı problemler yaşanmıştır. İlk aşamada ekstreler toz formunda denenmiş ancak toz ekstrelerin üretimi esnasında kullanılan maltodekstrinden ötürü problem yaşanmıştır. Maltodekstrin, nişastanın kısmi enzimatik hidrolizi ile nişastadan üretilen bir polisakkarit olup glikozidik bağlarla bağlanmış çok sayıda glikoz biriminden oluşmaktadır. Bu nedenle yapısında serbest hidroksil bağları bulunmaktadır [271]. Formülasyonlara nanoselüloz eklediğimizde selüloz moleküllerinde bulunan serbest hidroksil bağları ile maltodekstrinin yapısında bulunan serbest hidroksil bağları birbirine bağlanarak maltodekstrini çöktürmüştür (Şekil 3.1). Bu nedenle ön denemeler sonrasında, formülasyonda nanoselüloz kullanılacağından ötürü ekstrelerin sıvı formda kullanımına karar verilmiştir. Sıvı ekstrelerle yapılan denemeler sonrasında herhangi bir çökmeye rastlanmamıştır (Şekil 3.2).

Formülasyonların viskozite ayarı için hyaluronik asit kullanılmış olup ön denemelerde sırasıyla %0,2, %0,4, %0,6, %0,8 ve %1,0 olarak denemeler yapılmış ve serum formu için optimum oranın %0,7 olduğu tespit edilmiştir.

Taşıyıcı olarak kullanılan BNC için de aynı şekilde ön denemeler yapılmış olup sırasıyla %0,1, %0,2 ve %0,3 oranlarındaki çözünürlüğü kontrol edilmiştir. BNC'nin nano boyutta olup yüzey alanının geniş olmasından dolayı %0,2 ve üstü oranlarında eklendiğinde suda topaklanma yaptığı tespit edilmiştir. Böylece BNC için de optimum oran %0,1 olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3. 1. BNC ön denemeleri a) toz ekstrelerle, b) sıvı ekstrelerle.






3.2.FORMÜLASYONLARIN ANALİZİ

3.2.1. Fizikokimyasal Analizler

3.2.1.1. Fiziksel Görünüm

5 farklı aktif ve 4 farklı bitki ekstresi kullanılarak hazırlanan formülasyonlar serum jel formunda olup açık kahverengi renge sahip ve şeffaf ve nanoselüloz ile hyaluronik asit varlığından dolayı damlacıklı yapıdadır. Herbir formülasyonun yapısı Çizelge 3.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 3. 1. Formülasyonların fiziksel görünümü.

Formülasyon	Fiziksel Görünümü
Arb5	
Nia5	
C5	
Rez5	
Ext5	

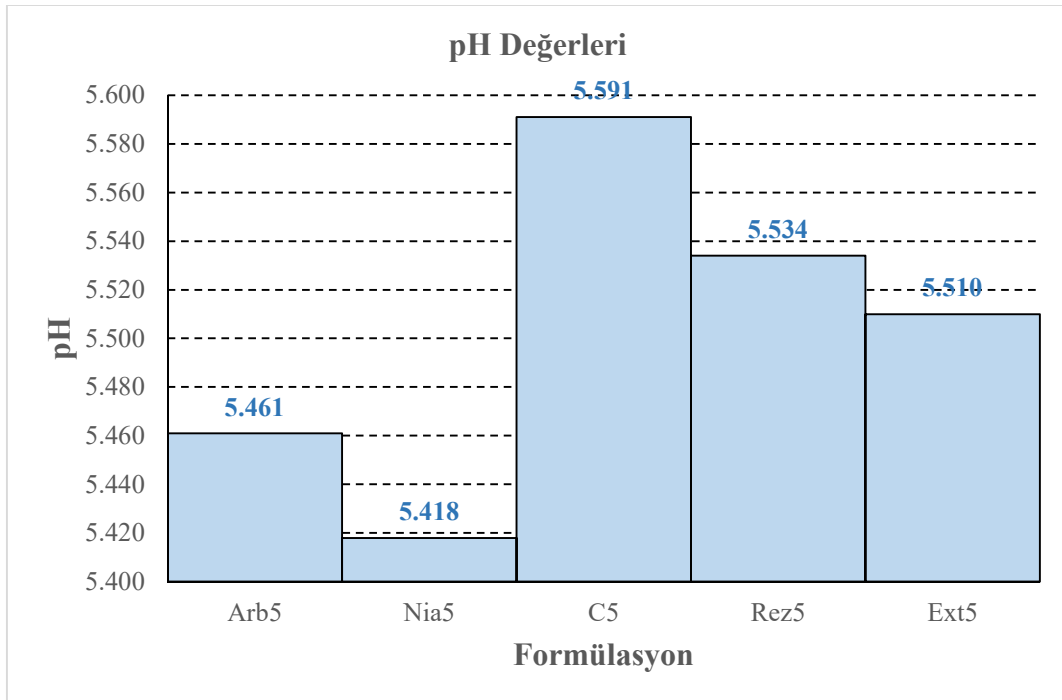
3.2.1.2. pH Tayini

Son dönemlerde pH'ı 5,5 olan temizleyiciler ve cilt bakım ürünleri, cilt pH'ını değiştirmede için özel ilgi görmektedir [272]. Bu nedenle formülasyonların ön denemeler sonrasında pH ölçümleri yapılmış olup pH değerlerinin cildin ideal pH değeri olan 5,40 – 5,60 aralığına çekilmesi için sodyum hidroksit (NaOH) ve sitrik asit ($C_6H_8O_7$) çözeltileri kullanılmıştır. Ön denemeler sonrası ölçülen pH değerleri, pH ayarlama için kullanılan çözelti ve nihai ürün pH değerleri Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3. 2. Formülasyonların pH değerleri.

Formülasyon	Ön Deneme pH Değeri	pH Ayarlama	Nihai Ürün pH Değeri
Arb5	5,461	-	5,461
Nia5	5,810	2 ml %16 (a/h) $C_6H_8O_7$ çözeltisi	5,418
C5	3,100	16 ml %10 (a/h) NaOH çözeltisi	5,591
Rez5	5,207	2 ml %10 (a/h) NaOH çözeltisi	5,534
Ext5	5,510	-	5,510

Şekil 3.3'te gösterildiği gibi elde edilen nihai ürün formülasyonlarının pH değerleri; cildin ideal pH değeri aralığında olup uygundur.



Şekil 3. 2. Formülasyonların pH değerleri.

3.2.1.3. Santrifüj Özellikleri

Santrifüj işlemi; hazırlanan serumlarda belli bir stres yaratarak serumların stabilitesini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır. Santrifüj, serumların raf ömrünü önceden tahmin edebilmek için yararlı bir yöntemdir [66].

Formülasyonlar hazırlandığı anda (t=0), 23 ± 2 °C’de 3 ay (t=3 ay) ve 23 ± 2 °C’de 6 ay (t=6 ay) bekletildikten sonra santrifüj edilmiş ve santrifüj sonrası görünümleri Çizelge 3.4’te gösterilmiştir. Çizelge 3.4’te gösterildiği üzere birer serum olarak hazırlanan formülasyonlarda başlangıçta da en az 6 ay bekletildikten sonra da herhangi bir faz ayrımı veya bulanıklaşma görülmemiştir. Böylece hazırlanan serumların stabilitesi ve raf ömrü iyi seviyededir.

3.2.1.4. Yoğunluk Kontrolü








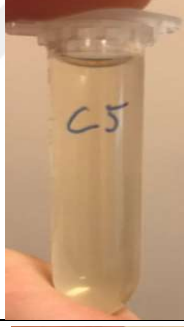







Hazırlanan formülasyonların viskozite değerlerinin ölçülebilmesi için yoğunlukları kontrol edilmiş ve değerleri Çizelge 3.3’te verilmiştir.

Çizelge 3. 3. Formülasyonların yoğunluk değerleri.

Formülasyon	Yoğunluk (g/ml)
Arb5	2,004
Nia5	2,084
C5	2,376
Rez5	2,059
Ext5	1,928

Çizelge 3.4’te görüldüğü üzere formülasyonların yoğunlukları arasında küçük farklılıklar mevcuttur. Ext5 formülasyonu en düşük yoğunluğa sahip olup bunun nedeni içerisine sadece bitki ekstralarının katılıp herhangi bir aktif madde eklenmemesidir. Diğer formüllere eklenen %5 oranındaki farklı aktif maddeler formülasyonların yoğunluklarını arttırmıştır. Bunun yanında Nia5, C5 ve Rez5 formüllerinin yoğunluğunun Arb5 formülünün yoğunluğundan yüksek olmasının sebebi, bu formüllere pH ayarlamaya yapabilmek amacı ile NaOH veya $C_6H_8O_7$ çözeltilisinin eklenmiş olmasıdır. Eklenen çözeltiler eklendikleri oran ile doğru orantılı olacak şekilde formüllerin yoğunluğunu arttırmıştır.

Çizelge 3. 4. Formülasyonların santrifüj sonrası görünüşleri.

Formülasyon	Santrifüj Sonrası Görünüm t=0	Santrifüj Sonrası Görünüm t=3 ay	Santrifüj Sonrası Görünüm t=6 ay
Arb5			
Nia5			
C5			
Rez5			
Ext5			

3.2.1.5. Viskozite Kontrolü

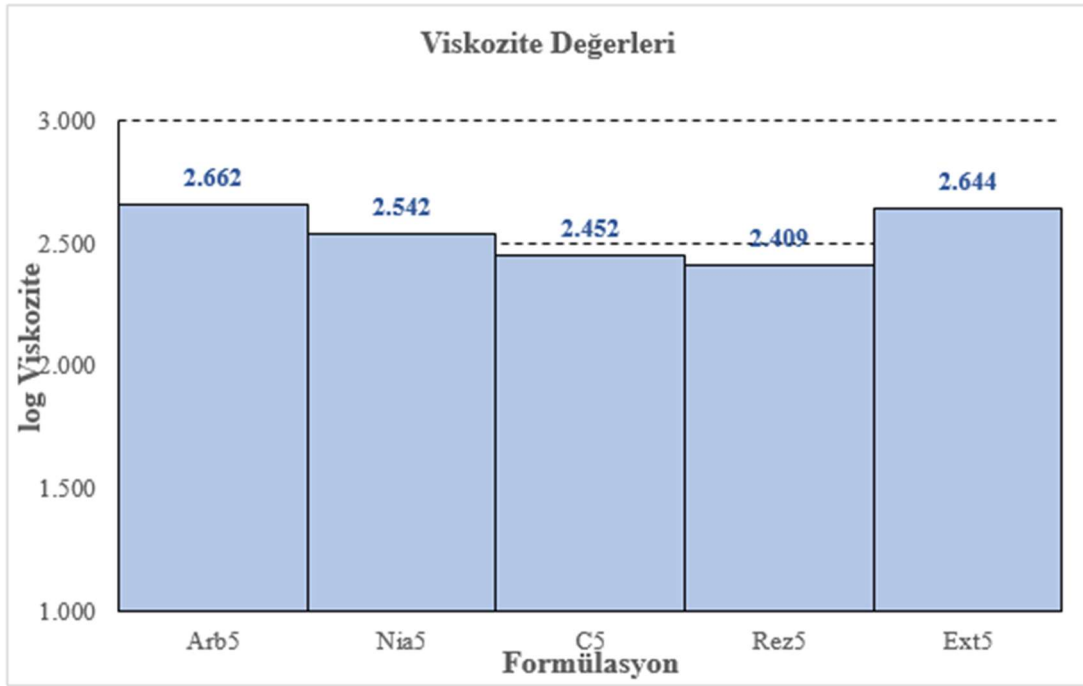
Viskozite, akışkanların akmaya karşı gösterdikleri direnç olarak tanımlanmaktadır. Kozmetik endüstrisinde viskozite ölçümleri hem üretim prosesinde hem de bitmiş ürünlerde kalite kontrolün önemli bir parçasıdır [273]. Her ürünün uygun bir viskoziteye ihtiyacı vardır; dudak balsamının cilde düzgün bir şekilde yapışması ve korunması için yüksek viskozitede olması gerekirken, bunun tam tersine, bir vücut spreyinin spray dağıtıcıdan serbest bir şekilde akması ve vücuda emiliminin kolay olması için çok düşük bir viskoziteye sahip olması gerekmektedir.

Fizikokimyasal ve yayılma değeri verilerinin istatistiksel analizi, kimyasal türü ne olursa olsun kozmetik ürünlerin yayılma davranışı üzerinde viskozitenin önemli bir etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır [274]. Birçok çalışma yüzey gerilimi ve yoğunluk gibi fizikokimyasal değerlerin önemli bir etkisi olmazken viskozite ile yayılabilirlik arasında net bir korelasyon kurulabileceğini ve özellikle log viskozite değerlerinin 1'den yüksek olması durumunda kozmetik ürünlerin yayılabilirliğinin yüksek olacağını göstermektedir. Yine yapılan bir çalışmada, yayılma değerlerinin log viskozitenin artması ile yayılma özelliğinin belirgin bir şekilde azalacağı gösterilmektedir [273],[274].

Bu çalışma kapsamında hazırlanan formülasyonların viskozite ve log viskozite değerleri Çizelge 3.5 ve Şekil 3.4'te gösterilmektedir.

Çizelge 3. 5. Formülasyonların viskozite ve log viskozite değerleri.

Formülasyon	Viskozite (mPa.s)	log Viskozite	Sıcaklık (°C)
Arb5	459,6	2,662	22,3
Nia5	348,6	2,542	21,8
C5	282,9	2,452	22,1
Rez5	256,6	2,409	21,9
Ext5	441,0	2,644	22,4



Şekil 3. 3. Formülasyonların log viskozite değerleri.

Şekil 3.4'te görüldüğü gibi formülasyonların tümünün log viskozite değerleri 1'den büyüktür. Bu durum, bütün formülasyonların yayılma özelliklerinin iyi olacağını ve uygulamada bir problem yaratmayacağını göstermektedir. Bütün formülasyonların log viskozite değerleri birbirine yakın olup C5 ve Rez5 formülasyonunun diğerlerine göre daha yüksek yayılma değerine sahiptir. Formülasyonlar arasındaki viskozite ve log viskozite değerleri farkları, içine eklenen aktif maddenin yayılma/emilim özellikleri arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

3.2.1.6. Stabilité Çalışmaları

Stabilite testlerinin amacı; bir ürünün kalitesinin sıcaklık, nem ve ışık gibi bir dizi çevresel faktörün etkisi altında zaman içinde nasıl değiştiğine ilişkin kanıt sunmak, ürün için hem tekrar-test süresini hem de raf ömrünü ve tavsiye edilen saklama koşullarını belirlemektir [275]. Bu çalışmada da nihai formülasyonlar 12.09.2022 tarihinde hazırlanmış olup elde edilen 5 formülasyon 4 ± 2 °C ve 23 ± 2 °C'de altı ay boyunca saklanmıştır. Formülasyonların fiziksel görünüm, pH, viskozite, bulanıklık, faz ayrışması ve mikrobiyolojik analizleri başlangıçta (t=0 anında), üçüncü (t=3 ay) ve altıncı (t=6 ay) aylarda incelenmiş; Çizelge 3.7'de verilmiştir.

Stabilite testlerinin sonuçlarına baktığımızda; renk, koku ve görünümde herhangi bir değişim olmadığı tespit edilmiştir. Buzdolabında ve oda sıcaklığında bekletilen numuneler 3 ay ve 6 ay sonra tekrar santrifüj edilmiş olup Çizelge 3.7'de gösterildiği gibi

santrifüj sonrası numunelerde herhangi bir bulanıklık veya faz ayrımı gözlenmemiştir. Stabilité çalışmaları kapsamında bekletilen numunelerin pH ve viskozite değerleri incelendiğinde değişimlerin göz ardı edilebilir seviyede olduğu tespit edilmiş olup bu durum da bize ürünlerin raf ömrü hakkında olumlu yorum yapma şansı vermektedir.

Stabilite ve raf ömrü çalışmalarında önemli bir parametre olan mikrobiyolojik analiz sonuçlarında da olumsuz bir durum gözlenmemiştir. 4 ± 2 °C ve 23 ± 2 °C’de altı ay saklanan numunelere üçüncü ve altıncı ayda mikrobiyolojik analiz yapılmış olup herhangi bir mikrobiyolojik üreme olmadığı tespit edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre formülasyonlar *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 8739 ve *Candida albicans* ATCC 10231 üremesi ve mikrobiyal üremeye karşı korunaklı kabul edilebilmektedir. Böylece ürünlerin oda sıcaklığında saklanması hiçbir sakıncası yoktur.

