ANTİOKSİDANLARIN CİLT BAKIM ÜRÜNLERİNDE KULLANIMI

Doç.Dr. Figen TIRNAKSIZ

(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330-Etiler, Ankara, E-mail:feegosh@yahoo.com veya figentirnaksiz@gmail.com)

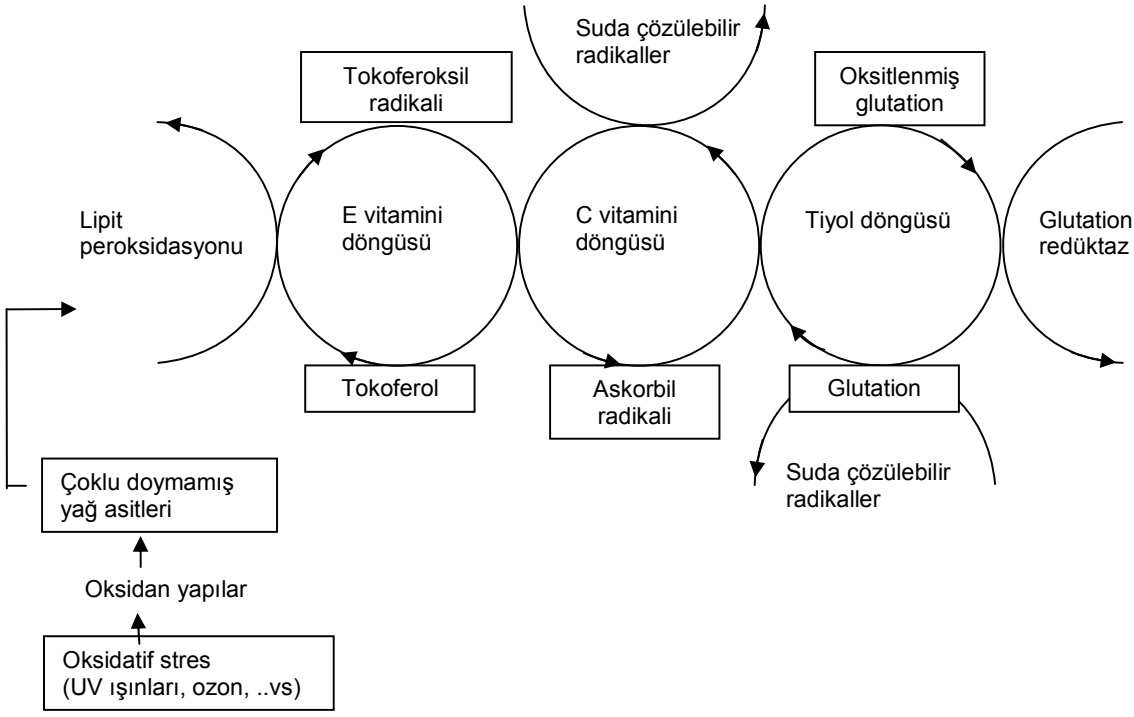
Vücudumuzun en dış bölgesi olan deri, sürekli UV radyasyon, bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler, sigara dumanı ve ozon gibi oksidasyona neden olan çevresel kirliliklerle karşıkarşıya kalır (1). Özellikle deri için belki de en önemli kirlilik veya zarar verici etken UV radyasyondur. Her insan gün içinde UV ışınlarıyla temas halindedir. Bu durum deride, diğer moleküllerle kolayca reaksiyona girebilen reaktif oksijen türevlerinin (ROS) (süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, nitrikoksit radikalleri ve $^1O_2$) oluşumunu hızlandırır ve buna bağlı deri hasarı belirtileri oluşur (2, 3). Dış faktörlerin yanısıra, deride hücre metabolizasyonu sonucunda da sürekli olarak reaktif oksijen türevleri üretilmektedir. Reaktif oksijen türevlerinin biyolojik ortamdaki yarılanma ömürleri çok kısa olmasına rağmen, lipitler ve proteinler gibi temel biyolojik moleküllerin bu yapılarla kısa süreli maruziyeti, hasara neden olabilmektedir (2). Bu türevlerin deride oluşturduğu en temel hasar, derinin lipit yapısında değişiklik yaparak eritem ve inflamasyona neden olan yapıları oluşturmaları; derinin protein ve amino asit yapısındaki temel elemanlarında (elastin ve kollajen lifleri) geri dönüşümsüz bozukluğa neden olmalarıdır. Bu nedenle, ROS bugün deri yaşlanmasının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir (4, 5).

Deri, reaktif oksijen türevlerinin zararlı etkisini ortadan kaldırmak için, enzimatik ve non-enzimatik yapıları içeren antioksidan savunma mekanizması ile donanmıştır (6, 2,4,1,7). Çevre koşullarına doğrudan ve daha fazla maruz kalması nedeniyle insan epidermisi, dermise göre daha yüksek antioksidan kapasiteye sahiptir (8). Derideki antioksidan mekanizma bir ağ şeklinde olup, var olan yapılar birebir ilişkidedir; bu ilişkiler sonucu antioksidan etkiyi oluşturan döngüler meydana gelmektedir (5, 9) (Şekil 1).

Derideki önemli enzimatik antioksidanların, glutation peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), superoksit dismutaz (SOD) ve haem-oksigenaz (HO) olduğu; non-enzimatik antioksidan sistemin ise temel olarak glutation (GSH), E vitamini, C vitamini, beta-karoten, melaninler ve ubiquinol'den (coenzyme Q) oluştuğu bildirilmektedir (2).

