



YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİTOKOZMETİKTE KULLANILAN TIBBİ BİTKİLER

Ecz. ESRA KIZAR

DANIŞMAN

Prof. Dr. NUR TAN

FARMAKOGNOZİ ANA BİLİM DALI

FİTOTERAPİ PROGRAMI

İSTANBUL 2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda 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 olmadığı beyan ederim.

Esra KIZAR

İTHAF

Tezimi fikirleri ve gözlemleriyle destekleyerek çalışma konumun belirlenmesinde öncü olan anneme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Akademik donanımı, sabrı ve hoşgörüsüyle her konuda bana danışmanlık yapan sevgili hocam Prof. Dr. Nur TAN'a değerli zamanını bana ayırdığı için teşekkür ederim.



İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
 Fakültesi, Anabilim Dalı,
 Programında Doktora/Yüksek Lisans öğrencisi
 tarafından
 ...'nın danışmanlığında hazırlanan “.....”
 başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından . . / . /202. . tarihinde yapılan Tez Savunma
 Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora/Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Ünvanı Adı Soyadı
 Üniversite, Fakülte
 Anabilim Dalı

Jüri

Ünvanı Adı Soyadı
 Üniversite, Fakülte
 Anabilim Dalı

Jüri

Ünvanı Adı Soyadı
 Üniversite, Fakülte
 Anabilim Dalı

Jüri

Ünvanı Adı Soyadı
 Üniversite, Fakülte
 Anabilim Dalı

Jüri

Ünvanı Adı Soyadı
 Üniversite, Fakülte
 Anabilim Dalı

Jüri-(Danışman)

Ünvanı Adı Soyadı
 Üniversite, Fakülte
 Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SEMBOLLER / kısaltmalar listesi.....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Yaygın Cilt Problemleri.....	5
2.1.1. İnce deri.....	5
2.1.2. Kseroz.....	5
2.1.3. Seboreik keratoz.....	5
2.1.4. Solar purpura.....	5
2.1.5. Gül hastalığı.....	6
2.1.6. Büllöz Pemfigoid.....	6
2.1.7. Mukoza Membran Pemfigoidi.....	6
2.1.8. Pemfigus Vulgaris.....	7
2.1.9. Herpes Zoster (zona).....	7
2.1.10. Kronolojik Cilt Yaşlanması.....	7
2.1.11. Fotoyaşlanma.....	8
2.1.11.a. Yaşlanma ve Fotoyaşlanmanın Klinik Belirtileri.....	10

2.1.11.b. Yaşlanma ve Fotoyaşlanmada Mikroskopik Bulgular.....	10
2.1.11.c. Yaşlanan Cildin Tedavisi.....	11
2.2. Botulinum toksini ve yumuşak doku dolgu maddeleri.....	12
2.3. Lazer prosedürleri.....	13
2.4. Kozmetikler.....	14
2.5. İlaçlar.....	15
2.5.1. Topikal retinoidler.....	15
2.6. Kozmesötikler.....	16
2.6.1. Antiaging için kozmesötikler.....	16
2.6.2. Cilt Pigmentasyonu Üzerinde Etkili Kozmesötikler.....	21
3. BULGULAR.....	28
3.1. Meyan Kökü Ekstraktı.....	28
3.2. Arbutin.....	28
3.3. Ayva (<i>Cydonia oblonga</i> Miller).....	29
3.3.1. Ayvanın Genel Özellikleri.....	29
3.3.2. Ayva Çekirdeği Müsilajı.....	30
3.3.3. <i>Cydonia oblonga</i> 'nın stabilitesi.....	33
3.3.4. <i>Cydonia oblonga</i> 'nın sitotoksitesi.....	34
3.4. Kara hindiba (<i>Cichorium intybus</i> L).....	35
3.5. Hindistan cevizi yağı.....	38

4.TARTIŞMA.....	41
KAYNAKLAR.....	42
HAM VERİLER.....	
FORMLAR.....	
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Cilt elastikiyeti ve kırışıklık oluşumu üzerinde etkili olarak yaşlanma karşıtı etkilere sahip ana izole edilmiş doğal bileşikler.

Tablo 2: Cilt pigmentasyonuna etki eden ve yaşlanma karşıtı etkiye sahip başlıca bitkisel ürünler.

Tablo 3. UV kaynaklı sinyal yolu değişikliklerine etki eden yaşlanma karşıtı etkili başlıca izole bileşikler ve bitki-bitkisel ürünler.



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hücre dışı matriks bileşenleri (ECM) ve cilt elastikiyeti

Şekil 2. Ultraviyole Radyasyonun Cilt Üzerindeki Etkisini Gösteren Model

Şekil 3. (a) T-2 toksin uygulamasından sonra herhangi bir tedavi uygulanmadan tavşan derisi kesitinin fotomikrografisi. (b) T-2 toksin uygulamasından ve %5'lik tedaviden sonra tavşan derisi kesitinin fotomikrografisi. (c) T-2 toksin uygulamasından ve %10'luk tedaviden sonra tavşan derisi kesitinin fotomikrografisi. (d) T-2 toksin uygulamasından ve %15'lik tedaviden sonra tavşan derisi kesitinin fotomikrografisi.



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABTS: (2,2'-azinobis-(3 etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit))

ACTH: adrenokortikotropik hormon

AP-1: aktivatör protein-1

BC: β -karoten

cAMP: adenozin monofosfat

COM: Cydonia oblonga müsilağı

CREB: cAMP yanıt elementi proteinini

CUPRAC: (Bakır İyon İndirgeme Antioksidan Kapasitesi)

DPPH: (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil)

ECM: Hücre dışı matriks bileşenleri

EHP: elektrohidrodinamik işlem

ERK: Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazlar

I κ B- α : Nükleer faktör kappa B inhibitörü

IL-1: interlökin-1

JNK: c-Jun NH₂-terminal kinaz

L-DOPA: 1-3,4-dihidroksifenilalanin

MCR1: melanosit-spesifik melanokortin-1 reseptörü

MITF: mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü

MMP: metaloproteinaz

Nrf2: Nükleer faktör (eritroid türevi 2) benzeri 2

PAR-2: proteaz aktivatör reseptörü 2

PKA: protein kinaz A

POMC: pro-opiomelanocortin

PPAR: peroksisom proliferatör aktive reseptörü

QCM: ayva çekirdeği müsilajı

QWE: lipofilik ayva mumu ekstraktı

QAFE: sulu fermente edilmiş ayva preparatı

SA- β -gal = senesansla ilişkili β -galaktozidaz

SCF: ligand kök hücre faktörü

SIRT: sessiz çiftleşme tipi bilgi düzenleme 2 homologu

SPF: güneş koruma faktörü

TEWL: stratum korneumun transepidermal su kaybı

T β R: TGF- β reseptörü

TGF- β 1: dönüştürücü büyüme faktörü- β 1

TYR-: tirozinazla ilişkili protein-1

TYR-2: tirozinazla ilişkili protein-2

UPF: ultraviyole koruma faktörü

UV: ultraviyole

VCO: saf Hindistan Cevizi Yağı

VEGF: vasküler endotel büyüme faktörü

α - MSH: melanosit uyarıcı hormon

ÖZET

Kızar, E. (2024). Fitokozmetikte Kullanılan Tıbbi Bitkiler. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Özellikle daha genç ve pürüzsüz bir cilde sahip olma isteği ve yaş aldıkça sorun haline gelen pigmentasyon problemleri ancak reçeteli ve OTC ilaçların bu talepleri karşılamaması anti aging ve leke açıcı ürünlere olan ihtiyacı arttırmıştır. Antioksidan etkisi yüksek olan tıbbi bitkiler kozmetik formülasyonlara dahil edilen güvenli hammaddelerdir. İnsanoğlunun ömrünün uzaması ile birlikte yaşlanma karşıtı/antiaging etkili antioksidanların araştırıldığı çalışmaların sayısı artmıştır Bitkilerden elde edilen yaşlanma karşıtı ve pigmentasyon karşıtı ürünler ilaçlara kıyasla daha az yan etkiye sahip olduğu için tüketiciler özellikle doğal ve bitkisel ürünler tercih etmektedir ancak kanıta dayalı etkinlikleri ispat edilmiş fitokozmetiklerin sayısı hem çok az hem de çok pahalıdır. Bu anlamda anti aging ve leke açıcı etki gösteren ve Türkiye'de yetişen tıbbi bitkiler araştırılarak bu bitkiler ile yapılmış olan bilimsel çalışmalar ışığında anti aging ve leke açıcı fitokozmetik preparatların içeriğinde kullanılabilecek bitkilerin derlenerek etkinliklerinin araştırılması bu tezin amaç ve kapsamını içermektedir.

Anahtar kelimeler: yaşlanma karşıtı, leke açıcı, antioksidan, fitokozmetik,

ABSTRACT

Kızar, E. (2024). Medicinal Plants Used in Phytocosmetics. Istanbul University Health Sciences Institute, Department of Pharmacognosy. Master's Thesis. Istanbul.

Especially the desire to have a younger and smoother skin and the increase in pigmentation problems that become a problem with age, but the failure of prescription and OTC drugs to meet these demands has increased the need for anti-aging and spot-removing products. Medicinal plants with high antioxidant effects are safe raw materials included in cosmetic formulations. With the extension of human life, the number of studies investigating anti-aging/anti-aging effective antioxidants has increased. Since anti-aging and anti-pigmentation products obtained from plants have fewer side effects compared to drugs, consumers especially prefer natural and herbal products, but the number of phytocosmetics with proven evidence-based effectiveness is both very few and very expensive. In this sense, the aim and scope of this thesis is to research medicinal plants that have anti-aging and spot-removing effects and grow in Turkey, and to compile plants that can be used in the content of anti-aging and spot-removing phytocosmetic preparations in the light of scientific studies conducted with these plants.

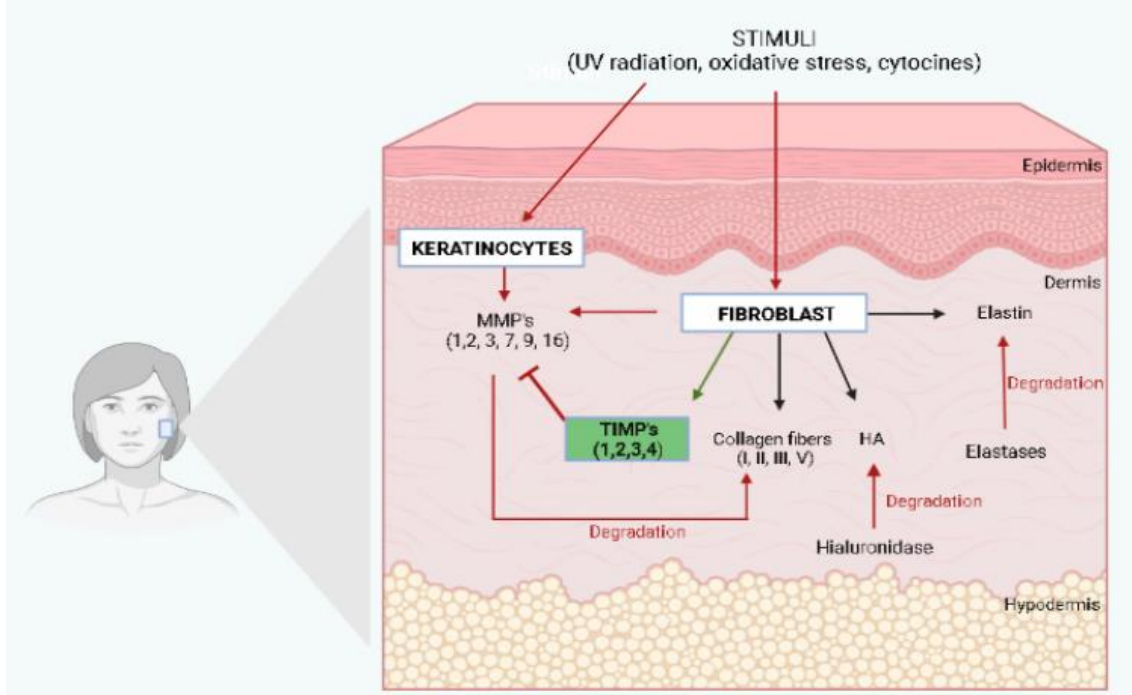
Key words: anti-aging, pigmentation remover, antioxidant, phytocosmetic

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunun en büyük organı olan deri; biyolojik, fiziksel ve kimyasal strese karşı koruyucu bir bariyer görevi görür. Cilt yaşlanması görünür bir sinyal olup yaşlanma değişikliklerinin temel sinyallerinden biridir (Sjerobabski-Masneć, I. ve Šitum, M.,2010).

Deri, yaşlanma sürecinden farklı şekilde etkilenen dermis, epidermis ve deri altı dokusundan oluşur. Cilt yaşlanmasının etkileri en fazla dermis üzerinde kanıtlanmıştır. Kırıxıklık oluşumuna neden olan dışsal ve içsel faktörler cilt elastikiyetini azaltır. Dermal atrofi, elastin, proteoglikanlar, fibronektin, kollajen, glikozaminoglikanlar ve diğer glikoproteinler dahil olmak üzere hücre dışı matrisin (ECM) azalmış miktarları ile doğrudan ilişkilidir (Ahmed ve ark.,2020).

ECM'nin ana bileşeni fibriler kollajen olan kollajen tip I, II, III ve V'e ve klasik fibrilleri oluşturmeyen fibril olmayan kollajenler IV, VI, VII, VIII ve XIV'e ayrılabilir (Ahmed ve ark., 2020). İnsan derisinde, toplam kollajenin %80 ila 90'ını tip I kollajen oluştururken, %8 ila 12'sini tip III ve %5'ten azını tip V oluşturur. Dermiste, cildin gücünü ve sıklığını koruyan lifleri prokollajenden gelen fibroblastlar tarafından üretilen kollajen (şekil 1) oluşturur (Shin ve ark., 2019). Cildin yaşlanma sürecinde kırıxıklıkların ve sarkmaların oluşmasının ve cilt viskoelastisitesinin kaybının sebebi dermiste ciddi bir kollajen lifi kaybının meydana gelmesidir (Suto ve ark., 2019). Kollajen liflerinin bozunması, bir proteolitik matriks metalloproteinaz (MMP) enzimi olan MMP-1 tarafından başlatılmaktadır. Bozunmadan sonraki aşamada, kollajen lifi MMP-3 ve MMP-9 tarafından da parçalanabilir (Shin ve ark., 2019). Ayrıca, yaşlı ciltte kollajen liflerinin kaybı, MMP-1 tarafından bozunma ve kollajen sentezi dengesizliği ile ilişkilidir, bu da dermal fibroblastlarda kollajen sentezinin teşvik edilmesinin ve metalloproteinaz inhibisyonunun cilt yaşlanmasını iyileştirmek ve /veya cilt yaşlanmasının semptomlarını önlemek için etkili yaklaşımlar olduğunu göstermektedir (Suto ve ark., 2019).



Şekil 1. Hücre dışı matriks bileşenleri (ECM) ve cilt elastikiyeti. HA, Hyaluronik Asit; MMP'ler, Metalloproteinazlar; TIMP'ler, metalloproteinazların doku inhibitörü. İllüstrasyon BioRender yazılımı kullanılarak çizilmiştir (Erika ve ark., 2022).

Elastin cilt elastikiyetinde önemli bir rol oynar ve cildi deforme olduktan veya gerildikten sonra normal haline döndürür (Ahmed ve ark., 2020). Yaş ve tekrarlanan UV radyasyonuna maruz kalma ile elastin, ECM'de elastaz adı verilen bir serin proteinaz tarafından parçalanır (Şekil 1). Elastin cildin yapısal bütünlüğü ve elastikiyetinde önemli bir role sahip olduğundan, tükenmesi kırışıklık oluşumuna ve cilt yaşlanmasına katkıda bulunurken, elastaz aktivitesinin inhibisyonu, fotoyaşlanmaya ve ECM'ye yapısal hasara karşı potansiyel koruma sağladığı bildirilmiştir (Suto ve ark., 2019). Tracy ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir araştırmada elastinin yaygın olarak yapısal rolü ile bilinmesine rağmen, yara onarımı ve rejenerasyonu ile de ilişkili olmasının muhtemel olduğunu belirtmektedirler.

Hyaluronik asit, cildin hidrasyon sürecinde önemli bir role sahip, su dokusu içeriğinin korunmasından sorumlu negatif yüklü bir zincire sahip karboksil ve sülfat grupları içeren kompleks bir glikozaminoglikandır (Shin ve ark., 2019). Hyaluronik asit, ECM'nin boş alanlarını su ile doldurarak cilde daha genç ve sıkı bir görünüm sağlar (Ahmed ve ark., 2020). Hyaluronik asit üretimi dermal fibroblastlarda meydana gelir ve

ayrıca keratinositlerin de üretimini teşvik ettiği (Şekil 1), yıkımının ise hyaluronidaz adı verilen bir enzim tarafından gerçekleştiği düşünülmektedir (Erika ve ark., 2022).

Cildin dermal tabakasındaki kollajen ve elastin, diğerlerinin yanı sıra UV radyasyonu, oksidatif stres ve sitokinler gibi çeşitli uyaranlar altında keratinositler ve dermal fibroblastlar tarafından salgılanan proteolitik metalloproteinazların etkisine karşı duyarlıdır (Pientaweeratch ve ark., 2016). Şekil 1, ana proteinleri, kolajen, elastin ve hyaluronik asit dahil olmak üzere ana ECM bileşenlerini ve bunların bozunmasından sorumlu enzimleri göstermektedir (Erika ve ark., 2022).

MMP'ler substratlarına göre beş alt gruba ayrılmıştır ve kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisin, matrilizinler ve membran tipi metalloproteinazları içerir. (Cui ve ark., 2017). Yaşlanma sürecinde, dermal fibroblastların sayısında bir azalma ile MMP'lerin ekspresyonu artar ve bunun sonucunda cilt kırışıklıklarının oluşumu ile kollajen üretiminin azalmasına neden olur (Choi ve ark., 2019). Yaşlanan fibroblastlarda, metalloproteinazların (TIMP'ler) doku inhibitörünün ekspresyonunun azaldığı ve MMP'lerin aktivasyonu ve inhibisyonu arasındaki bu dengesizliğin hem dışsal hem de içsel yaşlanmanın patofizyolojisinde önemli bir bileşen olduğu bildirilmiştir. MMP'ler ve TIMP'ler genellikle aşırı MMP aktivitesini kontrol etmek için koordineli olarak düzenlenir (Şekil 1). Bununla birlikte, UV ışığına maruz kalmanın TIMP seviyelerini azalttığı, bunun da ECM'nin bozulmasına ve ardından cilt yaşlanmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Gu ve ark., 2020).

ECM protein değişiklikleri, esas olarak artan metalloproteinaz seviyeleri ve azalmış kollajen içeriği ile kırışıklık oluşumu ile yakından ilişkilidir (Choi ve ark., 2019). Derin kırışıklık oluşumu kolajen ve elastin üretiminin yanı sıra cilt nem bariyeri işlevini de tehlikeye atan fotoyaşlanma ile yakından ilişkilidir (Choi ve ark., 2019; Ahmed ve ark., 2020).

Cildin yaşlanması hastalarda en sık görülen dermatolojik sorunlardan biridir. Günümüzde hastaların, ciltlerinin daha genç görünmesine yardımcı olacak ürünlere ve prosedürlere eğilimi giderek artıyor (Yolanda ve ark., 2008).

Yaşlanma karşıtı kozmetiklerin amacı, cildi yaşlanma ajanlarına karşı korurken cilt yaşlanmasını iyileştirmeye yardımcı olmak için vücuttaki fizyolojik süreçlerin yenilenmesini sağlamaktır (Rhein ve ark., 2013). Bu kozmetik ürünler özellikle sağlıklı cildi desteklemeye yardımcı olan vitaminler (C, E), mineraller ve antioksidanlar (kinetin,

lipoik asit ve bileşikler), polifenoller, flavonoidler, arbutin ve karotenoidler gibi bileşenler içerebilmektedir (Boo, 2021). Kozmetik içeriklerde bulunan bitki bileşikleri güvenli ve doğal olduğu, cildi koruyabildikleri ve iyileştirebildikleri için giderek daha fazla tercih edilmektedir (Saraf ve Kaur, 2010).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaygın Cilt Problemleri

2.1.1. İnce deri

Özellikle 65 yaş ve üzeri kadınlarda dermal kalınlıkta yaklaşık %20 azalma görülmektedir (Orentreich ve Selmanowitz, 1969). Bu değişiklikler kadınlarda erkeklere göre daha baskındır ve östrojenin cilt kalınlığının belirlenmesinde önemli bir role sahip olduğu öne sürülmektedir. Yaşlanmayla birlikte görülen deri kalınlığındaki azalmaların, kolajen, elastik lifler ve dermal hyaluronik asit içeriği üzerindeki hormonal etkilerden kaynaklandığına inanılmaktadır (Brincat ve ark., 1987). Yapılan araştırmalar ile menopoza ilk 5 yılı sonrasında cilt kolajenindeki azalma %30 oranında azaldığı tespit edilmiştir (Punnonen ve ark., 1984).