3.2.2. *In-vitro* Analizler

3.2.2.1. Antioksidan Aktivite Analizi

Beş formülasyonun tamamının antioksidan özellikleri değerlendirilmiş ancak seyreltmeler boyunca doğrusallık eksikliği nedeniyle herhangi bir niceliksel değer elde edilememiştir. Bu, hazırlanan formülasyonların karmaşıklığı ve her birinde karıştırılan moleküllerin sayısının fazla olması ile açıklanabilir. Bununla birlikte, niteliksel veriler, daha yüksek antioksidan özelliğın C5, ardından Arb5 ve ardından Rez5 için gözlemlendiğini ortaya koymaktadır. Çizelge 3.6’da gösterildiği gibi Nia5 ve Ext5 için çok düşük antioksidan özellikler gözlenmiştir.

Çizelge 3. 6. Formülasyonların antioksidan aktivitesi

Nihai konsantrasyon (% v:v)	Ext5 Antioksidan aktivitesi	Arb5 Antioksidan aktivitesi	C5 Antioksidan aktivitesi	Nia5 Antioksidan aktivitesi	Rez5 Antioksidan aktivitesi
%16	+	Aralık dışı	Aralık dışı	+	+++
%3.2	-	Aralık dışı	Aralık dışı	-	+++
%0.64	-	+++	Aralık dışı	-	++
%0.13	-	++	+	-	+
%0.026	-	+	-	-	-
%0.005	-	-	-	-	-
%0.001	-	-	-	-	-
%0.0002	-	-	-	-	-

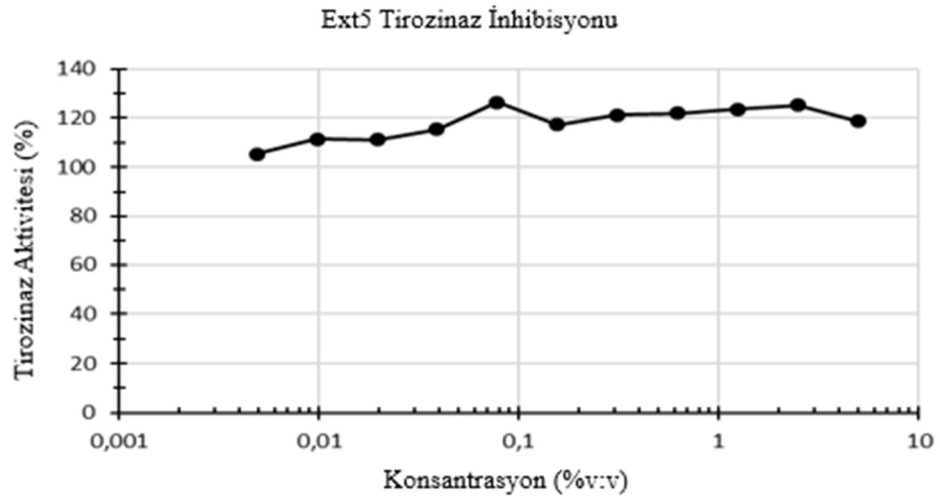
Çizelge 3. 7. Formülasyonların stabilite çalışmaları.

Analiz	t=0 (23°C)	t=3 ay (4°C/23°C)	t=6 ay (4°C/23°C)
Fiziksel Görünüm			
Arb5	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel
Nia5	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel
C5	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel
Rez5	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel
Ext5	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel	Açık kahverengi Şeffaf jel
pH			
Arb5	5,461	5,459 / 5,451	5,435 / 5,447
Nia5	5,418	5,423 / 5,429	5,409 / 5,423
C5	5,591	5,595 / 5,589	5,587 / 5,581
Rez5	5,534	5,521 / 5,532	5,548 / 538
Ext5	5,510	5,517 / 5,511	5,532 / 5,527
Viskozite			
Arb5	459,6	458,9 / 459,2	459,1 / 458,6
Nia5	348,6	347,5 / 348,2	346,2 / 347,1
C5	282,9	280,9 / 281,5	281,3 / 280,8
Rez5	256,6	251,2 / 253,4	254,3 / 253,9
Ext5	441,0	438,7 / 438,1	439,5 / 438,9
Santrifüj Özellikleri			
Arb5	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur
Nia5	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur
C5	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur
Rez5	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur
Ext5	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur	Faz ayrımı/bulanıklık yoktur
Mikrobiyolojik Özellik			
Arb5	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi
Nia5	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi
C5	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi
Rez5	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi
Ext5	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi	Mikrobiyolojik üreme gözlenmedi

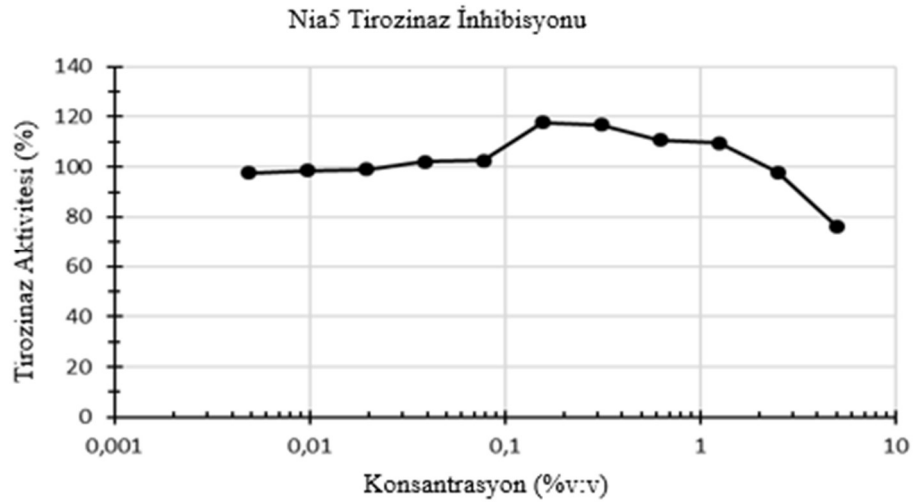
3.2.2.2. MNT-1 Hücre Lizatından İnsan Tirozinazına Karşı Tarama

Agaricus bisporus'tan (abTyr) izole edilen mantar tirozinazı üzerinde yıllar süren değerlendirmelere rağmen ve insan formuyla (hsTyr) düşük homoloji yüzdesi göz önüne alındığında, tüm deneyler insan MNT-1 melanosit hücre dizisinden ekstre edilen insan tirozinazı üzerinde gerçekleştirilmiştir [267]. Şekil 3.4 ve Şekil 3.5'te görüldüğü gibi Ext5 ve Nia5 formülasyonlarıyla hiçbir inhibitör aktivite elde edilmemiştir.

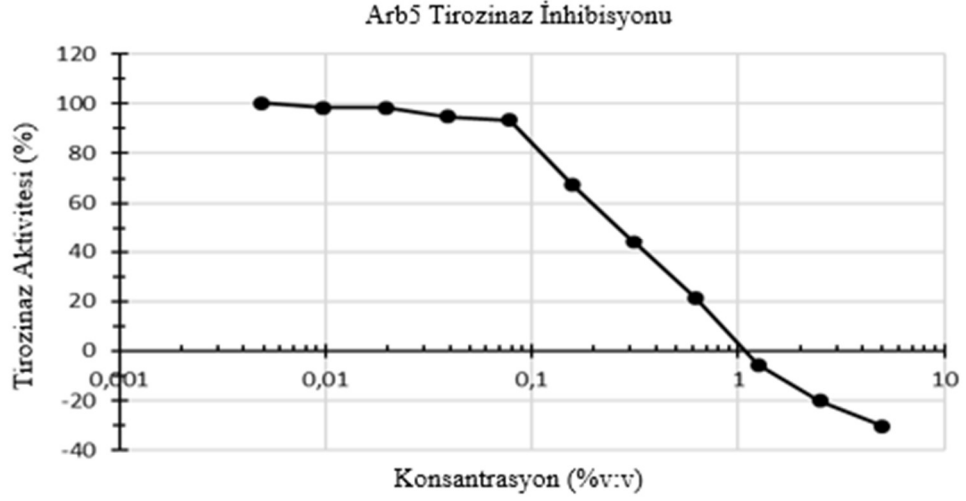
Diğer üç formülasyon, tirozinaz aktivitesinde bir inhibisyon ve üretilen melaninde bir azalma göstermektedir (Şekil 3.6, Şekil 3.7, Şekil 3.8).



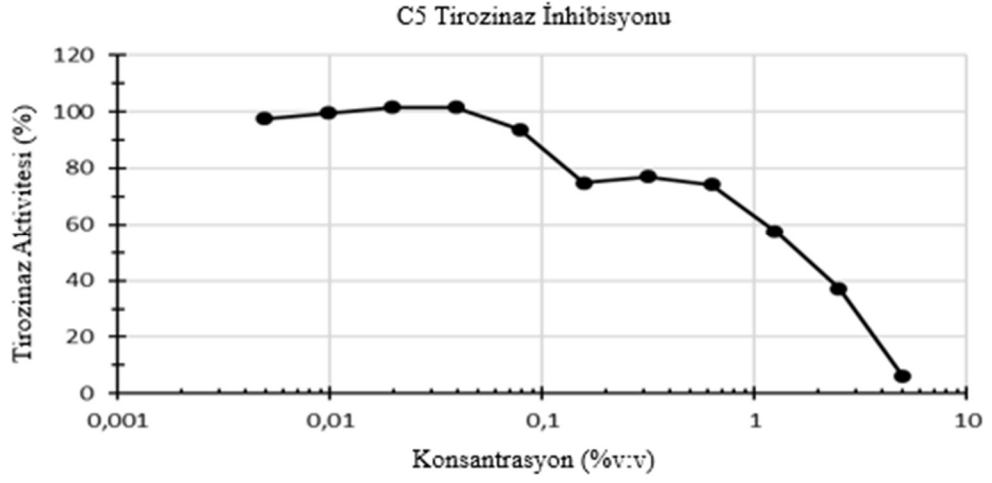
Şekil 3. 4. Ext5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.



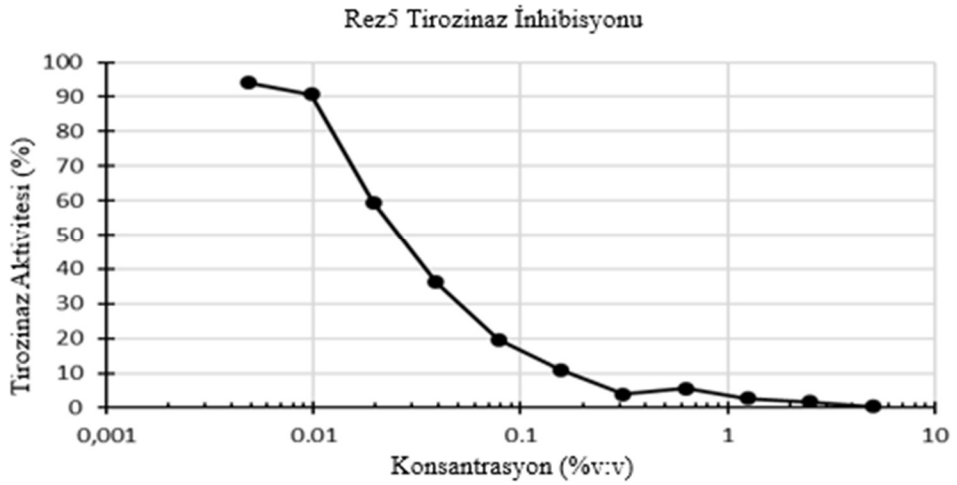
Şekil 3. 5. Nia5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.



Şekil 3. 6. Arb5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.



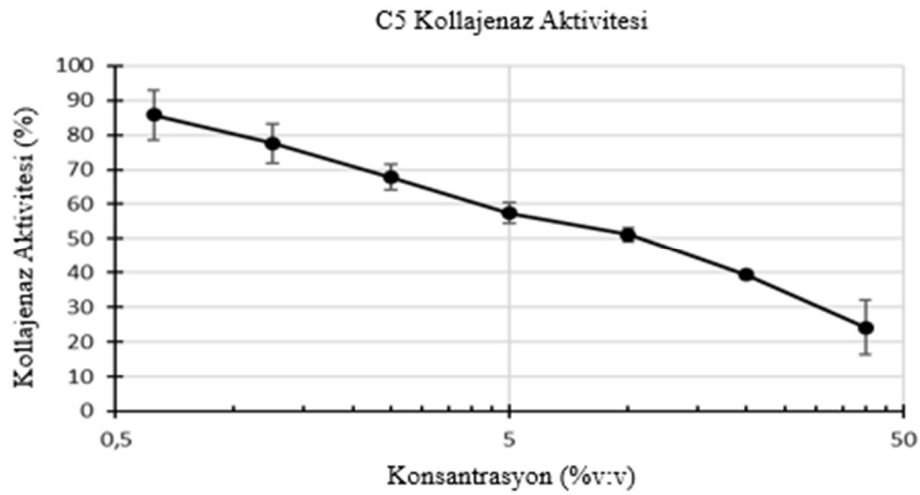
Şekil 3. 7. C5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.



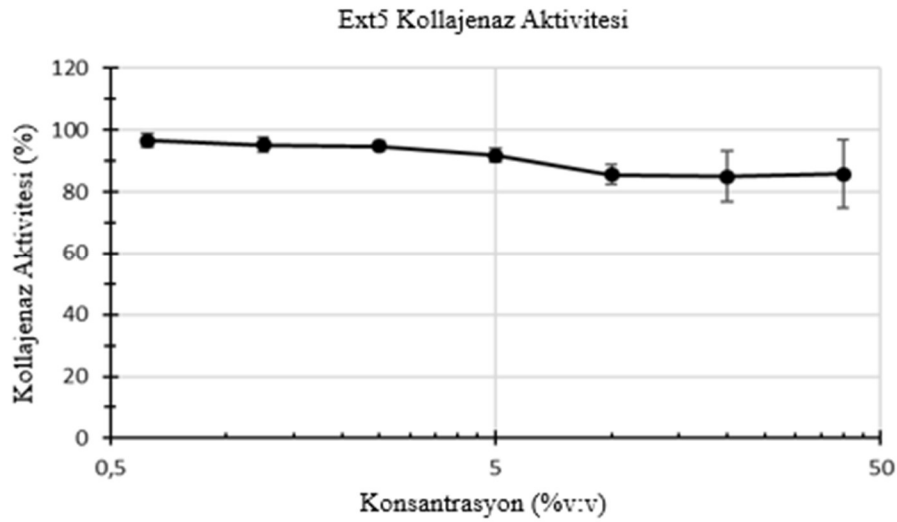
Şekil 3. 8. Rez5 formülasyonunun tirozinaz inhibisyonu.

3.2.2.3. Enzim Aktivite Analizi

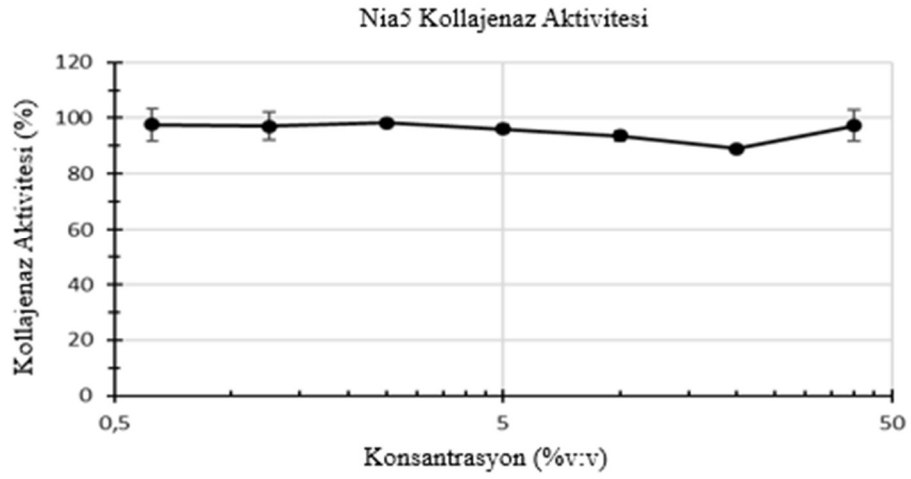
Kollajenaz ve elastaz gibi cildin yeniden şekillenmesine yönelik anahtar enzimler üzerinde inhibisyon aktivite analizleri gerçekleştirilmiştir. Kollajenaz aktiviteleri dikkate alındığında sadece C5 formülasyonu düşük konsantrasyonlarda bile inhibisyon etki göstermektedir (Şekil 3.9). Ext5 ve Nia5 herhangi bir inhibitör aktivite göstermezken (Şekil 3.10, Şekil 3.11) Rez5 ve Arb5 formüllerinin kollajenaz enzim aktivitesini uyardığı tespit edilmiştir (Şekil 3.12, Şekil 3.13).