Bir antioksidan molekül oksidan bir yapı ile reaksiyona girdiğinde değişerek antioksidan özelliğini kaybeder. Bu özelliğini tekrar kazanabilmesi için, molekül ilk durumuna dönmek zorundadır. Antioksidan ağ ve döngüler sayesinde antioksidan özelliği kaybolmuş bir molekül geri dönüşüme uğrayarak oksidan özelliğine tekrar kavuşur. Bu olay sinerjik bir etki oluşturur. Sonuçta bu ağın toplam antioksidan etkisi, tek tek herbir antioksidan elemanın

etkisinin toplamından çok daha fazladır. Bu ağ içindeki en önemli üç yapı, C vitamini, E vitamini ve glutationdur. Bu üç yapıdan herhangi birinin bir oksidanla oksitlenmesi, antioksidan özelliğinin kaybolmasına neden olur; ancak bu yapıların birbirleri ile olan etkileşimleri, oksitlenen yapının antioksidan özelliğine tekrar kavuşmalarını sağlar. Bu sistem içinde E vitamini oksitlendiğinde *tokoferoksil radikali* oluşur. Bu radikal C vitamini ile etkileşerek tekrar antioksidan özellik kazanır. Bu arada C vitamini *askorbil radikaline* döner. Bu radikal de glutation sayesinde tekrar antioksidan özelliğe kavuşur; okside olan glutation ise *glutation redüktaz* enzimi sayesinde ilk durumuna döner. Bu zincirde suda çözünebilen radikaller C vitamini ve glutation ile zararsız duruma getirilir. Yağda çözünen radikaller ise temel olarak E vitamini tarafından durdurulur ve lipit yapıların peroksidasyonu engellenmiş olur. Alfa lipoik asit, bu ağ yapısında, oksitlenmiş C vitamininin, oksitlenmiş glutationun ve oksitlenmiş ubiquinolün ilk durumlarına gelme aşamasında etkili olur. Flavonoller de askorbil radikalini etkileyerek, yapının antioksidan özellik kazanmasına katkıda bulunurlar (10).



Şekil 1. Antioksidan savunma ağının şematik gösterimi (6,10)

GSH-Px, H_2O_2'in ve lipit peroksitlerin glutation tarafından yok edilmesini sağlayan önemli bir antioksidan enzimdir (2,11). Katalaz enzimi, deride H_2O_2'i su ve oksijene ayırarak yok eden bir enzimdir. UV maruziyeti ile derideki miktarı azalır (2). SOD ise, superoksit anyonunun yok edilmesinde görev alır. UV radyasyonla insan derisindeki miktarı azalır (4). Haem-oksigenaz enzimi kuvvetli antioksidan olan biliverdin ve bilüribin oluşumunu sağlar. Çoğu antioksidanın miktarı oksidan molekül ile karşı karşıya kalınca azalırken, bu enzimin miktarında artış olur (2).

Enzim yapısında olmayan ve deride doğal olarak bulunan beta-karoten, A vitamininin ön maddesi olup, deride lipit peroksidaz radikallerini ve serbest oksijeni tutar. Melaninlerin antioksidan etkileri, ömelanin ve melanini oluşturacak ön maddelerden kaynaklanmaktadır. Ubiquinol, lipofilik özellikte olup reaktif oksijen türevleri ile reaksiyona girebilen ve buna bağlı olarak biyolojik molekülleri koruyan; lipit peroksidasyonunu engelleyen bir antioksidandır (2).

Deride var olan antioksidan moleküllerin bir kısmı (glutathione, ubiquinol veya melaninler) organizma tarafından sentezlenirken E veya C vitamini gibi bazı yapılar da dışarıdan alınmak zorundadır.

Antioksidan moleküller, deride oluşan oksidasyonun farklı noktalarında etkilerini gösterirler. Bunlar;

- ✓ Sebest radikalleri tutmak
- ✓ Lipit peroksil radikallerini tutmak
- ✓ Metal iyonlarını bağlamak
- ✓ Oksidasyon sonucu hasar gören biyolojik moleküllerin yok edilmesini sağlamak

olarak belirtilmiştir.

Derinin antioksidan savunma mekanizması, fazla miktarda UV radyosyonuna maruziyet, enflamasyon veya beslenme bozukluğu gibi nedenlerden dolayı ROS'larla savaşamayacak duruma gelebilir; yetersiz kalabilir. Bu durum *oksidatif stres* olarak ifade edilmektedir. Sonuç olarak lipit, protein ve DNA gibi biyolojik moleküllerin yapısı, oksidasyona uğramaları nedeniyle değişir/hasara uğrar (oxidative damage). UV radyasyonu veya ozon nedeniyle deride lipitlerin, proteinlerin ve DNA yapısının oksidatif bozulmaya uğradığı çok sayıdaki çalışmada gösterilmiştir (6).

Oksidatif stres, bugün bazı ciddi hastalıkların nedeni olarak düşünülmekte; fotoyaşlanmanın da en büyük etkenlerinden biri olarak gösterilmektedir (1,4,5,10).

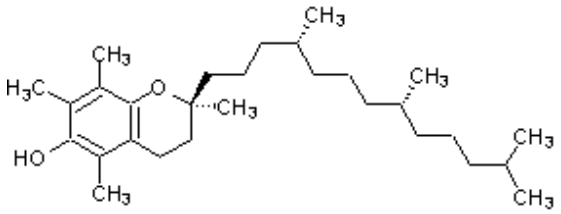
Kozmetik açıdan düşünüldüğünde cilt bakım ürünlerinde, derideki temel yapıların oksidasyona karşı daha iyi korunabilmesi ve antioksidan savunma ağının güçlendirilmesi için değişik antioksidanlar kullanılmaktadır. Cilt bakım ürünlerinde kullanılan antioksidanların etkili şekilleriyle emilip derideki hedef tabakalara kadar ulaşabilmesi, gerek molekülün gerekse formülasyonun bazı özelliklere sahip olması ile sağlanabilir. Bu nedenle kozmesötik olarak kabul edilen bu maddelerin formülasyonları, klasik formülasyonlardan farklı olmak durumundadır.

Bu yazıda, cilt kırışıklığını engellediği veya azalttığı ileri sürülen ve değişik cilt bakım ürünlerinde kullanılan antioksidanlardan bahsedilecektir.

E vitamini (tokoferoller ve tokotrienoller)

E vitamini deride doğal olarak bulunan en önemli lipofilik antioksidandır (11). Stratum korneum da dahil olmak üzere, derinin bütün tabakalarında bulunan bu yapı biyolojik moleküllerin, özellikle lipitlerin, oksidatif bozulmaya karşı korunmasında temel bir işleve sahiptir (12,13). Antioksidan olması nedeniyle foto-yaşlanma ve UV maruziyeti sonrası derideki olası hasarın önlenmesi amacıyla kullanılır (11,13). Ayrıca cildi çok iyi nemlendiren ve

yumuşatan bir maddedir (3,14,15). Derinin en dış tabakası olan stratum korneumdaki E vitamini miktarı dermisteki miktarın yaklaşık iki katı kadardır (6).Derideki E vitamininin çok büyük bir kısmı alfa-tokoferol şeklindedir (6). Bu nedenle cilt bakım ürünlerinde de kozmesötik madde olarak alfa-tokoferol kullanılmaktadır.