2.1.2. Kseroz

Kseroz ve cilt kuruluğu yaşlanan ciltte normal bir bulgudur. Kseroz yaşlılarda en sık görülen cilt hastalıklarından biridir (Beauregard ve Gilchrest, 1987). Doğal olarak yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan stratum korneumdaki nem azalması, stratum korneumun transepidermal su kaybındaki (TEWL) artış cildin kurumasına sebep olur (Elias, 1998). Stratum korneumun su içeriği %10'dan fazla olduğunda cilt normal görünür ve hissedilir (Bauman, 2002).

2.1.3. Seboreik keratoz

Seboreik keratoz, birçok varyantı ve klinik belirtileri olan iyi huylu bir epidermal neoplazmdır. Seboreik keratozlar, malign melanomalar gibi koyu kahverengi, düzensiz şekilli ve kabarık olabildikleri için genellikle muayene gerektirir. Seboreik keratozun en yaygın nedeni genetikdir ve seboreik keratoza meme altı ve koltuk altı bölgelerindeki akrokordonlar eşlik eder (California Medicare Review, 2005).

2.1.4. Solar purpura

Solar purpurea güneşten zarar görmüş ciltteki travma ve burulma streslerinden kaynaklanmaktadır (Wendy ve Roberts, 2006).

2.1.5. Gül hastalığı

Rosacea üçüncü ve dördüncü dekatlarda üst düzeye ulaşan yaygın bir deri hastalığıdır.

Erken evrelerde kadınlarda görülme sıklığı erkeklerin 3 katı olmasına rağmen daha hafif seyreder. Ayrıca geç safhada rinofima gelişme ihtimali erkeklere göre daha düşüktür. Rosacea solar elastoz ile ilişkilidir. Ulusal Rosacea Derneği tarafından geliştirilen sınıflandırma sistemine göre Rosacea hastalığını 4 alt tipe ayrılabilir:

Alt tip 1: Yüz kızarıklığı; Alt tip 2: Papüller ve püstüller; Alt tip 3: Yüz derisinin büyümesi; Alt tip 4: Oküler rosacea (Odom, 2004).

2.1.6. Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid, kurdeşen şeklinde bulunan (American Academy of Dermatology, 2007) normal ciltte veya ürtiker tabanında çok sayıda bül ile karakterize, (Walsh ve ark., 2005) ara sıra başlangıçta şiddetli kaşıntı ile karakterize kronik bir döküntüdür.

Hastalıktan önce uzun süreli genel kaşıntı veya egzama gelebilir; geniş çıplak cilt alanları önemli miktarda sıvı ve hayati elektrolit kaybına neden olabilir (Buckley ve Rustin, 1990). Büllöz pemfigoidli hastaların yaklaşık üçte birinde ağızda kabarcıklar da görülür (Shai ve Maibach, 2005) ve bunlar son derece ağrılı olabilir.

Genellikle 60 yaş üstü kişilerde ortaya çıkar ve herhangi bir etnik veya cinsiyet tercihi yoktur (Bickle ve ark.,2002).

2.1.7. Mukoza Membran Pemfigoidi

Mukoza zarı pemfigoidinde erozyonlar ve kabarcıklar öncelikle ağızda, konjonktiva üzerinde ve burunda meydana gelir. Hastaların %20-30'unda baş, boyun ve gövdenin üst kısmında da bazı kabarcıklar oluşur. Yaşlı popülasyonda görülme sıklığı fazladır. Tedavi edilmediği takdirde, hastalık tipik olarak 3-5 yıl içinde her iki gözü de etkileyecek ve lakrimal kanalların tıkanması optik keratite yol açacağından körlüğe neden olma potansiyeline sahip olacaktır (Sollecito ve Parisi, 2005).

2.1.8. Pemfigus Vulgaris

Başlangıçtaki ağız içi kabarcıkları tipik olarak gövde, uzuvlar, yüz ve kafa derisindeki kabarcıklar izler. Lezyonlar giderek sızar, kabuklanır ve likenleşir. Bu durum, Nikolsky belirtisi olarak adlandırılan parmak ile kabarcığın kenarına uygulanan yanıl

baskının erozyona sebebiyet vermesidir. Bu hastalık genellikle 50 ila 65 yaşları arasında görülür (Tierney ve ark., 2000).

2.1.9. Herpes zoster (zona)

Herpes zoster (zona), su çiçeği virüsünün (V. zoster) derideki tutulumuna ek olarak majör duyuşal sinir ganglion tutulumuyla yeniden etkinleşmesidir (Tierney ve ark., 2000).

Zona, veziküler tek taraflı (Bleiker ve Graham-Brown, 2000) kutanöz döküntüden birkaç gün önce gelebilen kaşıntı hissi (bazen ağrı) veya karıncalanma ile kendini gösterir (Tierney ve ark., 2000). Veziküller 2 haftaya kadar devam eder ve sonunda kuru hemorajik kabuklara ve olası yara izine sebep olur (Kleinsmith ve Perricone, 1986). Vakaların üçte ikisi 50 yaş üstü hastalarda görülür (Carter ve Balin, 1983) ve bu durum en sık 60 yaş ve üzeri hastalarda görülür (Kleinsmith ve Perricone, 1986).

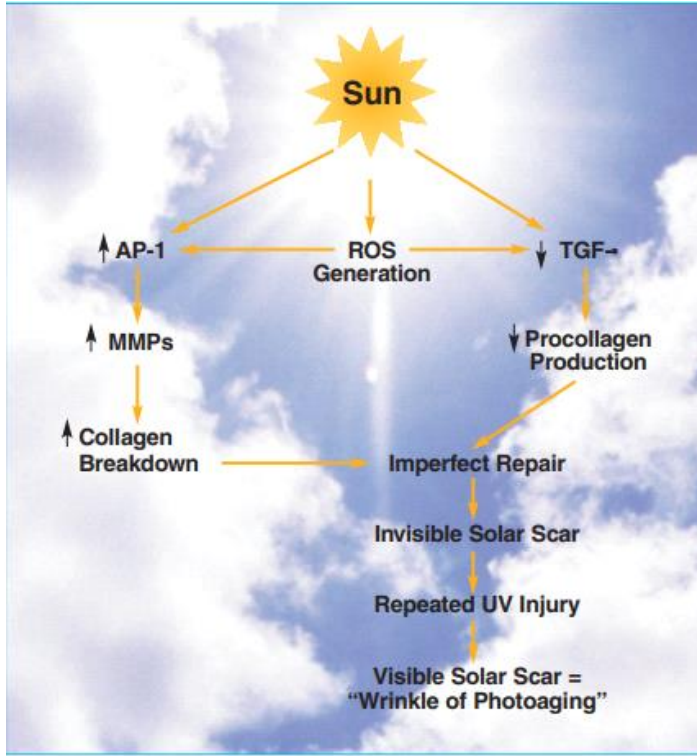
2.1.10. Kronolojik Cilt Yaşlanması

Genel olarak fotoyaşlanmanın moleküler değışikliklerinin, kronolojik cilt yaşlanmasıyla ilişkili moleküler değışikliklerin artması ve çoğalması olduğu düşünülmektedir (Fisher ve ark., 2002). Genç ciltte AP-1 sayısı yaşlı cilde göre daha azdır (Chung ve ark., 2000). Yaşlı insan derisinde bozulmuş kollajen düzeylerinin artması, MMP aktivitesinin artmasıyla ilişkilidir (yaşlılarda gençlere göre 4 kat daha yüksek) (Fisher ve ark., 2002). Ayrıca yaşlı insan derisinde tip I ve III prokollajenin sentezi azalır (Varani ve ark., 2000). Artan kollajen yıkımı ve azalan yeni kollajen sentezinin birleşimi, dermisteki kollajen seviyelerinde genel bir düşüşe sebep olur. Kronolojik olarak yaşlanmış ciltteki bu moleküler değışiklikler, fotoyaşlanmayla ilişkili değışikliklere benzemektedir. Bu, fotoyaşlanmanın üst üste geldiğı ve kronolojik cilt yaşlanmasıyla ilişkili değışiklikleri güçlendirdiğı düşüncesinin haklılığını göstermektedir. Kronolojik yaşlanmanın kuvvetlerin birleşiminden kaynaklandığı ve bunda ROS üretiminin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Serbest radikal yaşlanma teorisi, yaşlanmanın, aerobik metabolizmadan kaynaklanan aşırı ROS nedeniyle yaşam boyu oksidatif hasarın birikmesinden kaynaklandığını öne sürmektedir. Yaşlı ciltte ROS üretimi artar. ROS üretimi, kollajen yıkımının artmasına yol açan moleküler yollarda önemli bir basamaktır. Bu serbest radikal yaşlanma teorisi, kronolojik yaşlanmayla ilişkili moleküler değışikliklere dair iyi bir açıklama sağlar (Hensley ve Floyd, 2002).

2.1.11. Fotoyaşlanma

Kolajen, insan derisinin temel yapı taşlarından biridir ve cildin elastikiyetini sağlar. Dermal fibroblastlar, kollajene dönüştürülen prokollajen adı verilen öncü molekülleri üretir. Kolajen üretiminin iki düzenleyicisi vardır: dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- α ve aktivatör protein (AP)-1. TGF- α , kolajen üretimini destekleyen bir sitokindir (Massagué, 1998). AP-1, kollajen üretimini engelleyen ve kollajen yıkımını yukarı doğru düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (Kang ve ark.,1997). Ciltteki kolajen, TGF- α ve AP-1'in temel roller üstlenmesiyle sürekli cilt yeniden yapılanmasına ve yenilenmesine maruz kalır. TGF- α kollajen oluşumunu teşvik ederken AP-1, matris metaloproteinazlar (MMP'ler) adı verilen enzimleri yukarı doğru düzenleyerek kollajen parçalanmasını teşvik eder. Deri güneş ışığına maruz kaldığında UV radyasyonu, reaktif oksijen türleri (ROS) adı verilen zararlı bileşikler üretebilen cilt molekülleri tarafından emilir ve bu daha sonra hücre duvarları, lipid membranlar, mitokondri ve DNA gibi hücresel bileşenlerde "oksidatif hasara" neden olur. Bu ROS ayrıca moleküler yollarda da önemli bir rol oynar (Kang ve ark., 2003). UV ışınlaması ROS oluşumuna ve AP-1'in uyarılmasına yol açar, bu da MMP üretiminin artmasına ve ardından kolajenin parçalanmasının artmasına neden olur. Ayrıca UV ışınlaması, TGF- α ailesinin bir üyesi olan TGF- β 2'nin ekspresyonunun azalmasına yol açar. Daha önce belirtildiği gibi TGF- β 2 kolajen oluşumunu teşvik eder; bu nedenle TGF- β 2 ekspresyonunun azalması kollajen üretiminin azalmasına neden olur. Araştırmacılar, UV ışınlamasına maruz kaldıktan sonraki 8 saat içinde prokollajen sentezinin azaldığını göstermiştir (Quan ve ark., 2002). Artan yıkım ve azalan kolajen üretimi fotoyaşlanmanın göstergesidir. Her bir UV hasarı, bir yara tepkisine neden olur ve bunu takip eden kusurlu onarım, görünmez bir "güneş izi" bırakır. Bir insanın hayatı boyunca maruz kaldığı UV ışınları, sonunda gözle görülür bir kırıklılık olarak ortaya çıkan görünür bir "güneş izi"nin gelişmesine yol açar (Kang ve ark., 2001).

Koyu cilt tonunun (doğuştan pigmentasyonun fazla olmasının) güneş hasarından korunmayla ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Koyu tenli kişilerin yoğun güneşe maruz kaldıktan sonra güneş yanığı olma olasılığı daha düşüktür ve cilt kanseri vakaları da daha düşüktür. Ek olarak, açık pigmentli deneklerde, koyu pigmentli deneklere göre önemli ölçüde daha fazla kollajen yıkımı indüksiyonu ve daha fazla DNA hasarı vardır (Fisher ve ark., 2002). Bu moleküler bulgular, koyu cilt pigmentasyonunun fotoyaşlanmaya karşı koruduğu yönündeki klinik gözlemi desteklemektedir.



Şekil 2. Ultraviyole Radyasyonun Cilt Üzerindeki Etkisini Gösteren Model (Fisher ve ark., 2002).

Akut ultraviyole ışınlatma ROS oluşumuna, AP-1'in yukarı regülasyonuna ve TGF- β 'nin aşağı regülasyonuna yol açar. AP-1 kolajen yıkımına yol açarken TGF- β aktivitesinin azalması kolajen üretiminin azalmasıyla ilişkilidir. Ciltte oluşan hiçbir hasar mükemmel şekilde onarılmaz; Akut güneş hasarı görünmez bir güneş izine yol açar. Tekrarlanan ultraviyole ışınlatma ve yaralanma, sonunda hasarın birikmesine yol açar ve sonunda görünür bir güneş izi veya fotoyaşlanmayla ilişkili bir kırışıklık olarak kendini gösterir (Fisher ve ark., 2002).

2.1.11.a. Yaşlanma ve Fotoyaşlanmanın Klinik Belirtileri

Genellikle yaşlanmayla ilişkili cilt değişiklikleri güneşe maruz kalmanın bir sonucu olarak pigmentasyondaki değişiklikler, solgunluk ve derin kırışıklıklar olarak kendini gösterir. Yüz, boyun, eller, ön kollar ve göğsün üst kısmı gibi cildin güneşe maruz kalan bölgeleri bu değişikliklerin en fazla meydana geldiği yerlerdir. 19. yüzyılın

başlarında araştırmacılar, denizcilerin ve çiftçilerin yüz derisinde, kapalı alanda çalışan işçilerle karşılaştırıldığında derin farklılıklar olduğunu fark ettiler. Açık havada çalışan işçilerin ışığa maruz kalan ciltlerinde kalınlaşma ve kahverengimsi renk değişikliği ve kalınlaşma olduğu kaydedildi; bu değişiklikler aynı zamanda artan deri kanseri sayısıyla da ilişkilendirilmiştir (Urbach ve ark., 1976).

"Fotoyaşlanma" terimi ilk kez 1986'da ortaya atılmış ve kronik ultraviyole (UV) ışığa maruz kalmanın cilt üzerindeki etkileri tanımlanmıştır (Kligman, A.M. ve Kligman, L.H., 1986). Fotoyaşlanmanın klinik belirtileri düzensiz, koyu/açık pigmentasyon, kuruluk, solgunluk, ya derin oluklar ya da ciddi atrofi, premalign lezyonlar, gevşeklik; telanjiektaziler, kösele bir görünüm (Yaar, ve ark, 2002), elastoz (cildin kaba, sarı, taşlı görünümü) ve aktinik purpura (dermisteki damar duvarının kırılabilirliğine bağlı kolay morarma) yer alır (Gilchrest, 1990). Kronolojik cilt yaşlanması ise aksine, gevşeklik ve ince kırışıklıkların yanı sıra anjiyomas ve seboreik keratoz gibi iyi huylu büyümelerin gelişmesiyle karakterize edilir. Fotoyaşlanmayı kronolojik cilt yaşlanmasından ayıran en karakteristik özellik artmış pigmentasyon veya derin kırışıklıklardır (Yaar ve ark., 2002).

2.1.11.b. Yaşlanma ve Fotoyaşlanmada Mikroskopik Bulgular

Her iki yaşlanma sürecinde de mikroskopik farklılıklar vardır. Fotoyaşlanmış cilt, artan epidermal kalınlık veya belirgin epidermal atrofi ile ilişkilendirilebilir. En belirgin histolojik değişiklik, solar elastoz olarak bilinen, dermal-epidermal bileşkenin hemen altında elastin içeren maddenin birikmesidir (Lavker, 1995). Cildin toplam proteinlerinin %90'ından fazlasını oluşturan kolajen düzensiz şekil alır (Bernstein ve ark., 1996).

Kronolojik olarak yaşlanmış ciltte ise epidermis, dermal-epidermal bağlantının düzleşmesi ve ağ çivilerinin kaybıyla birlikte atrofiktir (Kurban ve Bhawan, 1990). Dermis ayrıca kolajen seviyelerinin ve fibroblast sayısının azalmasıyla birlikte inceler (Varani ve ark., 2000).

2.1.11.c. Yaşlanan Cildin Tedavisi

Yaşlanan cildin tedavisi UV hasarını önlemeye yönelik önlemleri ve mevcut hasarı tersine çevirecek ilaçları ve prosedürleri içerir. Fotokoruma, cildi UV hasarından korumak için alınabilecek önlemleri içerir ve güneşten kaçınma, güneş kremleri ve güneşten koruyucu giysiler yoluyla sağlanır. Güneşten koruyucular UV hasarına karşı koruma sağlarken pigment değişiklikleri, güneş yanığı ve kırışıklıklara karşı da koruma

sağlayan maddeler olarak tanımlanır (Gilchrest, 1996). Güneş koruma faktörü (SPF), ultraviyole B'ye karşı koruma derecesini ifade eder ve ultraviyole A'ya karşı korumaz. Hastalara, SPF'si 15 veya daha yüksek olan bir güneş koruyucu kullanmaları; vücut bölgeleri, özellikle yüz ve boyun bölgelerine sık sık uygulamaları önerilmelidir. Açık havada 2-3 saatten fazla kalıyorsak güneş kremi 3 saatte bir yenilenmelidir. SPF derecesi yalnızca ultraviyole B'ye karşı koruma sağladığından, hastalar güneş koruyucuda ultraviyole A koruma özelliklerini arama konusunda eğitilmelidir. UVA'nın kimyasal blokerleri arasında oksibenzon ve avobenzon yer alır. Mexoryl™ (Anthelios, La Roche Posay/L'Oreal) ticari adı altında satılan ve ışığa karşı en dayanıklı UVA engelleyici olan ecamsule ve stabilize edilmiş bir UVA biçimi olan Helioplex™ dahil olmak üzere bazı yeni UVA engelleyiciler Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasaya sürülmüştür. Titanyum dioksit ve çinko oksit gibi fiziksel engelleyiciler içeren güneş kremleri hem UVB hem de UVA'ya karşı koruma sağlar. Bu fiziksel engelleyicileri kozmetik açıdan daha kabul edilebilir hale getirmek için son yıllarda mikronizasyon gibi daha yeni teknolojiler geliştirildi. Cilt Kanseri Vakfı'nın Tavsiye Mührünü taşıyan güneş koruyucularının tam listesini www.skin.cancer.org adresinde yer almaktadır. Açık havada çalışan ve güneş koruyucu kullanmanın daha az pratik olabileceği durumlarda şapkalar ve uzun kollu giysiler tercih edilebilir. Bu hatlarda kullanılan kumaşlar, yüksek düzeyde güneş koruması sağlayan ve hem UVA hem de UVB'ye karşı koruma sağlayan, yüksek düzeyde tasarlanmış ve gelişmiş malzemelerdir. Sun Precautions tarafından üretilen Solumbra, 30+ SPF koruma sağlar; UVA ve UVB'nin %97'sini engeller. Coolibar, başka bir güneş koruyucu giysi ve şapka markasıdır ve 50+ ultraviyole koruma faktörü (UPF) sunar ve bildirildiğine göre ultraviyole A ve B'nin %98'ini bloke eder. UPF'ler SPF'lere benzer ancak genellikle giysi ve kumaş gibi cihazlar için kullanılır. Güneşten korunma da hasta eğitimi çok önemlidir. Hastaların, fotoyaşlanmayı hızlandıran solaryum cihazlarını kullanmamaları önerilmelidir. Hastalar, ultraviyole radyasyonun en yoğun olduğu öğle vakti güneşe maruz kalmaktan kaçınmalıdırlar; günün erken veya geç saatlerinde dışarıya çıkmalı, güneşlenmekten kaçınmaları (güneş kremleri olsa bile) ve doğrudan güneş ışığı yerine gölge, kapalı alanları tercih etmelidirler (Yolanda ve ark., 2008).