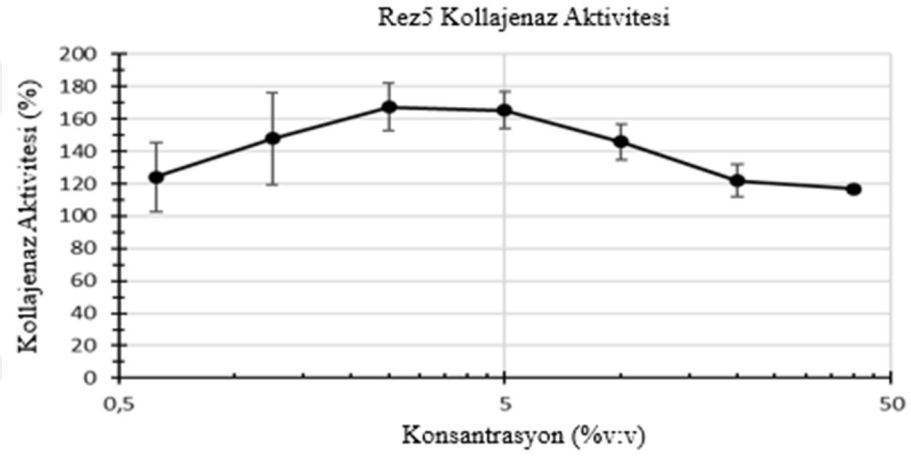
Şekil 3. 9. C5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.



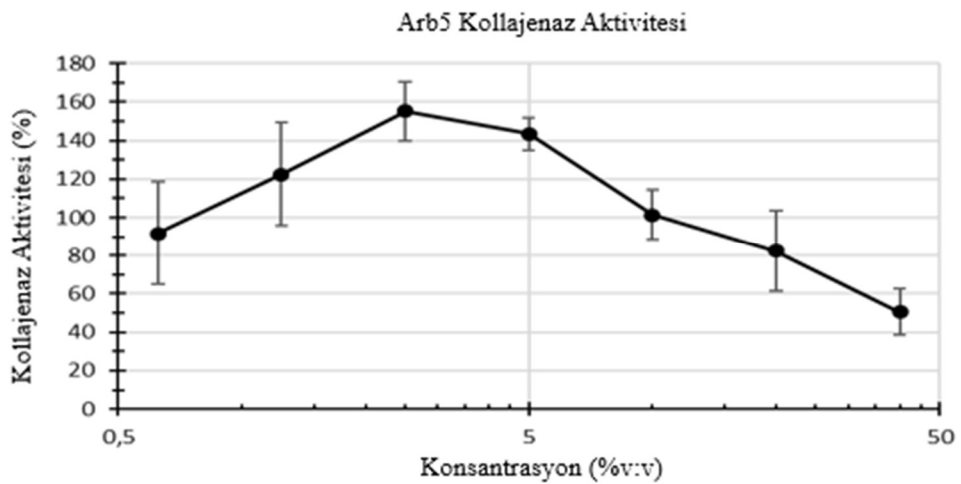
Şekil 3. 10. Ext5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.



Şekil 3. 11. Nia5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.



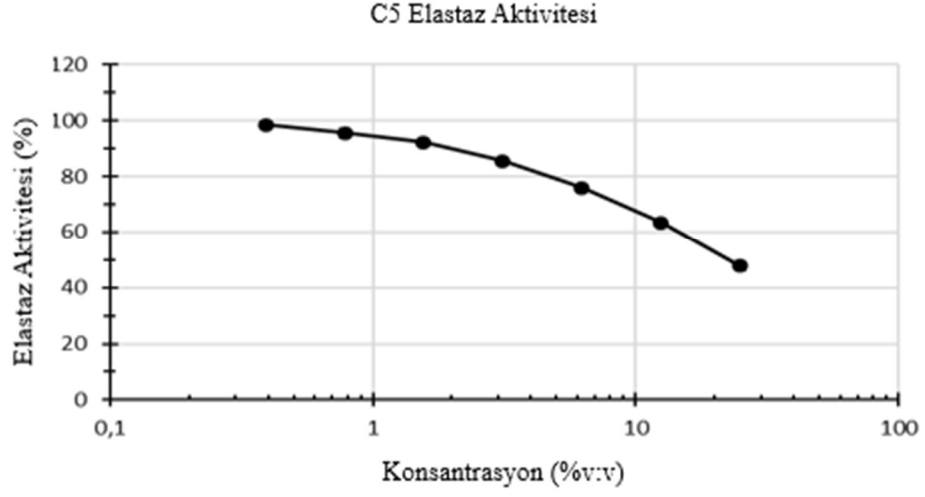
Şekil 3. 12. Rez5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.



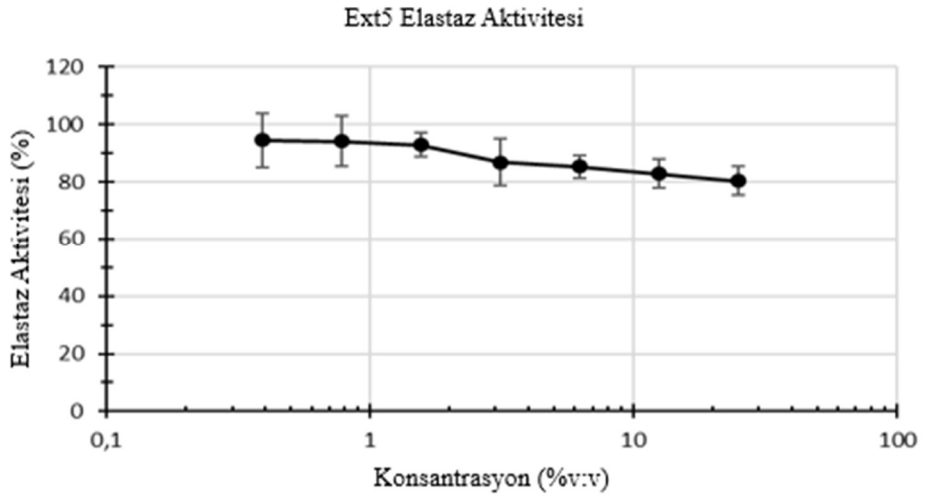
Şekil 3. 13. Arb5 formülasyonunun kollajenaz aktivitesi.

Elastaz aktiviteleri göz önüne alındığında, yalnızca %5'in (h/h) üzerindeki konsantrasyonlarda orta düzeyde inhibisyon aktivitelerinin gözlemlendiği tespit

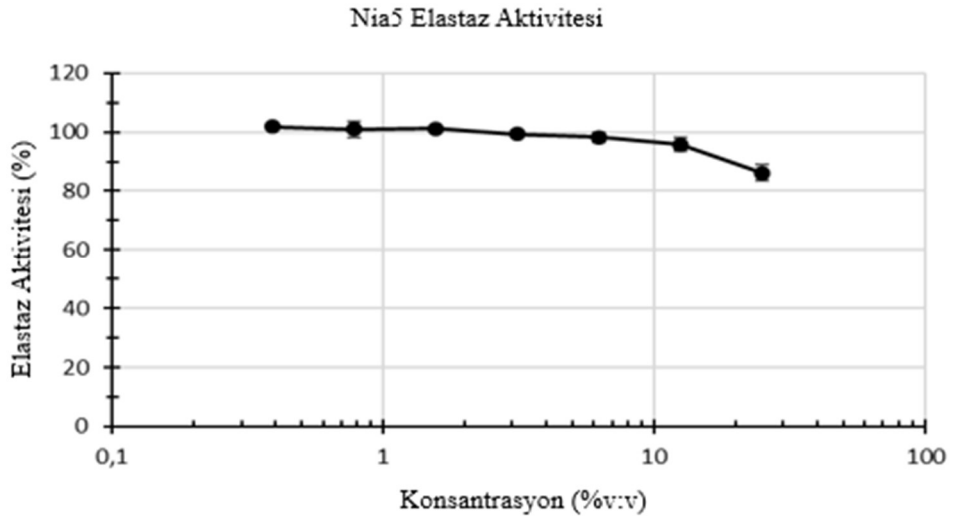
edilmiştir. Elastaz enzimini en çok inhibe eden formül C5 formülüdür. Elastaz enzim aktivite grafikleri sırasıyla Şekil 3.14, Şekil 3.15, Şekil 3.16, Şekil 3.17 ve Şekil 3.18'de verilmiştir.



Şekil 3. 14. C5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.



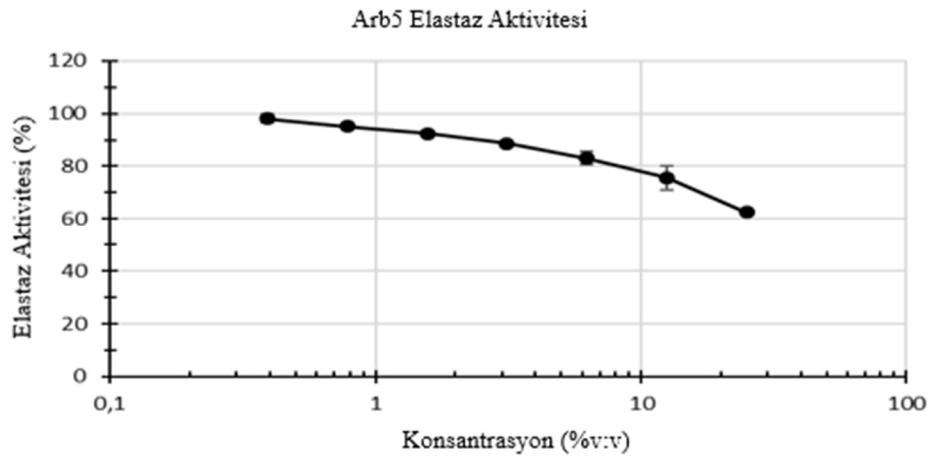
Şekil 3. 15. Ext5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.



Şekil 3. 16. Nia5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.



Şekil 3. 17. Rez5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.



Şekil 3. 18. Arb5 formülasyonunun elastaz aktivitesi.

3.2.2.4. Mikrobiyolojik Analiz

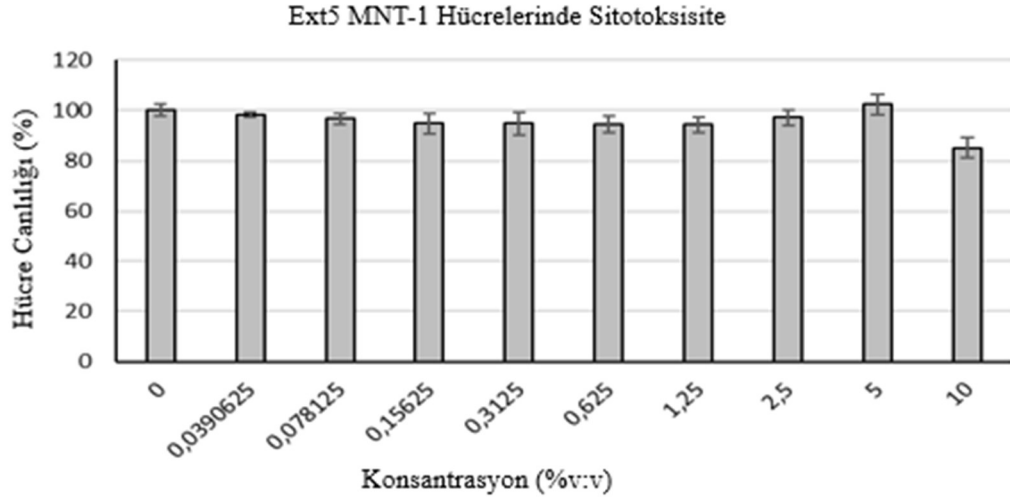
Kozmetik ürünler “Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyolojik Kontrolü Rehberi” esas alınarak 2 kategoriye ayrılmaktadır. 3 yaş altı çocuklara özel olarak tasarlanan, göz, mukoza ve durulanmayan ürünler Kategori 1, durulama ürünleri ise Kategori 2 kapsamında değerlendirilmektedir. Kategori 2'de sınıflandırılan kozmetikler için aerobik mezofilik mikroorganizmaların toplam canlı sayısı, 1 g veya 1 ml üründe test edildiğinde 10^3 CFU/g veya 10^3 CFU/ml'yi aşmamalıdır. Kozmetik ürünlerdeki *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 8739 ve *Candida albicans* ATCC 10231 gibi başlıca potansiyel patojenler, herhangi bir Kategori 1 veya Kategori 2 kozmetik ürününün 1 g veya 1 ml'sinde bulunmamalıdır [142]. Çizelge 3.8'de görüldüğü gibi formülasyonlarda mikrobiyolojik üreme meydana gelmemektedir.

Çizelge 3. 8. Formülasyonların mikrobiyolojik analizi.

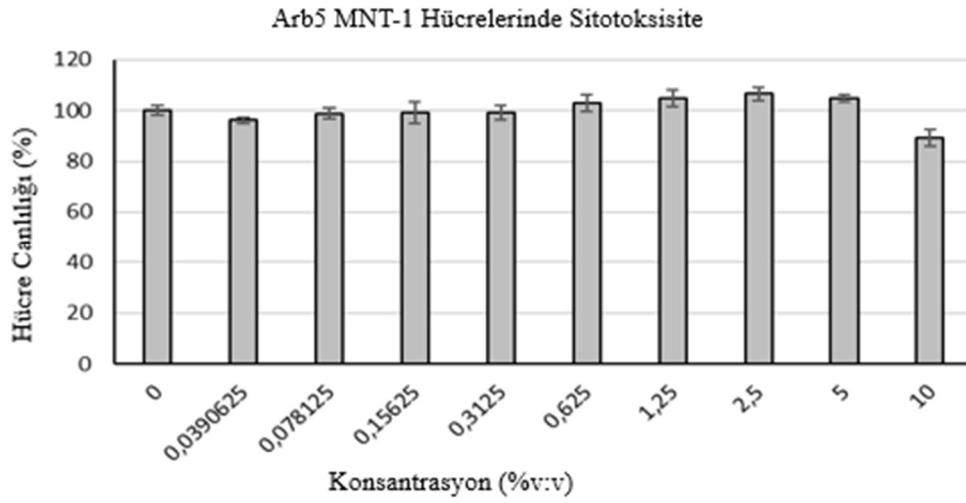
Parametre	Birim	Mikrobiyolojik Analiz Sonucu	Tolerans
Toplam Aerobik Mezofilik Mikroorganizmalar	CFU/g	< 10	< 100
<i>Staphylococcus aureus</i>	/1g-ml	Yok/1g-ml	Yok/1g-ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	/1g-ml	Yok/1g-ml	Yok/1g-ml
<i>Escherichia coli</i>	/1g-ml	Yok/1g-ml	Yok/1g-ml
<i>Candida albicans</i>	/1g-ml	Yok/1g-ml	Yok/1g-ml
Toplam Maya ve Küf	CFU/g	< 10	< 100

3.2.2.5. Sitotoksosite Analizi

Bazı formülasyonlar için insan tirozinaz aktivitesi üzerinde inhibitör bir aktivite gözlemlendiğinden, bu enzimi ifade eden hücrelere, yani melanositlere yönelik toksisite son derece önemlidir. Sonuç olarak, hazırlanan 5 formülasyonun 24 saatlik inkübasyonun ardından deride bulunan bu oldukça uzmanlaşmış melanosit hücre tipi üzerinde bir sitotoksosite analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler Ext5 ve Arb5 formüllerinin herhangi bir toksik etkisi olmadığını ortaya koymaktadır (sırasıyla Şekil 3.19 ve Şekil 3.20).

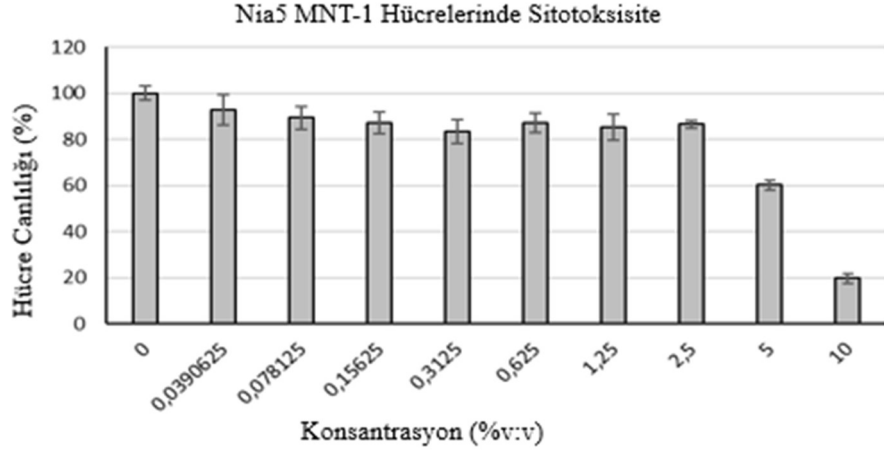


Şekil 3. 19. Ext5 sitotoksosite analizi.