Alfa-tokoferol

Deri yüzeyine uygulanmasından sonra E vitamininin kolayca emildiği bilinmektedir (10,14,16). Alfa-tokoferol kimyasal olarak dayanıksız bir yapıya sahiptir (11); bu nedenle aktif hidroksil grubu esterleştirilerek (asetat, suksinat, linoleat, nikotinat) korunur (2,10,12).

E vitamininin asetat esterinin deride hidroliz olarak E vitaminine dönüştüğü kabul edilmektedir. Ancak bu konuda çelişkili bilgiler mevcuttur. Öyle ki fare, sıçan ve insan deri kültüründe yapılan çalışmalarda ester yapının hidroliz olduğu; UVB radyasyonu ile bu olayın hızlandığı belirtilirken, diğer bir çalışmada alfa-tokoferol asetatın deride hidroliz olmadığı bildirilmektedir (3,10).

E vitamininin deride, özellikle stratum korneumdaki varlığının iki kaynaktan geldiği bildirilmiştir. Bunlardan birincisi, E vitamininin deride değişime uğrayan keratinositlerde depolanarak bu hücrelerin stratum korneum hücrelerine dönüşümü sırasında E vitamininin de derinin dış tabakalarına doğru taşınmasıdır. Diğer bir yol da bu vitaminin derideki yağ bezlerinden salınan ifrazat ile birlikte deri yüzeyine çıkması ve buradan stratum korneuma ulaşmasıdır (10).

Yapılan çalışmalarda, epidermisteki E vitamini miktarının, UV radyasyon (5) ve oksitleyici maddeler varlığında (ozon, benzoil peroksit) azaldığı gösterilmiştir (3). Hayvan derisinde, UV ile indüklenmiş deri hasarını önemli seviyede önlediği saptanmıştır (3,5,17). İnsanlarda yapılan bir çalışmada da E vitamininin UV maruziyeti öncesi kullanıldığında derideki eritem cevapta önemli bir azalmaya neden olduğu gözlenmiş ve etkinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (2).

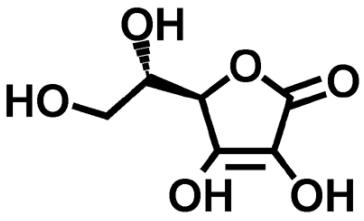
Yapılan bazı çalışmaların sonucu olarak, E vitamini esterlerinin alfa-tokoferole göre daha az etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, deri yaşlanmasını fare derisi üzerinde inceleyen bir çalışmada topik olarak E vitamininin sorbat esteri (vitamin E sorbat) kullanılmış ve bu yapının alfa-tokoferole göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (10).

Sonuç olarak E vitamininin deri üzerinde olumlu etkilerini gösteren bazı çalışmalar (13,18) olmasına rağmen, in-vivo koşullarda insan derisindeki antioksidan ve kırışıklık engelleme etkisinin detaylı olarak araştırılması gerektiği bildirilmektedir (5,10).

E vitamininin diğer bir formu da tokotrienollerdir. Özellikle 1994 yılında antioksidan özelliklerinin tokoferollerden çok daha etkili olduğu saptandıktan sonra, tokotrienollerin

kozmesötik madde olarak kullanımı gündeme gelmiştir. Serbest tokotrienol'ün fare dersinden geçebildiğini; asetat esterinin deri homojenizatında hidroliz olduğunu; topikal uygulama ile fare derisini, ozon ve UV radyasyonu ile indüklenmiş oksidatif strese karşı koruduğunu gösteren bilgiler mevcuttur . Tahmin edilebileceği gibi bu maddenin de özellikle insan derisi üzerindeki etkileri hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (10).

C vitamini (askorbik asit)



C vitamini

Suda kolaylıkla çözünebilen C vitamini, deride yüksek miktarda bulunan çok önemli antioksidanlardan biridir. İnsan organizmasında sentezlenemez; bu nedenle muhakkak dışarıdan alınması gerekir (6,19).

İn vitro ortamda askorbik asitin, hidroksil ($OH^{\bullet}$), superoksit ($O_2^{\bullet -}$) ve suda çözünebilen peroksil ($ROO^{\bullet}$) gibi çok sayıdaki radikalin yanısıra diğer reaktif oksijen türevlerini de tutma özelliğine sahip olduğu ispatlanmıştır. Lipofilik radikaller üzerinde etkili değildir. Bu nedenle E vitamini ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki oluşturur (3,10). Bu vitamin in-vitro koşullarda dermal fibroblastlarda kolajen sentezini artırmakta ve (5,19) deride koruyucu lipitlerin sentezinde kullanılmaktadır.

C vitamini, E vitamini gibi, derinin bütün tabakalarında bulunur. Epidermisteki miktarı dermisin 5 katı kadardır (6). Oksidatif stres ve UV radyasyon ile derideki miktarı üçte iki oranında azalır (19). Yapılan çalışmalarda oral C vitamini kullanımı ile, deride UV radyasyonu sonucu azalan C vitamini düzeyinin yükseltilemediği; uygun bir formülasyonun topikal uygulanması ile deride normal olarak bulunan C vitamini miktarının yaklaşık 20 katına çıkılabildiği bildirilmiştir (20).

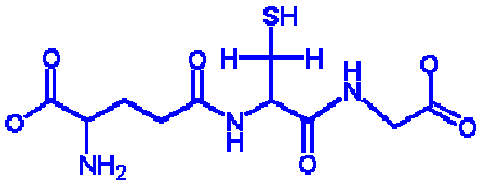
Sıçan ve domuzlarda yapılan iki çalışmada topikal C vitamininin, deride UV radyasyonla indüklenen ve immün cevabın baskılandığını gösteren belirtilerde azalmaya neden olduğu; ayrıca güneş yanığı belirtisi taşıyan hücre oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Keratinosit hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada da UV nedeni ile oluşan DNA hasarının, C vitamini varlığında azaldığı saptanmıştır (3,10).

C vitamini bütün olumlu etkilerinin yanında kimyasal olarak dayanıklı olmayan ve topikal formülasyonunun hazırlanması çok zor olan bir antioksidandır. Kozmesötik madde olarak deri bakım ürünlerinde kullanılabilmesi, molekülün dış ortamdan korunmasına bağlıdır. C vitamini ayrıca suda çok iyi çözünen bir özelliğe sahip olması nedeni ile deriden emilimi zor olan bir maddedir. Sonuç olarak hazırlanan formülasyonun, hem molekülü koruması hem de molekülün deriden geçişini kolaylaştırması gerekir. Bu koşulların sağlanması, maliyetin artması anlamına gelmektedir. Bu nedenle C vitamini içeren ürünler oldukça pahalı ürünlerdir (5).