2.2. Botulinum toksini ve yumuşak doku dolgu maddeleri

Yüzün çeşitli kas gruplarını felç etmek için kullanılan saflaştırılmış botulinum toksini tip A (Botox®, Allergan Inc., Irvine, CA), kırışıklıkların kozmetik olarak iyileştirilmesi için sağlayan bir nörotoksindir. Estetik iyileştirme için en popüler prosedürlerden biri Botox® enjeksiyonudur. Botox® genelde göz çevresi, kaş arası ve

alın bölgelerindeki kırışıklıkların tedavisinde kullanılır. Yüzdeki bu küçük kas gruplarının felci, daha genç bir görünüme neden olur. Zaman içinde ve sıklıkla uygulanan enjeksiyonlarla birçok hasta enjeksiyon bölgesindeki yüz hatlarının yumuşadığını veya kaybolduğunu fark edecektir. Botox®'un etkisi 3 ila 6 ay sürmekle beraber; yan etkileri arasında ağrı, morarma ve göz kapağı fonksiyonunu kontrol eden sinirlerin felci vardır. Amerikan Estetik Plastik Cerrahi Derneği'nin (Matarasso ve ark., 2006) bildirdiğine göre, 2004 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen 9,7 milyon cerrahi olmayan prosedürün yaklaşık %10'u yumuşak doku büyütme prosedürleriydi. Yumuşak doku büyütme için altın standart kabul edilen sığır kollajeni, ilk olarak 1981'de onaylanmıştır. Son yıllarda Restylane® (Medicis Pharmaceuticals, Scottsdale, AZ) olarak pazarlanan hayvansal olmayan stabilize hyaluronik asit jeli, şu anda Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da en yaygın kullanılan dolgu maddesidir; hastalar ve doktorlar arasında büyük bir popülerlik kazanmıştır. Mevcut diğer dolgu maddeleri arasında poliL-laktik asit (Sculptra™, Dermik Laboratories, Bridgewater, NJ), kalsiyum hidroksilapatit (Radiesse®, BioForm Medical, Inc., San Mateo, CA), ve insan bazlı kolajen (Cosmoderm® ve Cosmoplast®, her ikisi de Allergan Inc., Irvine, CA tarafından yapılmıştır) bulunmaktadır. Yumuşak doku dolguları en yaygın olarak, fotoyaşlanma ve kronolojik yaşlanma sonucu daha belirgin hale gelen nazolabial kıvrımların görünümünü iyileştirmek için kullanılır. Ayrıca göz çevresi bölgelerine, kaş arası çizgilere ve yanaklara da enjekte edilirler ve yaşlanan cildin farklı yönlerini ele aldıklarından maksimum etki için sıklıkla Botox® ile birlikte kullanılırlar (Coleman ve Carruthers, 2006). Yumuşak doku dolgu maddelerinin etkilerini hacim genişlemesi yoluyla gösterdiği öngörülmektedir, ancak Restylane®'in etki mekanizmasını araştıran son araştırmalar, dolgu maddesinin fibroblastları gererek yeni kollajen oluşumuna yol açtığını öne sürmektedir (Wang ve ark., 2007).

2.3. Lazer prosedürleri

Yaşlanan yüze yönelik lazer prosedürleri çok sayıdadır ve hızla ortaya çıkmaktadır.

Ablatif lazer yüzey yenileme, karbondioksit lazer (10.600 nm) ile tedaviyi ifade eder ve yaşlanan yüzün klinik özelliklerini iyileştirmek için altın standart olarak kabul edilir. İnce ve bazı kaba kırışıklıkları ve genel pigmentasyonu iyileştirir, eski sivilce izlerini iyileştirir, göz altı koyu halkalarını aydınlatır ve genel olarak cilt dokusunu iyileştirmek için kullanılabilir (Railan ve Kilmer, 2005).

Karbondioksit lazeri ile ilişkili biyokimyasal değişiklikler incelenmiştir; iyi organize edilmiş bir yara iyileşme tepkisi meydana gelir ve bu da tip I ve III prokollajen üretiminde niceliksel olarak önemli artışlara neden olur (Orringer ve ark., 2004). Karbondioksit lazerle cilt yenileme tek bir tedavi olarak yapılır ve işlem sonrasında cildin yeniden epitelize olması 2 hafta sürer. Bu süre zarfında yara bakımı sık ve zaman alıcıdır; hastalar bakteriyel ve viral cilt enfeksiyonları açısından izlenmelidir. Hastalar, işlemin ardından haftalar veya aylar boyunca ciltlerinde pembe veya eritemli bir ton tutabilir. Ablatif olmayan lazer yüzey yenileme prosedürleri, ablatif lazerlere göre çok daha az invaziftir. Ablatif lazerle yüzey yenilemenin yoğun yara bakımı, yüksek maliyeti ve iyileşme süresi nedeniyle bu tekniklere büyük ilgi vardır. Ablatif olmayan lazerler arasında radyofrekans (Thermage®, Thermage, Inc, Hayward, CA), uzun atımlı neodimyum YAG (1064 nm), 1320 nm (CoolTouch®, Roseville, CA) ve Fraxel® (Reliant Technologies, Mountainview, CA) yer alır. Bu tedavilerin her biri, genellikle birkaç hafta arayla birden fazla kez gerçekleştirilir. Ablatif olmayan lazerlerin hiçbiri ablatif prosedürlerin yerini almaz. Yoğun atımlı ışık, başka bir ışık bazlı tedavi yöntemidir ancak birkaç farklı dalga boyundan oluştuğu için gerçek bir lazer değildir. Yüz gençleştirme için popülerdir ve telanjiektazileri azaltmak için kullanılır. Bir ışığa duyarlılaştırıcı (fotodinamik terapi) ile birlikte kullanıldığında, yoğun atımlı ışık ve diğer ışık bazlı tedaviler, tek başına ışık kaynağından daha büyük bir etkiye sahip olabilir. Q-anahtarlı lazerler ciltteki pigmenti hedef alan lazerlerdir ve fotoyaşlanmış ve yaşlanmış ciltte görülen iyi huylu pigmentli lezyonların giderilmesinde faydalıdır. Darbeli boya lazerleri ve KTP lazerleri, fotoyaşlanmada kırmızı ve düzensiz bir görünüm oluşturan genişlemiş kan damarlarını hedeflemek için kullanılır. Bu vasküler lazerlerden herhangi biriyle tedavi genellikle birkaç tedavi gerektirir. Yan etkiler arasında tedaviden hemen sonra artan eritem, hafif rahatsızlık, olası morarma ve şişlik yer alır. Tedavi öncesi klinik değerlendirme ve konsültasyon, riskleri ve komplikasyonları gözden geçirmek için önceden açıklanan tedavileri ve prosedürleri reçetelemekten veya gerçekleştirmeden önce kritik öneme sahiptir. Optimum iyileşmenin sağlanması için hasta beklentileri ölçülmelidir. Optimum iyileşmeyi sağlamak için ablatif yüzey yenileme sonrasında hastaların yara bakımı talimatlarını uygulaması çok önemlidir. Hastaların, ciltteki dokusal düzensizliklerin ve pigmentasyonun iyileştirilebileceğini ve sıkılaştırma etkisi olacağını ancak sonuçların cerrahi yüz gerdirmeyi simüle etmeyeceğini anlaması da çok önemlidir (Dover ve ark., 2005).

Fotoyaşlanma ile doğal cilt yaşlanması ile arasında ayırım yapmak önemlidir. Güneş kremleri ve güneşten korunma, fotoyaşlanmayla ilişkili birçok değişikliği önleyebildiğinden hastaların eğitimi önemlidir. Fotoyaşlanmış cildi tedavi etmek için birçok tedavi mevcut olsa da en iyi tedavi önlemedir.

2.4. Kozmetikler

Kozmetoloji, insan vücudunun epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek ve/veya vücut kokularını düzeltmek ve/veya korumak veya iyi bir durumda tutmak olan bütün preparatları veya maddeleri inceleyen ve geliştiren bilim dalıdır (Kışlalıoğlu, 2004).

Kozmesötikler ya da “aktif kozmetikler” olarak adlandırılan ürünler, kozmetik ürün olarak pazarlanan, reçetesiz satılan ve biyolojik olarak aktif bileşenler içeren maddelerdir. Kozmesötikler, derinin yapısını ve işlevini biyofizyolojik etki yoluyla olumlu yönde değiştirerek kozmetik etki gösterirler (Choi ve Berson, 2006).

İlaç ↔ Kozmesötik ↔ Kozmetik (Cosmetics + Pharmaceuticals = Cosmeceuticals)

Kozmesötikler, kozmetiklerle ilaçlar arasında yer alan preparatlardır. Kozmesötiklerin, kozmetiklerden daha yüksek düzeyde bir sonuç vermesi için etkinliğinin klinik olarak test edilmesi gerekmektedir. İlaçlar biyolojik etki gösterir, reçeteyle dağıtılır. Kozmesötiklerle ilgili çok az sayıda klinik kontrollü çalışma vardır ve ilaç onayı için gereken sıkı testlerden geçmez. Aslında bunların kullanımını destekleyen çalışmaların çoğu endüstrinin sponsor olduğu *in vitro* veya küçük, açık etiketli denemelerdir. Peptidler, tıbbi bitkiler ve antioksidanlar içeren kozmetik ürünler kozmesötiklere örnektir (Choi ve Berson, 2006).

Kozmesötikler fonksiyonel kozmetik olduğu için formülasyonlara dahil edilen bileşenlerin genellikle güvenli bir hammadde olması beklenir; bitkiler dünyası antioksidanlar açısından zengin olduğu için güvenilir bir kaynaktır. Oral yolla tüketimi güvenli olan maddelerin topikal yol ile kullanıldığında güvenli olması beklenir. Bu sebeple bitkisel preparatlara ilgi daha çok artmıştır (Draelos, 2011).

Peptitler, kolajen gibi büyük proteinlerin parçaları olan amino asit zincirleridir. Kollajen peptid fragmanı olan Pal-KTTS'nin yara iyileşmesinde dermise nüfuz edip

kollajen üretimini uyarabileceğine dair çalışmalar vardır (Katayama ve ark, 1993). Pal-KTTS, birçok kozmetik ürününün bir bileşeni olup Matrixyl™ (Sederna, Fransa) adıyla pazarlanmaktadır. Bir tripeptit-bakır kompleksi, Procyte GHK-bakır peptidi gibi birtakım kozmesötiklerin bir bileşeni olup yaralardaki kolajeni artırabilir (Maquart ve ark., 1993).

Antioksidanlar, kolajenin parçalanmasına yol açan ve UV hasarı tarafından üretilen ROS'u azaltmak için ciltte çalışan moleküllerdir. Yaşlanan ciltle mücadelede antioksidanların hem topikal hem de oral olarak kullanımına büyük ilgi vardır, ancak bu ajanların etkinliği konusunda yayınlanmış çok az çalışma bulunmaktadır. Ön çalışmalar bazı antioksidanların güneş hasarını önleyerek yaşlanma karşıtı bir etki gösterebileceğini gösteriyor. Koenzim Q 10'un sentetik bir analogu olan idebenon, güçlü antioksidan aktiviteye sahip olup fotoyaşlanmış cildin iyileşmesine yardımcı olur, ince çizgileri azaltır, cilt pürüzlülüğünü azaltır, cilt nemini artırır (McDaniel ve ark., 2005). 6 ay boyunca uygulanan topikal %5 C vitamini kremi, araca kıyasla pürüzsüzlük, sıkılık ve kuruluk açısından fotoyaşlanmış cildin görünümünde klinik iyileşmeye yol açtı (Humbert ve ark., 2003). Topikal C vitamini dermisin kollajen üretme aktivitesini uyarır (Nusgens ve ark., 2002).

2.5. İlaçlar

2.5.1. Topikal retinoidler

Mevcut topikal retinoidler arasında reçetesiz Retinol® ve Retinol-A® ve reçeteli tazaroten (Tazorac®) tretinoin (Retin-A®) ve adapalen (Differen®) bulunur. Bu ilaçlar yaşlanma karşıtı özelliklere sahip A vitamini türevleridir. Tretinoinin fotoyaşlanmış cilt için kullanımını araştıran ilk çift-kör, randomize kontrollü klinik çalışmalar 1980'lerin sonlarında gerçekleştirildi. Topikal tretinoinin fotoyaşlanmanın klinik belirtilerini iyileştirdiği ilk kez Cordero tarafından 1983 yılında gözlemlendi. Bu çalışmalarda araştırmacılar, topikal tretinoin tedavisi ile dispigmentasyon, yüzey pürüzlülüğü ve ince kırışıklıkların tedavinin ilk 4 ila 10 ayında en fazla iyileşmeyi gösterdiğini bulmuşlardır (Weiss ve ark., 1988). Tedavinin başlarında görülen epidermal değişiklikler başlangıçtaki değerlere geri döndüğü için, tretinoinin kırışıklık iyileştirici etkisinin dermis üzerindeki etkilerden kaynaklandığı öngörülmüştür. Yapılan çalışmalarda topikal tretinoin, fotoyaşlanmış ciltte tip I kollajeni arttırmıştır (Griffiths ve ark., 1993; Talwar ve ark., 1995). Retinoide başlandıktan sonra hastalarda yaygın ve öngörülebilir bir durum olan eritem ve kabuklanma ile karakterize bir retinoid dermatit gelişebilir. Zamanla ve düzenli kullanımla bu dermatit iyileşir. Bir hasta, topikal tretinoini klinik fotoyaşlanma

belirtilerini tersine çevirmek için günlük ve devam eden programın bir parçası olarak kullanabilir. Reçetelerde topikal tretinoin tipik olarak %0,05 veya %0,1 oranlarındadır ancak cilt toleransı düşük hastalar için daha düşük dozlar (%0,02, %0,025) kullanılabilir. Tretinoin süresiz olarak kullanılabilir. Bazı hastalar eşlik eden retinoid dermatiti tolere edemese de kullanımına ilişkin gerçek bir kontrendikasyon yoktur (Yolanda ve ark., 2008).

2.6. Kozmesötikler

2.6.1. Antiaging için kozmesötikler

Yaşlanan cildin görünümünü daha iyi hale getirmek kozmesötiklerin en çok kullanıldığı alan olmakla beraber; reçeteli ve OTC ilaçların bu alandaki eksikliği de daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Tazaroten, adapalen ve tretinoin(retinoik asit) gibi reçeteli topikal retinoidlerin soyulma ve yanma gibi yan etkileri ile cildin görünümünü geçici olarak iyileştiren renkli kozmetikler arasındaki boşluğu doldurmak için antioksidan etkinlik gösteren bitkilerin kimyasal bileşenlerini incelemek faydalı olacaktır (Draelos, 2011).

Bitkilerden izole edilen potansiyel yaşlanma karşıtı bileşiklerin farklı farmakolojik etkilerle cilt elastikiyetini arttırdığı bildirilmiştir. Bitki kökenli çeşitli ürünler, cilt elastikiyeti ve kırışıklık oluşumu ile ilgili bir veya daha fazla aracıyı modüle ettiği bildirilmiştir (Tablo 1). *Garcinia mangostana*'dan elde edilen ksantonlardan α -mangostin, tüysüz farelerde epidermal kalınlaşmayı engelledi ve UVB kaynaklı cilt kırışıklıklarını azalttı (Im ve ark., 2017). *Carapa guianensis*'ten elde edilen birkaç limonoid, esas olarak genudin, asetoksijenudin, andirolid H, hidroksijenudin metil angolensat ve carapanoside C, sitotoksiste olmadan kollajen sentezini teşvik etti (Morikawa ve ark., 2018). Batasin III de dahil olmak üzere *Dendrobium loddigesii*'den elde edilen fenol bileşikleri kollajen sentezini arttırmıştır (Ma ve ark., 2019). İnsan sulandırılmış epidermisinde jasmonat kaynaklı proteoglikan ekspresyonundan türetilen bir bitki hormonu (Henriet ve ark.,2017) ve kırmızı ginsengden (*Panax ginseng*) elde edilen bir yan ürün polisakkarit, aktivatör protein-1 (AP-1) aracılığıyla UV ile indüklenen MMP-1'i inhibe etti (Kim ve ark., 2019). *Eriobotrya japonica*'dan elde edilen triterpenoidler, esas olarak ursolik, pomolik, kolosolik ve metil kolosolik asitler, kollajen ve hyaluronik asit sentezini uyatarak yaşlanma karşıtı aktivite sergiledi (Tan ve ark., 2017). Son olarak, ferulik asit, klinik bir

çalışmada önemli ağartma, kızarıklık önleyici, yumuşatma ve nemlendirilmiş aktivite ile cilt elastikiyetini iyileştirdi (Zdunska-Peciak ve ark., 2020).

Tablo 1. Cilt elastikiyeti ve kırışıklık oluşumu üzerinde etkili olarak yaşlanma karşıtı etkilere sahip ana izole edilmiş doğal bileşikler. (Erika ve ark., 2022)

Bileşik	Test	Efektleri	Referanslar
<i>Garcinia mangostana</i> 'dan α -mangostin	<i>In vitro</i> (keratinositler) <i>In vivo</i> (tüysüz fareler)	UV kaynaklı MMP-1 / MMP-9'un aşağı regülasyonu UV kaynaklı kırışıklıklarda azalma	(Im ve ark., 2017)
<i>Carapa guianensis</i> 'ten limonoidler	<i>In vitro</i> (fibroblastlar)	Kollajen sentezinde artış	(Morikawa ve ark., 2018)
Çeşitli bitki kökenli ferulik asit	Klinik	Ağartma, kızarıklık önleyici, yumuşatma ve nemlendirme aktiviteleri ile cilt elastikiyetinin arttırılması	(Zdunska-Peciak ve ark., 2020)
Jasmonat türevi	<i>In vitro</i> (keratinositler)	Proteoglikanların yukarı regülasyonu Glikozaminoglikan üretiminde artış	(Henriet ve ark., 2017)

<i>Dendrobium loddigesii</i> 'den Batatasin III	<i>In vitro</i> (fibroblastlar)	Kollajen sentezinde artış	(Ma ve ark., 2019)
<i>Panax ginsengin</i> 'den elde edilen polisakkaritler	<i>In vitro</i> (keratinositler)	Aşağı regüle edilmiş UV kaynaklı MMP-1 ekspresyonu	(Kim ve ark., 2019)
<i>Eriobotrya japonica</i> 'dan triterpenoidler	<i>In vitro</i> (fibroblastlar)	Kollajen sentezinde artış	(Tan ve ark., 2017)

Öte yandan, bitki bazlı ekstraktlar veya diferansiyel bitkisel formülasyonlar, aşağıdaki sınıflandırmaya göre, cilt elastikiyetinin çeşitli araçları üzerinde farklı farmakolojik etkilere sahip birkaç *in vitro* modelde de kapsamlı bir şekilde incelenmiştir:

- *Eugenia dysenterica* (Moreira ve ark., 2017), *Gastrodia elata* (Song ve ark., 2016), *Litchi sinensis* (Song ve ark., 2016), *Magnolia officinalis* (Wu ve ark., 2018), *Malaxis acuminata* (Bose ve ark., 2017), *Manilkara zapota* (Pientaweeratch ve ark., 2016), *Nephelium lappaceum* (Song ve ark., 2016), *Phyllanthus emblica* (Pientaweeratch ve ark., 2016), *Sclerocarya birrea* (Shoko ve ark., 2018), *Sylibum marianum* (Pientaweeratch ve ark., 2016), *Spatholobus suberectus* (Kwon ve ark., 2019), *Tamarindus indica* (Song ve ark., 2016) ile hazırlanan bitki özlerinin ve *Nyctanthes arbor-tristis* Linn. yaprağı, olgunlaşmamış ve olgun *Aegle marmelos* meyve posası ve *Musa paradisiaca* özlerinin terminal meristemini içeren bir polih herbal formülasyonun (Sundaran ve ark., 2018) kullanılmasından sonra elastaz inhibitör aktivitesi belirlenmiştir;

Piper cambodianum (Lee ve ark., 2016) ve *Bidens pilosa* (Dieament ve ark., 2015) bitki özleri ile yapılan işlemlerden sonra elastin sentezinde veya gen ekspresyonunda bir artış gözlenmiştir;

Alchemilla mollis (Hwang ve ark., 2018), *Azadirachta indica* (Ngo ve ark., 2017), *Camellia sinensis* (Zhao ve ark., 2019), *Citrus junus* (Adhikari ve ark., 2017), *Trapa japonica* (Nam ve ark., 2020) ve *Kochia scoparia* ve *Rosa multiflora* (Jeon

ve ark., 2016) bitki özlerinin bir karışımından hazırlanan bitki özleri ile yapılan işlemlerden sonra pro-kollajen ekspresyonunda veya sentezinde bir artış gözlenmiştir;

Andrographis paniculata (You ve ark., 2015), *Cassia fistula* (Limtrakul ve ark., 2016), *Camelia sinensis* (Pakravan ve ark., 2017), *Passiflora tarminiana* (Bravo ve ark., 2017), *Physalis peruviana* (Cicchetti ve ark., 2018), *Piper cambodianum* (Lee ve ark., 2016), *Solanum tuberosum* (Suto ve ark., 2019) ve *Bidens pilosa* (Dieament ve ark., 2015) bitki özleri ile yapılan tedavilerden sonra kollajen sentezinde veya ekspresyonunda bir artış tespit edilmiştir;

Cassia fistül (Limtrakul ve ark., 2016), *Penthorium chinense* (Jeong ve ark., 2019) ve *Salvia officinalis* (Khare ve ark., 2021) bitki özleri ile yapılan işlemlerden sonra hyaluronik asit sentezinde modülasyon gözlenmiştir;

Alchemilla mollis (Hwang ve ark., 2018), *Allium sativum* (Kim ve ark., 2016), *Azadirachta indica* (Ngo ve ark., 2017), *Camellia sinensis* (Zhao ve ark., 2019), *Gastrodia elata* (Song ve ark., 2016), *Kochia scoparia* (Jeon ve ark., 2016), *Magnolia officinalis* (Wu ve ark., 2018), *Passiflora tarminiana* (Bravo ve ark., 2017), *Penthorium chinense* (Jeong ve ark., 2019), *Rosa multiflora* (Jeon ve ark., 2016) ve *Syzygium aromaticum* (Hwang ve ark., 2018) MMP-1 ekspresyonunun aşağı regülasyonu.

