

Moleküler Biyoloji ve Genetik Perspektifinden Yaşlanma, Mikrobiyota Ve Kozmetik Etkileşimler

Editör
Mustafa Özkan Baltacı



BIDGE Publications

Moleküler Biyoloji ve Genetik Perspektifinden Yaşlanma,
Mikrobiyota Ve Kozmetik Etkileşimler

Editor: Mustafa Özkan Baltacı

ISBN: 978-625-8673-33-3

1st Edition

Page Layout By: Gozde YUCEL

Publication Date: 25.12.2025

BIDGE Publications

All rights reserved. No part of this work may be reproduced in any form or by any means, except for brief quotations for promotional purposes with proper source attribution, without the written permission of the publisher and the editor.

Certificate No: 71374

All rights reserved © BIDGE Publications

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

OKSİDATİF STRESİN YAŞLANMA SÜRECİNDEKİ ROLÜ VE KOZMETİK UYGULAMALARA YANSIMALARI	4
--	---

Nurdan GÖNÜL BALTACI	4
----------------------------	---

BİTKİSEL KÖKENLİ BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN ANTİ-AGİNG ETKİLERİ VE MOLEKÜLER TEMELLERİ.....	35
---	----

Şefika Nur DEMİR	35
------------------------	----

KOZMETİK ENDÜSTRİSİNDE MİKROBİYAL ÜRÜNLER	76
--	----

Tuğba NAFİZOĞLU.....	76
----------------------	----

CİLT MİKROBİYOMU VE PROBİYOTİK YAKLAŞIMLAR: MEKANİZMALAR, SAĞLIK VE YAŞLANMA.....	95
---	----

Şeyda ALBAYRAK	95
----------------------	----

OKSİDATİF STRESİN YAŞLANMA SÜRECİNDEKİ ROLÜ VE KOZMETİK UYGULAMALARA YANSIMALARI

Nurdan GÖNÜL BALTACI¹

Giriş

Yaşlanma, canlı organizmalarda zamanın ilerlemesiyle birlikte ortaya çıkan; hücresel, dokuya özgü ve sistemik düzeylerde fonksiyonel kapasitenin kademeli olarak azalmasıyla karakterize edilen karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu süreç yalnızca kronolojik yaşın ilerlemesine bağlı olmayıp, genetik yapı, çevresel maruziyetler ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimi sonucunda şekillenen çok boyutlu bir olgudur. Yaşlanma ile birlikte organizmanın fizyolojik bütünlüğü zayıflamakta, hücresel onarım ve adaptasyon mekanizmalarının etkinliği azalmakta ve homeostatik denge giderek bozulmaktadır. Bu değişimler, yaşa bağlı hastalıkların gelişimi için uygun bir biyolojik zemin oluşturmaktadır (Santos et al., 2024).

Yaşlanmanın moleküler temellerini açıklamaya yönelik çok sayıda teori öne sürülmüş olmakla birlikte, oksidatif stres bu

¹ Dr. Öğr. Üyesi Nurdan GÖNÜL BALTACI, Atatürk Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, Orcid: 0000-0001-8104-5988

yaklaşımlar arasında hem kapsayıcılığı hem de güçlü deneysel kanıtlarla desteklenmesi nedeniyle ön plana çıkmaktadır.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) ile hücrel antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu ortaya çıkmakta; bu dengenin korunması hücrel homeostaz için kritik önem taşımaktadır. Fizyolojik koşullar altında ROS ve RNS, hücrel sinyal iletimi, stres yanıtlarının düzenlenmesi ve metabolik adaptasyon gibi süreçlerde işlevsel roller üstlenirken, yaşlanma ile birlikte bu reaktif türlerin üretiminde artış ve antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliğinde azalma gözlenmektedir (Lopez-Otin et al., 2013).

Özellikle mitokondriyal fonksiyonlardaki bozulma, enerji üretiminin azalması ve artan serbest radikal oluşumu, yaşlanan hücrelerin karakteristik özellikleri arasında yer almaktadır. Bu durum, DNA, proteinler ve lipitler gibi temel biyolojik makromoleküllerin oksidatif modifikasyonlara uğramasına yol açmaktadır. DNA hasarı ve onarım mekanizmalarındaki yetersizlikler genomik instabilitiyi artırırken, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu hücrel bütünlüğü ve hücre içi sinyal iletimini olumsuz yönde etkilemektedir. Zamanla biriken bu oksidatif hasarlar, hücrel işlevlerin sürdürülebilirliğini tehdit ederek yaşlanma sürecinin biyolojik hızını belirleyen temel faktörlerden biri haline gelmektedir (Niki, 2014; Santos et al., 2024)

Günümüzde yaşlanma, yalnızca kaçınılmaz ve pasif bir biyolojik süreç olarak değil, altında yatan moleküler ve hücrel mekanizmaların hedeflenebildiği, dolayısıyla müdahaleye açık dinamik bir olgu olarak ele alınmaktadır. Bu bakış açısı, bireylerin ileri yaşlarda da yaşam kalitesini koruyabilmesini amaçlayan “sağlıklı yaşlanma” kavramının gelişmesine zemin hazırlamıştır. Sağlıklı yaşlanma, fiziksel, zihinsel ve sosyal işlevselliğin

sürdürülebilirliğini esas alan bütüncül bir yaklaşım olup, bu sürecin merkezinde oksidatif stres önemli bir belirleyici olarak öne çıkmaktadır. Oksidatif stres, yaşlanma hızını doğrudan etkileyen temel mekanizmalardan biri olmasının yanı sıra, koruyucu ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi açısından da kritik bir hedef oluşturmaktadır (Kennedy et al., 2014; Liguori et al., 2018).