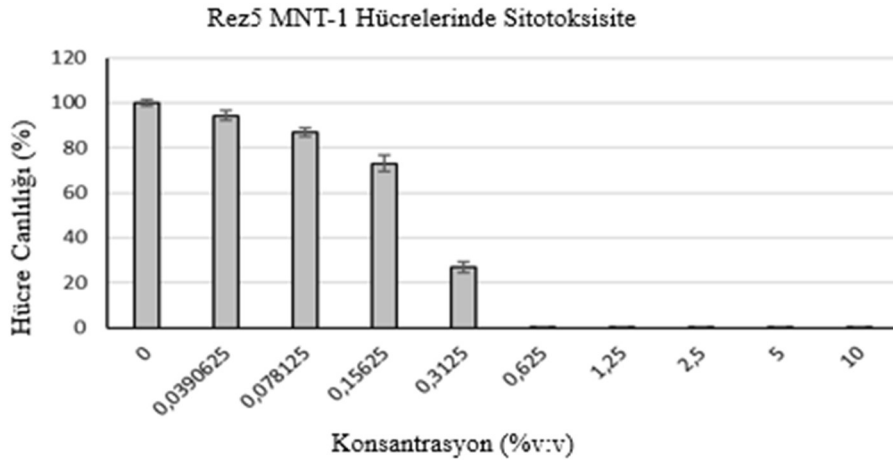


Şekil 3. 20. Arb5 sitotoksosite analizi.

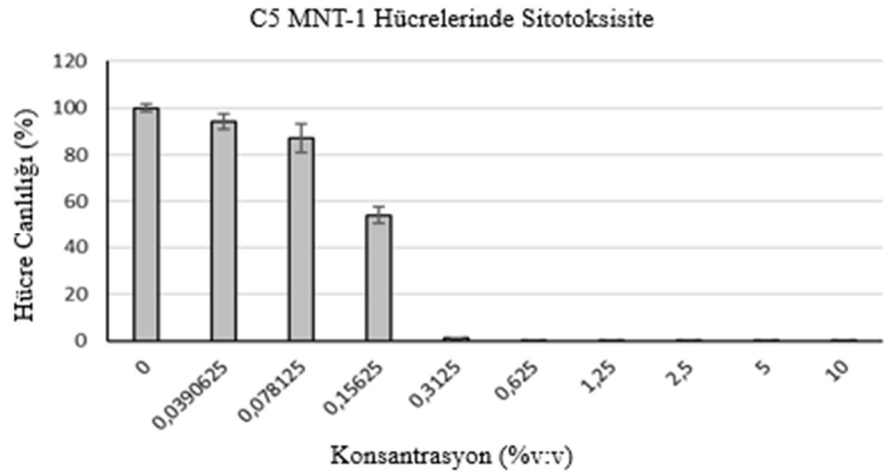
Diğer 3 formülasyonun tümü, test edilen yüksek konsantrasyonlar için bir miktar toksisite göstermektedir. Nia5; Rez5 ve C5 formülasyonu ile karşılaştırıldığında düşük konsantrasyonda (yaklaşık %0,1 h/h) bile orta düzeyde bir toksisiteye sahiptir (sırasıyla Şekil 3.21, Şekil 3.22 ve Şekil 3.23).



Şekil 3. 21. Nia5 sitotoksosite analizi.



Şekil 3. 22. Rez5 sitotoksosite analizi.



Şekil 3. 23. C5 sitotoksosite analizi.

3.2.3. Kompozit Yüz Maskesi Eldesi

Tez kapsamında hazırlanan 5 farklı jel bazlı serum üzerinden tüm fizikokimyasal ve *in-vitro* analizler gerçekleştirildikten sonra en etkili formülün Arb5 olduğu tespit edilmiştir. Arb5 formülü BFF Kozmetik (Tuzla/İstanbul) firmasında kompozit kâğıt yüz maskesi haline getirilmiştir (Şekil 3.24).



Şekil 3. 24. Arb5 formülasyonu ile elde edilen kâğıt yüz maskesi.

Şekil 2.6’da görüldüğü üzere genelde kâğıt yüz maskeleri eldesi esnasında emülsiyon veya serum hazırlanıp son aşamada non-woven kâğıt üzerine emdirilmektedir. Bu tez kapsamında jel bazlı serumlar ayrı hazırlanarak tüm analizleri yapılmış olup sadece non-woven kâğıt üzerine emdirme prosesi kullanılmıştır. Bu nedenle elde edilen kompozit kâğıt yüz maskesi üzerinden sadece emdirme verimliliği kontrolü yapılmıştır.

Emdirme verimliliğini kontrol etmek için burun, göz ve ağızda kesik açıklıklar kalacak şekilde 22 cm x 19 cm ebatında kesilen non-woven kâğıdın kuru ağırlığı ölçülmüş ve sonrasında üzerine Arb5 formülünden yaklaşık 25 g dökülmüştür. Emdirme hattı boyunca ilerleyen non-woven kâğıdın Arb5 serumunu emmesi sağlanmış ve akabinde Arb5’in emdirme verimliliği % olarak hesaplanmıştır. Çizelge 3.9’da Arb5 formülün 3 farklı non-woven kâğıt üzerinden emdirme verimliliği gösterilmektedir. Çizelgede görüldüğü gibi serumun yaklaşık %94’ü non-woven kâğıt üzerine emdirilmiştir.

Çizelge 3. 9. Arb5 serumun kâğıt maskeye emdirme verimliliği.

Arb5 Kompozit Maske	Non-woven Kuru Ağırlık (g)	Serum Ağırlık (g)	Toplam Ağırlık (g)	Ölçülen Ağırlık (g)	Emdirme Verimliliği (%)
Numune 1	0,055	25,011	25,066	23,612	94,20
Numune 2	0,054	25,003	25,057	23,530	93,91
Numune 3	0,055	25,009	25,064	23,558	93,99

4. SONUÇ

1. Hiperpigmentasyonun tedavisinde askorbik asit, niasinamid, heksilresorsinol, alfa-arbutin gibi biyoaktif maddeler ve bitkisel ekstraların bakteriyel nanoselüloz ile kombinasyonu araştırılmıştır.
2. Hazırlanan numuneler serum jel formunda ve açık kahverengi renkte şeffaftır.
3. Fizikokimyasal analiz sonuçlarına göre hazırlanan tüm serumlar cilt pH'ına uygun ve iyi yayılma özellikleriyle homojen bir şekilde karıştırılmıştır.
4. Raf ömrünün belirlenmesi için yapılan stabilite analizleri sonuçlarına göre oda sıcaklığında ve 4°C'de 6 ay boyunca herhangi bir mikrobiyolojik üreme veya faz ayrımı gözlemlenmemiştir.
5. En yüksek antioksidan özellik C5 formülünde gözlenirken onu Arb5 ve Rez5 takip etmektedir. Nia5 ve Ext5 formüllerinin antioksidan özellikleri ise çok düşüktür.
6. Ext5 ve Nia5 herhangi bir tirozinaz inhibisyonu göstermezken; Arb5, C5 ve Rez5 tirozinazı inhibe ederek melanin üretimini azaltmakta olup en yüksek performansı Rez5 göstermiştir.
7. Kollajenaz ve elastaz enzim aktiviteleri incelendiğinde Rez5 ve Arb5'in kollajenaz enziminin aktivitesini arttırarak kolajen üretimini uyardığı, C5'in ise elastazı inhibe ederek elastinin parçalanmasını geciktirdiği belirlenmiştir.
8. Sitotoksikite analizi sonuçlarına göre Ext5 ve Arb5 formülleri melanosit hücreleri üzerinde herhangi bir toksik etki göstermezken diğer 3 formülasyonun tümü bir miktar toksik etki göstermiştir.
9. Bu tez kapsamında beş farklı biyoaktif malzemenin 4 farklı bitkisel ekstre ve bakteriyel nanoselüloz ile birleştirilmesiyle elde edilen formülasyonların analiz sonuçlarına göre hiperpigmentasyon tedavisinde herhangi bir toksik etki olmaksızın en etkin formülün Arb5 olduğu ortaya koyulmuştur.
10. Arb5 formülünden kompozit kâğıt yüz maskesi eldesi gerçekleştirilmiş olup serumun yaklaşık %94'ü non-woven kâğıda emdirilmiştir.
11. Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar doğrultusunda şu önerilerde bulunulabilir:
 - Etkinliği *in-vitro* analizler ile ortaya konan Arb5 formülü hiperpigmentasyon veya

cilt lekeleri tedavisinde jel bazlı serum olarak da kâğıt maske olarak da uygulanabilir. Doktora sonrâ çalışması olarak Arb5 formülünün klinik çalışması planlanabilir.

- Bu çalışma ile elde edilen Arb5 formülü için patent başvurusu yapılabilir.

5. KAYNAKLAR

- [1] R. Ganceviciene, A. I. Liakou, A. Theodoridis, E. Makrantonaki, ve C. C. Zouboulis, “Skin anti-aging strategies”, *Dermato-Endocrinology*, c. 4, sayı 3. ss. 308–319, 2012. doi: 10.4161/derm.22804.
- [2] D. J. Tobin, “Introduction to skin aging”, *Journal of Tissue Viability*, c. 26, sayı 1, ss. 37–46, 2017, doi: 10.1016/j.jtv.2016.03.002.
- [3] D. I. S. P. Resende, M. Ferreira, C. Magalhães, J. M. Sousa Lobo, E. Sousa, ve I. F. Almeida, “Trends in the use of marine ingredients in anti-aging cosmetics”, *Algal Research*, c. 55, ss. 273–283, 2021, doi: 10.1016/j.algal.2021.102273.
- [4] M. S. Ferreira, M. C. Magalhães, R. Oliveira, J. M. Sousa-Lobo, ve I. F. Almeida, “Trends in the use of botanicals in anti-aging cosmetics”, *Molecules*, c. 26, sayı 12, ss. 3584–3601, 2021, doi: 10.3390/molecules26123584.
- [5] S. Zhang ve E. Duan, “Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside”, *Cell Transplantation*, c. 27, sayı 5. ss. 729–738, 2018. doi: 10.1177/0963689717725755.
- [6] E. Nicolaidou ve A. D. Katsambas, “Pigmentation disorders: Hyperpigmentation and hypopigmentation”, *Clinics in Dermatology*, c. 32, sayı 1. ss. 66–72, 2014. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.026.
- [7] D. I. S. P. Resende, M. S. Ferreira, J. M. S. Lobo, E. Sousa, ve I. F. Almeida, “Skin Depigmenting Agents in Anti-Aging Cosmetics: A Medicinal Perspective on Emerging Ingredients”, *Applied Sciences (Switzerland)*, c. 12, sayı 2, ss. 775–789, 2022, doi: 10.3390/app12020775.
- [8] L. Opperman, M. De Kock, J. Klaasen, ve F. Rahiman, “Tyrosinase and melanogenesis inhibition by indigenous African plants: A review”, *Cosmetics*, c. 7, sayı 3. ss. 60–73, 2020. doi: 10.3390/COSMETICS7030060.
- [9] H. Zhao, M. Li, X. Zhang, L. Li, Y. Yan, ve B. Wang, “Comparing the efficacy of Myjet-assisted tranexamic acid and vitamin C in treating melasma: A split-face controlled trial”, *Journal of Cosmetic Dermatology*, c. 19, sayı 1, ss. 47–54, 2020, doi: 10.1111/jocd.13112.
- [10] Y. H. Wang, C. Avonto, B. Avula, M. Wang, D. Rua, ve I. A. Khan, “Quantitative

- determination of α -arbutin, β -arbutin, kojic acid, nicotinamide, hydroquinone, resorcinol, 4-methoxyphenol, 4-ethoxyphenol, and ascorbic acid from skin whitening products by HPLC-UV”, *Journal of AOAC International*, c. 98, sayı 1, ss. 5–12, 2015, doi: 10.5740/jaoacint.14-123.
- [11] S. Chawla, K. Kvalnes, M. A. DeLong, R. Wickett, P. Manga, ve R. E. Boissy, “DeoxyArbutin and its derivatives inhibit tyrosinase activity and melanin synthesis without inducing reactive oxygen species or apoptosis”, *Journal of Drugs Dermatology*, c. 11, sayı 10, ss. 28–34, 2012.
- [12] C. H. Lin, H. L. Wu, ve Y. L. Huang, “Microdialysis sampling coupled to on-line high-performance liquid chromatography for determination of arbutin in whitening cosmetics”, *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, c. 829, sayı 1–2, ss. 149–152, 2005, doi: 10.1016/j.jchromb.2005.10.008.
- [13] H. Thies ve D. Sulc, “Arbutus unedo L. I. Determination of arbutin in the leaves of the strawberry tree”, *Pharmazie*, c. 5, sayı 11, ss. 553–555, 1950.
- [14] D. H. Seo, J. H. Jung, J. E. Lee, E. J. Jeon, & W. Kim, ve C. S. Park, “Biotechnological production of arbutins (α - and β - arbutins), skin-lightening agents, and their derivatives”, *Applied Microbiology and Biotechnology*, c. 95, sayı 1, ss. 1417–1425, 2012.
- [15] P. Shoukat *vd.*, “Survey and Mechanism of Skin Depigmenting and Lightening Agents”, *Phytotherapy Research*, c. 20, ss. 921–934, 2006, doi: 10.1002/ptr.
- [16] M. I. Rendon ve J. I. Gaviria, “Review of skin-lightening agents.”, *Dermatologic Surgery*, c. 31, sayı 7. ss. 886–890, 2005. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31736.
- [17] M. Stratford, C. A. R.L. Ramsden, ve P. A. Riley, “Mechanistic studies of the inactivation of tyrosinase by resorcinol”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, c. 21, sayı 5, ss. 1166–1173, 2013, doi: 10.1016/j.bmc.2012.12.031.
- [18] Y. Fujiwaraa *vd.*, “Effect of simultaneous administration of vitamin C, L-cysteine and vitamin E on the melanogenesis”, *BioFactors*, c. 21, sayı 1–4, ss. 415–418, 2004.
- [19] N. Smit, J. Vicanova, ve S. Pavel, “The hunt for natural skin whitening agents”, *International Journal of Molecular Sciences*, c. 10, sayı 12. ss. 5326–5349, 2009.

doi: 10.3390/ijms10125326.

- [20] T. Pillaiyar, V. Namasivayam, M. Manickam, ve S.-H. Jung, “Inhibitors of Melanogenesis: An Updated Review”, *Journal of Medicinal Chemistry*, c. 61, sayı 17, ss. 7395–7418, 2018, doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00967.
- [21] C. Couteau ve L. Coiffard, “Overview of skin whitening agents: Drugs and cosmetic products”, *Cosmetics*, c. 3, sayı 3. ss. 27–42, 2016. doi: 10.3390/cosmetics3030027.
- [22] S. Dhaliwal *vd.*, “Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoageing”, *British Journal of Dermatology*, c. 180, sayı 2, ss. 289–296, 2019, doi: 10.1111/bjd.16918.
- [23] European Economic Area (EEA), “REGULATION (EC) No 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 November 2009 on cosmetic products”, *Official Journal of the European Union*. Aralık 2019.
- [24] T. Mann *vd.*, “Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase”, *Journal of Investigative Dermatology*, c. 138, sayı 7, ss. 1601–1608, 2018, doi: 10.1016/j.jid.2018.01.019.
- [25] R. Kamakshi, “Fairness via formulations: A review of cosmetic skinlightening ingredients”, *Journal of Cosmetic Science*, c. 63, ss. 43–54, 2012.
- [26] N. Baurin, E. Arnoult, T. Scior, Q. T. Do, ve P. Bernard, “Preliminary screening of some tropical plants for anti-tyrosinase activity”, *Journal of Ethnopharmacology*, c. 82, ss. 155–158, 2002.
- [27] F. Almeda *vd.*, “Piper genus: source of natural products with anti-tyrosinase activity favored in phytocosmetics”, *International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients*, c. 2, sayı 1, ss. 2–6, 2015, doi: 10.15171/ijpni.2015.06.
- [28] I. Batubara, L. K. Darusman, T. Mitsunaga, M. Rahminiwati, ve E. Djauhari, “Potency of Indonesian medicinal plants as tyrosinase inhibitor and antioxidant agent”, *Journal of Biological Sciences*, c. 10, sayı 2, ss. 138–144, 2010.
- [29] P. Burger, A. Landreau, S. Azoulay, T. Michel, ve X. Fernandez, “Skin whitening cosmetics: Feedback and challenges in the development of natural skin lighteners”, *Cosmetics*, c. 3, sayı 4, ss. 36–59, 2016, doi: 10.3390/cosmetics3040036.