Cassia fistül (Limtrakul ve ark., 2016), *Magnolia officinalis* (Wu ve ark., 2018) ve *Pourthiaea villosa* (Choi ve ark., 2019) bitki özleri ile yapılan işlemlerden sonra MMP-2 ekspresyonunun aşağı regülasyonu;

Penthorium chinense (Jeong ve ark., 2019), *Piper cambodianum* (Lee ve ark., 2016), *Pousthiaea villosa* (Choi ve ark., 2019) ve *Syzygium aromaticum* (Hwang ve ark., 2018) bitki özleri ile yapılan işlemlerden sonra diğer metalloproteinazlarda bir azalma tespit edilmiştir;

Cassia fistül (Limtrakul ve ark., 2016), *Curcuma heyneana* (Kusumawati ve ark., 2018), *Eugenia dysenterica* (Moreira ve ark., 2017), *Hibiscus sabdariffa* (Li ve ark., 2020), *Litchi chinens* (Zhao ve ark., 2019), *Magnolia officinalis* (Wu ve ark., 2018), *Malaxis akuminat* (Bose ve ark., 2017), *Manilkara zapota* (Pientaweeratch ve ark., 2016), *Nephelium lappaceum* (Lourith ve ark., 2017), *Passiflora tarminiana* (Bravo ve ark., 2017), *Phyllanthus emblica* (Pientaweeratch ve ark., 2016), *Piper cambodianum* (Lee ve ark., 2016), *Sclerocarya birrea* (Shoko ve ark., 2018), *Sylibum*

marianum (Pientaweeratch ve ark., 2016) ve *Tamarindus indica* (Lourith ve ark., 2017) bitki özleriyle yapılan tedavilerden sonra spesifik olmayan kolajenaz aktivitesinin inhibisyonu ifade edilmiştir.

Vaccinum vitis-idaea ve *Phyllanthus emblica* içeren bitkisel bir preparat, çift kör plasebo kontrollü bir klinik çalışmada gönüllülere oral yoldan uygulandı ve cilt elastikiyeti üzerinde önemli etkiler sağlanarak bu etkiler, stratum corneum su içeriğindeki iyileşmeler, cilt kalınlığı ve doza bağlı bir şekilde yüz kırışıklıklarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (Uchiyama ve ark., 2018).

Cilt elastikiyeti üzerine bitkisel ürün formülasyonlarını incelemek için yapılan bir çalışma, *Camellia sinensis* yaprağı, *Polygonum cuspidatum* kökü, *Ginkgo biloba* yaprağı, *Cynara scolymus* yaprağı ve *Selaginella tamariscina* karışımını içeren topikal bir tedavinin insan derisindeki yaşlanma karşıtı potansiyelini araştırmıştır ve veriler statik olarak anlamlı olmasa da yüz cildi üzerinde faydalı etkilerinin yanı sıra ECM proteinlerinin üretiminde bir iyileşme bildirilmiştir (Choi ve ark., 2015). Ayrıca, *Thymus vulgaris* içeren bir fitokozmetik formülasyon gönüllülerde topikal olarak uygulandıktan sonra, yüz ovali yeniden şekillenmede bir iyileşme, nazolabial ve gülümseme çizgilerinde bir azalma ile birlikte perioral ve kaz ayağı kırışıklıklarında bir azalma sağlamıştır (Caversan ve ark., 2021).

2.6.2. Cilt Pigmentasyonu Üzerinde Etkili Kozmesötikler

Melanin pigmentasyonu, UV radyasyonunun yaklaşık %50-75'ini emdiği için UV radyasyonunun doğal zararlı etkilerinden cilt korumasında önemli bir rol oynar (Dzialo ve ark., 2016). Bu nedenle, kronolojik ve çevresel olarak indüklenen cilt yaşlanmasında anormal cilt pigmentasyonu yaygın bir sinyaldir. Melanin cildi korumasına rağmen, üretimi aşırı olduğunda insan yüzünde cilt yaşlılık lekeleri, melazma ve çiller dahil olmak üzere hiperpigmentasyon bozukluklarına yol açar. Melanositlerdeki melanin sentezi, keratinositlere melanozom transferi ve melanozom bozunumu ile depigmentasyon yakından belirlenir. Melanin sentezinin çeşitli adımlarında yer alan ve L-tirozinden L-DOPA (1-3,4-dihidroksifenilalanin) ve L-DOPA'dan dopakinon üreten başlıca enzim tirozinazdır, bu da başka bir biyokimyasal reaksiyondan sonra iki tür melanin olan sarı-kırmızı feomelanin ve kahverengi-siyah ömelanin üretir. Cilt pigmentasyonu esas olarak DNA hasarı, oksidatif stres, hormonal değişiklikler ve otofaji bozukluğu gibi çeşitli faktörleri içeren bir süreçtir ve bunlar cilt yaşlanma süreci ve cilt yapısının bozulmasıyla da ilişkilidir. Melanogenez süreci, tirozinazı (TYR) içermesinin yanı sıra, tirozinazla

ilişkili protein-1 (TYR-1) ve tirozinazla ilişkili protein-2'yi (TYR-2) içerir. Melanin sentezi, TYR'nin l-tirozinin l-DOPA'ya hidroksilasyonunu ve l-DOPA'nın hem eumelanin hem de feomelanin sentezinin öncü substratı olan dopakinona oksidasyonunu katalize etmesiyle başlamaktadır (Pillaiyar ve ark., 2017).

Melanogenez, ligand kök hücre faktörü (SCF), tirozin kinaz reseptörü ve aktivasyondan sonra TYR, TYRP-1 ve TYRP-2 enzimlerini indükleyen melanogenezin başlıca düzenleyicisi olan mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü (MITF) dahil olmak üzere çeşitli sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleri aracılığıyla düzenlenmektedir. Bazı sinyal yolları, melanositlerde baskın olarak ifade edilen ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) tarafından aktif hale edilebilen ve pro-opiomelanokortin'i parçalayabilen melanosit-spesifik melanokortin-1 reseptörü (MCR1) dahil olmak üzere MITF ekspresyonunu düzenler. α -MSH, MCR1'e bağlandığında, adenilil siklazı uyarır ve bu da hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunda yükselmeye ve ardından protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonuna yol açar; bu da, MITF ile ilişkilendirildiğinde TYR, TYRP-1 ve TYRP-2 üretimini başlatan birkaç genin transkripsiyon faktörü olan cAMP yanıt elementi (CREB) proteinini fosforile eder (Serre ve ark., 2018).

UV maruziyeti, melanogenezin bazı öncü medyatörlerinin ekspresyonunu artırır ve cilt pigmentasyonu ile ilgili çeşitli sinyal yollarını uyararak melanin üretiminin artmasına sebep olur (Li ve ark., 2020). Cilt hiperpigmentasyonunun ve fotoyaşlanmasının temel çevresel tetikleyici faktörü UV radyasyonudur. UV radyasyonu, POMC (pro-opiomelanocortin) öncü geninin transkripsiyonunu aracılık eden p53 proteinini stimüle eder. POMC, α -MSH'ye yol açar ve feomelanin ve eumelanin üretimini düzenleyerek sinyal iletimini aktive eder ve MITF'yi indükler (Serre ve ark., 2018). Yükselen MITF ekspresyonu, TYR, TYRP-1 ve TYRP-2 gibi MITF tarafından düzenlenen proteinlerin ekspresyonunu artırarak melanin üretiminin ve proteaz aktivatör reseptörü 2 (PAR-2) ekspresyonunun artmasına neden olur ve melanozomun melanositlerden keratinositlere geçişini uyarır (Pillaiyar ve ark., 2017). Böylece, ACTH, α -MSH ve endotelin-1'in otokrin üretmesi, insan keratinositlerinde interlökin-1 (IL-1) ekspresyonu yoluyla UV maruziyetiyle de indüklenir. ACTH ve α -MSH, MCR1'i uyararak melanojenik enzimlerin ekspresyonunu ve dolayısıyla melanin sentezini artırabilir. UV radyasyonuna maruz kalma ayrıca, cAMP/PKA sinyal yolunu düzenleyen

G proteinine bağılı reseptörlerin alt tipleri aracılığıyla TYR modülasyonuna elverişli insan melanositleri tarafından prostaglandin 2 salınımını uyarır (Serre ve ark., 2018).

Lekeli ciltteki pigmentasyon probleminin giderilmesi yine kozmesötiklerin en çok kullanıldığı alanlardan biridir. Etkili bir pigment açıcı olan hidrokinonun oksitlenmiş formunun melanositler için toksik olduğu görülünce cilt tonunu dengeleyecek farklı alternatiflere ihtiyaç duyulmuştur. Pigmentasyonun iyileştirilmesini sağlayan vitaminler ve bitkisel bileşenler değerlendirilmiştir (Draelos, 2011).

Bitkisel kökenli bazı izole ürün, farklı mekanizmalarla cilt açıcı maddeler olarak etki ederek melanin üretimini azaltır; bunlar arasından tirozinaz aktivitesi üzerinde *in vitro* inhibe edici etki gösteren *Erobotrya japonica*'dan elde edilen triterpenler ve *Dendrobium loddigesii*'den elde edilen fenoller bulunur (Ma ve ark., 2019). Gallik asit ise L-DOPA oksidasyonunu inhibe ederek etkisini göstermektedir (Manosroi ve ark., 2011). Diğer yandan, cilt pigmentasyonu üzerinde etkili olan bitkisel kaynaklı ürünler arasında çeşitli tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen bitki özleri bulunur (Tablo 2) *Cassia fistula*, *Citrus jonus*, *Curcuma heyneana*, *Eugenia dysenterica*, *Hibiscus sabdariffa*, *Litchi sinensis*, *Malaxis acuminata* ve *Prosopis cineraria* tarafından farklı tirozin değerlendirme deneylerinde *in vitro* tirozin aktivitesinin inhibe edici etkisi elde edilmiştir (Tablo 3). Farklı hücre kültürlerinde toplam melanin içeriğini azaltan etkiler üreten bitki özleri *Citrus jonus*, *Litchi sinensis*, *Magnolia officinalis*, *Penthorum sinensis*, *Prosopis cineraria* ve *Tamarindus indica*'dır (Tablo 3). Ek olarak, *Litchi sinensis* ve *Tamarindus indica* içeren bitki özleri, melanom hücrelerinde TRP-2 aktivitesini inhibe ederek sırasıyla tirozinaz değerini aşağı düzenlerken (Lourith ve ark., 2017) *Hibiscus sabdariffa*, MITF, tirozinaz, TRP-1 ve TRP-2 gibi cilt pigmentasyonunun çeşitli biyobelirteçlerinin gen ifadesini aşağı yönde düzenlediği belirtilmiştir (Li ve ark., 2020).

Tablo 2: Cilt pigmentasyonuna etki eden ve yaşlanma karşıtı etkiye sahip başlıca bitkisel ürünler (Lourith ve ark., 2017).

Bitkiler	Etkileri	Hakemler
<i>Cassia fistula</i>	Tirozinaz tarafından L-DOPA oksidasyonunun <i>in vitro</i> inhibisyonu	(Limtrakul ve ark., 2016)

<i>Citrus Junus</i>	Tirozinaz ile L-DOPA oksidasyonunun <i>in vitro</i> inhibisyonu Melanom hücrelerinde melanin sentezinin inhibisyonu	(Adhikari ve ark., 2017)
<i>Curcuma heyneana</i>	Tirozinaz tarafından L-DOPA oksidasyonunun <i>in vitro</i> inhibisyonu	(Kusumawati ve ark., 2018)
<i>Eugenia dysenterica</i>	Tirozinaz tarafından L-DOPA oksidasyonunun <i>in vitro</i> inhibisyonu	(Moreira ve ark., 2017)
<i>Hibiscus sabda,riffa</i>	Tirozinaz aktivitesinin <i>in vitro</i> inhibisyonu MITF, tirozinaz, TRP-1 ve TRP-2 gen ekspresyonunun aşağı düzenlenmesi MITF, tirozinaz, TRP-1 ve TRP-2 düzeylerinde azalma	(Li ve ark., 2020)
<i>Litchi chinensis</i>	İnsan fibroblastlarındaki melanin içeriğinin azaltılması Melanom hücrelerinde tirozinaz aktivitesinin inhibisyonu Melanom hücrelerinde TRP-2 aktivitesinin inhibisyonu	(Lourith ve ark., 2017)
<i>Magnolia officinalis</i>	CCD-966KS hücrelerinde melanin içeriğinde <i>in vitro</i> azalma	(Wu ve ark., 2018)
<i>Malaxis acuminata</i>	Tirozinaz tarafından L-DOPA oksidasyonunun <i>in vitro</i> inhibisyonu	(Bose ve ark., 2017)
<i>Penthorum chinense</i>	B16F10 hücrelerinde melanin içeriğinin inhibisyonu	(Jeong ve ark., 2019)
<i>Prosopis cineraria</i>	Tirozinaz ile L-DOPA oksidasyonunun <i>in vitro</i> inhibisyonu Klinik bir çalışmada melanin içeriğinde azalma	(Mohammad ve ark., 2013)
<i>Tamarindus indica</i>	Melanom hücrelerinde melanin sentezinin <i>in vitro</i> inhibisyonu Tirozin mRNA ve protein düzeyinde azalma	(Lourith ve ark., 2017)

L-Dopa = 1 -3,4- dihidroksifenilalanin; MITF = Mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörü; TRP-2 = Tirozinaz ile ilişkili proteinler-2.

Tablo 3. UV kaynaklı sinyal yolu değişikliklerine etki eden yaşlanma karşıtı etkili başlıca izole bileşikler ve bitki-bitkisel ürünler. (Lourith ve ark., 2017)

Bitkiler/Ürünler	Etkileri	Hakemler
<i>Alchemilla mollis</i>	<i>In vitro</i> (NHDF hücreleri) AP-1 aktivasyonunun, c-Jun ve c-Fos seviyelerinin inhibisyonu ve Nrf2 yolunda artış	(Hwang ve ark., 2018)
<i>Allium sativum</i>	<i>In vitro</i> (HaCaT hücreleri) UV kaynaklı SA- β -gal düzeylerindeki artışın ve UV kaynaklı SIRT1 aktivitesindeki azalmanın inhibisyonu	(Kim, 2016)
<i>Andrographis panikulata</i>	<i>In vitro</i> (İnsan epidermal kök hücreleri) VEGF üretimini ve integrin β 1'in yukarı düzenlenmesini artırır	(You ve ark., 2015)
<i>Azadirachta indica</i>	<i>In vitro</i> (NHDF hücreleri) c-Jun ve c-Fos proteinlerinin aşağı düzenlenmesi ve TGF- β 'nin yukarı düzenlenmesi	(Ngo ve ark., 2017)
<i>Camelia sinensis</i>	<i>In vitro</i> (HaCat hücreleri) p38 ve ERK fosforilasyonu yoluyla HO-1'in aşağı düzenlenmesi ve Nrf2'nin yukarı düzenlenmesi	(Zhao ve ark., 2019)
<i>Leontopodium alpinum</i> 'dan elde edilen kateşin	<i>In vitro</i> (HaCaT hücreleri) p65 (NF- κ B) fosforilasyonunun baskılanması	(Kostyuk ve ark., 2018)

<i>Kochia scoparia</i>	<i>In vitro</i> (NHDF hücreleri) PPAR- γ ve PPAR- α 'nın yukarı düzenlenmesi	(Jeon ve ark., 2016)
<i>Panax ginseng</i> 'den polisakkaritler	<i>In vitro</i> (HaCaT hücreleri) UV kaynaklı AP-1 transaktivasyonunu azaltır	(Kim ve ark., 2019)
<i>Pourthiaea villosa</i>	AP-1 aktivasyonu ile ilişkili JNK ve p38 MAPK'ların <i>in vitro</i> (NHDF hücreleri) inhibisyonu	(Choi ve ark., 2019)
<i>Rosa multiflora</i>	<i>In vitro</i> (NHDF hücreleri) PPAR- γ ve PPAR- α 'nın yukarı düzenlenmesi	(Jeon ve ark., 2016)
<i>Spatholobus suberectus</i>	<i>In vitro</i> (HaCaT hücreleri) NF- κ B ve AP-1 yollarının aşağı düzenlenmesi, fosforile edilmiş ERK1/2 ve p38'in inhibisyonu	(Kwon ve ark., 2019)
<i>Solanum tuberosum</i>	<i>In vitro</i> (NHDF hücreleri) TGF- β sinyal yolunun indüksiyonu, Akt ve ERK1/2 fosforilasyonunun artışı	(Suto ve ark., 2019)
<i>Syzygium aromaticum</i>	<i>In vitro</i> (NHDF hücreleri) c-Jun ve c-Fos düzeylerinde azalma, NF- κ B ekspresyonunun baskılanması ve Nrf2'nin yukarı regülasyonu yoluyla AP-1 sinyal yolunun azaltılması	(Hwang ve ark., 2018)
<i>Trapa japonica</i>	TGF- β /GSK-3 β / β -katenin yolunun <i>in vitro</i> (NHDF ve HaCaT hücreleri) aktivasyonu	(Nam ve ark., 2020)

<i>Thymus Vulgaris</i>	<i>In vitro</i> (3T3-L1 embriyonik fibroblastlar) PPAR γ 'nin yukarı düzenlenmesi ve adiponektin üretiminin artması	(Caversan ve ark., 2021)
<i>Ulmus macrocarpa</i>	<i>In vitro</i> (HDF hücreleri) JNK ve p38 MAPK sinyalleşmesinin blokajı	(Choi ve ark., 2017)
<i>Syringa vulgaris</i> 'ten gelen Verbascoside	<i>In vitro</i> (HaCaT hücreleri) p65 (NF- κ B) fosforilasyonunun baskılanması	(Kostyuk ve ark., 2018)
<i>Vitis vinifera</i>	<i>In vitro</i> (NHDF hücreleri) SIRT 1 ekspresyonunun indüksiyonu	(Letsiou ve ark., 2020)
<i>Garcinia mangostana</i> 'dan gelen ksantonlar	<i>In vivo</i> (tüysüz fareler) UVB'nin neden olduğu MAPK'ların (ERK, P38 ve JNK) fosforilasyonunun baskılanması ve IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın aşağı düzenlenmesi	(Im ve ark., 2017)

AP-1 = Aktivatör protein 1; ERK = Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazlar; I κ B- α = Nükleer faktör kappa B inhibitörü; JNK = c-Jun NH₂-terminal kinaz; NF- κ B = Faktör nükleer kappa B; Nrf2 = Nükleer faktör (eritroid türevi 2) benzeri 2; PPAR = Peroksisom proliferatör aktive reseptörü; SA- β -gal = Senesansla ilişkili β -galaktozidaz; SIRT = Sessiz çiftleşme tipi bilgi düzenleme 2 homologu; T β R = TGF- β reseptörü; TGF- β 1 = Dönüştürücü büyüme faktörü- β 1; VEGF = Vasküler endotel büyüme faktörü.