Oksidatif stresin yaşlanma üzerindeki etkilerinin anlaşılması, yalnızca yaşa bağlı hastalıkların patofizyolojisini aydınlatmakla sınırlı kalmamakta; aynı zamanda estetik ve fonksiyonel kayıpların önlenmesine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesine de olanak sağlamaktadır. Bu durum, özellikle çevresel oksidanlara sürekli maruz kalan deri dokusu açısından büyük önem taşımaktadır. Deri, içsel yaşlanma mekanizmalarının yanı sıra ultraviyole radyasyon, hava kirliliği ve kimyasal maruziyet gibi dışsal faktörlerin etkisi altında kalan bir organ olup, oksidatif hasara karşı son derece hassastır. Bu nedenle oksidatif stresin kontrol altına alınması, günümüzde anti-aging kozmetik ve dermokozmetik yaklaşımların temelini oluşturmaktadır (Krutmann et al., 2017; Rinnerthaler et al., 2015).

Bu bölümde, oksidatif stresin yaşlanma sürecindeki rolü hücresel ve moleküler düzeyde ele alınacak; oksidan–antioksidan dengesinin bozulmasının yaşlanma ile ilişkili biyolojik sonuçları tartışılacaktır. Oluşturulan bu bilimsel çerçeve, ilerleyen bölümlerde oksidatif stresin deri yaşlanması üzerindeki etkilerinin ve kozmetik uygulamalarla bu süreçlerin nasıl hedeflenebileceğinin anlaşılmasına temel oluşturacaktır.

OKSİDATİF STRESİN TEMEL MEKANİZMALARI

Reaktif Oksijen Türleri ve Reaktif Azot Türleri

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS), hücrelerde oksijen, azot veya her iki elementi içeren ve

biyomoleküllerle kolaylıkla reaksiyona girebilen kimyasal olarak aktif molekülleri tanımlamak için kullanılan temel kavramlardır (Li et al., 2016). Bu reaktif türler, yalnızca hücresel sinyal iletimindeki fizyolojik rolleri nedeniyle değil, aynı zamanda yüksek konsantrasyonlarda biriktiklerinde doku hasarına ve çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaları nedeniyle de biyolojik açıdan büyük önem taşımaktadır. Fizyolojik sınırlar içinde ROS ve RNS, hücresel stres yanıtlarının düzenlenmesi, inflamasyonun kontrolü ve yaşlanmaya adaptasyon gibi birçok redoks bağımlı sinyal yolunun işleyişi için gereklidir (Holmstrom & Finkel, 2014; Schieber & Chandel, 2014). Ancak yaşlanma ile birlikte ROS üretiminin arttığına gösterilmesi, bu reaktif türlerin yaşa bağlı hastalıkların patofizyolojisindeki rolünü daha belirgin hale getirmiştir (Barja, 2002; Chakrabarti et al., 2011).

ROS; süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$), alkoksil ($\bullet OR$), peroksil radikalleri ($\bullet OOR$), tekli oksijen (1O_2) ve oldukça güçlü bir oksidan olan hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi serbest radikal formlarını kapsar. Ayrıca hipokloröz asit ($HOCl$), ozon (O_3) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi radikal olmayan ancak yüksek reaktiviteye sahip moleküller de bu gruba dahildir. Bu moleküller arasında hidrojen peroksit, eşleşmemiş elektrona sahip olmamasına rağmen tüm biyolojik makromolekül sınıflarını oksitleyebilme kapasitesi ve hücre içinde kolaylıkla birikebilmesi nedeniyle redoks dengesinin düzenlenmesinde özel bir konuma sahiptir (Andrés et al., 2022).

Reaktif azot türleri çoğunlukla ROS ile birlikte ele alınmakta olup; peroksinitrit ($ONOO^-$), nitroksil (HNO), nitrosonyum katyonu (NO^+), çeşitli azot oksitleri, S-nitrosotiyoller ($RSNO$ 'lar) ve dinitrosil demir komplekslerini içermektedir. Bu moleküller, özellikle proteinlerin post-translasyonel modifikasyonları ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi yoluyla hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde önemli roller üstlenmektedir (de Crom et al., 2023).

RNS ailesinin en iyi bilinen üyelerinden biri olan nitrik oksit (NO), damar fonksiyonları, metabolik denge ve hücreler arası iletişimin düzenlenmesinde görev alan temel bir sinyal molekülüdür. Fizyolojik düzeylerde NO ve diğer reaktif türler hücresel homeostazın korunmasına katkı sağlarken, yaşlanma ile birlikte bu dengenin bozulması oksidatif stresin artmasına ve doku fonksiyonlarının zayıflamasına yol açmaktadır. Özellikle NO biyoyararlanımındaki azalma, yaşa bağlı vasküler bozukluklar ve metabolik düzensizliklerle yakından ilişkilendirilmektedir (Gonzalez et al., 2023).

Reaktif oksijen ve azot türlerinin hücre içindeki üretim yerleri ve miktarları, biyolojik etkilerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve peroksizomlar gibi hücresel organellerde gelişen redoks dengesizlikleri, sinyal yollarını etkileyerek yaşlanma sürecini hızlandırabilmektedir. Bu nedenle ROS ve RNS homeostazının korunması, yaşlanmanın biyolojik seyrini belirleyen temel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmekte ve yaşa bağlı fonksiyon kayıplarının önlenmesi açısından önemli bir hedef oluşturmaktadır.