Uygun bir formülasyonla molekülün dış ortamın zararlı etkilerinden korunmasını sağlamanın yanısıra, C vitamininin kimyasal stabilitesini ve deriden emilimini artırmanın diğer bir yolu da, E vitamini gibi, daha lipofilik ve daha dayanıklı esterlerinin (palmitat, süksinat veya fosforil esterleri) kullanılmasıdır (2,21,22). Bu amaçla Mg-askorbil-2-fosfat denenmiş (21); bu yapının sıçan derisinden geçebildiği ve deride serbest askorbata dönüştüğü gösterilmiştir (10). Askorbil palmitat ile yapılan başka bir çalışmada ise maddeyi içeren yağ/su tipi mikroemülsiyonun domuz derisi üzerine uygulanması ile derideki serbest radikal miktarında azalma olduğu gösterilmiştir (23).

Kozmetik pazarında C vitamini içeren topikal ürünlerin bir kısmı cilt kırışıklığının engellenmesi ve giderilmesi amacı ile satılmaktadır. Bu ürünler çok popüler olmalarına rağmen cilt kırışıklığı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Bu çalışmalardan birinde, C vitamini içeren bir ürünün (Cellex C – Toronto, Ontario) 3 ay boyunca kullanılması ile uygulama bölgesindeki kırışıklarda azalma olduğu belirtilmiştir. Ancak çalışmaya katılan deneklerin % 19'unda kaşıntı ve ödem oluştuğu saptanmıştır. Bu durumda kırışıklardaki azalmanın, uygulama bölgesinde oluşan enflamasyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığının belli olmadığı belirtilmektedir (19).

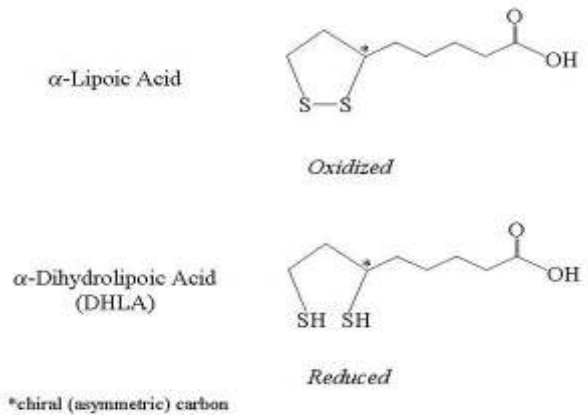
Glutation (γ-glutamil-sisteinil-glisin)



GLUTATHIONE (GSH)
gamma-glutamyl-cysteinyl-glycine

Tripeptit yapısında olan glutation, doğrudan serbest radikalleri tutan, deriyi UVB ışınlarına karşı koruyan ve suda çözünebilen antioksidandır (2). Oksidatif hasara karşı hücreyi koruyan temel yapıdır (6). Nitekim, insan derisi hücre kültüründe glutation miktarının azalması ile, UV radyasyona karsı hücrelerın savunmasız kaldığı, hücrelerin mutasyona uğradığı ve öldüğü gösterilmiştir (2). Farelerle yapılan bir çalışmada topikal uygulanan glutation etilesterin, UV ile indüklenmiş bağışıklık sistemi baskılanmasını kısmen azalttığı gösterilmiştir (10). İnsan derisi üzerine topik uygulanması ve sonuçlarını gösteren herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Ancak ileride bu madeyi içeren cilt bakım ürünlerinin kozmetik pazarına gireceği düşünülmektedir.

Alfa-Lipoik Asit



Alfa-lipoik asit (ALA), deri yaşlanmasının tedavisi ve önlenmesi için önerilen kısmen yeni bir antioksidandır. Ph 7'nin altındaki çözünürlüğü çok düşüktür; bu da formülasyonunu zorlaştırmaktadır. Dokuda indirgenerek, antioksidan etkisi lipoik asitten çok daha fazla olan dihidrolipoik asite (DHLA) döner. DHLA'in deri üzerine uygulandıktan birkaç dakika sonra oksitlenmesi, topik formülasyonlarda antioksidan olarak kullanımını engellemektedir. Bu nedenle antioksidan etkisi daha az olmasına rağmen, dayanıklı şekliyle deriden emilebilen ve keratinositlerde hemen DHLA'ya dönen lipoik asitin kırışıklık için kullanılmasının uygun olacağı bildirilmiştir (5,10).

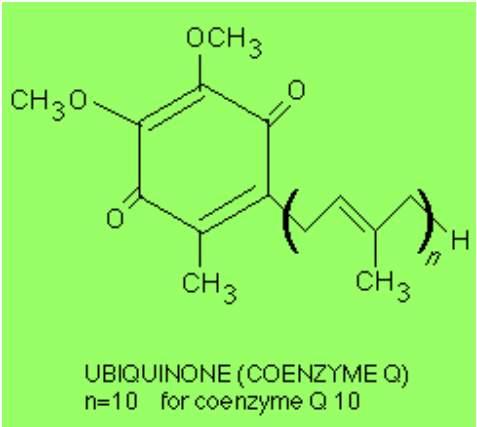
İnsanda topik olarak % 3 derişimde kullanıldığında, UVB ile indüklenmiş eritemi azalttığı; bunun, serbest radikallerden kaynaklanan deri hasarını engellemesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu olumlu sonuca karşılık, başka bir çalışmada da alfa-lipoik asitin etkili olmadığı gösterilmiştir. ALA'in, ayrıca, in-vitro koşullarda çok kuvvetli bir enflamasyon engelleyici ve hücre koruyucu etkiye sahip olduğu saptanmıştır (5,24,25).

Alfa-Lipoik asitin fare derisinden kolaylıkla geçebildiği; uygulamadan 30 dakika sonra deriden emilim hızının sabitleştiği ve 2 saat sonra maksimum derişime ulaşıldığı bildirilmiştir (5).

İnsan deneklerde yapılan çalışmalarda, ALA'in topik uygulandıktan sonra cilt üzerinde çok hafif bir hassasiyet oluşturduğu; uygulamadan birkaç dakika sonra bu durumun tümüyle geçtiği bildirilmiştir. Önerilen kullanımı, ilk hafta için gün aşırı bir defa, üçüncü hafta için, eğer herhangi bir hassasiyet oluşmadı ise günde iki defa şeklindedir (5).