- [30] F. Solano, S. Briganti, M. Picardo, ve G. Ghanem, “Hypopigmenting agents: An updated review on biological, chemical and clinical aspects”, *Pigment Cell Research*, c. 19, sayı 6. ss. 550–571, 2006. doi: 10.1111/j.1600-0749.2006.00334.x.
- [31] T. S. Chang, “An updated review of tyrosinase inhibitors”, *International Journal of Molecular Sciences*, c. 10, sayı 6. ss. 2440–2475, 2009. doi: 10.3390/ijms10062440.
- [32] H. Gao, J. Nishida, S. Saito, ve J. Kawabata, “Inhibitory Effects of 5,6,7-Trihydroxyflavones on Tyrosinase”, *Molecules*, c. 12, sayı 1, ss. 86–97, 2007.
- [33] J. M. Gillbro ve M. J. Olsson, “The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents - Existing and new approaches”, *International Journal of Cosmetic Science*, c. 33, sayı 3. ss. 210–221, 2011. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x.
- [34] A. S. Ribeiro, M. Estanqueiro, M. B. Oliveira, ve J. M. S. Lobo, “Main benefits and applicability of plant extracts in skin care products”, *Cosmetics*, c. 2, sayı 2. ss. 48–65, 2015. doi: 10.3390/cosmetics2020048.
- [35] A. Nugroho, J. K. Choi, J. H. Park, K. T. Lee, B. C. Cha, ve H. J. Park, “Two new flavonol glycosides from *Lamium amplexicaule* L. and their in vitro free radical scavenging and tyrosinase inhibitory activities”, *Planta Medica*, c. 75, sayı 4, ss. 364–366, 2009, doi: 10.1055/s-0028-1112216.
- [36] T. Yokota, H. Nishio, Y. Kubota, ve M. Mizoguchi, “The Inhibitory Effect of Glabridin from Licorice Extracts on Melanogenesis and Inflammation”, *Pigment Cell Research*, c. 11, sayı 6, ss. 355–361, 1998, doi: 10.1111/j.1600-0749.1998.tb00494.x.
- [37] Y. J. Kim ve H. Uyama, “Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: Structure, inhibition mechanism and perspective for the future”, *Cellular and Molecular Life Sciences*, c. 62, sayı 15. ss. 1707–1723, 2005. doi: 10.1007/s00018-005-5054-y.
- [38] L. P. Xie, Q. X. Chen, H. Huang, H. Z. Wang, ve R. Q. Zhang, “Inhibitory Effects of Some Flavonoids on the Activity of Mushroom Tyrosinase”, *Biochemistry Moscow*, c. 68, sayı 4, ss. 487–491, 2003.

- [39] E. A. Porta, "Pigments in Aging: An Overview", *Annals of the New York Academy of Sciences*, c. 959, sayı 1, ss. 57–65, 2002.
- [40] K. Jones, J. Hughes, M. Hong, Q. Jia, ve S. Orndorff, "Modulation of melanogenesis by aloesin: A competitive inhibitor of tyrosinase", *Pigment Cell Research*, c. 15, sayı 5, ss. 335–340, 2002, doi: 10.1034/j.1600-0749.2002.02014.x.
- [41] S. Choi, Y. I. Park, S. K. Lee, J. E. Kim, ve M. H. Chung, "Aloesin inhibits hyperpigmentation induced by UV radiation", *Clinical and Experimental Dermatology*, c. 27, sayı 6, ss. 513–515, 2002, doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01120.x.
- [42] Y.-L. Leu, T.-L. Hwang, J.-W. Hu, ve J.-Y. Fang, "Anthraquinones from *Polygonum cuspidatum* as Tyrosinase Inhibitors for Dermal Use", *Phytotherapy Research*, c. 22, ss. 552–556, 2008, doi: 10.1002/ptr.
- [43] K. P. Devkota, M. T. H. Khan, R. Ranjit, A. M. Lannang, ve M. I. Choudhary, "Tyrosinase inhibitory and antileishmanial constituents from the rhizomes of *Paris polyphylla*", *Natural Product Research*, c. 21, sayı 4, ss. 321–327, 2007, doi: 10.1080/14786410701192777.
- [44] O. Nerya, J. Vaya, R. Musa, S. Izrael, R. Ben-Arie, ve S. Tamir, "Glabrene and isoliquiritigenin as tyrosinase inhibitors from licorice roots", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, c. 51, sayı 5, ss. 1201–1207, 2003, doi: 10.1021/jf020935u.
- [45] T.-C. Kao, C.-H. Wu, ve G.-C. Yen, "Bioactivity and Potential Health Benefits of Licorice", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, c. 62, sayı 3, ss. 542–553, 2014, doi: 10.1021/jf404939f.
- [46] M. Rendon, M. Berneburg, I. Arellano, ve M. Picardo, "Treatment of melasma", *Journal of the American Academy of Dermatology*, c. 54, sayı 5, ss. 272–281, 2006, doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.039.
- [47] K. Ezzedine vd., "Vitiligo is not a cosmetic disease", *Journal of the American Academy of Dermatology*, c. 73, sayı 5, ss. 883–885, 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.039.
- [48] C. H. Liang, T. H. Chou, ve H. Y. Ding, "Inhibition of melanogenesis by a novel

- origanoside from *Origanum vulgare*”, *Journal of Dermatological Science*, c. 57, sayı 3, ss. 170–177, 2010, doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.12.009.
- [49] S. H. Jeong *vd.*, “Tyrosinase Inhibitory Polyphenols from Roots of *Morus lhou*”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, c. 57, sayı 4, ss. 1195–1203, 2009, doi: 10.1021/jf8033286.
- [50] S. H. Lee *vd.*, “Mulberroside F isolated from the leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, c. 25, sayı 8, ss. 1045–1048, 2002.
- [51] K. Bin Kang *vd.*, “Prediction of tyrosinase inhibitory activities of *Morus alba* root bark extracts from HPLC fingerprints”, *Microchemical Journal*, c. 110, ss. 731–738, 2013, doi: 10.1016/j.microc.2013.08.012.
- [52] S. H. Kim *vd.*, “Whitening and antioxidant activities of bornyl acetate and nezukol fractionated from *Cryptomeria japonica* essential oil”, *International Journal of Cosmetic Science*, c. 35, sayı 5, ss. 484–490, 2013, doi: 10.1111/ics.12069.
- [53] C. Zhang, Y. Lu, L. Tao, X. Tao, X. Su, ve D. Wei, “Tyrosinase inhibitory effects and inhibition mechanisms of nobiletin and hesperidin from citrus peel crude extracts”, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, c. 22, sayı 1, ss. 83–90, 2007, doi: 10.1080/14756360600953876.
- [54] J. Yamakoshi *vd.*, “Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds improves chloasma”, *Phytotherapy Research*, c. 18, sayı 11, ss. 895–899, 2004, doi: 10.1002/ptr.1537.
- [55] S. E. dal Belo, L. R. Gaspar, P. M. B. G. Maia Campos, ve J.-P. Marty, “Skin penetration of epigallocatechin-3-gallate and quercetin from green tea and *Ginkgo biloba* extracts vehiculated in cosmetic formulations”, *Skin Pharmacology and Physiology*, c. 22, sayı 6, ss. 299–304, 2009, doi: 10.1159/000241299.
- [56] A. F. Alexis, V. A. Jones, ve M. J. Stiller, “Potential therapeutic applications of tea in dermatology”, *International Journal of Dermatology*, c. 38, sayı 10, ss. 735–743, 1999. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00796.x.
- [57] H. S. Kang, H. R. Kim, D. S. Byun, B. W. Son, T. J. Nam, ve J. S. Choi, “Tyrosinase Inhibitors Isolated from the Edible Brown Alga *Ecklonia stolonifera*”, *Archives of Pharmacal Research*, c. 27, sayı 12, ss. 1226–1232, 2004.

- [58] T. Takahiro, K. Yamada, K. Minoura, ve K. Miyamoto, “Purification and Determination of the Chemical Structure of the Tyrosinase Inhibitor Produced by *Trichoderma viride* Strain H1-7 from a Marine Environment”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, c. 31, sayı 8, ss. 1618–1620, 2008.
- [59] X. Li vd., “Myrothenones A and B, Cyclopentenone Derivatives with Tyrosinase Inhibitory Activity from the Marine-Derived Fungus *Myrothecium* sp.”, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, c. 53, sayı 4, ss. 453–455, 2005.
- [60] W. Zhu ve J. Gao, “The Use of Botanical Extracts as Topical Skin-Lightening Agents for the Improvement of Skin Pigmentation Disorders”, *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, c. 13, sayı 1, ss. 20–24, 2008.
- [61] B. Kurban, “Kozmetik Ürünlerde Kullanılan Bitkilerin Fitoterapi Açısından İncelenmesi”, İstanbul Üniversitesi, 2018.
- [62] P. A. J. Kolarsick, M. A. Kolarsick, ve C. Goodwin, “Anatomy and Physiology of the Skin”, *Journal of the Dermatology Nurses’ Association*, c. 3, sayı 4, ss. 203–213, 2011, doi: 10.1097/JDN.0b013e3182274a98.
- [63] K. Kabashima, T. Honda, F. Ginhoux, ve G. Egawa, “The immunological anatomy of the skin”, *Nature Reviews Immunology*, c. 19, sayı 1, ss. 19–30, 2019. doi: 10.1038/s41577-018-0084-5.
- [64] “Derinin Yapısı”, <https://www.vuvu.com.tr/blogs/2018/deri%CC%87ni%CC%87n-yapisi> .
- [65] A. Baroni, E. Buommino, V. De Gregorio, E. Ruocco, V. Ruocco, ve R. Wolf, “Structure and function of the epidermis related to barrier properties”, *Clinics in Dermatology*, c. 30, sayı 3, ss. 257–262, 2012. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.007.
- [66] A. N. Pekcan, “Melazma Tedavisi için Çeşitli Dermal Formülasyonların Tasarlanması”, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, 2018.
- [67] R. A. Sturm, N. F. Box, ve M. Ramsay, “Human pigmentation genetics: The difference is only skin deep”, *BioEssays*, c. 20, sayı 9, ss. 712–721, 1998. doi: 10.1002/(SICI)1521-1878(199809)20:9<712::AID-BIES4>3.0.CO;2-I.
- [68] J. A. McGrath, R. A. J. Eady, ve F. M. Pope, “Anatomy and organization of human skin”, içinde *Rook’s textbook of dermatology*, 7. baskı, Malden: Blackwell

Science, 2004.

- [69] L. Baumann ve S. Saghari, “Chemical peels”, içinde *Cosmetic Dermatology: Principles and Practice*, 2. baskı, New York: McGraw-Hill Companies, 2009.
- [70] A. Shai, H. I. Maibach, ve R. Baran, “Skin Aging and Its Management”, içinde *Handbook of Cosmetic Skin Care*, 2. baskı, CRC Press, 2009, ss. 57–68.
- [71] G. K. Menon, “Skin basics; structure and function”, içinde *Lipids and Skin Health*, Springer International Publishing, 2015, ss. 9–23. doi: 10.1007/978-3-319-09943-9_2.
- [72] C. M. Chuong vd., “What is the ‘true’ function of skin?”, *Experimental Dermatology*, c. 11, sayı 2. ss. 159–160, 2002. doi: 10.1034/j.1600-0625.2002.00112.x.
- [73] N. Puizina-Ivic, “Skin aging”, *Acta Dermatoven*, c. 17, sayı 2, ss. 47–54, 2008.
- [74] C. C. Zouboulis, R. Ganceviciene, A. I. Liakou, A. Theodoridis, R. Elewa, ve E. Makrantonaki, “Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment”, *Clinics in Dermatology*, c. 37, sayı 4, ss. 365–372, 2019, doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.04.002.
- [75] G. Nikolakis, E. Makrantonaki, ve C. C. Zouboulis, “Skin mirrors human aging”, *hmbci*, c. 16, sayı 1, ss. 13–28, 2013, doi: 10.1515/hmbci-2013-0018.
- [76] H. Hashizume, “Skin aging and dry skin”, *Journal of Dermatology*, c. 31, sayı 8. ss. 603–609, 2004. doi: 10.1111/j.1346-8138.2004.tb00565.x.
- [77] E. Kohl, J. Steinbauer, M. Landthaler, ve R. M. Szeimies, “Skin ageing”, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, c. 25, sayı 8. ss. 873–884, 2011. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03963.x.
- [78] E. Makrantonaki ve C. C. Zouboulis, “Characteristics and pathomechanisms of endogenously aged skin”, *Dermatology*, c. 214, sayı 4. ss. 352–360, 2007. doi: 10.1159/000100890.
- [79] L. R. Sklar, F. Almutawa, H. W. Lim, ve I. Hamzavi, “Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: A review”, *Photochemical and Photobiological Sciences*, c. 12, sayı 1. ss. 54–64, 2013. doi: 10.1039/c2pp25152c.

- [80] S. Schalka, D. Steiner, F. N. Ravelli, ve T. Steiner, “Brazilian consensus on photoprotection”, *Anais Brasileiros de Dermatologia*, c. 89, sayı 6, ss. 1–74, 2014.
- [81] R. McCallion ve A. L. W. Po, “Dry and photo-aged skin: and manifestations management”, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, c. 18, sayı 1. ss. 15–32, 1993. doi: 10.1111/j.1365-2710.1993.tb00562.x.
- [82] E. Maverakis, Y. Miyamura, M. P. Bowen, G. Correa, Y. Ono, ve H. Goodarzi, “Light, including ultraviolet”, *Journal of Autoimmunity*, c. 34, sayı 3, 2010, doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.011.
- [83] B. Poljšak, R. G. Dahmane, ve A. Godić, “Intrinsic skin aging: The role of oxidative stress”, *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, c. 21, sayı 2. ss. 33–36, 2012. doi: 10.2478/V10162-012-0009-0.
- [84] M. A. Farage, K. W. Miller, P. Elsner, ve H. I. Maibach, “Functional and physiological characteristics of the aging skin Aging Clinical and Experimental Research For personal use only”, *Aging Clinical and Experimental Research*, c. 20, sayı 3, ss. 195–200, 2008.
- [85] T. Finkel ve N. J. Holbrook, “Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing”, *Nature*, c. 408, sayı 9, ss. 239–247, 2000.
- [86] A. Ziegler, A. S. Jonason, D. J. Leffell, ve J. A. Simon, “Sunburn and p53 in the onset of skin cancer”, *Nature*, c. 372, sayı 6508, ss. 773–776, 1994.
- [87] M. Kr vd., “Radiation and Environmental Biophysics Radiation-induced activation of transcription factors in mammalian cells”, *Radiat Environ Biophys*, c. 29, sayı 1, ss. 303–313, 1990.
- [88] C. J. ve J. R. Wagner, “DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation”, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, c. 5, sayı 2, ss. 1–20, 2013, doi: 10.1101/cshperspect.a012559.
- [89] C. Kielbassa, L. Roza, ve B. Epe, “Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light indicate (or are at least compatible with) a role of non-dimer”, *Carcinogenesis*, c. 18, sayı 4, ss. 811–816, 1997.
- [90] L. Chen, J. Y. Hu, ve S. Q. Wang, “The role of antioxidants in photoprotection: A critical review”, *Journal of the American Academy of Dermatology*, c. 67, sayı 5. ss. 1013–1024, 2012. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.009.