Antioksidan Savunma Sistemi

1970'li yılların başında Harman tarafından ortaya konulan oksidatif stres teorisi, serbest radikallerin biyolojik etkilerini gündeme taşımakla kalmamış, aynı zamanda bu sürecin doğal dengeleyicileri olan antioksidanların önemini de vurgulamıştır. Antioksidanlar, hücresel ortamda oluşan serbest radikalleri etkisiz hale getirerek redoks dengesinin korunmasına katkı sağlayan moleküller olarak tanımlanmaktadır. Etki mekanizmalarına göre enzimatik ve enzimatik olmayan sistemler şeklinde sınıflandırılan bu savunma bileşenleri, oksidatif ve nitroztatif stresin biyolojik makromoleküller üzerinde oluşturabileceği hasarlara karşı

organizmanın temel koruma hattını oluşturmaktadır (Barascu et al., 2012; Bartek et al., 2007).

Endojen enzimatik antioksidan savunma sistemi; süperoksit dismutazlar (SOD'ler), peroksidazlar (POD'ler), glutatyon peroksidaz (GPX), askorbat peroksidaz (APX) ve katalazlar (CAT'ler) gibi birbirini tamamlayan enzimlerden oluşmaktadır. Bu enzimler, serbest radikal reaksiyonları sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen ve azot türlerini etkisiz hale getirmek üzere koordineli biçimde çalışır ve hücrel redoks dengesinin sürdürülmesinde merkezi bir rol üstlenir (Santos et al., 2024).

Enzimatik savunmaya ek olarak, ROS ve RNS ile doğrudan etkileşime girerek serbest radikal zincir reaksiyonlarını sonlandıran enzimatik olmayan antioksidanlar da hücrel savunmanın ayrılmaz bir parçasıdır. C ve E vitaminleri, ubikinon (koenzim Q10), alfa-lipoik asit, tiyoredoksinler ve glutatyon (GSH) bu grupta yer alan başlıca moleküllerdir. Özellikle glutatyon, indirgenmiş ve oksitlenmiş formları arasındaki oran aracılığıyla hücre içi redoks durumunun hassas bir göstergesi olarak kabul edilmekte; bu orandaki değişimler, hafif oksidatif stres koşullarında dahi gözlemlenebilmektedir (Schafer & Buettner, 2001).

Askorbik asit ve retinol gibi doğal antioksidanlar, serbest radikallere karşı koruyucu etkileri nedeniyle uzun süre önleyici stratejiler açısından umut vadeden bileşikler olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu moleküllerin biyolojik etkinliğinin, hücrenin veya organizmanın mevcut metabolik ve redoks durumuna güçlü biçimde bağlı olduğu anlaşılmıştır. Bu bulgu, antioksidan kullanımının evrensel ve sınırsız bir yaklaşım olarak değil, bireysel fizyolojik koşullar dikkate alınarak planlanan, kontrollü stratejiler çerçevesinde ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır (Forman et al., 2009; Navarro et al., 2011).

1980'li yıllarda tanımlanan antioksidan yanıt elementi (ARE), hücrel antioksidan savunmanın transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir cis-düzenleyici elementtir (Talalay et al., 1988). ARE dizileri, antioksidan enzimleri ve sitoprotektif proteinleri kodlayan birçok genin promotör bölgesinde yer almakta ve oksidatif stres uyarılarına yanıt veren redoks duyarlı düzenleyiciler olarak işlev görmektedir (Rushmore et al., 1991). Bu yanıtın temel mekanizması, KEAP1–NRF2 sinyal yolu üzerinden gerçekleşmektedir. Oksidatif stres koşullarında KEAP1–NRF2 kompleksinin ayrışması, NRF2'nin çekirdeğe taşınmasını sağlar ve ARE dizilerine bağlanarak antioksidan gen ekspresyonunu aktive eder (Itoh et al., 1997). Yaşlanan hücrelerde NRF2 düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin, yaşa bağlı hastalıkların ilerlemesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (George et al., 2022; Schmidlin et al., 2019).

Yaşlanma sürecinde antioksidan savunma sistemlerinin etkinliğinin nasıl değiştiği halen tartışmalı olmakla birlikte, antioksidan moleküller yaşlanmaya bağlı fonksiyonel ve yapısal bozulmaların sınırlandırılmasında önemli hedefler olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, özellikle mitokondriyal redoks dengesini korumayı amaçlayan mitokondriye özgü antioksidan yaklaşımlar dikkat çekmektedir.

Fenolik bileşikler, C ve E vitaminleri, koenzim Q10 ve resveratrol gibi doğal antioksidanlar, oksidatif yükün azaltılmasındaki rolleri nedeniyle yaşlanma ve yaşa bağlı değişiklikler bağlamında en sık incelenen moleküller arasında yer almaktadır. Bu bileşikler, özellikle oksidatif stresle ilişkili yapısal hasarların önlenmesi açısından önem taşımakta ve bu özellikleri nedeniyle kozmetik ve dermokozmetik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. C vitamini suda çözünen bir antioksidan olarak hücrel ortamda serbest radikallere karşı ilk savunma hattını oluştururken, E vitamini lipit çözüner yapısı sayesinde hücre

zarlarını oksidatif hasara karşı korumaktadır. Resveratrol ve diğer polifenoller ise redoks dengesini düzenleyici etkileriyle anti-aging stratejilerde öne çıkmaktadır (Conti et al., 2016; Monti et al., 2019)

Bununla birlikte, antioksidanların sistemik kullanımına ilişkin klinik sonuçların tutarsızlığı, bu bileşiklerin etkilerinin dokuya özgü, doz bağımlı ve redoks ortamına duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, antioksidanların doğrudan hedef dokuya uygulanabildiği kozmetik yaklaşımların önemini artırmakta ve oksidatif stresin lokal kontrolünü, modern anti-aging kozmetiğin temel stratejilerinden biri haline getirmektedir.