Sonuç olarak ALA'in potent bir antioksidan olduğu; deri yaşlanması için dikkatle incelenmesi ve gelecekte kozmetik dermatoloji için önemli bir yere sahip olabilecek bu madde üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiği bildirilmektedir (5).

Ubiquinol (Coenzyme Q-10, CoQ10)



Ubiquinol organizmada bütün hücrelerde bulunan, yağda çözünen ve lipitlerin peroksidasyonunu engelleyen bir antioksidandır (5). İsmindeki "Q" harfi 'quinone' yapısında olduğunu; "10" ise yan zincirindeki 'isoprenoid' sayısını göstermektedir. Epidermisteki miktarı dermisteki miktarından yaklaşık 2.5 kat daha fazladır (17) ve UV radyasyonla derideki miktarı azalır (7). Yapılan çalışmalar bu maddenin yaş ilerledikçe azaldığını; güneşin zarar verici etkisinden cildi koruduğunu ortaya çıkarmıştır (5). Ayrıca deri üzerine uygulandığında deriden geçebildiği; derideki oksidasyonu azaltarak var olan kırışıklıkların derinliğinde azalmaya neden olduğu ve insan keratinositlerinde UV A ile tetiklenen oksidatif strese karşı etkili olduğu bildirilmektedir (5,7,26). Bu etkiler, maddenin kozmetik ürünlerde kullanımını cazip duruma getirmiştir.

Ubiquinol'ün deriye uygulanması sonucu oluşturduğu kırışıklık azaltıcı veya önleyici etkisinin incelenmesi üzerinde fazla çalışma yoktur. Buna rağmen bugün bu madde, çoğu cilt bakım kreminde kırışıklık önleyici/azaltıcı olarak kullanılmaktadır.

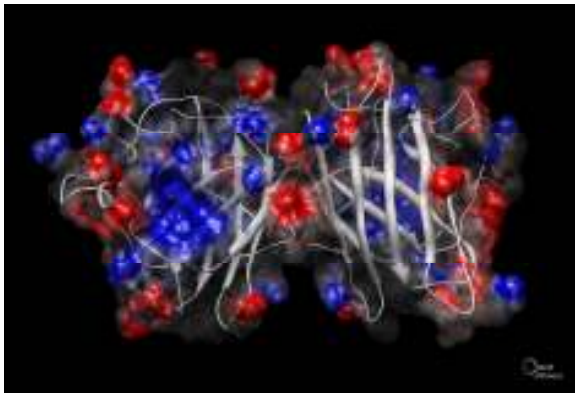
İz metallerin antioksidan olarak kullanımları

Bakır, çinko, demir ve manganez gibi iz metaller, başta superoksit dismutaz enzimi olmak üzere diğer antioksidanların işlevlerini yerine getirebilmeleri için gereklidir. Bu konu ile ilgili bir patentte, özellikle bakırın nükleotid ve glikozit komplekslerinin hazırlanıp, topikal ürün içinde deriye uygulanabileceği bildirilmektedir. Bu yapıları içeren kozmesötik ürünlerin deri yaşlanmasına karşı faydalı olacağı ileri sürülmektedir (24).

Aloeresin A

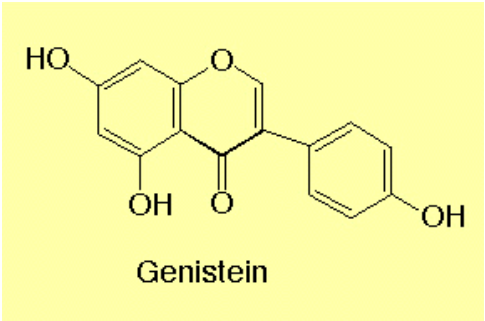
Aloeresin A, aloeden elde edilen ve çok hızlı etki gösteren potent antioksidandır. Pervarin (Unigen Pharm. USA) ticari ismi ile bilinen karışımın etkili yapısıdır (27). Üretici firma tarafından yapılan çalışmalar aloeresin A'nın oksijen radikallerini tutma kapasitesinin yeşil çay ekstresi ve üzüm çekirdeği ekstresinden yaklaşık 4 kat, E vitamininden ise yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca lipit peroksitleri yok etme gücünün hem E vitamini hem de C vitamininden daha fazla olduğu bildirilmektedir (28). Bu özellikleri antioksidan olarak cilt bakım ürünlerinde kullanımının faydalı olacağını düşündürtmektedir.

Süperoksit Dismütaz (SOD)



Süperoksit dismütaz, metal iyonu içeren bir enzim olup oldukça büyük molekül ağırlığına sahiptir. Hidrofobik özellikte ve glikoprotein yapısındadır (29,30). Bakır ve çinko içeren SOD, insan organizmasında en fazla bulunan SOD çeşididir. Yaşlanma ile dokulardaki miktarı azalır (31). Kuvvetli antioksidan olması, bu maddenin kozmetik amaçla, daha genç görünümlü bir cilt elde etmek için cilt bakım ürünlerinde kullanımını gündeme getirmiştir. 1973 yılında L'Oreal firması bu maddenin kozmetiklerde kullanımı için ilk patenti almiştır. Ancak, bu molekülün deri yüzeyine uygulandıktan sonra emilip emilmediğini gösteren herhangi bir çalışma bulunamamıştır.

Soya İsoflavonları (Fitoöstrojenler)

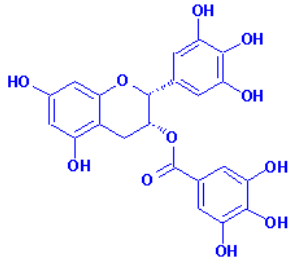


Genistein

Genistein, soya isoflavonu olup kuvvetli antioksidan özelliğe sahiptir. İnsan derisinde UV radyasyonla indüklenmiş eritem oluşumunu engellediği saptanmıştır (5). Bu, foto-yaşlanmayı da engelleyebileceği anlamına gelmektedir. Genistein ayrıca derideki östrojen reseptörlerine bağlanır ve östrojen eksikliği ile oluşan deri yaşlılığı belirtilerini azaltabilir. Bu bilgiler kozmetik firmalarını soyadan elde edilen ekstreleri, cilt bakım ürünlerinde kullanmaya yöneltmiştir. Ancak, genisteinin hem yağda hem de suda çözünürlüğünün az olması özel bir taşıyıcı sistem içinde hazırlanarak deri yüzeyine uygulanmasını zorunlu duruma sokmaktadır. Yapılan bir çalışmada lipozomu hazırlanmış ve kadın denekler bu ürünü 3 ay boyunca kullanmışlardır. Genisteini % 0.0099 oranında içeren lipozomun deri kalınlığında % 11 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (32).