- [91] D. Kulms ve T. Schwarz, “Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis”, *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, c. 16, sayı 5. ss. 195–201, 2000. doi: 10.1034/j.1600-0781.2000.160501.x.
- [92] G. J. Fisher *vd.*, “Pathophysiology of Premature Skin Aging Induced by Ultraviolet Light”, *The New England Journal of Medicine*, c. 337, sayı 20, ss. 1419–1428, 1997.
- [93] A. J. T. Millis, M. Hoyle, H. M. McCue, ve H. Martini, “Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts”, *Experimental Cell Research*, c. 201, sayı 2, ss. 373–379, 1992, doi: 10.1016/0014-4827(92)90286-H.
- [94] J. H. Chung, S. Kang, J. Varani, J. Lin, G. J. Fisher, ve J. J. Voorhees, “Decreased Extracellular-Signal-Regulated Kinase and Increased Stress-Activated MAP Kinase Activities in Aged Human Skin In Vivo”, *The Journal of Investigative Dermatology*, c. 115, sayı 2, ss. 177–182, 2000.
- [95] J. Uitto, “The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure”, *Journal of Drugs in Dermatology*, c. 7, sayı 2, ss. 12–16, 2008.
- [96] J. Krutmann, A. Morita, ve J. H. Chung, “Sun exposure: What molecular photodermatology tells us about its good and bad sides”, *Journal of Investigative Dermatology*, c. 132. ss. 976–984, 2012. doi: 10.1038/jid.2011.394.
- [97] I. Iwai, M. Hatao, M. Naganuma, Y. Kumano, ve M. Ichihashi, “UVA-Induced Immune Suppression Through an Oxidative Pathway”, *The Journal of Investigative Dermatology*, c. 112, sayı 1, ss. 19–24, 1999.
- [98] F. P. Noonan, C. Bucana, D. N. Sauder, ve E. C. De Fabo, “Mechanism of systemic immune suppression by UV irradiation in vivo. II. The UV exerts on number and morphology of epidermal Langerhans cells and the UV-induced suppression of contact hypersensitivity have different wavelength dependencies”, *The Journal of Immunology*, c. 132, sayı 5, ss. 2408–2416, 1984.
- [99] V. N. Sehgal, P. Verma, G. Srivastava, A. K. Aggarwal, ve S. Verma, “Melasma: Treatment strategy”, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, c. 13, sayı 6. ss. 265–279, 2011. doi: 10.3109/14764172.2011.630088.
- [100] P. E. Grimes, “Melasma”, *Archives of Dermatology*, c. 131, sayı 12, ss. 1453–

- 1457, 1995, doi: 10.1001/archderm.1995.01690240119022.
- [101] M. A. Pathak, T. B. Fitzpatrick, ve E. W. Kraus, “Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma”, *Journal of the American Academy of Dermatology*, c. 15, sayı 4, ss. 894–899, 1986, doi: 10.1016/S0190-9622(86)70247-8.
- [102] S. S. Bleehen ve A. V. Anstey, “Disorders of skin colour”, içinde *Rook’s textbook of dermatology*, 7. baskı, Oxford: Blackwell Science, 2004.
- [103] M. Akyol, S. Özçelik, ve M. Marufihah, “Melanoderma”, *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, c. 23, sayı 2, ss. 115–119, 2001.
- [104] B. Sofen, G. Prado, ve J. Emer, “Melasma and post inflammatory hyperpigmentation: Management update and expert opinion”, *Skin Therapy Letter*, c. 21, sayı 1, ss. 1–7, 2016.
- [105] S. Özdemir ve M. Özdemir, “Gebelikte Melazma”, *Türkderm*, c. 40, ss. 98–100, 2006.
- [106] V. M. Sheth ve A. G. Pandya, “Melasma: A comprehensive update: Part II”, *Journal of the American Academy of Dermatology*, c. 65, sayı 4, ss. 699–714, 2011. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.001.
- [107] R. M. Halder, M. A. Nandedkar, ve K. W. Neal, “Pigmentary disorders in ethnic skin”, *Dermatologic Clinics*, c. 21, sayı 4, ss. 617–628, 2003, doi: 10.1016/S0733-8635(03)00083-4.
- [108] C. B. Lynde, J. N. Kraft, ve C. W. Lynde, “Topical Treatments for Melasma and Postinflammatory Hyperpigmentation”, *Skin Therapy Letter*, c. 11, sayı 9, ss. 1–12, 2006.
- [109] D. Rigopoulos, S. Gregoriou, ve A. Katsambas, “Hyperpigmentation and melasma”, *Journal of Cosmetic Dermatology*, c. 6, sayı 3, ss. 195–202, 2007, doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00321.x.
- [110] R. J. B. Cordero ve A. Casadevall, “Functions of fungal melanin beyond virulence”, *Fungal Biology Reviews*, c. 31, sayı 2, ss. 99–112, 2017. doi: 10.1016/j.fbr.2016.12.003.
- [111] P. Meredith ve T. Sarna, “The physical and chemical properties of eumelanin”, *Pigment Cell Research*, c. 19, sayı 6, ss. 572–594, 2006. doi: 10.1111/j.1600-

0749.2006.00345.x.

- [112] W. Westerhof, “The discovery of the human melanocyte”, *Pigment Cell Research*, c. 19, sayı 3. ss. 183–193, 2006. doi: 10.1111/j.1600-0749.2006.00313.x.
- [113] M. D’Ischia vd., “Melanins and melanogenesis: Methods, standards, protocols”, *Pigment Cell and Melanoma Research*, c. 26, sayı 5. ss. 616–633, 2013. doi: 10.1111/pcmr.12121.
- [114] N. Kollias, R. M. Sayre, L. Zeise, ve M. R. Chedekel, “New trends in photobiology”, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, c. 9, sayı 2, ss. 135–160, 1991, doi: 10.1016/1011-1344(91)80147-A.
- [115] D. J. Betteridge, “What Is Oxidative Stress?”, *Metabolism*, c. 49, sayı 2, ss. 3–8, 2000.
- [116] F. Liu-Smith ve F. L. Meyskens, “Molecular mechanisms of flavonoids in melanin synthesis and the potential for the prevention and treatment of melanoma”, *Molecular Nutrition & Food Research*, c. 60, sayı 6. ss. 1264–1274, 2016. doi: 10.1002/mnfr.201500822.
- [117] K. J. Trouba, H. K. Hamadeh, R. P. Amin, ve D. R. Germolec, “Oxidative Stress and Its Role in Skin Disease”, *Antioxidants & Redox Signaling*, c. 4, sayı 4, ss. 665–674, 2002.
- [118] G. Kaur, Z. Jabbar, M. Athar, ve M. S. Alam, “Punica granatum (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice”, *Food and Chemical Toxicology*, c. 44, sayı 7, ss. 984–993, 2006, doi: 10.1016/j.fct.2005.12.001.
- [119] B. Desmedt vd., “Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal cosmetic market in Europe”, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, c. 30, sayı 6. ss. 943–950, 2016. doi: 10.1111/jdv.13595.
- [120] M. Seiji, T. B. Fitzpatrick, ve M. C. A. Birbeck, “The Melanosome: A Distinctive Subcellular Particle of Mammalian Melanocytes and The Site of Melanogenesis”, *Journal of Investigative Dermatology*, c. 36, sayı 4, ss. 243–252, 1961.
- [121] M. A. Maranduca vd., “Synthesis and physiological implications of melanic pigments (review)”, *Oncology Letters*, c. 17, sayı 5, ss. 4183–4187, 2019, doi: 10.3892/ol.2019.10071.

- [122] P. Hee-Young, M. Pongpudpunth, J. Lee, ve M. Yaar, “Disorders of Melanocytes”, içinde *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine*, 7. baskı, 2008, ss. 591–608.
- [123] H. Tezel, A. Balci Özyurt, ve P. Erkekoğlu, “Current Approaches For Melasma Treatment and Possible Toxic Effects”, *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, c. 42, sayı 2, ss. 105–120, 2022, doi: 10.52794/hujpharm.1005810.
- [124] T. Pillaiyar, M. Manickam, ve S. H. Jung, “Downregulation of melanogenesis: drug discovery and therapeutic options”, *Drug Discovery Today*, c. 22, sayı 2. ss. 282–298, 2017. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.016.
- [125] G. Prota, “The Role of Peroxidase in Melanogenesis Revisited”, *Pigment Cell Research*, c. 3, sayı 2, ss. 25–31, 1992, doi: 10.1111/j.1600-0749.1990.tb00344.x.
- [126] K. Jimbow, F. Alena, W. Dixon, ve H. Hara, “Regulatory Factors of Pheo- and Eumelanogenesis in Melanogenic Compartments”, *Pigment Cell Research*, c. 3, sayı 2, ss. 36–42, 1990, doi: 10.1111/j.1600-0749.1990.tb00346.x.
- [127] S. Ito ve K. Wakamatsu, “Quantitative analysis of eumelanin and pheomelanin in humans, mice, and other animals: A comparative review”, *Pigment Cell Research*, c. 16, sayı 5. ss. 523–531, 2003. doi: 10.1034/j.1600-0749.2003.00072.x.
- [128] G. Prota, “Progress in the chemistry of melanins and related metabolites”, *Medicinal Research Reviews*, c. 8, sayı 4, ss. 525–556, 1988, doi: 10.1002/med.2610080405.
- [129] V. J. Hearing, “Determination of Melanin Synthetic Pathways”, *Journal of Investigative Dermatology*, c. 131, ss. 8–11, 2011, doi: 10.1038/skinbio.2011.4.
- [130] J. D. Simon, D. Peles, K. Wakamatsu, ve S. Ito, “Current challenges in understanding melanogenesis: Bridging chemistry, biological control, morphology, and function”, *Pigment Cell and Melanoma Research*, c. 22, sayı 5, ss. 563–579, 2009, doi: 10.1111/j.1755-148X.2009.00610.x.
- [131] V. Del Marmol ve F. Beermann, “Tyrosinase and related proteins in mammalian pigmentation”, *FEBS Letters*, c. 381, sayı 3, ss. 165–168, 1996, doi: 10.1016/0014-5793(96)00109-3.
- [132] A. Slominski, D. J. Tobin, S. Shibahara, ve J. Wortsman, “Melanin pigmentation

- in mammalian skin and its hormonal regulation”, *Physiological Reviews*, c. 84, sayı 4, ss. 1155–1228, 2004, doi: 10.1152/physrev.00044.2003.
- [133] R. Sarkar, S. Devadasan, V. Choubey, ve B. Goswami, “Melatonin and oxidative stress in melasma – an unexplored territory; a prospective study”, *International Journal of Dermatology*, c. 59, sayı 5, ss. 572–575, 2020, doi: 10.1111/ijd.14827.
- [134] O. S. Kucuk, “Current Treatment Approaches for Melasma”, *Bezmialem Science*, c. 6, ss. 54–62, 2018, doi: 10.14235/bs.2018.1155.
- [135] M. Rodrigues ve A. G. Pandya, “Melasma: Clinical diagnosis and management options”, *Australasian Journal of Dermatology*, c. 56, sayı 3, ss. 151–163, 2015, doi: 10.1111/ajd.12290.
- [136] R. R. Korać ve K. M. Khambholja, “Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation”, *Pharmacognosy Reviews*, c. 5, sayı 10, ss. 164–173, 2011, doi: 10.4103/0973-7847.91114.
- [137] Z. D. Draelos, “Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy”, *Dermatologic Therapy*, c. 20, sayı 5, ss. 308–313, 2007, doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00144.x.
- [138] A. Akyol, O. T. Can, ve M. Bayramoglu, “Treatment of hydroquinone by photochemical oxidation and electrocoagulation combined process”, *Journal of Water Process Engineering*, c. 8, ss. 45–54, 2015, doi: 10.1016/j.jwpe.2015.09.001.
- [139] J. L. O’Donoghue, P. David, W. Richardson, ve M. Dyer, “Hydroquinone and hepatitis”, *The Lancet*, c. 346, sayı 8987, ss. 1427–1428, 1995.
- [140] J. W. Pifer, F. T. Hearne, F. A. Swanson, ve J. L. O’Donoghue, “Mortality study of employees engaged in the manufacture and use of hydroquinone”, *Archives of Environmental & Occupational Health*, c. 67, ss. 267–280, 1995.
- [141] E. C. Davis ve V. D. Callender, “Postinflammatory Hyperpigmentation A Review of the Epidemiology, Clinical Features, and Treatment Options in Skin of Color”, *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, c. 3, sayı 7, ss. 20–31, 2010.
- [142] Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, *Kozmetik Ürünlerin Mikrobiyolojik Kontrolüne İlişkin Klavuz*. Turkey, 2005, ss. 1–7.

- [143] C. C. Wang, C. Y. Hui, Y. M. Sue, W. R. Wong, ve H. S. Hong, “Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons”, *Dermatologic Surgery*, c. 30, sayı 9, ss. 1196–1200, 2004, doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30371.x.
- [144] S. Kodali vd., “A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women”, *Journal of the American Academy of Dermatology*, c. 63, sayı 6, ss. 1030–1035, 2010, doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.027.
- [145] K. E. Sharquie, M. M. Al-Tikreety, ve S. A. Al-Mashhadani, “Lactic Acid as a New Therapeutic Peeling Agent in Melasma”, *Dermatologic Surgery*, c. 31, sayı 2, ss. 149–154, 2006, doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31035.
- [146] S. Rivas ve A. G. Pandya, “Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: An evidence-based review”, *American Journal of Clinical Dermatology*, c. 14, sayı 5, ss. 359–376, 2013. doi: 10.1007/s40257-013-0038-4.
- [147] L. Zhang ve T. J. Falla, “Cosmeceuticals and peptides”, *Clinics in Dermatology*, c. 27, sayı 5, ss. 485–494, 2009, doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.05.013.
- [148] K. Lintner, C. Mas-Chamberlin, P. Mondon, O. Peschard, ve L. Lamy, “Cosmeceuticals and active ingredients”, *Clinics in Dermatology*, c. 27, sayı 5, ss. 461–468, 2009, doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.05.009.
- [149] C. M. Choi ve D. S. Berson, “Cosmeceuticals”, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, c. 25, sayı 3, ss. 163–168, 2006, doi: 10.1016/j.sder.2006.06.010.
- [150] “History of Cosmetics”, https://profilbaru.com/article/History_of_cosmetics.
- [151] C. Power, “Women in Prehistoric Rock Art”, içinde *New Perspectives on Prehistoric Art. Praeger*, G. Berghaus, Ed. London: Westport, 2004, ss. 75–103.
- [152] K. Olson, “Cosmetics in Roman Antiquity: Substance, Remedy, Poison”, *The Classical World*, c. 102, sayı 3, ss. 291–310, 2009.
- [153] M. Ferreira, A. Matos, A. Couras, J. Marto, ve H. Ribeiro, “Overview of Cosmetic Regulatory Frameworks around the World”, *Cosmetics*, c. 9, sayı 4, ss. 72–86, 2022, doi: 10.3390/cosmetics9040072.
- [154] T. Çomoğlu, “Kozmetikler”, *Marmara Pharmaceutical Journal*, c. 16, sayı 1, ss.

1–8, 2012, doi: 10.12991/201216414.

- [155] G. B. Alpmen, *Kozmetik Preperatlar*. Nurettin Uycan Matbaası, 1978.
- [156] J. L. Knowlton, “Emulsion Theory”, içinde *Poucher’s Perfumes, Cosmetics and Soaps*, 10. baskı, H. Butler, Ed. Kluwer Academic Publishers, 2000, ss. 601–623.
- [157] M. Hayase, “Introduction to Cosmetic Materials”, içinde *Cosmetic Science and Technology*, Odawara: Kao Corporation, 2017, ss. 149–154.
- [158] A. Varvaresou ve K. Iakovou, “Biosurfactants in cosmetics and biopharmaceuticals”, *Letters in Applied Microbiology*, c. 61, sayı 3, ss. 214–223, 2015, doi: 10.1111/lam.12440.
- [159] R. Daniels ve U. Knie, “Galenics of dermal products – vehicles, properties and drug release”, *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, c. 5, sayı 5, ss. 367–383, 2007, doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06321.x.
- [160] S. Budiasih vd., “Formulation and Characterization of Cosmetic Serum Containing Argan Oil as Moisturizing Agent”, içinde *BROMO 2018 - Bromo Conference, Symposium on Natural Products and Biodiversity*, 2018, ss. 1–8.
- [161] M. A. Nilfroushzadeh vd., “Skin care and rejuvenation by cosmeceutical facial mask”, *Journal of Cosmetic Dermatology*, c. 17, sayı 5, ss. 693–702, 2018, doi: 10.1111/jocd.12730.
- [162] F. Grace, J. Vijetha, S. Shanmuganathan, ve D. Chamundeeswari, “Preparation and Evaluation of Herbal Face Pack”, *Advanced Journal of Pharmacie and Life science Research*, c. 2, sayı 3, ss. 1–6, 2014.
- [163] M. V. R. Velasco vd., “Short-term clinical of peel-off facial mask moisturizers”, *International Journal of Cosmetic Science*, c. 36, sayı 4, ss. 355–360, 2014, doi: 10.1111/ics.12133.
- [164] A. O. R. Beringhs, J. M. Rosa, H. K. Stulzer, R. M. Budal, ve D. Sonaglio, “Green clay and aloe vera peel-off facial masks: Response surface methodology applied to the formulation design”, *AAPS PharmSciTech*, c. 14, sayı 1, ss. 445–455, 2013, doi: 10.1208/s12249-013-9930-8.
- [165] C. Wetchakun, “Effect of alcohol and co-film former on the physical and mechanical properties of facial mask formulations”, *Isan Journal of*

Pharmaceutical Science, c. 11, sayı 5, ss. 25–32, 2015.