CİLTTE OKSİDATİF STRES

Ciltte Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Üretimi

Ultraviyole (UV) radyasyonu, ciltte reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu başlatan en önemli çevresel faktörlerden biridir. UV maruziyeti sonucunda ortaya çıkan ROS türleri, UV ışınının dalga boyuna bağlı olarak farklılık göstermektedir (Babior et al., 2002; Masaki et al., 1995).

UVB radyasyonu, başlıca NADPH oksidaz aktivasyonu ve mitokondriyal solunum zinciri reaksiyonları yoluyla süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) üretimini artırmaktadır (Jurkiewicz & Buettner, 1996; Masaki et al., 1995). Buna karşılık UVA radyasyonu, riboflavin ve porfirin gibi endojen kromoforların katıldığı fotosensitize edici reaksiyonlar aracılığıyla tekli oksijenin (1O_2) oluşmasına neden olur. Ayrıca UVA'nın, NADPH oksidaz aktivasyonu (Valencia & Kochevar, 2008) ve ileri glikasyon ürünlerinin fotosensitizasyonu (Masaki et al., 1999) üzerinden süperoksit radikali üretimini de uyardığı gösterilmiştir.

Cilt yüzeyinde baskın olarak oluşan ROS türü, özellikle UVA radyasyonu ile deri mikrobiyotasına ait porfirinlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan tekli oksijendir (1O_2). Bu yüksek reaktif

molekül, sebum bileşenleri üzerinde oksidatif etki göstererek skualen, kolesterol ve doymamış yağ asidi kalıntılarının oksidasyonuna yol açar ve lipid hidroperoksitlerin oluşumunu tetikler (Ryu et al., 2009).

Ciltte Oksidatif Stresin Biyolojik Etkileri

İltihaplanma

UVB radyasyonu, ciltte güneş yanığı olarak tanımlanan eritem gelişimine neden olur. UVB kaynaklı eritemin, nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü NG-monometil-L-arginin ve siklooksijenaz (COX) inhibitörü indometasin ile azaltılabildiği gösterilmiştir (Warren, 1994). Bu bulgular, nitrik oksit (NO) ve diğer ROS'un UVB'ye bağlı inflamatuvar yanıtın gelişiminde rol oynadığını ortaya koymaktadır.

ROS ve NO, prostaglandin E₂ sentezini artırarak vazodilatasyon ve eritem oluşumuna katkı sağlar (Ahn et al., 2002). Ayrıca prostaglandin E₂ sentezinde kilit rol oynayan COX-2 enziminin ekspresyonunun ROS tarafından artırıldığı ve bunun inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Rhodes et al., 2009).

Cilt Yüzeyinde Oksidasyon

Cilt yüzeyinde oksitlenmiş lipitler ve proteinlerin birikimi, cilt yapısında ve fonksiyonunda belirgin değişikliklere yol açar. Oksitlenmiş skualenin (skualen monohidroperoksit) topikal uygulamasının, akut dönemde bariyer fonksiyonunu bozduğu, kronik maruziyette ise cilt yüzeyinde pürüzlülüğe neden olduğu gösterilmiştir (Chiba et al., 2003).

Lipid hidroperoksitler ve alkil aldehytler, proteinlerin ikincil oksidasyonuna yol açarak stratum korneumda karbonillenmiş proteinlerin (SCCP) oluşmasına neden olur. SCCP düzeylerinin UV

maruziyeti sonrasında (Fujita et al., 2007) ve kış mevsiminde arttığı; atopik dermatitli bireylerde ise sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Niwa et al., 2003). Bu bulgular, SCCP düzeylerinin çevresel kaynaklı oksidatif stresin bir biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Yağ Bezleri

UV radyasyonuna bağlı gelişen oksidatif stres, yağ bezlerinin aktivitesini artırarak sebum üretimini yükseltir. Bu artış, oksitlenmiş lipidlerin yanı sıra trigliserit ve kolesterol hidroperoksitlerinin sebum içeriğinde birikmesiyle ilişkilidir (Akitomo et al., 2003).

Akne vulgarisin inflamatuvar sürecinde önemli bir rol oynayan *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), UVA maruziyeti sırasında tekli oksijen (1O_2) üreten koproporfirin sentezler. Bu mekanizma, inflamatuvar akne lezyonlarının gelişimine katkı sağlar. Ayrıca *P. acnes* ile enfekte keratinositlerden salınan süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$), inflamatuvar yanıtı daha da güçlendirmektedir (Grange et al., 2009).

Melanogenez

Reaktif oksijen türleri, melanositler üzerinde çift yönlü etki gösterir; hem depigmentasyona hem de pigmentasyon artışına yol açabilir. Oksidatif stresin melanosit dejenerasyonuna neden olduğu klinik örneklerden biri vitiligodur . Vitiligo vulgarisli hastalarda, süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerinin yüksek, katalaz düzeylerinin ise düşük olduğu gösterilmiştir (Schallreuter et al., 1999). Bu dengesizlik, hidrojen peroksit (H_2O_2) birikimine yol açarak melanosit fonksiyonlarını olumsuz etkiler.