Antioksidan etkileri nedeni ile kırışıklık engelleyici/azaltıcı veya selülit giderici cilt bakım ürünlerinde kullanılmaları açısından ümit verici maddeler olan fitoöstrojenlerin bu etkileri hakkında yeterince çalışma yapılmamıştır. Buna rağmen genistein içeren bakım kremleri kozmetik pazarında satılmaktadır. Gerek in-vitro gerekse in-vivo ortamda cilt üzerindeki bu etkilerinin ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir (33).

Çay polifenolleri (Kateşinler)

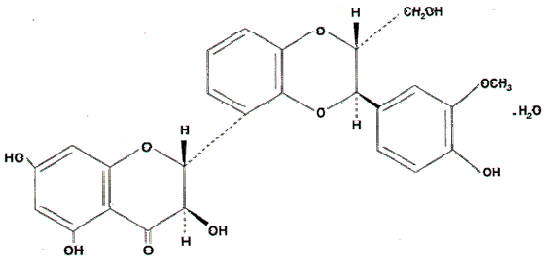


Epigallokateşin gallat (EGCG)

Kateşinler, yeşil çayda doğal olarak bulunan kuvvetli antioksidanlardır. Hem suda, hem de aseton gibi organik sıvılarda kolayca çözünebilmektedirler (34). Bu yapıların değişik türleri olmasına rağmen, bunlar içinde en önemlisi epigallokateşin gallat'tır (EGCG). Bu maddenin güneşe çıkmadan önce cilt üzerine uygulanması ile deriyi eritem ve inflamasyona karşı çok iyi koruduğu bildirilmektedir (5). Bu da maddenin kırışıklık önleyici etkisinin iyi olabileceğini gösterir. Ancak kozmetik pazarında bu maddeyi saf olarak taşıyan cilt bakım ürünü yoktur. Bunun nedeni, EGCG'in saf olarak elde edilmesinin zor ve pahalı olmasıdır. Ayrıca EGCG, kimyasal stabilitesi iyi olmayan ve kolayca oksitlenebilen bir maddedir. Dolayısıyla molekülü oksijenden koruyabilmek için uygun bir taşıyıcı sistemin geliştirilerek formülasyonunun hazırlanması gerekmektedir. Böylece raf ömrü uzun olan bir ürün tüketiciye sunulabilir. Ancak, bu önlemler ürün maliyetini artıran faktörlerdir. Bu nedenle kozmetik firmaları cilt bakım ürünlerinde bu maddeyi saf olarak kullanmak yerine yeşil çay ekstresini kullanmayı tercih etmektedirler. Kullanılan bu ekstre içindeki flavanol miktarı standardize edilmediği için, ekstreyi taşıyan cilt bakım ürününlerinin tüketicinin ihtiyacına cevap verip veremeyeceği şüphelidir. Bu konuda ayrıntılı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu belirtilmektedir (5).

Silymarin

Silymarin, UV ile indüklenmiş güneş yanığı belirtilerinin oluşmasını engelleyen antioksidan özellikli bitki ekstresidir (35). Etkisi esas olarak yapısında bulunan antioksidan ve antiinflamatuvar özellikli silybin'den kaynaklanmaktadır. Bu etkisi nedeni ile güneş ürünlerinde kullanımının olumlu sonuç verebileceği bildirilmektedir. Silymarin kullanılarak hazırlanmış emülsiyon formülasyonuyla kadın denekler üzerinde yapılan tek bir çalışma bulunabilmiş ve silymarin'nin deri esnekliğini artırdığı ve kırışıkların derinliğinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (21). Ancak bu konuda daha fazla araştırmanın yapılmasına gerek olduğu vurgulanmaktadır.

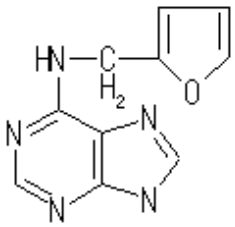


Silybin

Üzüm çekirdeği ekstresi ve prosiyanidinler

Üzüm çekirdeği ekstresi, polifenol yapısındaki maddeler açısından çok zengindir. Bunlar, kateşinler, epikateşinler ve prosiyanidinlerdir. Bu yapıların C ve E vitamininden çok daha kuvvetli serbest radikal tutucu olduğu ve lipit peroksidasyonunu engellediği saptanmıştır. Bu özellikleri, foto-yaşlanmaya karşı cildi koruyabileceklerini göstermektedir. Prosiyanidinlerin in vitro ortamda, özellikle kollajeni, elastini ve hiyaluronik asiti parçalayan enzimleri inhibe ettiği ve bu yapıları parçalanmaya karşı koruduğu gösterilmiştir. Bu etki in-vivo ortamda ispatlanmamış olmasına rağmen, cilt kırışıklığına karşı kullanılan cilt bakım ürünlerinde kullanımlarını çok cazip duruma getirmektedir. Ayrıca prosiyanidinler içinde prosiyanidin B-2'nin saç kökünde epitel hücrelerin bölünmesini artırdığı hem hayvan deneyleri ile hem de insan deneyleri ile gösterilmiştir (36). Bugün kozmetik pazarında, bu maddeyi içeren saç toniği erkek tipi saç dökülmelerinin önlenmesinde kullanılmaktadır.

Kinetin



Kinetin

Bitki büyüme hormonu olan kinetin (N^6-furfuryladenine) bir sitokinindir. Kuvvetli antioksidan olması nedeniyle güneş ışınlarının neden olduğu oksidatif hasara karşı deriyi koruyacağı ve buna bağlı olarak oluşacak yaşlanma belirtilerini azaltacağı belirtilmektedir (37-39). Bu etkisinin yanısıra, kinetinin insan derisi hücre kültüründe yaşlanmaya bağlı değişimleri geçiktirdiği ve bu etkisini hücreler üzerinde herhangi bir zararlı etki (hücre bölünme hızının artması, karsinojenik etki gibi) oluşturmadan gerçekleştirdiği gösterilmiştir (40).