- [166] J. Ngoenkratok, P. Worachuen, U. Puapermpoonsiri, ve W. Silaon, “The influence of ethanol content on physical characteristics and mechanical properties of facial peel off mask contained the ethanolic extract of *Centella asiatica* (Linn.) Urban”, *Isan Journal of Pharmaceutical Science*, c. 11, sayı 1, ss. 347–352, 2015.
- [167] S. Sutthiparinyanont, C. Banpot, V. Kumsuwan, W. Kajthunyakarn, P. Sirisuk, ve P. Chitropas, “Formulation and evaluation of facial mask from gelatinous pulp of *Dillenia Fruit*”, *Isan Journal of Pharmaceutical Science*, c. 9, sayı 1, ss. 198–214, 2013.
- [168] P. Aramwit ve N. Bang, “The characteristics of bacterial nanocellulose gel releasing silk sericin for facial treatment”, *BMC Biotechnology*, c. 14, sayı 1, ss. 104–114, 2014, doi: 10.1186/s12896-014-0104-x.
- [169] Z. Gao, Z. Yu, C. Huang, L. Duan, ve G. H. Gao, “Carboxymethyl cellulose reinforced poly(vinyl alcohol) with trimethylol melamine as a chemical crosslinker”, *Journal of Applied Polymer Science*, c. 134, sayı 11, ss. 44590–44594, 2017, doi: 10.1002/app.44590.
- [170] K. Yamini ve T. Onesimus, “Preperation and Evaluation of Herbal Anti-acne Gel”, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, c. 4, sayı 2, ss. 956–960, 2013.
- [171] D. Dona, P. Moharana, M. Baidyanath, R. Vivekananda, ve W. Dimple, “Gentle neem face wash: a clinical review”, *International Journal of Bioassays*, c. 4, sayı 9, ss. 4266–4268, 2015.
- [172] C. K. Lee, K. C. Hsu, C. Cho, J. Kim, ve H. Han, “Cosmetic Bio-Cellulose Mask Pack Sheet and Method for Manufacturing Same”, US 2013/0244977 A1, 2013
- [173] J. Reveny, J. Tanuwijaya, ve M. Stanley, “Formulation and evaluating anti-aging effect of vitamin E in Biocellulose sheet mask”, *Archieve Repository*, c. 10, sayı 1, ss. 322–330, 2017.
- [174] A. Aghazada, “Peptit ve Bitkisel Ekstreler İçeren Anti-Aging Kozmetik Yüz Maske Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Karakterizasyonu”, İstanbul Üniversitesi, 2020.
- [175] N. Chandorker, S. Tambe, P. Amin, ve C. S. Madankar, “Alpha Arbutin as a Skin Lightening Agent: A Review”, *International Journal of Pharmaceutical Research*,

- c. 13, sayı 2, ss. 3502–3510, 2021, doi: 10.31838/ijpr/2021.13.02.446.
- [176] A. Garcia-Jimenez, J. A. Teruel-Puche, J. Berna, J. N. Rodriguez-Lopez, J. Tudela, ve F. Garcia-Canovas, “Action of tyrosinase on alpha and beta arbutin: A kinetic study”, *PLoS ONE*, c. 12, sayı 5, ss. 1–19, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0177330.
- [177] K. Sugimoto, T. Nishimura, ve K. Takashi, “Development of α -Arbutin: Production at Industrial Scale and Application for a Skin-Lightening Cosmetic Ingredient”, *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, c. 19, sayı 110, ss. 235–246, 2007.
- [178] K. Sugimoto, T. Nishimura, K. Nomura, K. Sugimoto, ve T. Kuriki, “Inhibitory Effects of α -Arbutin on Melanin Synthesis in Cultured Human Melanoma Cells and a Three-Dimensional Human Skin Model”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, c. 27, sayı 4, ss. 510–514, 2004.
- [179] G. L. Santoso, A. I. Anwar, F. Tabri, K. Djawad, A. Madjid, ve A. Seweng, “The Effectiveness of Combination Serum of Tranexamic Acid, Galactomyces Ferment Filtrate, Niacinamide And Alpha Arbutin in Enhancing Skin Brightness”, *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, c. 2, sayı 4, ss. 169–173, 2018, doi: 10.5455/ijmrcr.enhancing-skin-brightness.
- [180] L. Kolbe *vd.*, “4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation”, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, c. 27, sayı 1, ss. 19–23, 2013, doi: 10.1111/jdv.12051.
- [181] N. Polnikorn, “Treatment of refractory melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd:YAG laser and alpha arbutin: A prospective study”, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, c. 12, sayı 3, ss. 126–131, 2010, doi: 10.3109/14764172.2010.487910.
- [182] Y. Wang *vd.*, “Combination and efficiency: preparation of dissolving microneedles array loaded with two active ingredients and its anti-pigmentation effects on guinea pigs”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, c. 160, sayı 105, ss. 749–758, 2021, doi: 10.1016/j.ejps.2021.105749.
- [183] C. Burgess, “Topical vitamins”, *Journal of Drugs in Dermatology*, c. 7, sayı 7, ss.

2–6, 2008.

- [184] J. Yang, L. Klaidman, ve J. Adams, “Medicinal Chemistry of Nicotinamide in the Treatment of Ischemia and Reperfusion”, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, c. 2, sayı 2, ss. 125–134, 2002, doi: 10.2174/1389557024605483.
- [185] K. Maiese, Z. Z. Chong, J. Hou, ve C. Shang, “The vitamin nicotinamide: Translating nutrition into clinical care”, *Molecules*, c. 14, sayı 9, ss. 3446–3485, 2009, doi: 10.3390/molecules14093446.
- [186] A. Hoffer, “Biochemistry of Nicotinic Acid and Nicotinamide”, *Psychosomatics*, c. 8, sayı 2, ss. 95–100, 1967.
- [187] M. R. L. Stratford ve M. F. Dennis, “Pharmacokinetics and biochemistry studies on nicotinamide in the mouse”, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, c. 34, ss. 399–404, 1994.
- [188] J. Wohlrab ve D. Kreft, “Niacinamide-mechanisms of action and its topical use in dermatology”, *Skin Pharmacology and Physiology*, c. 27, sayı 6, ss. 311–315, 2014, doi: 10.1159/000359974.
- [189] A. Borrego-Sánchez, C. I. Sainz-Díaz, L. Perioli, ve C. Viseras, “Theoretical study of retinol, niacinamide and glycolic acid with halloysite clay mineral as active ingredients for topical skin care formulations”, *Molecules*, c. 26, sayı 15, ss. 4392–4400, 2021, doi: 10.3390/molecules26154392.
- [190] G. Sivapirabu, E. Yiasemides, G. M. Halliday, J. Park, ve D. L. Damian, “Topical nicotinamide modulates cellular energy metabolism and provides broad-spectrum protection against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans”, *British Journal of Dermatology*, c. 161, sayı 6, ss. 1357–1364, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09244.x.
- [191] C. Rochette-Egly, M. E. Ittel, J. Bilen, ve P. Mandel, “Effect of Nicotinamide on RNA and DNA Synthesis and on Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activity in Normal and Phytohemagglutinin Stimulated Human Lymphocytes”, *FEBS LETTERS*, c. 120, sayı 1, ss. 7–11, 1980.
- [192] N. A. Berqer ve G. W. Sikorski, “Nicotinamide Stimulates Repair of DNA Damage in Human Lymphocytes”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, c. 95, sayı 1, ss. 67–72, 1980.

- [193] A. Greatens *vd.*, “Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible”, *Experimental Dermatology*, c. 14, sayı 7, ss. 498–508, 2005, doi: 10.1111/j.0906-6705.2005.00309.x.
- [194] T. Hakozaiki *vd.*, “The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer”, *British Journal of Dermatology*, c. 147, sayı 1, ss. 20–31, 2002, doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x.
- [195] A. B. Kimball *vd.*, “Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial”, *British Journal of Dermatology*, c. 162, sayı 2, ss. 435–441, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09477.x.
- [196] D. S. Berson, R. Osborne, J. E. Oblong, T. Hakozaiki, M. B. Johnson, ve D. L. Bissett, “Niacinamide: A Topical Vitamin with Wide-Ranging Skin Appearance Benefits”, içinde *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice*, 2014, ss. 103–112.
- [197] A. J. McEvily, R. Iyengar, ve W. S. Otwell, “Sulfite alternative prevents shrimp melanosis”, *Food Technology*, c. 45, ss. 80–86, 1991.
- [198] E. Hebishy ve A. A. Tas, “4-hexylresorcinol and sodium metabisulphite-based edible coatings for avocado shelf-life extension”, *Applied Food Research*, c. 3, sayı 100, ss. 289–300, 2023, doi: 10.1016/j.afres.2023.100289.
- [199] R. Chaudhuri, “Hexylresorcinol: Providing Skin Benefits by Modulating Multiple Molecular Targets”, içinde *Cosmeceuticals and Active Cosmetics*, 3. baskı, 2015, ss. 71–81.
- [200] “Hentowhite AF: Whitening and anti Age-Spots Cosmetic Ingredient”, <https://www.cobiosa.com/en/product/hentowhite>.
- [201] J. Fidalgo López, C. Bernard, U. Lyon, ve R. Arroyo, “4hexylresorcinol-a-new-molecule-for-cosmetic-application”, *Journal of Biomolecular Research & Therapeutics*, c. 8, sayı 1, ss. 170–172, 2018, doi: 10.4172/2167-7956.1000170.
- [202] S. G. Kim, S. W. Lee, Y. W. Park, J. H. Jeong, ve J. Y. Choi, “4-hexylresorcinol inhibits NF- κ B phosphorylation and has a synergistic effect with cisplatin in KB cells”, *Oncology Reports*, c. 26, sayı 6, ss. 1527–1532, 2011, doi: 10.3892/or.2011.1436.

- [203] S. Kaur *vd.*, “4-Hexyl-1,3-phenylenediol, a nuclear factor- κ B inhibitor, improves photodamaged skin and clinical signs of ageing in a double-blinded, randomized controlled trial”, *British Journal of Dermatology*, c. 173, sayı 1, ss. 218–226, 2015, doi: 10.1111/bjd.13747.
- [204] R. Shariff *vd.*, “Superior even skin tone and anti-ageing benefit of a combination of 4-hexylresorcinol and niacinamide”, *International Journal of Cosmetic Science*, c. 44, sayı 1, ss. 103–117, 2022, doi: 10.1111/ics.12759.
- [205] K. Iqbal, A. Khan, ve M. M. A. K. Khattak, “Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health-A Review”, *Pakistan Journal of Nutrition*, c. 3, sayı 1, ss. 5–13, 2004.
- [206] A. Hacisevki, “An Overview of Ascorbic Acid Biochemistry”, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, c. 38, sayı 3, ss. 233–255, 2009.
- [207] K. Kameyama *vd.*, “Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo”, *Journal of the American Academy of Dermatology*, c. 34, ss. 29–33, 1996.
- [208] S. A. I. Esraa, A. Patsatsi, ve M. Wafaa, “Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma”, *Journal of Cosmetic Dermatology*, c. 18, sayı 5, ss. 1342–1347, 2019, doi: 10.1111/jocd.12878.
- [209] M. H. Aboul-Einien, S. M. Kandil, E. M. Abdou, H. M. Diab, ve M. S. E. Zaki, “Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, in vitro, ex vivo and clinical evaluation for melasma treatment”, *Journal of Liposome Research*, c. 30, sayı 1, ss. 54–67, 2020, doi: 10.1080/08982104.2019.1585448.
- [210] B. Fu, H. Li, X. Wang, F. S. C. Lee, ve S. Cui, “Isolation and Identification of Flavonoids in Licorice and a Study of Their Inhibitory Effects on Tyrosinase”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, c. 53, sayı 19, ss. 7408–7414, 2005, doi: 10.1021/jf051258h.
- [211] M. Tian, H. Yan, ve K. Ho Row, “Extraction of Glycyrrhizic Acid and Glabridin from Licorice”, *International Journal of Molecular Sciences*, c. 9, ss. 571–577, 2008.
- [212] E. W. C. Chan, P. Y. Lye, ve S. K. Wong, “Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*”, *Chinese Journal of Natural Medicines*, c. 14, sayı 1,

ss. 17–30, 2016, doi: 10.3724/SP.J.1009.2016.00017.

- [213] K. H. Wang *vd.*, “Cosmetic applications of selected traditional Chinese herbal medicines”, *Journal of Ethnopharmacology*, c. 106, sayı 3, ss. 353–359, 2006, doi: 10.1016/j.jep.2006.01.010.
- [214] T. L. Kang, S. L. Kwang, J. H. Jeong, B. K. Jo, M. Y. Heo, ve H. P. Kim, “Inhibitory effects of *Ramulus mori* extracts on melanogenesis”, *Journal of Cosmetic Science*, c. 54, ss. 133–142, 2003.
- [215] K. T. Park, J. K. Kim, D. Hwang, Y. Yoo, ve Y. H. Lim, “Inhibitory effect of mulberroside A and its derivatives on melanogenesis induced by ultraviolet B irradiation”, *Food and Chemical Toxicology*, c. 49, sayı 12, ss. 3038–3045, 2011, doi: 10.1016/j.fct.2011.09.008.
- [216] M. Takahashi, K. Takara, T. Toyozato, ve K. Wada, “A novel bioactive chalcone of *Morus australis* inhibits tyrosinase activity and melanin biosynthesis in B16 melanoma cells”, *Journal of Oleo Science*, c. 61, sayı 10, ss. 585–592, 2012.
- [217] J. Y. Jeong *vd.*, “Characterization of melanogenesis inhibitory constituents of *morus alba* leaves and optimization of extraction conditions using response surface methodology”, *Molecules*, c. 20, sayı 5, ss. 8730–8741, 2015, doi: 10.3390/molecules20058730.
- [218] N. T. Zaveri, “Green tea and its polyphenolic catechins: Medicinal uses in cancer and noncancer applications”, *Life Sciences*, c. 78, sayı 18, ss. 2073–2080, 2006, doi: 10.1016/j.lfs.2005.12.006.
- [219] C. A. Rice-Evans ve N. J. Miller, “Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food”, *Biochemical Society Transactions*, c. 24, sayı 3, ss. 790–795, 1996, doi: 10.1042/bst0240790.
- [220] S. Parvez, M. Kang, H.-S. Chung, ve H. Bae, “Naturally Occurring Tyrosinase Inhibitors: Mechanism and Applications in Skin Health, Cosmetics and Agriculture Industries”, *Phytotherapy Research*, c. 21, ss. 805–816, 2007, doi: 10.1002/ptr.
- [221] B. Madhan, G. Krishnamoorthy, J. R. Rao, ve B. U. Nair, “Role of green tea polyphenols in the inhibition of collagenolytic activity by collagenase”, *International Journal of Biological Macromolecules*, c. 41, sayı 1, ss. 16–22, 2007,

doi: 10.1016/j.ijbiomac.2006.11.013.

- [222] L. Mira, M. T. Fernandez, M. Santos, R. Rocha, M. H. Florêncio, ve K. R. Jennings, “Interactions of flavonoids with iron and copper ions: A mechanism for their antioxidant activity”, *Free Radical Research*, c. 36, sayı 11, ss. 1199–1208, 2002, doi: 10.1080/1071576021000016463.
- [223] Y.-H. Hong, E. Y. Jung, D. O. Noh, ve H. J. Suh, “Physiological effects of formulation containing tannase-converted green tea extract on skin care: physical stability, collagenase, elastase, and tyrosinase activities”, *Integrative Medicine Research*, c. 3, sayı 1, ss. 25–33, 2014, doi: 10.1016/j.imr.2013.12.003.
- [224] T. Kolaç, P. Gürbüz, ve G. Yetiş, “Doğal Ürünlerin Fenolik İçeriği ve Antioksidan Özellikleri”, *İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, c. 5, sayı 1, ss. 26–42, 2017.
- [225] J. Yamakoshi *vd.*, “Lightening Effect on Ultraviolet-Induced Pigmentation of Guinea Pig Skin by Oral Administration of a Proanthocyanidin-Rich Extract from Grape Seeds”, *Pigment Cell Research*, c. 16, sayı 6, ss. 629–638, 2003, doi: 10.1046/j.1600-0749.2003.00093.x.
- [226] P. Bernard ve J. Y. Berthon, “Resveratrol: An original mechanism on tyrosinase inhibition”, *International Journal of Cosmetic Science*, c. 22, sayı 3, ss. 219–226, 2000, doi: 10.1046/j.1467-2494.2000.00019.x.
- [227] M. M. Fiume *vd.*, “Safety assessment of vitis vinifera (grape)-derived ingredients as used in cosmetics”, *International Journal of Toxicology*, c. 33, sayı 6, ss. 48–83, 2014, doi: 10.1177/1091581814545247.
- [228] A. Sharif *vd.*, “Formulation and evaluation on human skin of a water-in-oil emulsion containing Muscat hamburg black grape seed extract”, *International Journal of Cosmetic Science*, c. 37, sayı 2, ss. 253–258, 2015, doi: 10.1111/ics.12184.
- [229] J. E. Aguilar-Toalá, A. Hernández-Mendoza, A. F. González-Córdova, B. Vallejo-Cordoba, ve A. M. Liceaga, “Potential role of natural bioactive peptides for development of cosmeceutical skin products”, *Peptides*, c. 122, sayı 170, ss. 170–182, 2019, doi: 10.1016/j.peptides.2019.170170.
- [230] L. Juhlin, “Hyaluronan in skin”, *Journal of Internal Medicine*, c. 242, sayı 1, ss.

61–66, 1997, doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00175.x.