3. BULGULAR

3.1. Meyan Kökü Ekstraktı

Meyan kökü ekstratı içeriğindenki liquiritin ve isoliquertin glikozitleri, melanini dağıtarak cilt rengini açtığı için yüzdeki kızarıklığı azaltmak ve pigmentasyonu azaltmak için kozmetikler içerisinde yer alır.

Amer ve Metwalli (2000) tarafından liquiritine karşı taşıyıcının topikal kullanımını karşılaştırmak amacıyla melazma tanısı alan 20 kadın üzerinde 4 hafta boyunca kontrollü, bölünmüş yüzlü, randomize ve kör çalışma yapılmıştır. 1 mg likuritin içeren krem günde 2 kez uygulanmış, tedavi süresi boyunca güneşten kaçınmaları ve/veya topikal güneş koruyucu kullanmaları önerilmiştir. Çalışmaya 18 ila 40 yaş aralığı ve iki taraflı ve simetrik idiyopatik epidermal melazmalı kişiler dahil edilmiş; ancak dermal melazmalı (Wood'un ışığıyla farklılaştırılmış), hamilelikle birlikte melazmalı ve halihazırda hormon replasman tedavisi alan hastalar dahil edilmemiştir. Melazma pigment yoğunluğu hastanın normal yüz cildine göre beş puanlık bir ölçekte derecelendirilmiştir (1, fark yok; 2, biraz daha fazla pigmentli; 3, orta derecede daha fazla pigmentli; 4, belirgin şekilde daha fazla pigmentli ve 5, daha yoğun pigmentli). Lezyonların boyutu doğrudan milimetrik ızgara ölçeği kullanılarak ölçülmüş ve derecelendirmeler ve ölçümler tedaviden önce ve her takip ziyaretinde (2, 4, 6, 8 ve 10 hafta sonra) yapılmıştır. Klinik değerlendirme 4. haftada yapılarak; genel yanıt mükemmel, iyi, orta veya zayıf olarak derecelendirilmiştir. Çalışmanın başlangıcında ve 4. haftasında renkli fotoğraflar çekilerek yan etkiler gözlemlenmiş ve tedavi edilmiştir. Normal cilde kıyasla 5 puanlık skor değerlendirildiğinde tedavi edilen tarafa 1 ile 3 arası puanlama verilmiştir.

RxMediaPharma uygulamasındaki pigmentasyon giderici kremlerden Abay Pharma'nın Dermatone Leke Karşıtı Kremi içeriğinde meyan kökü ekstresi bulunmaktadır.

olup krem koyulaşmış cilt tonunun açılması ve cilt tonunun düzenlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (Üstünes, 2024).

3.2. Arbutin

Kimyasal olarak 4-hidroksifenil beta-glukopiranosid olarak bilinen Arbutin, *Vaccinium vitis-idaea* ve diğer ilgili bitkilerin yapraklarından elde edilir. Arbutin, haberci RNA ekspresyonunu etkilemeden tirozinaz aktivitesinin azalmasına neden olan, hidrokinonun doğal olarak oluşan bir glikopiranosid türevidir. Bu sebeple beyazlatıcı ajan olarak kullanılır (Hori ve ark., 2004).

Arbutin (p-hidroksifenil- β -d-glukopiranosid), alfa-arbutin (4-hidroksifenil-a-glikopiranosid) ve β -arbutin (4-hidroksifenil- β -glikopiranosid) dahil olmak üzere iki izomeri olan biyoaktif bir hidrofilik polifenoldür. Fitofarmaside tıbbi bitki olarak kullanılır. Çalışmalar alfa-arbutinin doğal arbutinden 10 kat daha etkili olduğunu göstermiştir. IC50 değerlerinin karşılaştırılması, alfa-arbutinin (konsantrasyon 2,0 mM ile), doğal arbutine (30 mM'den yüksek konsantrasyonla) karşı insan tirozinazı üzerinde daha güçlü bir inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Saeedi ve ark., 2021).

Arbutinin melanositlerdeki tirozinaz ekspresyonunun ve sentezinin baskılanmasından ziyade, kültürlenmiş insan melanositlerinde L-tirozinin bağlanma bölgesi için rekabet ettiğinde pigment giderici etkisi açıklanmıştır. Elde edilen sonuçlar, arbutinin tirozinazdaki aktif bağlanma bölgesi için oksitlenmeden yarıştığını göstermektedir (Maeda ve Fukuda, 1996).

Melaninlerin, sitoplazma içinde üretilen serbest radikallerin emilmesinde ve konağın UV ışığı da dahil olmak üzere çeşitli iyonlaştırıcı radikal türlerinden korunmasında önemli bir rolü vardır. Bu nedenle beyazlatıcı ajan olarak tirozinaz inhibitörlerinin dikkatli kullanılması gerekebilir (Hori ve ark., 2004).

RxMediaPharma uygulamasındaki pigmentasyon giderici kremlerden Abay Pharma'nın Dermatone Leke Karşıtı Kremi içeriğinde arbutin bulunmakta olup krem koyulaşmış cilt tonunun açılması ve cilt tonunun düzenlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (Üstünes, 2024).

3.3. Ayva (*Cydonia oblonga* Miller)

3.3.1. Ayvanın Genel Özellikleri

Ayva, anavatanı Anadolu, Türkistan ve Kuzey-Batı İran olan, Rosaceae ailesinden bir ağaç türüdür (Hemmati ve ark., 2012). Genç dalları solgun, grimsidir;

yaprakları, oval; çiçekleri pembe ve beyaz, meyvesi de sarımsıdır (Khoubnasabjafari ve Jouyban 2011).

Beslenme amaçlı meyve suyu, reçel, marmelat gibi sofralık kullanımının yanı sıra pektin ve tanen içeriğiyle endüstri alanında da kullanımı mevcuttur (Ercan ve Özkarakas 2005). Ayvanın değişik bölümlerinden yapılan preparatların, öksürük, bronşit, bulantı, ateş, diyare, sistit, konstipasyon, hemoroidler, diyabet, hipertansiyon tedavisi için geleneksel kullanımları mevcuttur. Yine halk arasında ayva tohumlarının basit kremle müsilajı cilt lezyonlarının iyileşmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bitkisel ilaçların bazılarının önemli toksisitelere sahip olmasına karşın ayva ürünlerinin tüketimine bağlı, bildirilmiş anlamlı bir yan etki veya kontrendikasyon bulunmamaktadır (Khoubnasabjafari ve Jouyban, 2011).

3.3.2. Ayva Çekirdeği Müsilajı

Ayva çekirdeği musilajı tohum kütesinin %20-22'si kadardır (Lindberg ve ark., 1990). Çeşitli analitik yöntemlerle, ayva tohumunun organik asitler, fenolik bileşenler, pektin ve serbest amino asitler içerdiği saptanmıştır (Silva ve ark., 2005; Magalhães ve ark., 2009; Hamauzu ve ark., 2008).

Bunların yanı sıra ayva çekirdeği çeşitli antioksidan bileşenler de içermektedir (Hamauzu ve ark., 2006; Magalhães ve ark., 2009; Fromm ve ark., 2012). Ayva yaprağının metanolik çözeltilisinin antioksidan aktivitesinin yeşil çay yaprağından daha fazla olduğu gösterilmiştir (Costa ve ark., 2009). Alesiani ve arkadaşlarının (2010) çalışmalarında ayva kabuğundan izole edilen 59 fitokimyasalın superoksit radikal süpürücü aktivitesi, toplam antioksidan kapasitesi, di(phenyl)-(2,4,6-trinitrophenyl) iminoazanium (DPPH) radikal süpürücü kapasitesi test edilmiştir. En aktif antioksidanların quersetin 3-O-rutinosid ve quercetin olduğu belirtilmiştir.

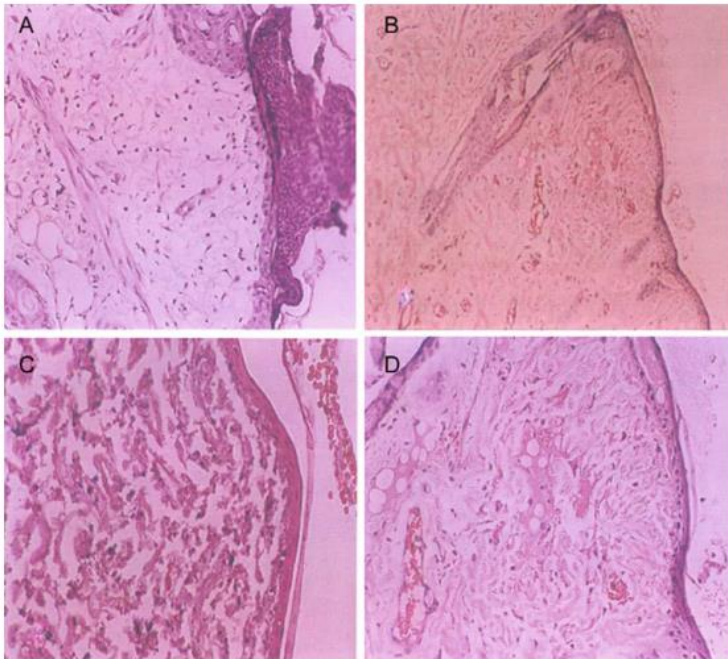
Nogala-Kalucka ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada ise bir gram kuru ayva çekirdeğinde toplam 104,35 mg fenolik bileşen bulunduğu belirtilmiş ve ayva çekirdeğinin DPPH serbest radikallerinin antioksidan aktivitesi için ekstre içinde %64.25 fenolik madde olması gerektiği bildirilmiştir. Çalışmada ayva çekirdeği müsilajının yara iyileşmesi üzerine etkisini test edilmesinin öncelikli sebebi bu preparatın halk arasında sıkça topikal olarak yara iyileşmesinde kullanılıyor olmasıdır.

Bazı araştırmacılar pektik polisakkaritlerin ve fenolik bileşenlerin doza bağlı şekilde (Hamauzu ve ark., 2008) antiülseratif aktiviteden sorumlu olabileceğini

belirtmişlerdir (Galati ve ark., 2003; Nergard ve ark., 2005; Hemmati ve ark., 2012). Ayva tohumu müsilaajındaki pektin ve fenolik bileşikler, potansiyel antiülseratif faktörlerdir (Hemmati ve ark., 2012).

Bonjar (2004) tarafından İran’da tıbbi amaçla kullanılan bitkilerin antibakteriyel etkilerinin incelendiği bir çalışmada, ayva tohumlarından yapılan ekstrenin *Bordetella bronchiseptica* ve *Bacillus cereusa* karşı etkili olduğu saptanmıştır.

Hemmati ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada ayva çekirdeğinin çeşitli antioksidan bileşenleri içerdiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmada tavşanlarda ayva çekirdeği müsilaajının T-2 toksin kaynaklı cilt lezyonları üzerine iyileştirici etkilerini incelemişlerdir. Şekil 3’te görüldüğü gibi bu çalışmada üç farklı konsantrasyonda (%5, %10, %15) ayva çekirdeği müsilaajı denenmiştir. Sekizinci gün kontrol gruplarında dermis tabakasında iltihapla ilişkili epidermal nekroz belirgin ve %5’lik deney grubunda eksik epidermis granülasyon dokusu oluşumu, eritem ve inflamasyon gözlenirken, %10’luk deney grubunda eksik epidermis ve iltihap belirgin olup %15’lik ayva çekirdeği müsilaajı uygulanan gruplarda ise granülasyon dokusu oluşumu olan yeni epidermis tabakasının meydana gelerek normal saçlı deriyi oluşturduğu gözlenmiştir.



Şekil 3. (a) T-2 toksin uygulamasından sonra herhangi bir tedavi uygulanmadan tavşan derisi kesitinin fotomikrografisi. (b) T-2 toksin uygulamasından ve %5’lik tedaviden sonra tavşan derisi kesitinin fotomikrografisi. (c) T-2 toksin uygulamasından ve %10’luk tedaviden sonra

tavşan derisi kesitinin fotomikrografisi. (d) T-2 toksin uygulamasından ve %15'lik tedaviden sonra tavşan derisi kesitinin fotomikrografisi (Hemmati ve ark., 2012).

Ayva çekirdeği müsilajının yara iyileştirici özelliğinin *in vivo* olarak araştırıldığı bir çalışmada, %10 ve %20 ayva çekirdeği müsilajı ilaveli kremle tedavi edilen grubun kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak farklı olduğu, %20 ilaveli krem ile tedavi edilen tavşanların daha iyi sonuçlara sahip oldukları ve yaranın 13 günde tamamen iyileştiği, hidroksiprolin içeriği, doku direnci ve yara sıvısı seviyeleri daha yüksek büyüme faktörü değerleri göstermiştir (Tamri ve ark., 2014).

Büyümeyi teşvik etme potansiyelinden ötürü QCM, İran halk ilaçları ile kombinasyon halinde yara ve yanıkları tedavi etmek için kullanılmıştır (Tamri ve ark., 2014).

Taze çıkarılmış, kurutulmuş ve öğütülmüş QCM, 50, 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonlarında damıtılmış suda dağıtılmış ve şişirildikten sonra yara iyileşmesindeki potansiyelini araştırmak için insan derisi fibroblast hücre hattına (HNFF-P18) uygulanmıştır. QCM, tüm konsantrasyonlarda insan derisi fibroblastının çoğalmasını artırarak yaraların iyileşmesini uyarmıştır. Bu nedenle QCM, doğal bir yara iyileştirme maddesi olarak etki edebilir (Ghafourian ve ark., 2015).

Ayva çekirdeği müsilajının iyileştirici etkilerinin olası mekanizmalarının; T-2 toksin tarafından sentezlenen proteinleri bozup su buharlaşmasını önlemek için T-2 toksin ve deri arasında tıkaç gibi davranarak, antioksidan etki göstererek, fibroblast aktivitelerini etkileyerek, büyüme faktörü olarak, granülasyon dokusu oluşumunu kolaylaştırarak, kolajen üretimini artırarak, kan dolaşımını artırarak ve son olarak toksinin dermal toksisitesini nötralize ederek gösterdiğini düşündüklerini belirtmişlerdir (Hamauzu ve ark., 2006, Magalhães ve ark., 2009, Fromm ve ark., 2012).

Ecz. Canan Atalay'ın (2013) ayva çekirdeği müsilajı ve buğday rüşeym yağının sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesi üzerine yaptığı çalışmada tam-kalınlıklı kütanöz yara modeli oluşturulan sıçanlarda buğday rüşeym yağı ve ayva çekirdeği müsilajı 14 gün boyunca uygulanarak sıçanlarda yara kapanma hızı ve yaranın tam epitelizeasyon süresi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda buğday rüşeym yağı uygulanmış sıçanlarda yara kapanma hızının ilk dört gün kontrolden daha düşükken (4. günde anlamlı şekilde düşük, $p=0.01$) 8., 10. ve 12. günlerde kontrolden anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p<0.05$). Çalışmanın diğer test preparatı olan ayva

çekirdeği müsilağı uygulanmış sıçanlarda ise yara kapanma hızı kontrolden farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). Tam epitelizasyon süresinin medyan değeri ayva çekirdeği müsilağı uygulanmış grupta 13 gün (11-13 arasında) iken, kontrolle aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Ayva çekirdeğinin içeriğindeki fenolik bileşenlerden dolayı yara iyileşmesini hızlandırıcı etki göstermesi beklenirken serum fizyolojik ile benzer etkiler göstermesinin olası nedeni uygulanan konsantrasyonun yeterli olmayışı olduğu düşünülmüştür. Hidrasyon, kuru yara kabuğunun yerine epitel hücrelerinin kolay göç ettiği nemli yara yüzeyi sağlanması açısından yara iyileşmesi için önemli dış etmenlerden biri olarak belirtilmiştir (Svensjö ve ark., 2000).

Ayva çekirdeği müsilağı da hidrasyon sağlayarak yara iyileşmesi üzerine kontrol grubunda kullanılan serum fizyolojik ile benzer etki göstermiştir. Hemmati ve ark.'nın (2012) çalışmasında da olduğu gibi %5, %10, %15 olmak üzere üç farklı konsantrasyonda ayva çekirdeği müsilağı içeren krem sıvagli preperatlardan düşük konsantrasyon uygulanan grup kontrol grubuna benzer etki gösterirken, yüksek konsantrasyon uygulanan grupta yara iyileşmesi hızlanmıştır. Çalışma sonucunda açık yaralar üzerine yağların veya yağ asitlerinin topikal uygulanmasının yara tedavisinde düşük maliyetli bir seçenek olduğuna (Rodrigues ve ark., 2012) ve ayva çekirdeği müsilağının yara iyileşmesindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha yüksek konsantrasyonlarda çalışmalar yapılması gerektiği fikrine varılmıştır.

3.3.3. *Cydonia oblonga*'nın stabilitesi:

β -karoten (BC) yüklü glukuronoksilan bazlı nanoyapılar, yüksek verimli bir elektrohidrodinamik işlem (EHP) kullanılarak *Cydonia oblonga* müsilağından (COM) başarıyla üretildi. Tüm elektrohidrodinamik atomize yapıların, beslenen çözeltilerin fizikokimyasal özelliklerinden (yani damlacık boyutu, reolojik davranış, yüzey gerilimi veya elektriksel iletkenlik) güçlü bir şekilde etkilendiği bulunmuştur. Sonuçlar, COM çözümünün EHP'deki tek uygulamasının homojen olmayan ve toplanmış nanoyapıların üretilmesiyle sonuçlanacağını ortaya çıkardı. Bununla birlikte, emülsifikasyon süreci (yani Tween 20 ve BC'nin dahil edilmesi), BC'yi kapsülleyen COM nanoyapılarının başarılı bir şekilde üretilmesine yol açtı. Bununla birlikte, beslenen emülsiyonlardaki BC konsantrasyonunun yüksek seviyelerinde viskozitedeki dikkate değer artış ve elektriksel iletkenlikteki azalma, SEM sonuçlarında gösterildiği gibi nanopartikülden nanofiber oluşumuna geçişle sonuçlandı. Üretilen nanokapsülleyici yapılar üzerindeki ATR-FTIR ve DSC/TGA değerlendirmeleri, sırasıyla nanoyapılar içinde BC'nin varlığını ve BC

termal stabilitesinde bir iyileşme olduğunu ortaya çıkardı. Genel olarak en çok %2,5 BC emülsiyonunun EHP'si ile en yüksek kapsülleme verimliliğine sahip uygun nanoyapılar elde edildi. Bu çalışmanın genel sonuçları, BC gibi kararsız bileşenlerin nanokapsülasyonu için elektrospreylenmiş COM nanoyapılarının potansiyeline dair parlak bir perspektif sundu (Rüstamabadi ve ark., 2019).

3.3.4. *Cydonia oblonga*'nın sitotoksitesitesi

Sulu fermente ve lipofilik ayva (*Cydonia oblonga* Mill.) preparatlarının insan kanser hücre hatları üzerinde antioksidan özellikleri ve sitotoksik etkileri üzerine yapılan çalışmada ayva fitokimyasalları üzerine bir tarama programında; lipofilik ayva mumu ekstraktı (QWE) ve sulu fermente edilmiş ayva preparatı (QAFE) kullanıldı. Radikal temizleme ve indirgeme güçlerinin yanı sıra bu preparatların antilipoperoksidatif ve antioksidan taramasının amaçlandığı bu araştırmada, Ayva Sulu Fermente Ekstrakt (QAFE), DPPH'ye karşı 68,8 µg/mL'ye ve anyon süperoksit radikaline karşı 73,7 µg/mL'ye eşit ID (50) değerleri sergileyen radikal hedef türlerini etkili bir şekilde temizlediği belirtilmiştir. Ayva mumu ekstraktı (QWE), tiyobarbitürik reaktif türlerin oluşumunu önlemede, 48,9 µg/mL'ye eşit bir ID (50) değeri sergileyen QAFE'den daha etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca insan HepG2, HeLa ve A549 hücre hatlarına yönelik sitotoksik etkiler de değerlendirildi. İki preparat, test edilen üç hücre hattının çoğalması üzerinde farklı bir etki gösterdi. QAFE, QWE'den daha aktif olmakla beraber etkileri büyük ölçüde maruz kalma süresine bağlı görünüyordu. Elde edilen veriler hem hidrofilik hem de lipofilik ayva preparatlarının toksik olmadığını ve sağlığı geliştirici özellikler sergilediğini açıkça gösterdiği ortaya koymuştur (Pacífico ve ark., 2012).