Kinetin içeren kremleri ilk defa ICN firması (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA) Kinerase® ticari ismi ile % 0.01, %0.05 ve % 0.1 derişimlerde piyasaya vermiştir. Daha sonra Revlon firması kinetin içeren bir dizi ürünü (Almay®) kozmetik pazarına sunmuştur. Bunu Body Shop, Osmotics, Allure ve diğerleri takip etmiştir. Bu kozmetik firmalar sayesinde Kinetin'nin

kullanımı hızla yayılmaya başlamıştır. Saptanabildiği kadarı ile kinetin ile yapılan çalışma sayısı son derece azdır (41,42).

Antioksidanların Aynı Formülasyon İçinde Kullanımı

Derideki antioksidan savunma ağı son derece karmaşık bir yapıdır ve daha önce belirtildiği gibi çok sayıdaki enzimatik ve non-enzimatik yapıdaki elemandan oluşur. Bu nedenle antioksidan olarak kullanılacak kozmesötik ürünün sadece tek bir antioksidan içermesinin, derinin antioksidan savunmasını taklit edemeyeceği; birkaç antioksidanın birlikte kullanılmasının daha iyi sonuç vereceği düşünülmektedir (2,6).

Bu fikir doğrultusunda yapılan bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, melatonin ile %2 E vitamini ve %5 C vitamini içeren bir formülasyon üzerinde çalışılmıştır. Kremin insan derisinde UV ile indüklenmiş eritemi anlamlı seviyede önlediği bildirilmiştir (2). Melatonin, küçük molekül ağırlıklı ve lipofilik özellikli bir antioksidandır. Oksidatif hasara neden olan yapıların düzeyini azaltır ve antioksidan enzimlerim aktivitesini artırır (24,43,44). Krem formülasyonu şeklinde deriye uygulandıktan sonra, deriden emilebilmektedir (45).

Melatonin kullanılarak yapılan başka bir çalışmada da magnezyum askorbil palmitat'ın da bulunduğu bir formülasyonun, yüz cildine uygulanması sonucunda derinin elastikiyetinin önemli seviyede arttığı; bu etkinin sadece magnezyum askorbil palmitat içeren formülasyondan çok daha fazla olduğu saptanmıştır (24). Bu sonuç, melatoninin cilt esnekliği üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Beraber kullanıldığı diğer antioksidanlarla birlikte, antioksidan etkisine bağlı olarak, melatoninin kırışık engelleyici cilt bakım ürünlerinde kullanımı gündeme gelmiş ve dünya kozmetik pazarında melatonin içeren cilt bakım ürünleri pazarlanmaya başlanmıştır.

Başka bir çalışmada da % 5 E vitamini ve %1 magnezyum askorbil palmitat içeren yağ/su tipindeki emülsiyonun, UV maruziyetinden önce insan sırt derisine sürülmesinden sonra, maruziyete bağlı belirtilerde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (2).

E ve C vitaminini birlikte içeren formülasyonların kullanıldığı çalışmalarda, güneş yanığı belirtilerinin ve güneş yanığı belirtisi gösteren hücre oluşumunun anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır (46,47).

SONUÇ

Antioksidanlar, bugün kozmetik bakım ürünlerinde güncelliklerini koruyan ve gün geçtikçe daha fazla ilgi odağı olan yapılardır. Bilimsel yayınlar incelendiğinde, ileride cilt bakım ürünlerinde, yaşlılık belirtilerinin oluşumunu geciktirmek veya oluşmuş belirtilerin hafiflemesini sağlamak için kullanılabilecek çok sayıdaki antioksidan üzerinde, değişik çalışma gruplarının araştırma yaptığı görülmektedir. Esasında incelenen herbir antioksidan madde, uygun bir formülasyon geliştirildikten sonra, kozmetik ürün içinde tüketiciye ulaşma şansına sahiptir.

Burada dikkat edilmesi gereken nokta, in-vitro koşullarda antioksidan özellik gösteren ve deri hücre kültürü çalışmalarında da bunu ispatlayan bir maddenin, karışımın veya bitki

ekstresinin, kendisini kimyasal olarak koruyabilecek, etkinliğini değiştirmeyecek ve deri içinde ilerlemesini sağlayacak bir formülasyona ihtiyacı olmasıdır. İşte bu noktada mikroemülsiyonlar, nanoemülsiyonlar, lipozomlar ve niozomlar, elastik kesecikler (transferzomlar) veya moleküler taşıyıcılar gibi modern taşıyıcı sistemlerin kozmetik amaçla kullanımları gündeme gelmektedir. Bu özel formülasyonlar yukarıda sayılan ve sağlanması gereken koşulları gerçekleştirebilecek sistemlerdir.

Bugün üzerinde çalışma yapılmamış bile olsa, foto-yaşlanma ile savaşmak ve UV radyasyonunun neden olduğu hasarı giderebilmek için, çok sayıdaki antioksidanı bir formülasyon içinde taşıyan kozmesötik bakım ürünleri kozmetik piyasasında satılmaktadır. Genel kanı, hergün antioksidan içeren bir bakım ürününün kullanımı ile deride oksidatif stresin azalabildiği yönündedir. Bu ürünlerdeki antioksidan maddelerin kimyasal stabilitelerinin; derinin tabakalarından değişmeden geçip etkili olup olamadıklarının bilimsel testlerle incelenmesi gerekmektedir. Maliyeti oldukça fazla olan bu kozmesötik ürünlerin etkili olması ve kullanıcının da bu etkiyi gözlemleyebilmesi, bu soruların cevabının olumlu yönde alınması için gerekli çalışmaların yapılması ile mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Kohen, R (1999) "Skin Antioxidants: Their Role in Aging and in Oxidative stress-New Approaches for Their Evaluation", Biomed&Pharmacother., 53:181-192.
2. Zhai, H., Maibach, H.I. (2002) "Skin Antioxidants", Cosm&Toilet., 117(8):28-32.
3. Kretz, A., Mose, U (2001), "Vitamins", in Barel AO (ed.by), Handbook of Cosmetic Science and Technology, New York, Marcel Dekker,Inc.
4. Rieger,M.M (1993) "Oxidative Reactions in and on Skin: Mechanism and Prevention", Cosm.Toilet., 108(Dec): 43-56.
5. Lazarus, MC., Baumann, LS (2001) "The Use of Cosmeceutical Moisturizers", Dermatol.Tharap., 14: 200-2007.
6. Thiele,J et al (2000),"Antioxidant Defense Systems in Skin" in Elsner P and Maibach HI (ed.by), Cosmeceuticals, New York, Marcel Dekker, Inc.
7. Steevoorden, DPT et al (1997), "The Use of Endogenous Antioxidants to Improve Photoprotection", J.Photochem.Photobiol., 41:1-10.
8. Shindo, Y et al (1994) "Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidants in Epidermis and Dermis of Human Skin", J.Invest.Dermatol., 102: 122-124.
9. Fuchs,J et al (1992), "Antioxidants in Skin" in Mukhtar H (ed.by), Pharmacology of the Skin, London, CRC Press.
10. Webwe, S.U et al (2001), "Antioxidants" in Barel AO (ed.by), Handbook of Cosmetic Science and Technology, New York, Marcel Dekker,Inc.
11. Furuse, K (1987) "Vitamin E: Biological and Clinical Aspects of Topical Treatment", Cosm&Toilet., 102(Nov): 99-116.
12. Idson, B (1990) "Vitamins in Cosmetics An Update Part II: Vitamin E", DCI, 147 (2): 20-25, 60-61.
13. Mayer, P et al (1993) "The Effect of Vitamin E on the Skin", Cosm&Toilet., 108(Feb): 99-109.
14. Machlin, Jl et al (1986) "Vitamin E: Biochemical Function, Its Role in Cosmetics", DCI, 138: 46-49.
15. Tamburic, S et al (1999) "Moisturizing Potential of d-Alpha-Tocopherol", Cosm&Toilet., 114 (5): 73-82.
16. Wester, RC., Maibach, HI (1997) "Absorbtion of Tocopherol ınto and through Human Skin", Cosm&Toilet., 112(Apr): 53-57.
17. Shapiro, SS, Saliou, C (2001) "Role of Vitamins in Skin Care", Nutrition, 17(10):839-844.