Keratinositlerin H_2O_2 'nin başlıca kaynağı olduğu ve bu molekülün hücre zarını kolayca geçerek melanositlere taşınabildiği bildirilmiştir (Pelle et al., 2005). Bu mekanizma, vitiligonun

patogenezinde rol oynayan önemli süreçlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Bununla birlikte ROS, UV kaynaklı pigmentasyon sürecini de hızlandırabilir. Keratinositlerden türetilen nitrik oksit (NO), tirozinaz ve tirozinazla ilişkili protein-1 (TRP-1) ekspresyonunu artırarak melanogenezi uyarır (Romero-Graillet et al., 1997). UVB ile artan α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) etkisinin, N-asetilsistein gibi antioksidanlar ile baskılanabildiği gösterilmiştir (Chakraborty et al., 1996). Benzer şekilde metallothionein de melanogenezi inhibe eden endojen bir antioksidan olarak tanımlanmıştır (Sasaki et al., 2004).

Ayrıca H_2O_2 , epidermal fenilalanin hidroksilaz (PAH) aktivitesini artırarak melanogenez sürecine katkıda bulunur. PAH aktivitesinin cilt fototipleri ile pozitif korelasyon gösterdiği ve UVB maruziyetinin bu aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir (Schallreuter et al., 2004).

Dermal Matris

ROS, kırıksıklıklarla karakterize edilen UV kaynaklı cilt yaşlanmasında temel belirleyicilerden biridir. Kırıksıklık oluşumu, dermal matriste kolajen yıkımının artması ve yeni kolajen sentezinin baskılanması ile ilişkilidir.

UVA maruziyeti sonucu oluşan tekli oksijen (1O_2), IL-1 α ve IL-6 salınımını artırarak dermal fibroblastlarda matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) ekspresyonunu uyarır (Scharffetter-Kochanek et al., 1993). Oksitlenmiş lipidlerin de MMP-1 ve MMP-3 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Ohuchida et al., 1991).

UV sonrası artan MMP-1 ekspresyonu, ROS tarafından aktive edilen c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolu ile ilişkilidir. Ayrıca katalaz düzeylerindeki azalmaya bağlı H_2O_2 birikiminin de MMP-1 ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (Denu & Tanner, 1998).

ROS, yalnızca kolajen yıkımını değil, aynı zamanda yeni kolajen sentezini de baskılar. Bu etki, aktivatör protein-1 (AP-1) aracılığıyla düzenlenen kolajen gen ekspresyonunun azalmasıyla ilişkilidir (Chung et al., 1996). Buna karşılık tiyoredoksin gibi redoks düzenleyici moleküllerin, UV ve kızılötesi radyasyonun neden olduğu kolajen sentezindeki azalmayı kısmen geri çevirebildiği gösterilmiştir (Buechner et al., 2008).

ANTIOKSİDANLARIN CİLT VE CİLT HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Askorbik Asit

Askorbik asit (C vitamini), askorbatın monodehidroaskorbata ve ardından dehidroaskorbata oksidasyonu sırasında elektron vererek birçok reaktif oksijen türünü (ROS) etkisiz hale getirebilen güçlü bir antioksidandır. Bu özellik, hücrel redoks dengesinin korunmasına ve fizyolojik homeostazın sürdürülmesine katkı sağlar. Deri dokusunda askorbik asit, prokolajen ve elastindeki prolil kalıntıların hidrosilasyonunu katalizleyen prolil hidrosilaz enzimi için zorunlu bir kofaktör olarak görev yapar. Bu nedenle kolajen ve elastin sentezi açısından temel bir öneme sahiptir.

Antioksidan etkilerine ek olarak askorbik asit, tirozinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle kozmetik uygulamalarda depigmentasyon amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncel çalışmalar, askorbik asidin epidermal farklılaşmayı artırarak bariyer oluşumunu destekleyebildiğini (Boyce et al., 2002) ve konstitütif nitrik oksit sentazın kofaktörü olan tetrahidrobiopterinin stabilitesini artırarak nitrik oksit (NO) üretimi üzerinden deri kan akımını uyarabildiğini göstermektedir (Heller et al., 2001). Bu bulgular, askorbik asidin yalnızca antioksidan savunmada değil, aynı zamanda bariyer bütünlüğü ve

mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde de rol oynadığını düşündürmektedir (Ohshima et al., 2009).

Klinik gözlemlerle uyumlu olarak, hiperpigmentasyon ve yetersiz dolaşım ile ilişkilendirilen alt göz kapağı koyu halkalarının askorbik asit uygulamasıyla iyileşebileceği bildirilmiştir. Nitekim in vivo bir çalışmada askorbik asidin sodyum tuzunun, melanin düzeyi, eritem ve dermal kalınlık üzerindeki etkileriyle koyu halka görünümünü anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Bu veriler, askorbik asidin melanogenezi baskılayıcı, NO sistemini destekleyici ve kolajen sentezini uyarıcı çok yönlü etkilerini ortaya koymaktadır (Ohshima et al., 2009).

Bununla birlikte askorbik asidin klinik etkinliği, sınırlı cilt penetrasyonu ve formülasyonlarda kolay bozunması nedeniyle kısıtlanabilmektedir (Ebihara et al., 2003). Bu sorunların aşılması amacıyla daha stabil ve biyoyararlanımı yüksek askorbik asit türevleri geliştirilmiştir. Magnezyum L-askorbil-2-fosfat, askorbik asit 2-O- α -glukozit , 6-açıl askorbik asit 2-O- α -glukozit ve tetra-izopalmitoil askorbik asit bu gruba örnektir. Bu bileşikler, ciltte enzimatik dönüşüm yoluyla aktif askorbik aside dönüşebildikleri için “pro-askorbik asit” türevleri olarak değerlendirilmektedir (Masaki, 2010).

Tokoferoller (Vitamin E)

Tokoferoller, kromanol halkası ve hidrofobik bir yan zincirden oluşan, lipitte çözünebilen güçlü antioksidanlardır. Serbest radikalleri, kromanol halkasındaki hidroksil grubundan hidrojen vererek nötralize ederler. Bu özellikleri sayesinde özellikle hücre zarları ve lipit yapılar üzerinde koruyucu etki gösterirler.