Ayva kabuğu polifenolik özütünün insan kolon adenokarsinomu LS174 hücre büyümesini engelleyip ve 5-florourasil etkinliğini güçlendirdiğini açıklayan bir diğer çalışmada Tunus ayvası *Cydonia oblonga* Miller'dan elde edilen kabuk (Peph) ve posa polifenolik ekstraktlarının hem tümör oluşturu olmaya hücreler, NIH 3T3 Fibroblastlar ve HEK 293 hücreleri hem de insan kolon adenokarsinomu LS174 hücreleri üzerindeki potansiyel anti-tümör etkisi araştırılmıştır. Peph ekstraktının özellikle LS174 hücreleri üzerinde en yüksek anti-proliferatif etkiyi gösterdiği bununla birlikte her bir Peph fenolik bileşiği tek başına herhangi bir anti-proliferatif aktivite sergilemediği, bu da fenolik moleküllerin sinerjistik bir etkisinin olabileceğini düşündürdüğü belirtilmiştir. Bu etki, ROS üretimindeki artış, G1/S fazındaki hücre döngüsü durması ve kaspazdan bağımsız apoptozla ilişkilendirilmiştir. Peph özütü, sinyal yolu NFκB'yi inhibe etti ve hücre döngüsünde (siklin D1) ve anjiyogeneze (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü,

VEGF) rol oynadığı bilinen çeşitli hücrel belirteçlerin ekspresyonunu bastırdığı ve Peph ekstraktı ve 5-FU kombinasyonu, hücre canlılığı üzerinde sinerjistik inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu veriler ayva Peph ekstraktının tek başına veya geleneksel anti-kolorektal kanserle kombinasyon halinde kullanılabilir, ümit verici, uygun maliyetli, toksik olmayan bir ilaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca ayvadan zengin içerik kolon kanserinin gelişmesini ve ilerlemesini önleyebileceği şeklinde yorumlanabilmektedir (Riahi-Chebba ve ark., 2015).

3.4. Kara hindiba (*Cichorium intybus* L.) :

Hindiba (*Cichorium intybus* L.) Asteraceae ailesine ait; İtalya, İspanya, Yunanistan ve Türkiye gibi Akdeniz ülkelerinin yanı sıra Kuzey Amerika ve Avrasya gibi ılıman bölgelerde de yetiştirilen (Sinkovič ve ark. 2014), yaklaşık 14 türü bulunan bir Akdeniz bitkisidir (Dermarderosian, 2002). Bitkinin yaprakları çiğ halde salata olarak veya pişirilerek sebze halinde tüketilmektedir (Baytop, 1984; Edinçliler, 2000). Hindiba ayrıca mavi papatya, mavi karahindiba, mavi denizci, yabani hindiba, mavi ot, kahve otu, mısır çiçeği, at otu, hindibeh olarak da bilinmektedir (Bais ve Ravishankar, 2001; Mulabagal ve ark. 2009; Sinkovič ve ark. 2014; Cardina ve ark. 2013).

Polifenoller açısından önemli bir kaynak olan hindibadan ekstrakte edilebilen diğer doğal bileşikler ise sakkaritler, organik asitler, alkaloidler, triterpenler, seskiterpenler, kumarinler, flavonlardır (Kocsis ve ark. 2003; Mares ve ark. 2005; Hoste ve ark. 2006; Milala ve ark. 2009).

Hindiba bitkisinin tüm kısımları; alkaloid, inülin, seskiterpen lakton, kumarin, vitamin, klorofil pigmentleri, doymamış steroller, flavanoid, saponin ve tannin gibi önemli bileşenlerin varlığı nedeniyle büyük tıbbi öneme sahiptir (Molan ve ark. 2003; Nandagopal ve Kumari 2007). Pb, Zn, Cu, and Cd gibi birçok ağır metal içeren hindiba bitkisi; anti-bakteriyel, anti-inflamatuar, anti-mutajenik, anti-kanserojen, hiperglisemik ve anti-ülserojenik etkiye sahip; sindirim problemlerine ve mide yanması rahatsızlıklarında, artrite, karaciğer ile safra kesesi rahatsızlıkları üzerinde tedavi edici ve bağışıklık sistemini destekleyici özellik gösteren odunsu bir bitkidir (Wilson ve ark. 2004; Mares ve ark. 2005; Aksoy, 2008; Mulabagal ve ark. 2009; Dalar ve Konczak 2014; Abbas ve ark. 2015;).

Gıdalarda bulunan fenolik bileşikler, lezzet, tat ve renk gibi birçok organoleptik fonksiyondan sorumludur. Ayrıca vücut hücrelerinde, bazı enzimatik faaliyetlerin düzenlenmesinde rol oynamasının yanı sıra bazı bileşenlerin oksidasyonunu önlemede de

antioksidan olarak rol almaktadır. 3,5-di-o-kaffeoil kuinik asit ve klorojenik asit, hindiba antioksidan aktivitesinin yaklaşık % 70'ini oluşturmaktadır (Fraissee ve ark., 2011).

Yabani hindibanın, kafeik asit ve türevleri ile kuersetin ve kaemferol glikozitleri gibi flavonoidlerin varlığından dolayı yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Di Venere ve ark., 2009). Antioksidanlar, “oksidasyonu önemli düzeyde geciktiren ya da engelleyen maddeler” olarak tanımlanırken (Huang ve ark. 2005) fenoliklerin antioksidan etkileri ise, serbest radikalleri bağlamaları, metallerle şelat oluşturmaları ve lipoksigenaz enzimini inaktive etmeleriyle açıklanmaktadır (Frankel, 1999). Hindiba yaprak ve köklerinin aktif bileşenleri ise, klorojenik asidin kuinik ve kafeik asitlerle yaptığı bir ester olan monokaffeoilkuinik (MCQA), dikaffeoilkuinik asit-sinarin (DCQA) ve kikorik asittir (Haffke ve Engelhard, 1986; Clifford, 2000; Mulinacci ve ark. 2001; Hoste ve ark. 2006). Ayrıca *Cichorium intybus* L.'nin liyofilize yaprak ekstraktının fenoliklerinin ve antosiyaninlerin biyoaktivitesinden hidroksisinnamik asit, flavonoidler, klorojenik asit, kaftarik asit, kikorik asit ve luteolin hegzosid bileşiklerinin sorumlu olduğu belirtilmiştir (Dalar ve Konczak, 2014; Sinkovič ve ark. 2014).

Fenolik asitlerin yapılarında hidroksil grupları bulunduğu için antioksidan aktiviteye sahip oldukları bilinir ve bunların endojen serbest radikallere bağlı oksidatif hasara karşı savunma sistemine katkıları önemli olmakla birlikte (Saggu ve ark. 2014) Abbas ve ark. (2015)'nın yaptığı çalışmada hindiba yapraklarından elde edilen ekstraktların iyi bir fenolik bileşen kaynağı olduğu ve fenolik bileşenlerin indirgeme gücüne ve DPPH radikallerini temizleme kapasitesine sahip oldukları bulunmuştur. Bu çalışmadaki örneklerin, antioksidan aktiviteye katkı yapabilecek zengin, yüksek flavonoid ve fenolik içeriğe sahip oldukları tespit edilmiştir.

Süntar ve ark. nın (2012), halk arasında yara tedavisinde kullanılan *Cichorium intybus* L.'nin yara iyileşmesi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarda ise iyileşmeden sorumlu aktif bileşenin beta-sitosterol olduğu, beta-sitosterolün anlamlı antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu, hiyaluronidaz, kollajenaz ve elastaz enzimlerine inhibitör etki yaptığı ifade edilmiştir.

Aynur Yıldırım'ın (2018) “Ülkemizde yetiştiriciliği yapılan Hindiba (*Cichorium* spp.) türlerinin fenolik bileşiklerinin, antioksidan kapasitelerinin ve antioksidan bileşenlerin biyoalınabilirliğinin araştırılması” tezi kapsamında Türkiye’de yetiştirilen kırmızı hindiba (*Cichorium intybus* L. (Rubifolium Group) 'A Palla Rossa'), beyaz (Belçika) hindiba (*Cichorium intybus* L. 'Witlof') ve yeşil (kivircik) hindiba (*Cichorium*

endivia L. (Crispum Group) 'Gloire de l'Exposition') türlerinin antioksidan kapasitelerini belirlemede ABTS (2,2'-azinobis-(3 etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)), DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve CUPRAC (Bakır İyon İndirgeme Antioksidan Kapasitesi) metotları kullanılmış ve farklı metotların analitik performansları değerlendirmiştir. Hindiba bitkisinin sahip olduğu antioksidan bileşenlerin ne kadarının insanlar tarafından kullanılabilirliğinin tespiti amacıyla tez kapsamında antioksidan kapasite içeriğinin biyoalınabilirliğinin belirlenmesi üzerine çalışmalar yürütülmüştür. Ters-faz tekniği yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak fenolik bileşikler kantitatif olarak belirlenmiş ve çalışma sonucunda ortalama miktarları mg/kg cinsinden tespit edilmiştir. Tez çalışması sonucu elde edilen veriler, üç hindiba örneğinin fenolik içeriğinin, toplam miktarlarda ve belirli fenoliklerde değişiklik gösterdiğini göstermektedir. Beyaz (*Cichorium intybus* L. 'Witlof) ve kırmızı hindiba (*Cichorium intybus* L. (Rubifolium group) 'A Palla Rossa) örneklerinin toplam fenol miktarlarının benzer olmasına (sırasıyla 5.18 ± 0.20 mg/g dw ve 5.97 ± 0.20 mg/g dw) karşılık, beyaz hindibada, çalışmada incelenen on dokuz standartın dokuzunun haricinde, bireysel fenollerde belirgin olarak daha yüksek sonuçlar göstermiştir. HPLC ile belirlenen fenolik maddelerin konsantrasyonları toplamı ile, spektrofotometrik olarak belirlenen toplam fenolik madde miktarı değişkenlik gösterse de HPLC ile belirlenen fenolik maddelerin konsantrasyonları toplamında da spektrofotometre ile belirlenen toplam fenol içeriğinde de kırmızı hindiba fenolik bileşiklerce en zengin tür olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeşil hindiba türü HPLC ile belirlenen fenolik madde miktarı en düşük örnek iken spektrofotometrik olarak belirlenen toplam fenolik madde miktarı en düşük örnek beyaz hindibadır. Kırmızı, yeşil ve beyaz hindiba türlerinin antioksidan kapasiteleri, ekstrakte edilebilir ve hidrolize edilebilir toplam fenol içerikleriyle kıyaslandığında sonuçlar paralellik göstermektedir. Buna göre, toplam fenol içeriği en yüksek olan kırmızı hindiba türü antioksidan kapasitesinin de en yüksek olduğu tür olarak tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla yeşil ve beyaz hindiba türleri takip etmektedir. İnsan sağlığı ve beslenmesinde önemi ve kullanımı gün geçtikçe artan hindiba toplam fenolik bileşik içeriklerinin, hindiba türüne bağlı olarak değiştiği; hindiba bitkisinin tüketicilere fenolik ve antioksidan içeriklerinden ve bu bileşiklerin biyoalınabilirliklerinden dolayı önemli sağlık faydaları sağlayacak potansiyele sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Cichorium intybus L'nin Diyarbakır'ın Çermik ilçesi ve köylerindeki yöresel adının Aşkavuz, Tahlık olduğu, literatürdeki diğer adlarının Yabani hindiba, Mavihindiba, Çekçekon, arakavuk, Gıcıcıcı, Kaniş, Çini çiçeği, Acıgıcı, Talişk, Çatlangaç süpürgesi,

Güneyik, Acı marul, Badik otu, Çitlek otu, Çatlak otu, Çıtlık, Sakızlık otu, Eşek sakızı, Yer sakızı, Ayakçak otu, Acı hindibağ, Sakızotu, Ham sütlüvan, Çukur otu, Eşek karakavuşu olduğu ve halk arasında gövde ve dallarının çizilerek veya kesilerek akıtılan özsuynunun egzama, yaraları iyileştirme ve kesik tedavileri için kullanıldığı görülmüştür (Remziye YILDIZ). Kesik ve yaralar için *Cichorium intybus* L'un yaprakları ile *Anchusa* sp.'nin kökleri tereyağı ve çam reçeli ile pişirilir ve merhem haline getirilip sürülür (Sezik ve ark., 2001).

C. intybus'un Muş ili merkez ilçesi ve köylerindeki etnobotanik araştırmalarda ilkbahar aylarında toprak üstü genç sürgünlerinin toplanıp karın sancılarına karşı tüketildiği, bitkinin toprak üstü kısımlarının gölgede kurutulup derin bir tava içinde yakılarak elde edilen külünün yanıkların üzerine serpiştirildiği görülmüştür (Mükemre, 2013).

Migliorini ve arkadaşlarının (2019) yılında Kırmızı Hindibanın (*Cichorium intybus*) kimyasal stabilite, antioksidan aktivite ve *in vitro* antiproliferatif aktivite açısından test edilmek üzere yaptıkları çalışmada bitkinin yapraklarından antosiyaninler çıkarılarak saflaştırılmıştır. Kimyasal ve biyolojik analizlerde antioksidan aktivite ve HepG2, HCT8 ve Caco-2 hücre hatlarına göre düşük sitotoksikite ve sitoprotektif etkiler gösteren özüt antosiyanin açısından zengindir. Bu özütün gıdalarda doğal bir renklendirici/antioksidan olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

3.5. Hindistan cevizi yağı:

Doğal cilt bakım ürünleri için potansiyel bir aday olan hindistan cevizi yağı, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve nemlendirici özelliklere sahiptir. Saf Hindistan Cevizi Yağı (VCO), cilt üzerinde nemlendirici etkiye sahip %90-95 doymuş trigliseritlerden oluşur (Burnett ve ark., 2011) ve antioksidan kapasite ile ilişkili yüksek seviyelerde p-kumarik asit ve ferulik asit (her ikisi de fenolik asit) içerir (Marina ve ark., 2009).

VCO'nun *in vitro* cilt bariyer fonksiyonunu güçlendirerek cilt koruyucu ve iltihap belirteçlerini baskılayarak antiinflamatuvar özelliklerini inceleyen bir çalışmada, HaCaT hücrelerinde orta düzeyde UV direnci gösterilmiştir. Klinik çalışmalar, hindistan cevizi yağının cildi nemlendirerek ve yatıştırarak cilt rahatsızlıklarının semptomlarını iyileştirdiğini göstermektedir (Varma ve ark., 2019). Başka bir çalışma ise VCO'nun epitel rejenerasyonunu ve kolajen sentezini teşvik ederek yara iyileşmesini destekleme yeteneğini göstermek üzere yapılmış olup (Soliman ve ark., 2018) VCO kullanan farelerin 2 hafta sonunda cilt nem içeriğinde %100,36'lık ve uygulama öncesine kıyasla 4 hafta

sonunda %148,89'luk iyileşme olmuştur. Uygulama öncesine kıyasla, epidermisten su kaybı oranı 2 hafta sonra %27,70 ve 4 hafta sonra %36,97 oranında iyileşmiştir (Kim ve ark., 2014).

Uten ve arkadaşları (2010), Hindistan cevizi yağı (VCO)'nın kozmetik alandaki kullanımını araştırmak amacıyla Hindistan cevizi etli meyve bölümünden (*Cocos nucifera* Linn.) santrifüjleme tekniği ile ayıştırdıkları Saf Hindistan cevizi yağını (VCO), analiz etmiştir. VCO için sırasıyla ABTS, DPPH ve süperoksit radikal süpürücü testlerde IC50 değerleriyle 1.39 ± 0.01 , 78.16 ± 0.60 ve 27.43 ± 0.37 mg/mL'lik serbest radikallerin inhibisyonu elde edilmiştir. Kolajenaz inhibitör aktivitesi ile yaşlanma karşıtı özelliği; tirozinaz testi ile enzimatik substrat olarak L-DOPA kullanılarak cilt beyazlatma etkisi incelenmiştir. Anti-tirozinaz ve anti-kolajenaz aktiviteleri için optimum IC50 değerleri sırasıyla 761.89 ± 18.85 mg/mL ve 625.93 ± 11.62 mg/mL'dir. Analiz sonuçlarına göre VCO; oksidatif stresi, hiperpigmentasyonu ve cildin kırılganlıklarını azaltmayı amaçladığı için beyazlatıcı ve yaşlanma karşıtı cilt bakım ürünlerinde işlevsel bir bileşen olarak kullanılabilir. VCO'nun optimum konsantrasyonu bir VCO kremi olarak formüle edilerek hem stabilitesi hem de fiziksel özellikleri açısından analiz edilmiş ve VCO kreminin farklı depolama koşullarında mutlak fiziksel stabiliteye sahip olduğunu ve bunun yaşlanma karşıtı bir ürün olarak potansiyeli olduğunu göstermiştir.

Alman Kimyasal Bileşiklerin Sağlık Tehlikelerinin Araştırılması Komisyonu, hindistan cevizi yağını [8001-31-8] toksikolojik noktaları göz önünde bulundurarak değerlendirmiş, komisyon tarafından mevcut yayınlar ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Kanserojenlik çalışmaları sınırlıda olsa, hindistancevizi yağının kanserojen potansiyeli beklenmemektedir. Hindistan cevizi yağının temas duyarlılaştırma potansiyeline dair hiçbir belirti olmayıp cilt temasının sistemik toksisiteye önemli ölçüde katkıda bulunması beklenmemektedir (Hartwig, 2019).



4. TARTIŞMA

Ayva çekirdeği müsilajının komzetikler için uygun etken hammadde haline gelebilmesini (Grieve ve Leyel 1967) sağlayan başlıca özellikler genellikle bir ekstraksiyon ortamı olarak suyun kullanılıp hafifçe ısıtılarak tohumlarından ayrılması (Jouki ve ark.2014), QCM'den hazırlanan dispersiyonların viskozitelerinin artan kayma hızıyla azalması ve tiksotropik olmasıdır. QCM'nin viskozitesi, pH'ın 4-10 ve sıcaklığın 15-50°C arasında değiştirilmesiyle etkilenmediği ayrıca, QCM dispersiyonlarının viskozitesinin küçük NaCl konsantrasyonlarının, yani 0,1 M'ye kadar eklenmesiyle etkilenmediği bilinmektedir (BeMiller, 1993).

Ayva çekirdeği müsilajı nemlendirme, yumuşatma, temizleme ve rahatlık sağlamak amacıyla yüz temizleme ve cilt koruma kremlerinde, losyonlarda ve sabunlarda

kullanılır. Emzirme sırasında oluşan göğüslerdeki çatlaklardan kurtulmak için borik asit çözeltisinde süspanse edilen QCM, yumuşatıcı bir jel olarak kullanılır. Saçları sabitlemek için kullanılan losyonlar da QCM'nin kalınlaştırıcı özelliklerinden yararlanılıp saçlara QCM içeren losyon uygulandığında saçlar dalgalar ve bukleler halinde taranabilir. Kozmetik endüstrisinde, QCM kullanılarak maskaradaki kremin tüplerde kurumasını önlemiş ve kirpiklerde kremin kalma süresini arttırmıştır (Grieve ve Leyel 1967; Poucher,1984).

Sonuç olarak günümüze kadar yapılmış bilimsel araştırmaların QCM'nin su buharlaşmasını azaltıp antioksidan potansiyelini artırarak deri ve T-2 toksini arasında bir bariyer görevi gördüğü, T-2 toksini nedeniyle bozulmuş proteinlerin sentezini engellediği ayrıca yine QCM'nin yara iyileşme sürecinden sorumlu olduğu düşünülen granüler doku üretimini arttırarak hücre büyümesini desteklemeye yardımcı olduğu için yara ve yanık kremlerinde kullanılabileceğini, herhangi bir yan etkisi olmayan doğal bir yara iyileştirme maddesi olduğunu, oksijen ve nem için bir bariyer görevi görerek kollajen üretimiyle yaranın kapanmasını hızlandırdığını kanıta dayalı olarak göstermiş olmaları QCM'nin anti aging kremlerde etkili bir bileşen olarak kullanılabileceğini göstermektedir. QCM farklı kozmetik alanlarında kullanılabilecek potansiyeli oldukça yüksek bir bileşen olup ticarileştirilme potansiyeli yüksektir, ancak ticarileştirmeden önce kimyasal stabilitenin ve raf ömrünün belirlenmesi gibi bazı farmasötik teknolojik iyileştirmelere ve klinik denemelere ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

Abbas, Z. K., Saggu, S., Sakeran, M. I., Zidan, N., Rehman, H., Ansari, A. A. (2015). Phytochemical, antioxidant and mineral composition of hydroalcoholic extract of chicory (*Cichorium intybus* L.) leaves. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22: 322-326.