- [231] K. Kakehi, M. Kinoshita, ve S. I. Yasueda, “Hyaluronic acid: Separation and biological implications”, *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, c. 797, sayı 1–2, ss. 347–355, 2003, doi: 10.1016/S1570-0232(03)00479-3.
- [232] P. Snetkov, K. Zakharova, S. Morozkina, R. Olekhovich, ve M. Uspenskaya, “Hyaluronic acid: The influence of molecular weight on structural, physical, physico-chemical, and degradable properties of biopolymer”, *Polymers*, c. 12, sayı 8, ss. 1800–1832, 2020, doi: 10.3390/polym12081800.
- [233] A. M. Juncan *vd.*, “Advantages of hyaluronic acid and its combination with other bioactive ingredients in cosmeceuticals”, *Molecules*, c. 26, sayı 15, ss. 4429–4471, 2021, doi: 10.3390/molecules26154429.
- [234] C. Schiraldi, A. La Gatta, ve M. De Rosa, “Biotechnological Production and Application of Hyaluronan”, içinde *Biopolymers*, Naples, 2010, ss. 388–412.
- [235] E. L. Ferguson, J. L. Roberts, R. Moseley, P. C. Griffiths, ve D. W. Thomas, “Evaluation of the physical and biological properties of hyaluronan and hyaluronan fragments”, *International Journal of Pharmaceutics*, c. 420, sayı 1, ss. 84–92, 2011, doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.031.
- [236] M. G. Neuman, R. M. Nanau, L. Oruña-Sanchez, ve G. Coto, “Hyaluronic Acid and Wound Healing”, *Journal of Pharmaceutical Science*, c. 18, sayı 1, ss. 53–60, 2015.
- [237] Z. A. Ibrahim, S. F. Gheida, G. M. El Maghraby, ve Z. E. Farag, “Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma”, *Journal of Cosmetic Dermatology*, c. 14, sayı 2, ss. 113–123, 2015, doi: 10.1111/jocd.12143.
- [238] M. Essendoubi, C. Gobinet, R. Reynaud, J. F. Angiboust, M. Manfait, ve O. Piot, “Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy”, *Skin Research and Technology*, c. 22, sayı 1, ss. 55–62, 2016, doi: 10.1111/srt.12228.
- [239] L. C. Becker *vd.*, “Final Report of the Safety Assessment of Hyaluronic Acid, Potassium Hyaluronate, and Sodium Hyaluronate”, *International Journal of*

- Toxicology*, c. 28, sayı 4, ss. 5–67, 2009, doi: 10.1177/1091581809337738.
- [240] T. Almeida, A. J. D. Silvestre, C. Vilela, ve C. S. R. Freire, “Bacterial Nanocellulose toward Green Cosmetics: Recent Progresses and Challenges”, *International Journal of Molecular Sciences*, c. 22, sayı 6, s. 2836, Mar. 2021, doi: 10.3390/ijms22062836.
- [241] D. Trache *vd.*, “Nanocellulose: From Fundamentals to Advanced Applications”, *Frontiers in Chemistry*, c. 8, ss. 392–424, 2020, doi: 10.3389/fchem.2020.00392.
- [242] A. Meftahi *vd.*, “Nanocelluloses as skin biocompatible materials for skincare, cosmetics, and healthcare: Formulations, regulations, and emerging applications”, *Carbohydrate Polymers*, c. 278, sayı 118, ss. 956–976, 2022, doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118956.
- [243] D. Klemm *vd.*, “Nanocellulose as a natural source for groundbreaking applications in materials science: Today’s state”, *Materials Today*, c. 21, sayı 7, ss. 720–748, Eyl. 2018, doi: 10.1016/j.mattod.2018.02.001.
- [244] H. Ullah, H. A. Santos, ve T. Khan, “Applications of bacterial cellulose in food, cosmetics and drug delivery”, *Cellulose*, c. 23, sayı 4, ss. 2291–2314, 2016, doi: 10.1007/s10570-016-0986-y.
- [245] A. J. Silvestre, C. S. Freire, ve C. P. Neto, “Do bacterial cellulose membranes have potential in drug-delivery systems?”, *Expert Opinion on Drug Delivery*, c. 11, sayı 7, ss. 1113–1124, 2014, doi: 10.1517/17425247.2014.920819.
- [246] K. Ludwicka, M. J. Krzepkowska, K. Kubiak, M. Kolodziejczyk, T. Pankiewicz, ve S. Bielecki, “Medical and Cosmetic Applications of Bacterial NanoCellulose”, içinde *Bacterial Nanocellulose*, 2016, ss. 145–165.
- [247] “Beauty & Personal Care Worldwide”, <https://www.statista.com/outlook/cmo/beauty-personal-care/worldwide>.
- [248] R. T. Bianchet, A. L. V. Cubas, M. M. Machado, ve E. H. S. Moecke, “Applicability of bacterial cellulose in cosmetics – bibliometric review”, *Biotechnology Reports*, c. 27, ss. 502–507, 2020, doi: 10.1016/j.btre.2020.e00502.
- [249] I. F. Almeida *vd.*, “Bacterial cellulose membranes as drug delivery systems: An in vivo skin compatibility study”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, c. 86, sayı 3, ss. 332–336, 2014, doi:

10.1016/j.ejpb.2013.08.008.

- [250] N. H. C. S. Silva *vd.*, “Topical drug delivery systems based on bacterial nanocellulose: Accelerated stability testing”, *International Journal of Molecular Sciences*, c. 21, sayı 4, ss. 1262–1278, 2020, doi: 10.3390/ijms21041262.
- [251] W. Hu, S. Chen, J. Yang, Z. Li, ve H. Wang, “Functionalized bacterial cellulose derivatives and nanocomposites”, *Carbohydrate Polymers*, c. 101, sayı 1, ss. 1043–1060, 2014, doi: 10.1016/j.carbpol.2013.09.102.
- [252] P. Perugini, M. Bleve, F. Cortinovis, ve A. Colpani, “Biocellulose masks as delivery systems: A novel methodological approach to assure quality and safety”, *Cosmetics*, c. 5, sayı 4, ss. 66–85, 2018, doi: 10.3390/cosmetics5040066.
- [253] T. Carvalho, G. Guedes, F. L. Sousa, C. S. R. Freire, ve H. A. Santos, “Latest Advances on Bacterial Cellulose-Based Materials for Wound Healing, Delivery Systems, and Tissue Engineering”, *Biotechnology Journal*, c. 14, sayı 12, ss. 1–19, 2019, doi: 10.1002/biot.201900059.
- [254] D. F. S. Fonseca *vd.*, “Bacterial nanocellulose-hyaluronic acid microneedle patches for skin applications: In vitro and in vivo evaluation”, *Materials Science and Engineering C*, c. 118, sayı 111, ss. 350–360, 2021, doi: 10.1016/j.msec.2020.111350.
- [255] J. Miao *vd.*, “Lysostaphin-functionalized cellulose fibers with antistaphylococcal activity for wound healing applications”, *Biomaterials*, c. 32, sayı 36, ss. 9557–9567, 2011.
- [256] L. Y. Tereschenko ve I. Shamolina, “The use of cellulases to improve the sorption properties of cellulosic wound dressings”, *Journal of the Textile Institute*, c. 89, sayı 3, ss. 570–578, 1998.
- [257] P. T. JR, B. Hanna, ve M. Davies, “Growth of toxic-shock-syndrome strain of *Staphylococcus aureus* after enzymic degradation of Rely’tampon component”, *The Lancet*, c. 321, sayı 8325, ss. 615–618, 1983.
- [258] A. Rubio-Canalejas, A. Baelo, S. Herbera, N. Blanco-Cabra, M. Vukomanovic, ve E. Torrents, “D spatial organization and improved antibiotic treatment of a *Pseudomonas aeruginosa*–*Staphylococcus aureus* wound biofilm by nanoparticle enzyme delivery”, *Frontiers in Microbiology*, c. 13, s. 959156, 2022.

- [259] L. Ma, W. Yang, F. Meng, S. Ji, H. Xin, ve B. Cao, “Characterization of an acidic cellulase produced by *Bacillus subtilis* BY-4 isolated from gastrointestinal tract of Tibetan pig”, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, c. 56, ss. 67–72, 2015.
- [260] K. S. Bondre, P. Tumane, D. D. Wasnik, ve N. A. Kolte, “Production of cellulase from agrowaste by acinetobacter species isolated from clinical specimens.”, *International Journal of Current Research in Life Sciences*, c. 7, sayı 5, ss. 2029–2035, 2018.
- [261] E. Nucleo *vd.*, “Growth in glucose-based medium and exposure to subinhibitory concentrations of imipenem induce biofilm formation in a multidrug-resistant clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*”, *BMC microbiology*, c. 9, ss. 1–14, 2009.
- [262] Y. A. Jassim ve E. M. Jarallah, “Screening for Antimicrobial Activities and Enzymatic Activities Production of Some Actinomycetes spp. Isolated from different Soil Samples from Hilla Province”, *British Journal of Multidisciplinary and Advanced Studies*, c. 4, sayı 4, ss. 17–25, 2023.
- [263] C. Lambertz *vd.*, “Challenges and advances in the heterologous expression of cellulolytic enzymes: a review”, *Biotechnology for biofuels*, c. 7, ss. 1–15, 2014.
- [264] W. T. Stephen ve H. T. Hahn, *Introduction to Composite Materials*. Pennsylvania: Technomic Publishing Company, 1980.
- [265] M. Beatrice Coltelli, D. Serena, M. Pierfrancesco, ve C. Maria Beatrice, “Biobased Tissues for Innovative Cosmetic Products: Polybioskin as an EU Research Project Glob J Nanomed Biobased Tissues for Innovative Cosmetic Products: Polybioskin as an EU Research Project”, *Global Journal of Nanomedicine*, c. 3, sayı 4, ss. 1–7, 2018, doi: 10.19080/GJN.2018.03.555620.
- [266] N. Akhtar, J. Hisham, H. M. Shoaib Khan, B. Ali Khan, ve T. Saeed, “Hygeia Journal for drugs and medicines Whitening and Antierythemic effect of a cream containing *Morus alba* extract”, *Hygeia Journal for Drugs and Medicines*, c. 4, sayı 1, ss. 97–103, 2012.
- [267] B. Roulier *vd.*, “Resorcinol-based hemiindigoid derivatives as human tyrosinase inhibitors and melanogenesis suppressors in human melanoma cells”, *European*

- Journal of Medicinal Chemistry*, c. 246, sayı 114, ss. 972–988, 2023, doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114972.
- [268] S. D. Kucuk, A. Groso, G. Collet, R. Daniellou, ve U. K. Caliskan, “Effect of Bacterial Nanocellulose and Plant-Containing Facial Serum on Hyperpigmentation in in-vitro Conditions”, *BioResources*, c. 19, sayı 2, ss. 3208–3233, 2024.
- [269] G. Zengin, C. Sarikurkcu, A. Aktumsek, R. Ceylan, ve O. Ceylan, “A comprehensive study on phytochemical characterization of *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. endemic to Turkey and its inhibitory potential against key enzymes involved in Alzheimer, skin diseases and type II diabetes”, *Industrial Crops and Products*, c. 53, ss. 244–251, 2014, doi: 10.1016/j.indcrop.2013.12.043.
- [270] G. Zengin *vd.*, “Two *Ganoderma* species: Profiling of phenolic compounds by HPLC-DAD, antioxidant, antimicrobial and inhibitory activities on key enzymes linked to diabetes mellitus, Alzheimer’s disease and skin disorders”, *Food and Function*, c. 6, sayı 8, ss. 2794–2802, 2015, doi: 10.1039/c5fo00665a.
- [271] A. Parikh, S. Agarwal, ve K. Raut, “A Review on Applications of Maltodextrin in Pharmaceutical Industry”, *Pharmaceutical Sciences*, c. 4, sayı 4, ss. 67–74, 2014.
- [272] M. Gorcea ve D. Laura, “Evaluating the Physiochemical Properties of Emollient Esters for Cosmetic Use”, *Cosmetics and Toiletries*, c. 125, sayı 12, ss. 26–33, 2010.
- [273] G. Savary, M. Grisel, ve C. Picard, “Impact of emollients on the spreading properties of cosmetic products: A combined sensory and instrumental characterization”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, c. 102, ss. 371–378, 2013, doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.07.028.
- [274] M. Douguet, C. Picard, G. Savary, F. Merlaud, N. Loubat-bouleuc, ve M. Grisel, “Spreading properties of cosmetic emollients Use of synthetic skin surface to elucidate structural effect”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, c. 154, ss. 307–314, 2017, doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.03.028.
- [275] A. O. Barel, M. Paye, ve H. I. Maibach, *Handbook of cosmetic science and technology*. Marcel Dekker, 2001.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Sibel DİKMEN KÜÇÜK
Yabancı Dili : İngilizce / Almanca

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Doktora	Kompozit Malzeme Tekn.	Düzce Üniversitesi	2024
Y. Lisans	Kompozit Malzeme Tekn.	Düzce Üniversitesi	2018
Lisans	Kimya Mühendisliği (İng.)	Hacettepe Üniversitesi	2008
Lise	Fen Bilimleri	Düzce Arsal Anadolu Lisesi	2004

YAYINLAR

Tezden Çıkan SCI-Expanded Yayın:

S. Dikmen Kucuk, A. Groso, G. Collet, R. Daniellou, ve U. Koca Caliskan, “Effect of Bacterial Nanocellulose and Plant-Containing Facial Serum on Hyperpigmentation in in-vitro Conditions”, *BioResources*, c. 19, sayı 2, ss. 3208–3233, 2024.

Diğer Yayınlar

SCI – Expanded Yayınlar:

S. Dikmen Kucuk, H. Gerengi, & Y. Guner, “The Effect of Flamestab®NOR 116 on EPDM-Based Automotive Sealing Profiles”, *Journal of Rubber Research*, c. 21, sayı 3, ss. 209-223, 2018.

A. Tozluoglu, H. Fidan, A. Tutus, R. Arslan, S. Sertkaya, B. Poyraz, S. Dikmen Kucuk, T. Sözbir, B. Yemsen, & M. Gucus, “Reinforcement Potential of Modified Nanofibrillated Cellulose in Recycled Paper Production”, *BioResources*, c. 16, sayı 1, ss. 911-941, 2021.

ESCI Yayınlar

S. Dikmen Kucuk, A. Tozluoglu, & Y. Guner, “The Potential of Tempo-Oxidized Cellulose Nanofibers to Replace Ethylene-Propylene-Diene Monomer Rubber”,

International Journal of Energy and Environmental Engineering, c. 14, sayı 3, ss. 97-102, 2020.

R. Arslan, A. Tozluoglu, S. Sertkaya, H. Fidan, S. Dikmen Kucuk, “Functionalized nanocellulose based adsorbents for dye removal in wastewater”, *Journal of Artvin Coruh University Faculty of Forestry*, c. 22, sayı 1, ss. 148-160, 2021.

S. Dikmen Kucuk, A. Tozluoglu, Y. Guner, R. Arslan, & S. Sertkaya, “Mechanical, rheological and aging properties of nano-fibrillated cellulose/EPDM composites”, *Journal of Artvin Coruh University Faculty of Forestry*, c. 23, sayı 1, ss. 11-22, 2022.

Uluslararası Alan Indexli Dergilerde Yayınlanan Yayınlar

S. Dikmen Kucuk, H. Gerengi, & Y. Guner, “The Effect of Tinuvin Derivatives as an Ultraviolet (UV) Stabilizer on EPDM Rubber”, *Periodicals of Engineering and Natural Sciences*, c. 6, sayı 1, ss. 52–62, 2018.

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Yayınlar

S. Dikmen Kucuk, H. Gerengi, & Y. Guner, “Effect of Ultraviolet Stabilizers on Rubber-Based Automotive Sealing Profiles”, *Duzce University Journal of Science & Technology*, c. 6, ss. 240-253, 2018.

Uluslararası Sempozyumlar

S. Dikmen Kucuk, H. Gerengi, & Y. Guner, “Effect of Ultraviolet (UV) Stabilizers on Rubber-Based Automotive Sealing Profiles” *4th International Symposium on Innovative Technologies in Engineering and Science*, 3-5 November 2016, Alanya/Antalya.

A. Tozluoglu, B. Poyraz, S. Dikmen Kucuk, Y. Guner, U. Sarioglu, & H. I. Sahin, “Influence of Nano-cellulose on Static Mechanical Properties and Ageing Properties of EPDM Rubber”, *4th International Conference on Engineering and Natural Science*, 2-6 May 2018, Kiev/Ukraine, 199.

A. Tozluoglu, B. Poyraz, S. Dikmen Kucuk, Y. Guner, U. Sarioglu, & H. I. Sahin, “Influence of Nano-cellulose on Chemical, Thermal, Morphologic and Rheological Properties of EPDM Rubber”, *4th International Conference on Engineering and Natural Science*, 2-6 May 2018, Kiev/Ukraine, 200.

R. Arslan, S. Dikmen Kucuk, A. Tozluoglu, vd. “Investigation of the Use of Boron Compounds in the Paper Industry”, *International Boron Symposium*, 5-7 October 2022, Istanbul.

S. Dikmen Kucuk, & H. Gerengi, “The Importance of the UV Stabilizers on the EPDM Rubber Products”, *1st International Symposium on Light Alloys and Composite Materials*, 22-24 March 2018, Karabuk/Turkey.