Fizyolojik koşullar altında α -tokoferol, keratinositlerde glutatyon (GSH) sentezini artırarak hücresel antioksidan savunmayı güçlendirir. Bu etki, γ -glutamilsistein sentetaz ekspresyonunun artışı

ile ilişkilidir ve tokoferollerin yalnızca radikal süpürücü değil, aynı zamanda hücrel yanıtı düzenleyen biyolojik moleküller olduğunu göstermektedir (Masaki et al., 2002).

Topikal tokoferol uygulamaları, UV kaynaklı oksidatif stresin neden olduğu cilt hasarına karşı belirgin koruyucu etki göstermektedir. α -Tokoferol ve türevlerinin UVB'ye bağlı ödem, eritem ve lipid peroksidasyonunu azalttığı; UVA maruziyeti sonrası artan inflamatuvar yanıtları ve AP-1 aktivasyonunu baskıladığı bildirilmiştir. Bu bulgular, tokoferollerin fotoyaşlanma sürecinde rol oynayan inflamasyon ve matriks yıkımını sınırlandırabildiğini göstermektedir (Wu et al., 2008).

Tokoferoller ayrıca matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) ekspresyonunu baskılayarak dermal matriks bütünlüğünün korunmasına katkı sağlar. Özellikle yaşlı bireylerden izole edilen dermal fibroblastlarda artmış olan MMP-1 ekspresyonunun, α -tokoferol uygulamasıyla azaltılabildiği ve bu etkinin protein kinaz C- α yolunun inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yoshida et al., 2006).

Tokoferol izoformları arasında biyolojik etkinlik açısından farklılıklar bulunmaktadır. γ -Tokoferolün, nitrik oksit radikallerini süpürme kapasitesinin α -tokoferole kıyasla daha yüksek olduğu ve melanogenezi baskılayabildiği gösterilmiştir. Bu özellikleri nedeniyle tokoferoller, fotoyaşlanma, inflamasyon ve pigmentasyon süreçlerini hedefleyen kozmetik formülasyonlarda önemli lipofilik antioksidanlar arasında yer almaktadır (Kamei et al., 2009; Masaki et al., 2002).

Karotenoidler

Karotenoidler, bitkiler, algler ve bazı mikroorganizmalar tarafından sentezlenen; β -karoten, likopen ve astaksantin gibi bileşikler içeren doğal pigmentlerdir ve güçlü antioksidan

özelliklere sahiptir. Bu bileşiklerin temel etki mekanizması, tekli oksijeni ($^1\text{O}_2$) etkisiz hale getirerek UV radyasyonuna bağlı oksidatif hasarı sınırlandırmalarıdır (Camera et al., 2009).

UV maruziyeti sonrası cilt hücrelerinde artan ROS üretimi; fibroblast apoptozu, antioksidan savunmanın zayıflaması ve hücresel bütünlüğün bozulması gibi sonuçlara yol açmaktadır. Deneysel çalışmalar, özellikle astaksantin UVA ile indüklenen oksidatif stresi azaltarak dermal fibroblastlarda hücresel hasarı sınırladığını göstermektedir. Karotenoidlerin cilt üzerindeki etkileri doku düzeyinde de gözlenmektedir. Deri likopen düzeylerinin cilt pürüzlülüğü ile ters ilişkili olması, karotenoidlerin erken kırışıklık oluşumunun önlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu özellikleriyle karotenoidler, fotoyaşlanmaya karşı geliştirilen kozmetik ve dermokozmetik ürünlerde önemli doğal antioksidan bileşenler arasında yer almaktadır (Darvin et al., 2008).

Doğal Maddeler

Doğal kökenli antioksidanlar, hücresel oksidatif hasarı sınırlandırmaları ve yaşlanma ile ilişkili yapısal değişiklikleri hedeflemeleri nedeniyle kozmetik uygulamalarda giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu grupta yer alan koenzim Q10, ergothionein ve çinko bazlı bileşikler, farklı mekanizmalar üzerinden cilt hücrelerinin oksidatif strese karşı korunmasına katkı sağlamaktadır (Rinnerthaler et al., 2015).

Koenzim Q10 (CoQ10), mitokondriyal solunum zincirinin temel bileşenlerinden biri olmasının yanı sıra güçlü bir hücre içi antioksidan olarak görev yapar. İn vitro çalışmalarda CoQ10'un, UVA maruziyeti sonrası keratinositlerde oluşan DNA hasarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca UVB ile uyarılmış keratinositlerden salınan inflamatuvar sinyalleri baskılayarak dermal fibroblastlarda matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) üretimini azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte CoQ10'un, laminin-332 ile tip IV ve

tip VII kolajen sentezini artırarak dermo-epidermal bağlantının güçlenmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu etkiler, CoQ10'un cilt yaşlanmasına karşı destekleyici rolünü ortaya koymaktadır (Hoppe et al., 1999).

Ergothionein, sülfür içeren doğal bir amino asit olup güçlü bir antioksidan olarak kabul edilmektedir. Fibroblast kültürlerinde yapılan çalışmalar, ergothioneinin UVB maruziyetine bağlı tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Ayrıca UVA kaynaklı tekli oksijen üretimini baskılayarak MMP-1 ekspresyonunu sınırladığı bildirilmiştir. Bu özellikleri, ergothioneini UV kaynaklı inflamasyon ve dermal matriks yıkımına karşı koruyucu bir bileşen haline getirmektedir.