Adhikari, D., Panthi, V.K., Pangeni, R., Kim, H.J. ve Park, J.W. (2017) Preparation, characterization, and biological activities of topical anti-aging ingredients in a Citrus junos callus extract. *Molecules* , 22, 2198.

Ahmed, I.A., Mikail, M.A., Zamakshshari, N. ve Abdulah, A.S. (2020). Natural anti-aging skincare: Role and potential. *Biogerontology*, 21, 293–310.

Alesiani, D., Canini, A., D'Abrosca, B., DellaGreca, M., Fiorentino, A., Mastellone, C. ve ark., (2010). Antioxidant and antiproliferative activities of phytochemicals from quince (*Cydonia vulgaris*) peels. *Food Chem*, 118: 199-207.

Amer, M. ve Metwalli, M. (2000) Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol*, 39(4):299–30

American Academy of Dermatology. Bullous disease [online]. Available from URL: <http://www.aad.org/public/Publications/pamphlets/bullous.htm> [Accessed 2007 Nov 7]

Atalay, C. (2013), Ayva çekirdeği müsilağı ve buğday rüşeym yağının sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Bais, H. P., Ravishankar, G. A. (2001). *Cichorium intybus* L - Cultivation, processing, utility, value addition and biotechnology, with an emphasis on current status and future prospects. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 81: 467-484.

Bauman, L. (2002). *Cosmetic dermatology principles and practice*. New York: McGraw-Hill.

Baytop, T. (1984). Türkiye de Bitkiler İle Tedavi (Geçmişte ve Bugün) İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları biscuits. *Food Chemistry*, 114 (4): 1462- 1469.

Beauregard, S.A. ve Gilchrest, B.A. (1987). Survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol*; 123:1638.

BeMiller, J.N. (1993). *Quince Seed Gum, in Industrial Gums: Polysaccharides and Their Derivatives*, ed by J. N. BeMiller, R. L. Whistler, (Academic Press, New York), pp. 244–246

Bernstein, E.F., Chen, Y.Q., Kopp, J.B., Fisher, L., Brown, D.B., Hahn, P.J. ve ark. (1996). Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sun-protected and photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 34(2 Pt 1), 209-218.

Bickle, K., Roark, T.R. ve Hsu, S. (2002). Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician*; 65 (9): 1861-70

Bleiker, T.O. ve Graham-Brown, R.A. (2000). Diagnosing skin disease in the elderly. *Practitioner*; 244 (1616): 974-81

Bonjar, S. (2004) Evaluation of antibacterial properties of some medicinal plants used in Iran. *J Ethnopharmacol*, 94(2-3):301-5

Boo, Y.C. (2021). Arbutin as a Skin Depigmenting Agent with Antimelanogenic and Antioxidant properties. *Antioxidants*, 10(7), 1129.

Bose, B., Choudhury, H., Tandon, P. ve Kumaria, S. (2017). Studies on secondary metabolite profiling, anti-inflammatory potential, in vitro photoprotective and skin-aging related enzyme inhibitory activities of *Malaxis acuminata*, a threatened orchid of nutraceutical importance. *J. Photochem. Photobiol. B*, 173, 686–695.

Bravo, K., Duque, L., Ferreres, F., Moreno, D.A. ve Osorio, E. (2017). *Passiflora tarminiana* fruits reduce UVB-induced photoaging in human skin fibroblasts. *J. Photochem. Photobiol. B*, 168, 78–88.

Brincat, M., Yuen, A.W., Studd, J.W., ve ark., (1987). Response of skin thickness and metacarpal index to estradiol therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*;70(4):538.

Buckley, C. ve Rustin, M.H. (1990). Management of irritable skin disorders in the elderly. *Br J Hosp Med*; 44 (1): 24-6, 28, 30-2

Burnett, C.L., Bergfeld, W.F., Belsito, D.V., Klaassen, C.D.; Marks, J.G.; Shank, R.C. ve ark. (2011). Final Report on the Safety Assessment of *Cocos nucifera* (Coconut) Oil and Related Ingredients. *Int. J. Toxicol.* 30 (Suppl. 3), 5S–16S.

California Medicare Review. (2005). Available at: [http:// www.medicarenhic.com](http://www.medicarenhic.com). Accessed April 5, 2006.

Cardina, J., Herms, C., Koch, T., Webster, T. (2013). *Chicorium intybus*. Ohio Perennial & Biennial Weed Guide. Ohio State University OARDC Extension. Retrieved February 25. (Access 03.06.2015). <http://www.oardc.ohio state.edu/weedguide/singlerecord.asp?id=920>

Carter, D.M. ve Balin A.K. (1983). Dermatological aspects of aging. *Med Clin North Am*, 67 (2): 531-43

Caversan, J., Mussi, L., Sufi, B., Padovani, G., Nazaro, L. Camargo-Junior, F.B. ve ark. (2021). A new phytocosmetic preparation from *Thymus vulgaris* stimulates adipogenesis and controls skin aging process: In vitro studies and topical effects in a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J. Cosmet. Dermatol.* 20, 2190–2202.

Chung, J.H., Kang, S., Varani, J., Lin, J., Fisher, G.J., & Voorhees, J.J. (2000). Decreased extracellular-signal-regulated kinase and increased stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 115(2), 177-182.

Choi, C.M. ve Berson, D.S. (2006). Cosmeceuticals Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 25(3),163-168.

Choi, E.H. (2019). Aging of the skin barrier. *Clin. Dermatol*, 37, 336–345.

Choi, M., Oh, J.H., Shin, M.K. ve Lee, S.R. (2015). Beneficial effects of blood group antigen synthesis-increasing natural plant extracts and monosaccharides on extracellular matrix protein production in vivo. *J. Dermatol. Sci.*, 80, 152–155

Choi, S.I., Lee, J.H., Kim, J.M., Jung, T.D., Cho, B.Y., Choi, S.H. ve ark. (2017). *Ulmus macrocarpa* Hance extracts attenuated H₂O₂ and UVB-induced skin photo-aging by activating antioxidant enzymes and inhibiting MAPK Pathways. *Int. J. Mol. Sci.*, 18, 1200.

Choi, S.I., Lee, J.S., Lee, S., Cho, B.Y., Choi, S.H., Han, X. ve ark. (2019). Protective effects and mechanisms of *Pourthiaea villosa* (Thumb.) Decne. extract on hydrogen peroxide-induced skin aging in human dermal fibroblasts. *J. Med. Food*, 22, 841–850.

Cicchetti, E., Duroure, L., Le Borgne, E. ve Laville, R. (2018). Upregulation of skin-aging biomarkers in aged NHDF cells by a sucrose ester extract from agroindustrial waste of *Physalis peruviana* calyces. *J. Nat. Prod.* 81, 1946–1955.

Clifford, M.N. (2000). Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence, dietary burden, absorption. and metabolism. *Journal Science Food Agriculture*, 80, 1033-1043

Coleman, K.R. ve Carruthers, J. (2006). Combination therapy with Botox® and fillers: The new rejuvenation paradigm. *Dermatologic Therapy*, 19, 177-188.

Costa, R.M., Magalhães, A.S., Pereira, J.A., Andrade, P.B., Valentão, P., Carvalho, M. ve ark. (2009). Evaluation of free radical-scavenging and antihemolytic activities of quince (*Cydonia oblonga*) leaf: A comparative study with green tea (*Camellia sinensis*). *Food Chem. Toxicol*, 47: 860-865.

Cui, N., Hu, M. ve Khalil, R.A. (2017). Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 147, 1–73.

Dalar, A. ve Konczak, I. (2014). *Cichorium intybus* from Eastern Anatolia: Phenolic composition antioxidant and enzyme inhibitory activities. *Industrial Crops and Products*, 60: 79-85.

Dermarderosian, A. (2002). *The review of natural products: facts and comparisons*. Missouri, New York, pp: 162-164.

Dieament, G., Pereda, M.D.C.V., Nogueira, C., Eberlin, S., Facchini, G., Checon, J.T. ve ark. (2015). Antiageing mechanisms of a standardized supercritical CO2 preparation of Black Jack (*Bidens Pilosa* L.) in human fibroblasts and skin fragments. *Altern. Med.*, 280529.

Di, Venere., D., Sergio, L., Linsata, V., Pieralice, M., Cardinalli, A., Cascarano, N. ve ark. (2009). Proprieta antiossidanti di specie erbacee spontanee eduli. *Italian Journal of Agronomy*, 4: 635-640.

Dover, J.S., Bhatia, A.C., Stewart, B., ve Arndt, K.A. (2005). Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Archives of Dermatology*, 141(10), 1247-1252.

Draelos, Z.D. (2011). The art and science of new advances in cosmeceuticals. *Clin Plast Surg*, 38: 397-7.

Dzialis, M., Mierziak, J., Korzun, U., Preisner, M., Zsopa, J. ve Kulma, A. (2016). The potential of plant phenolics in prevention and therapy os skin disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 17, 160.

Edinçliler, N. (2000). Ege Bölgesinde Sebze Olarak Değerlendirilen Yabancı Otlar ve Besin Değerleri. Yüksek Lisans Semineri. E. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Elias, P.M. (1998). Epidermal lipids, barrier function and desquamation. *J Invest Dermatol*, 80(Suppl): 44S – 9S.

Ercan, N., Özkarakas, İ. (2005). Ege bölgesinden toplanan bazı ayva (*Cydonia vulgaris* Pers.) materyalinin adaptasyonu ve değerlendirilmesi. *Anadolu, J. of AARI*, 15(2):27 – 42.

Erika, F., Costa Wagner, V., Magalhães ve Luiz C. Di Stasi. (2022). Recent Advances in Herbal-Derived Products with Skin Anti-Aging Properties and Cosmetic Applications, *Molecules*, 27(21), 7518.

Fisher, G.J., Kang, S., Varani, J., BataCsorgo, Z., Wan, Y., Datta, S. ve ark. (2002). Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Archives of Dermatology*, 138(11), 1462-1470.

Fraisse, D., Felgines, C., Texier, O., Lamaison, J. L. (2011). Caffeoyle derivatives: major antioxidant compounds of some wild herbs of the *Asteraceae* family. *Food and Nutrition Sciences*, 2: 181-192.

Frankel, E.N. (1999). Food antioxidants and phytochemicals: present and future perspectives. *European Journal of Lipid Science and Technology (Euro Fett/Lipid)*, 101: 450-455.

Fromm, M., Bayha, S., Kammerer, D.R., Carle, R. (2012). Identification and quantitation of carotenoids and tocopherols in seed oils recovered from different rosaceae species. *J Agric Food Chem*, 60(43):10733-42.

Galati, E.M., Mondello, M.R., Giuffrida, D., Dugo, G., Miceli, N., Pergolizzi, S. (2003). Chemical characterization and biological effects of *Sicilian Puntia ficus indica* (L.) mill. Fruit juice: antioxidant and antiulcerogenic activity. *J Agric Food Chem*, 51:4903–8.

Ghafourian, M., Tamri, P. ve Hemmati, A. (2015). Enhancement of human skin fibroblasts proliferation as a result of treating with quince seed mucilage. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* 10, e18820

Gilchrest, B.A. (1990). Skin aging and photoaging. *Dermatology Nursin*

Gilchrest, B.A. (1996). A review of skin ageing and its medical therapy. *British Journal of Dermatology*, 135(6), 867-875.

Grieve M. ve Leyel C.F. (1967). *A Modern Herbal with all their Modern Scientific Uses with a New Service Index* (Hafner Publishing Company, New York), pp. 664–667

Griffiths, C.E., Russman, A.N., Majmudar, G., Singer, R.S., Hamilton, T.A. ve Voorhees, J.J. (1993). Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *New England Journal of Medicine*, 329(8), 530-535.

Gu, Y., Han, J., Jiang, C. ve Zhang, Y. (2020). Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res. Rev.* 59, 101036.

Haffke, H., Engelhardt, U.H. (1986). Chlorogensäuren in Kaffee-Ersatzstoffen. *Lebensm Unters Forsch*, 183, 45-46.

Hamauzu, Y., Inno, T., Kume, C., Irie, M., Hiramatsu, K. (2006). Antioxidant and antiulcerative properties of phenolics from Chinese quince, quince, and apple fruits. *J Agric Food Chem*, 54(3):765-72.

Hamauzu, Y., Irie, M., Kondo, M., Fujita, T. (2008). Antiulcerative properties of crude polyphenols and juice of apple, and Chinese quince extracts. *Food Chem*, 108:488–95.

Hartwig, A. (2020). MAK Commission. Coconut oil. MAK Value Documentation – Translation of the German version from 2019. MAK Collect Occup Health Saf. Dec;5(4):Doc080

Henriet, E., Jäger, S., Tran, C., Bastien, P., Michelet, J.F.; Minondo, A.M. ve ark. (2017). A jasmonic acid derivative improves skin healing and induces changes in proteoglycan expression and glycosaminoglycan structure. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, 1861, 2250–2260.

Hemmati, A.A., Kalantari, H., Jalali, A., Rezai S. ve Zadeh, H.H. (2012). Healing effect of quince seed mucilage on T-2 toxin-induced dermal toxicity in rabbit. *Exp. Toxicol. Pathol.* 64(3), 181–186

Hensley, K. ve Floyd, R.A. (2002). Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: A look back, a look ahead. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 397(2), 377-383.

Hori, I., Nihei, K. ve Kubo, I. (2004). Structural criteria for depigmenting mechanism of arbutin. *Phytother Res*, 18:475–9.

Hoste, H., Jackson, F., Athanasiadouos, Thamsborg, S. M., Hoskin S. O. (2006). The effects of tannin-rich plants on parasitic nematodes in ruminants. *Trends Parasitol.*, 22: 253-261.

Huang, D., Ou, B., Prior, R. L. (2005). The Chemistry Behind Antioxidant Capacity Assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 1841-1856.

Humbert, P.G., Haftek, M., Creidi, Lapière, C., Nusgens, B., Richard, A. ve ark. (2003). Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: Double blind study vs. placebo. *Experimental Dermatology*, 12, 237-244

Hwang, E., Ngo, H.T.T., Seo, S.A., Park, B., Zhang, M. ve Yi, T.H. (2018). Protective effect of dietary Alchemilla mollis on UVB-irradiated premature skin aging through regulation of transcription factor NFATc1 and Nrf2/ARE pathways. *Phytomedicine*, 39, 125–136.

Hwang, E., Lin, P., Ngo, T.T. ve Yi, T.H. (2018). Clove attenuates UVB-induced photodamage and repairs skin barrier function in hairless mice. *Food Nutr.* 9, 4936–4947.

Im, A.R., Kim, Y.M., Chin, Y.C. ve Chae, S. (2017). Protective effects of compounds from *Garcinia mangostana* L. (mangosteen) against UVB damage in HaCaT cells and hairless mice. *Int. J. Mol. Med.* 40, 1941–1949.

Jeon, H., Kim, D.H., Nho, Y.H., Park, J.E., Kim, S.N. ve Choi, E.H. (2016). A mixture of *Kochia scoparia* and *Rosa multiflora* with PPAR α/γ dual agonistic effects prevents photoaging in hairless mice. *Int. J. Mol. Sci.* 17, 1919.

Jeong, D., Lee, J., Park, S.H., Kim, Y.A., Park, B.J., Oh, J. ve ark. (2019). Antiphotaging and antimelanogenic effects of *Penthorum chinense* pursh ethanol extract due to antioxidant- and autophagy-inducing properties. *Oxid.Med. Cell Long.* 9679731.

Jouki, M., Mortazavi S.A., Yazdi F.T. ve Koocheki A. (2014). Characterization of antioxidant–antibacterial quince seed mucilage films containing thyme essential oil. *Carbohydr. Polym.* 99, 537–546.

Kang, S., Chung, J.H., Lee, J.H., Fisher, G.J., Wan, Y.S., Duell, E.A. ve ark. (2003). Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 120(5), 835-841.

Kang, S., Fisher, G.J. ve Voorhees, J.J. (1997). Photoaging and topical tretinoin: Therapy, pathogenesis, and prevention. *Archives of Dermatology*, 133(10), 1280- 1284.

Kang, S., Fisher, G.J., ve Voorhees, J.J. (2001). Photoaging: Pathogenesis, prevention, and treatment. *Clinics in Geriatric Medicine*, 17(4), 643-659.

Katayama, K., Armendariz-Borunda, J., Raghov, R., Kang, A.H. ve Seyer, J.M. (1993). A pentapeptide from type I procollagen promotes extracellular matrix production. *The Journal of Biological Chemistry*, 268(14), 9941-9944

Khare, R. ve Upmanyu, N.M. (2021). Exploring the potential of methanolic extract of *Salvia officinalis* against UV exposed skin aging: *In vivo* and *in vitro* model. *Curr. Aging Sci.* 12, 46–55.

Khoubnasabjafari, M., Jouyban, A. (2011). A review of phytochemistry and bioactivity of quince (*Cydonia oblonga* Mill.). *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(16):3577-3594.

Kıslalıoğlu S. (2004). *Kozmetoloji Bilimi. In: Kozmetik Bilimi*. Editors: Yazan Y, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. pp.3-9.

Kim, H.K. (2016). Protective effect of garlic on cellular senescence in UVB-exposed HaCaT human keratinocytes. *Nutrient*. 8, 464.

Kim, J.E., Jang, S.G., Lee, C.H., Lee, J.Y., Park, H., Kim, J.H. ve ark. (2019). Beneficial effects on skin health using polysaccharides from red ginseng by-product. *J. Food Biochem*. 43, e12961.

Kim, S.Y., Im, J.O., An, I.-S., An, S. ve Ahn, K.J. (2014). The Effect of Coconut Oil on the Skin Barrier Function. *Asian J. Beauty Cosmetol*, 12, 907–914.

Kleinsmith, D.M. ve Perricone, N.V. (1986). Common skin problems in the elderly. *Dermatol Clin*, 4 (3): 485-99

Kligman, L.H. ve Kligman, A.M. (1986). The nature of photoaging: Its prevention and repair. *Photodermatology*, 3, 215-227.

Kocsis, L., Hagymasi, K., Kerry, A., Szoke, E. Blazovics, A. (2003). Effect of Chicory on pancreas status of rats in experimental dislipidemia. *Acta Biol Szegediensis*, 47: 143- 146.

Kostyuk, V., Potapovich, A., Albuhaydar, A.R., Mayer, W. ve De Luca, C. ve Korkina, L. (2018). Natural substances for prevention of skin photoaging: Screening systems in the development of sunscreen and rejuvenation cosmetics. *Rejuvenation Res.* 21, 91–101.

Kurban, R.S., & Bhawan, J. (1990). Histologic changes in skin associated with aging. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology*, 16(10), 908-914.

Kusumawati, I., Kurniawan, K.O., Rullyansyah, S., Prijo, T.A., Widyowati, R.; Ekowati, J. ve ark. (2018). Anti-aging of *Curcuma heyneana* Valetton & Zipj: A scientific approach use in Javanese tradition. *J. Ethnopharmacol.* 225,64–70.

Kwon, K.R., Alam, M.B., Park, J.H., Kim, T.H. ve Lee, S.H. (2019). Attenuation of UVB-induced photo-aging by polyphenolic-rich *Spatholobus suberectus* stem extract via modulation of MAPK/AP-1/MMPs signaling in human keratinocytes. *Nutrients.* 11, 1341.

Lavker, R.M. (1995). *Cutaneous aging: Chronologic versus photoaging*. In B. Gilchrest (Ed.), *Photodamage* (Vol. 1, pp. 123-135). Cambridge: Blackwell.

Lee, H., Hong, Y., Kwon, S.H., Park, J. ve Park, J. (2016). Anti-aging effects of *Piper cambodianum* P. Fourn. extract on normal human dermal fibroblast cells and a wound-healing model in mice. *Clin. Interv. Aging.* 11, 1017–1026.