18. Saral, Y et al (2002) "Protective Effects of Topical Alpha-Tocopherol Acetate on UVB Irradiation in Guine Pigs: Importance of Free Radicals", Physiol.Res., 51: 285-290.
19. Traikovich, SS (1999) "Use of Topical Ascorbic Acid and Its Effect on Photodamaged Skin Topography", Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg., 125: 1091-1098.
20. Kullavanijaya, P., Lim, HW (2005) "Photoprotection", J.Am.Acad.Dermatol., 52:937-958.
21. Lupu, MP (2001) "Antioxidants and Vitamins in Cosmetics", Clinics in Dermatology, 19: 4678-473.
22. Radd, BL (2001), "Cosmeceuticals: Combining Cosmetic and Pharmaceutical Functionality" in Schueller R and Romanowski P (ed. By), Multifunctional Cosmetics, New York, Marcel Dekker, Inc.
23. Jurkovic, P et al (2003) "Skin Protection Against Ultraviolet Induced Free Radicals with Ascorbyl Palmitate in Microemulsion", Eur.J.Pharm.Biopharm., 56: 59-66.
24. Fox, C (2005) "Alfa-Lipoic Acid and Other Topics", Cosm&Toilet., 120(2): 36-40.
25. Sheldon, P.R et al (2004) "Alpha-Lipoic Acid is Ineffective as a Topical Photoprotectant of Skin", J.Am.Acad.Dermatol., 50(3):S1, P138.
26. Blatt, T et al (2004) "COQ10, ATopical Energizer for Aging Skin", J.Am.Acad.Dermatol., 50(3): S1,p76.
27. Rheins, L.A (2003) "Generating and Screening a Library of Novel Cosmeceuticals", Cosm&Toilet., 118(4): 32-36.
28. http://www.cosmeticsdesign.com/news/news-ng.asp?id=59691-unigen-patents-antioxidant
29. Johnson, F., Giulivi, C (2005) "Superoxide dismutases and Their Impact upon Human Health", Mol.Asp.Med., Basımda.
30. Gryck, E.N et al (2005) "Extracellular Superoxide Dismutase", IJBCB, Basımda.
31. Lods, L.M et al (2000) "The Future of Enzymes in Cosmetics", Int.J.Cosm.Sci., 22: 85-94.
32. Schmid, D., Zülli, F (2002) "Topically Applied Soy Isoflavones Increase Skin Thickness", Cosm&Toilet., 117 (6): 45-50.
33. www.superiorskincare.com.au/ Uploads/Images/Soy_Isoflavone_Science.pdf
34. Katiyar, SK., Elmets, CA (2001) "Green Tea and Skin Photoprotection", Cosm&Toilet., 116)): 69-76.
35. Svobodova, A et al (2003) "Natural Phenolics in the Prevention of UV-Induced Skin Damage", Biomed.Papers, 147(2): 137-145.
36. http://www.applepolyphenols.com/docs/Procyanidin-B2-unpublished.pdf
37. Jerry, L et al (2003) "Clinical Study of Safety and Efficacy of Using Topical Kinetin 0.1% (Kinerase) to Treat Photodamaged Skin", Türkiye Klinikleri-Kozmetoloji, 4: 80-84.
38. Dr. Suresh, I.S. Rattan, "The Science Behind Kinetin as an anti-aging molecule", http://www.imsb.au.dk/-rattan/Kinetin.html
39. Suresh Rattan, "Anti-Aging Therapies: Kinetin", http://www.scienceboard.net/community/perspectives.39.html
40. Malik, S (2003) "Cell Proliferating Agents", US Patent No: 20030206893
41. www.senetekplc.net/SENETEK/sntk.pdf
42. David, EE et al (2003) "Facial Skin Rejuvenation", Current Opinion in Ophthalmology, 14: 246-252.
43. Kılanczyk, E., Bryszewska, M (2003) "The Effect of Melatonin on Antioxidant Enzymes in Human Diabetic Skin Fibroblasts", Cell.Mol.Biol.Lett., 8: 333-336.
44. Eşrefoğlu, M et al (2005) "Potent Therapeutic Effect of Melatonin on Aging Skin in Pinealectomized Rats", J.Pineal.Res., Basımda.
45. Fischer, T.W et al (2004) "Percuıtaneous Penetration of Topically Applied Melatonin in a Cream and an Alcoholic Solution", Skin Pharmacol.Physiol., 17: 190-194.
46. Darr, D et al (1996) "Effectiveness of Antioxidants Vitamin C and E with and without Sunscreens as Topical Photoprotectants", Acta Derm Venereol., 76: 264-268.
47. Eberlein-König, B et al (1998) "Protective effect Against Sunburn of Combined Systemic Ascorbic Acid (Vitamin C) and D-alpha-Tocopherol (Vitamin E)", J.Am.Acad.Dermatol., 38:45-48.