Çinko bazlı bileşikler de ciltte oksidatif stres yanıtının düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Hücre zarından geçebilen bir metalletiyonein indükleyicisi olan Zn(II)-glisin, UVB kaynaklı hücre hasara karşı koruma sağlar. Bu bileşiğin, keratinositlerde IL-1 α salınımını ve prostaglandin E₂ sentezini baskıladığı; ayrıca UV ile uyarılmış fibroblastlarda hem pro-MMP-1 üretimini hem de aktif MMP-1 düzeylerini azalttığını gösterilmiştir. Bu etkiler, çinko bileşiklerinin inflamasyon ve kolajen yıkımı süreçlerini hedefleyebildiğini düşündürmektedir (Inui et al., 2008; Obayashi et al., 2005).

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, doğal antioksidanların farklı hücre hedefleri üzerinden oksidatif stresin cilt üzerindeki olumsuz etkilerini sınırlandırdığı görülmektedir. Bu nedenle söz konusu bileşikler, fotoyaşlanma, inflamasyon ve dermal matriks bütünlüğünün korunmasını amaçlayan kozmetik formülasyonlarda değerli aktifler olarak öne çıkmaktadır (Muta-Takada et al., 2009; Ochiai et al., 2008).

Polifenoller

Polifenoller, yapılarında bir veya daha fazla fenolik halka bulunduran ve bitkiler tarafından sentezlenen doğal antioksidan bileşiklerdir. Güçlü serbest radikal süpürücü özellikleri sayesinde oksidatif strese karşı hücrel koruma sağlarlar. Kozmetik uygulamalarda en yaygın çalışılan polifenoller arasında epigallokateşin gallat (EGCG) ve resveratrol yer almaktadır. EGCG, yeşil çayın başlıca polifenolik bileşeni olup UV kaynaklı cilt hasarına karşı koruyucu etkileriyle dikkat çekmektedir. Oral uygulamaya dayalı çalışmalarda EGCG'nin minimal eritem dozunu artırdığı ve epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmasını önlediği gösterilmiştir. Ayrıca UVB maruziyeti sonrası matriks metalloproteinaz-1, -8 ve -13 ekspresyonunu doz bağımlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Bu etki, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolları üzerinden MMP üretiminin baskılanması ile ilişkilidir (Jeon et al., 2009).

Resveratrol, yaşlanma biyolojisi ve uzun ömür araştırmalarıyla yakından ilişkilendirilen bir polifenoldür. UVB'ye maruz kalan keratinositlerde hücre canlılığını artırdığı ve hücre içi ROS düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kaspaz-3 ve kaspaz-8 aktivasyonunu baskılayarak UV kaynaklı apoptozu sınırladığı bildirilmiştir. Bu etkiler, resveratrolün cilt hücrelerinde stres yanıtını düzenleyebildiğini ortaya koymaktadır (Borra et al., 2005; Masaki et al., 2002).

Resveratrolün cilt yaşlanması üzerindeki etkilerinin önemli bir bölümü sirtuin-1 (SIRT1) aktivasyonu ile ilişkilidir. SIRT1 yolunun aktivasyonu, UV kaynaklı cilt yaşlanmasının önlenmesinde kritik bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Buna ek olarak resveratrol, tirozinaz aktivitesini doğrudan inhibe ederek ve tirozinaz olgunlaşmasını baskılayarak melanin sentezini azaltabilmektedir. Bu özellikleri, resveratrolü hem anti-aging hem de depigmentasyon

amaçlı kozmetik uygulamalar için değerli bir aktif bileşen haline getirmektedir (Borra et al., 2005).

Genel olarak polifenoller; antioksidan, anti-inflamatuar ve matriks koruyucu etkileriyle fotoyaşlanma sürecinin farklı basamaklarını hedefleyebilmektedir. Bu nedenle bitkisel polifenoller, modern kozmetik ve dermokozmetik ürünlerde çok yönlü etki gösteren önemli doğal antioksidanlar arasında yer almaktadır.

ANTIOKSIDANLARIN SİNERJİK ETKİLERİ VE KOZMETİK UYGULAMALARDAKİ ÖNEMİ

Cilt yaşlanması, çok sayıda oksidatif ve inflamatuvar yolak tarafından yönlendirilen karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu nedenle tek bir antioksidanın, yaşlanma sürecinde rol oynayan tüm mekanizmaları etkili biçimde hedeflemesi çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Güncel kozmetik ve dermokozmetik yaklaşımlar, farklı antioksidanların tamamlayıcı ve sinerjik etkilerinden yararlanmayı amaçlayan çok bileşenli formülasyonlara yönelmektedir. Suda çözünebilir askorbik asit ile lipitte çözünebilir tokoferollerin birlikte kullanımı, hem hücre içi ortamın hem de hücre zarlarının eş zamanlı olarak korunmasına olanak tanır. Benzer şekilde polifenoller ve karotenoidler gibi doğal antioksidanlar, vitaminlerin etkilerini destekleyerek UV kaynaklı oksidatif stresin farklı basamaklarında ek koruma sağlar (Sies & Jones, 2020).

Antioksidanların sinerjik biçimde kullanılması, yalnızca serbest radikal süpürme kapasitesini artırmakla sınırlı kalmaz; aynı zamanda inflamatuvar yanıtların baskılanması, matriks metalloproteinaz aktivitesinin azaltılması, kolajen sentezinin desteklenmesi ve melanogenez düzenlenmesi gibi yaşlanma ile ilişkili temel süreçleri birlikte hedefler. Bu çok yönlü etki profili, fotoyaşlanma belirtilerinin görünümünün azaltılmasında daha tutarlı ve klinik açıdan anlamlı sonuçların elde edilmesini mümkün kılar.