Letsiou, S., Kapazoglou, A. ve Tsaftaris, A. (2020). Transcriptional and epigenetic effects of *Vitis vinifera* L. leaf extract on UV-stressed human dermal fibroblasts. *Mol. Biol. Rep.* 47, 5763–5772.

Li, J., Lu, Y.R., Lin, I.F., Kang, W., Chen, H.B., Lu, H.F. ve ark. (2020). Reversing UVB-induced photoaging with *Hibiscus sabdariffa* calyx aqueous extract. *J. Sci. Food Agric.* 100, 672–68

Limtrakul, P., Yodkeeree, S., Thippraphan, P., Punfa, W. ve Srisomboon, J. (2016). Anti-aging and tyrosinase inhibition effects of *Cassia fistula* flower butanolic extract. *BMC Compl. Altern. Med.* 16, 497.

Lindberg, B., Mosihuzzaman, M., Nahar, N., Abeysekera, R.M., Brown, R.G., Willison, J.H.M. (1990). Anunusual (4-O-methyl-d-glucurono)-d-xylan isolated from the mucilage of seeds of the quince tree (*Cydonia oblonga*). *Carbohydr Res.* 207(2):307–19.

Lourith, N., Kanlayavatanakul, M., Chaikul, P., Chansriniyom, C. ve Bunwatcharaphansakun, P. (2017). *In vitro* and cellular activities of the selected fruit residues for skin aging treatment. *An. Acad. Bras. Ciências*, 89, 577–589.

Ma, R.J., Yang, L., Bai, X., Yuan, M.Y., Wang, Y.K., Xie, Y. ve ark. (2019). Phenolic constituents with antioxidative, tyrosinase inhibitory and anti-aging activities from *Dendrobium loddigesii* Rolfe. *Nat. Prod. Biopros*, 9, 329–336.

Maeda, K. ve Fukuda M. (1996). Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics February*, 276 (2) 765-769.

Magalhães, A.S., Silva, B.M., Pereira, J.A., Andrade, P.B., Valentao, P., Carvalho, M. (2009). Protective effect of quince (*Cydonia oblonga* Miller) fruit against oxidative hemolysis of human erythrocytes. *Food Chem Tox*, 47:1372–7.

Manosroi, A., Jantrawut, P., Akihisa, T., Manosroi, W. ve Manosroi, J. (2011). *In vitro* and *in vivo* skin anti-aging evaluation of gel containing niosomes loaded with a semi-purified fraction containing gallic acid from *Terminalia chebula* galls. *Pharmac. Biol.* 49, 1190–1203.

Mares, D., Romagnoli, C., Tosi, B., Adreotti, E., Chillemin, G., Poli, F. (2005). Chicory extracts from *Cichorium intybus* L. as potential antifungals. *Mycopathologia*, 160: 85-92.

Marina, A.M., Che Man, Y.B., Nazimah, S.A.H. ve Amin, I. (2009). Antioxidant capacity and phenolic acids of virgin coconut oil. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 60, 114–123.

Massagué, J. (1998). TGF-beta signal transduction. *Annual Review of Biochemistry*, 67, 753-791.

Matarasso, S.L., Carruthers, J.D., Jewell, M.L. ve The Restylane Consensus Group. (2006). Consensus recommendations for soft tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane). *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(Suppl.), 3S-34S.

Maquart, F.X., Bellon, G., Chaqour, B., Wegrowski, J., Patt, L.M., Tracy, R.E. ve ark. (1993). *In vivo* stimulation of connective tissue accumulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine Cu²⁺ in rat experimental wounds. *Journal of Clinical Investigation*, 92, 2368-2376

McDaniel, D.H., Neudecker, B.A., DiNardo, J.C., Lewis, J.A. ve Maibach, H.I. (2005). Clinical efficacy assessment in photodamaged skin of 0.5% and 1.0% idebenone. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 4, 167-173

Migliorini, A. A., Piroski, C. S., Daniel, T. G., Cruz, T. M., Escher, G. B., Vieira do Carmo, M. A. ve ark. (2019). Red Chicory (*Cichorium intybus*) Extract Rich in Anthocyanins: Chemical Stability, Antioxidant Activity, and Antiproliferative Activity *In Vitro*. *Journal of Food Science*.

Milala, J., Grzelak, K., Krol, B., Juskiewicz, J., Zdunczyk, Z. (2009). Composition and properties of chicory extracts rich in fructans and polyphenols. *Polish Journal Food Nutrition Science*, 59(1): 35-43.

Mohammad, I.S., Khan, H.M.S., Akhtar, N. ve Rasool, F. (2013). Biological potential and phytochemical evaluation of *Prosopis cineraria*. *World App. Sci. J*, 27, 1489–1494.

Molan, A. L., Duncan, A. J., Barry, T. N., McNabb, W. C. (2003). Effect of condensed tannins and sesquiterpene lactones extracted from chicory on the motility of larvae of deer lundworm and gastrointestinal nematodes. *Parasitology International*, 52: 209-218.

Moreira, L.C., Ávila, R.I., Veloso, D.F.M.C., Pedrosa, T.N., Lima, E.S.; Couto, R.O. ve ark. (2017). *In vitro* safety and efficacy of a complex botanical mixture of *Eugenia dysenterica* Dc. (Myrtaceae): Prospects for developing a new dermocosmetic product. *Toxicol. Vittr*, 45, 394–408.

Morikawa, T., Nagatomo, A., Kitazawa, K., Muraoka, O., Kikuchi, T., Yamada, T. Ve ark. (2018). Collagen synthesis promoting effects of andiroba oil and its limonoid constituents in normal human dermal fibroblasts. *J. Oleo Sci.*, 67, 1271–1277.

Mulabagal, V., Wang, H., Ngouajio, M., Nair, M. G. (2009). Characterization and quantification of health beneficial anthocyanins in leaf chicory (*Cichorium intybus*) varieties. *European Food Research and Technology*, 230: 47-53.

Mulinacci, N., Innocenti, M., Gallori, S., Romani, A., La Marca, G., Vincieri, F. F. (2001). Optimization of the chromatographic determination of polyphenols in the aerial parts of *Cichorium intybus* L. Chromatographia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54: 455-461.

Mükemre, M., (2013). Konalga, Sırmalı, Dokuzdam Köyleri (Çatak- Van) ve Çevrelerinin Etnobotanik Özellikleri. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Van.

Nam, G.H., Kawk, H.W., Kim, S.Y. ve Kim, Y.M. (2020). Solvent fraction of fermented *Trapa japonica* fruit extract stimulates collagen synthesis through TGF- β 1/GSK-3 β / β -catenin pathway in human dermal fibroblasts. *J. Cosmet. Dermatol*, 19, 226–233.

Nandagopal, S., Ranjitha Kumari, B. D. (2007). Phytochemical and antibacterial studies of chicory (*Cichorium intybut* L.) - a multipurpose medicinal plant. *Advances in Biological Research*, 1: 17-21.

Nergard, C.S., Diallo, D., Inngjerdigen, K., Michaelsen, T.E., Matsumoto, T., Kiyohara, H. (2005). Medicinal use of *Cochlospermum tinctorium* in Mali. Anti-ulcer, radical scavenging and immunomodulating activities of polymers in the aqueous extract of the roots. *J Ethnopharmacol*, 96:255–69.

Ngo, H.T.T., Hwang, E., Seo, S.A., Park, B., Sun, Z.W., Zhang, M. ve ark. (2017). Topical application of neem leaves prevents wrinkles formation in UVB-exposed hairless mice. *J. Photochem. Photobiol. B*, 169, 161–170.

Nogala-Kalucka, M., Rudzinska, M., Zadernowski, R., Siger, A., Krzyzostaniak, I. (2010). Phytochemical content and antioxidant properties of seeds of unconventional oil plants. *J. Am. Oil Chem. Soc*, 87: 1481-1487.

Nusgens, B.V., Humbert, P., Rougier, A., Richard, A. ve Lapière, C.M. (2002). Stimulation of collagen biosynthesis by topically applied vitamin C. *European Journal of Dermatology*, 4(12), XXXII-IV

Odom, R.B. (2004). The subtypes of Rosacea: implications for treatment. *Cutis*, 73:9 – 11.

Orentreich, N. ve Selmanowitz, V.J. (1969). Levels of biological functions with aging. *Ann N Y Acad Sci*, 31:992.

Orringer, J.S., Kang, S., Johnson, T.M., Karimipour, D.J., Hamilton, T., Hammerberg, C. ve ark. (2004). Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged human skin. *Archives of Dermatology*, 140(11), 1326-1332.

Pacifico, S., Gallicchio, M., Fiorentino, A., Fischer, A., Meyer, U. ve Stintzing, FC. (2012). Antioxidant properties and cytotoxic effects on human cancer cell lines of aqueous fermented and lipophilic quince (*Cydonia oblonga* Mill.) preparations, *Food and Chemical Toxicology*, 50, 4130–4135.

Pakravan, N., Mahmoudi, E., Hashemi, S.A., Kamali, J., Hajiaghayi, R. ve Rahimzadeh, M. (2017). Cosmeceutical effect of ethyl acetate fraction of kombucha tea by intradermal administration in the skin of aged mice. *J. Cosmet. Dermatol*, 17, 1216–1224.

Petruck, G., Giudice, R.D., Rigano, M.M. ve Monti, D.M. (2018). Antioxidants from plants protect against skin photoaging. *Oxid. Med. Cell. Long*, 1454936.

Pientaweeratch, S., Panapisal, V. ve Tansirikongkol, A. (2016). Antioxidant, anti-collagenase and anti-elastase activities of *Phyllanthus emblica*, *Manilkara zapota* and sylibmarin: An *in vitro* comparative study for anti-aging applications. *Pharmac. Biol.*, 54, 1865–1872.

Pillaiyar, T., Manickam, M. ve Jung, S.H. (2017). Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis. *Cell. Signal*, 40, 99–115.

Poucher W.A. (1984). Modern Perfumes, Cosmetics and Soap. (Revised by G.M. Howard. Chapman and Hall Ltd. pp. 218–280

Punnonen, R., Vilska, S. ve Rauramo, L. (1984). Skinfold thickness and long-term postmenopausal hormone therapy. *Maturitas*, 5(4):259

Railan, D. ve Kilmer, S. (2005). Ablative treatment of photoaging. *Dermatologic Therapy*, 18, 227-241.

Rhein, L.D., Wilhelm, F.J., Placek, W. ve Marcińczak, B. (2013). *Starzenie Skóry: Aktualne Strategie Terapeutyczne*; MedPharm: Guildford, UK.

Riahi-Chebbi, I., Haoues, M., Essafi, M., Zakraoui, O., Fattouch, S., Karoui, H. ve ark. (2015). Quince peel polyphenolic extract blocks human colon adenocarcinoma LS174 cell growth and potentiates 5-fluorouracil efficacy. *Cancer Cell International*, 16(1).

Rodrigues, H.G., Vinolo, M.A., Magdalon, J., Vitzel, K., Nachbar, R.T., Pessoa, A.F. ve ark. (2012). Oral administration of oleic or linoleic acid accelerates the inflammatory phase of wound healing. *J Invest Dermatol*, 132(1):208-15.

Rüstamabadi, H., Mahoonak, A.S., Allafchian, A. ve Ghorbani M. (2019). Fabrication of β -carotene loaded glucuronoxylan-based nanostructures through electrohydrodynamic processing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 139, 773-784.

Saeedi, M., Khezri, K., Seyed Zakaryaei, A. ve Mohammadamini, H. (2021). A comprehensive review of the therapeutic potential of α -arbutin. *Phytotherapy Research*, 35(8), 4136–4154.

Saggu, S., Sakeran, M. I., Zidan, N., Tousson, E., Mohan, A., Rehman, H. (2014). Ameliorating effect of chicory (*Chichorium intybus* L.) fruit extract against 4-tert octylphenol induced liver injury and oxidative stress in male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 72: 138-146.

Saraf, S. ve Kaur, C. (2010). Phytoconstituents as photoprotective novel cosmetic formulations. *Pharmacogn. Rev*, 4, 1.

Serre, C., Busuttil, V. ve Botto, J.M. (2018). Intrinsic and extrinsic regulations of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 40, 328–347.

Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., Tanaka, T. (2001) Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology* 75: 95-115.

Shai, A. ve Maibach, H.I. (2005). *Wound healing and ulcers of the skin: diagnosis and therapy – the practical approach*. New York: Springer.

Shin, J.W., Kwon, S.H., Choi, J.Y., Na, J.I., Huh, C.H., Choi, H.R. ve ark. (2019). Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 2126.

Shoko, T., Naharaj, V.J., Naidoo, D., Tselanyane, M., Nthambeleni, R., Khorombi, E. ve ark. (2018). Anti-aging potential of extracts from *Sclerocarya birrea* (A. Rich.) Hochst and its chemical profiling by UPLC-Q-TOF-MS. *BMC Complem. Alt. Med.*, 18, 54.

Sjerobabski-Masnec, I. ve Šitum, M. (2010). Starenje kože lica. *Acta Clin. Croat.*, 49, 515–518.

Silva, B.M., Andrade, P.B., Ferreres, F., Seabra, R.M., Oliveira, M.B., Ferreira, M.A. (2005). Composition of quince (*Cydonia oblonga* Miller) seeds: phenolics, organic acids and free amino acids. *Nat Prod Res*, 19:275–81.

Sinkovic, L., Hribar, J., Vidrih, R. (2014). Influence of cultivar and storage of chicory (*Cichorium intybus* L.) plants on polyphenol Composition and antioxidative potential, *Czech Journal Food Science*, 32 (1): 10-15

Sinkovic, L., Hribar, J., Žnidarčič, D., Treutter, D., Vidrih, R. (2014). Comparison of the phenolic profiles of forced and unforced chicory (*Cichorium intybut* L.) cultivars. *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 79(2), 133-137.

Soliman, A.M., Lin, T.S., Ghafar, N.A. ve Das, S.J.E.j.a. (2018). Virgin coconut oil and diabetic wound healing: Histopathological and biochemical analysis. *Eur. J. Anat.* 22, 135–144.

Sollecito, T.P. ve Parisi, E. (2005). Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am*, 49 (1): 91-106, viii

Song, E., Chung, H., Shin, E., Jeong, J.K., Han, B.K., Choi, H.J. ve ark. (2016). *Gastrodea elata* Blume extract modulates antioxidant activity and ultraviolet A-irradiated skin aging in human dermal fibroblast cells. *J. Med. Food*, 19, 1057–1064.

Sundaran, I.K., Sarangi, D.D., Sundararajan, V., George, S. ve Mohideen, S.S. (2018). Poly herbal formulation with anti-elastase and antioxidant properties for skin anti-aging. *BMC Complem. Alt. Med.*, 18, 33.

Suto, M., Masutomi, H., Ishihara, K. ve Masaki, H. (2019). A potato peel extract stimulates type I collagen synthesis via Akt and ERK signaling in normal human dermal fibroblasts. *Biol. Pharm. Bull.*, 42, 1510–1516.

Süntar, I., Küpeli Akkol, E., Keles, H., Yesilada, E., Sarker, S. D., & Baykal, T. (2012). Comparative evaluation of traditional prescriptions from *Cichorium intybus* L. for wound healing: Stepwise isolation of an active component by in vivo bioassay and its mode of activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(1), 299–309.

Svensjö, T., Pomahac, B., Yao, F., Slama, J., Eriksson, E. (2000). Accelerated healing of fullthickness skin wounds in a wet environment. *Plast Reconstr Surg*, 106:602–12.

Talwar, H.S., Griffiths, C.E., Fisher, G.J., Hamilton, T.A. ve Voorhees, J.J. (1995). Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 105(2), 285-290.

Tamri P., Hemmati A. ve Boroujerdnia M.G. (2014). Wound healing properties of quince seed mucilage: *In vivo* evaluation in rabbit full-thickness wound model. *Int. J. Surgery* 12, 843–847.

Tan, H., Sonam, T. ve Shimizu, K. (2017). The potential of triterpenoids from loquat leaves (*Eryobotrya japonica*) for prevention and treatment of skin disorder. *Int. J. Mol. Sci.*, 18, 1030.

Tierney, L., McPhee, S. ve Papadakis M. (2000). *Current medical diagnosis and treatment*. New York: McGraw Hill.

Tracy, L.E., Minasian, R.A. ve Caterson, E.J. (2016). Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound. *Adv. Wound Care*, 5, 119–136.

Uchiyama, T., Tsunenaga, M., Miyanaga, M., Ueda, U. ve Ogo, M. (2018). Oral intake of lingonberry and amla fruit extract improves skin conditions in healthy female subjects: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Biotechnol. Appl. Biochem*, 66, 870–879.

Urbach, F., Forbes, P.D., Davies, R.E. ve Berger, D. (1976). Cutaneous photobiology: Past, present and future. *Journal of Investigative Dermatology*, 67(1), 209-224.

Uten, J., Yanee, P., Narissara, L., Dounporn, A. (2010). Antioxidant, anti-tyrosinase and anti-collagenase activities of virgin coconut oil and stability of its cream. *Maejo International Journal of Science and Technology*, v. 14, n. 2, s. 166

Üstünes L., (2024). RxMediaPharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.

Quan, T., He, T., Kang, S., Voorhees, J.J. ve Fisher, G.J. (2002). Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin *in vivo*. *Journal of Investigative Dermatology*, 119(2), 499-506.

Walsh, S.R.A., Hogg, D., Mydlarski, P.R. (2005). Bullous pemphigoid: from bench to bedside. *Drugs*, 65 (7): 905-26

Wang, F., Garza, L., Kang, S., Varani, J., Orringer, J.S., Fisher, G.J. ve ark. (2007). *In vivo* stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Archives of Dermatology*, 143(2), 155-163.

Weiss, J.S., Ellis, C.N., Headington, J.T., Tincoff, T., Hamilton, T.A. ve Voorhees, J.J. (1988). Topical tretinoin improves photoaged skin. A doubleblind vehicle controlled study. *JAMA*, 259(4), 527-532.

Wendy, E. ve Roberts, M.D. (2006). Dermatologic Problems of Older Women. *Dermatol Clin*, 24, 271 – 280.

Wilson, R. G., Smith, J. A., Dean Yonts, C. (2004). Chicory root yield and carbohydrate composition is influenced by cultivar selection, planting and harvest date. *Crop Science*, 44: 748-752.

Wu, L., Chen, C., Cheng, C., Dai, H., Ai, Y., Lin, C. ve ark. (2018). Evaluation of tyronisase inhibitory, antioxidant, antimicrobial, and antiaging activities of *Magnolia officinalis* extracts after *Aspergillus niger* fermentation. *Biomed. Res. Int.*, 5201786.

Varani, J., Warner, R.L., Gharaee-Kermani, Phan, S.H., Kang, S., Chung, J.H. ve ark. (2000). Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 114(3), 480-486.

Varma, S.R., Sivaprakasam, T.O., Arumugam, I., Dilip, N., Raghuraman, M., Pavan, K. ve ark. (2019). *In vitro* anti-inflammatory and skin protective properties of Virgin coconut oil. *J. Tradit. Complement. Med.*, 9, 5–14.

Yaar, M., Eller, M.S. ve Gilchrest, B.A. (2002). Fifty years of skin aging. *Journal of Investigative Dermatology: Symposium Proceedings*, 7(1), 51-58.

Yıldırım, A. (2018), Ülkemizde yetiştiriciliği yapılan hindiba (*Cichorium spp.*) türlerinin fenolik bileşiklerinin antioksidan kapasitelerinin ve antioksidan bileşenlerinin biyoalınabilirliğinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Yolanda, R. H., Dana, L. S. ve John J. V. (2008). Overview of Skin Aging and Photoaging. *DERMATOLOGY NURSING/Vol. 20/No. 3*

You, J., Roh, K.B., Li, Z., Liu, G., Tang, J., Shin, S. ve ark. (2015). The antiaging properties of *Andrographis paniculata* by activation epidermal cell stemness. *Molecules*, 20, 17557–17569.

Zhao, P., Alam, M.B. ve Lee, S.H. (2019). Protection of UVB-induced photoaging by Fuzhuan-brick tea aqueous extract via MAPKs/Nrf2-mediated down-regulation of MMP-1. *Nutrients*, 11, 60.

Zdunska-Peciak, K. ve Rotsztejn, H. (2020). The effectiveness of ferulic acid and microneedling in reducing signs of photoaging: A split-face comparative study. *Dermatol. Ther.*, 33, e14000.