Dolayısıyla modern kozmetik ve dermokozmetik ürünlerde antioksidanların tekil bileşenler olarak değil, birbirlerinin etkinliğini destekleyecek şekilde rasyonel kombinasyonlar halinde formüle edilmesi, güncel yaşlanma karşıtı stratejilerin temelini oluşturmaktadır (Packer et al., 1979).

SONUÇ

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile tetiklenen oksidatif stres, özellikle ultraviyole (UV) maruziyeti ve yaşlanma süreciyle ilişkili cilt değişikliklerinin düzenlenmesinde temel bir belirleyici olarak öne çıkmaktadır. İnsan derisi, oksidatif strese karşı çeşitli endojen savunma mekanizmalarına sahip olsa da, bu sistemlerin etkinliği yaşlanma ve çevresel maruziyetlerin artmasıyla sınırlanabilmektedir. Bu nedenle askorbik asit, tokoferoller ve polifenoller gibi antioksidanların topikal kullanımı; oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı direncin artırılması ve cilt yaşlanmasına bağlı yapısal ile fonksiyonel değişikliklerin önlenmesi veya iyileştirilmesi açısından rasyonel ve bilimsel temelli bir yaklaşım sunmaktadır. Elde edilen bulgular, hem temel hem de klinik araştırmalar için önemli bir çerçeve oluşturmakta ve yaşlanmaya bağlı cilt bozulmalarına yönelik yeni koruyucu ve destekleyici stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

Cilt yaşlanması biyolojik olarak kaçınılmaz olmakla birlikte, özellikle çevresel faktörlerin hızlandırıcı etkileri uygun yaklaşımlarla azaltılabilir. UV kaynaklı fotoyaşlanmanın önlenmesi, geniş spektrumlu fotokoruyucuların düzenli kullanımını içeren temel bir cilt bakım stratejisini gerektirirken, bu yaklaşımın topikal antioksidan ürünlerle desteklenmesi daha etkili sonuçlar sağlayabilmektedir. Stratum corneum bütünlüğünü koruyan nemlendirici uygulamalar bariyer fonksiyonunun sürdürülmesinde önemli rol oynarken, topikal retinoidler ve bazı peptitler epidermal etkilerinin ötesinde dermal onarımı destekleyebilmektedir. Bununla

birlikte topikal ürünlerin etkilerinin zaman içinde ortaya çıktığı ve derin yapısal ya da hacimsel değişiklikleri tamamen geri çeviremeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, kozmetik yaklaşımlarda “yaşlanma karşıtı” söylemden ziyade “cilt sağlığının korunması” kavramının vurgulanması, bireylerin uzun vadeli ve sürdürülebilir cilt bakım stratejilerine daha gerçekçi bir bakış açısıyla yaklaşımlarını destekleyecektir.

Kaynakça

Ahn, S. M., Yoon, H. Y., Lee, B. G., Park, K. C., Chung, J. H., Moon, C. H., & Lee, S. H. (2002). Fructose-1,6-diphosphate attenuates prostaglandin E2 production and cyclo-oxygenase-2 expression in UVB-irradiated HaCaT keratinocytes. *Br J Pharmacol*, 137(4), 497-503. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704896>

Akitomo, Y., Akamatsu, H., Okano, Y., Masaki, H., & Horio, T. (2003). Effects of UV irradiation on the sebaceous gland and sebum secretion in hamsters. *J Dermatol Sci*, 31(2), 151-159. [https://doi.org/10.1016/s0923-1811\(03\)00003-3](https://doi.org/10.1016/s0923-1811(03)00003-3)

Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Juan, C. A., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2022). Chemistry of hydrogen peroxide formation and elimination in mammalian cells, and its role in various pathologies. *Stresses*, 2(3), 256-274.

Babior, B. M., Lambeth, J. D., & Nauseef, W. (2002). The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys*, 397(2), 342-344. <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2642>

Barascu, A., Le Chalony, C., Pennarun, G., Genet, D., Imam, N., Lopez, B., & Bertrand, P. (2012). Oxidative stress induces an ATM-independent senescence pathway through p38 MAPK-mediated lamin B1 accumulation. *EMBO J*, 31(5), 1080-1094. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.492>

Barja, G. (2002). Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity. *Free Radic Biol Med*, 33(9), 1167-1172. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00910-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00910-3)

Bartek, J., Bartkova, J., & Lukas, J. (2007). DNA damage signalling guards against activated oncogenes and tumour progression. *Oncogene*, 26(56), 7773-7779. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210881>

Borra, M. T., Smith, B. C., & Denu, J. M. (2005). Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem*, 280(17), 17187-17195. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501250200>

Boyce, S. T., Supp, A. P., Swope, V. B., & Warden, G. D. (2002). Vitamin C regulates keratinocyte viability, epidermal barrier, and basement membrane in vitro, and reduces wound contraction after grafting of cultured skin substitutes. *J Invest Dermatol*, 118(4), 565-572. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01717.x>

Buechner, N., Schroeder, P., Jakob, S., Kunze, K., Maresch, T., Calles, C., Krutmann, J., & Haendeler, J. (2008). Changes of MMP-1 and collagen type I α 1 by UVA, UVB and IRA are differentially regulated by Trx-1. *Exp Gerontol*, 43(7), 633-637. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.04.009>

Camera, E., Mastrofrancesco, A., Fabbri, C., Daubrawa, F., Picardo, M., Sies, H., & Stahl, W. (2009). Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Exp Dermatol*, 18(3), 222-231. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00790.x>

Chakrabarti, S., Munshi, S., Banerjee, K., Thakurta, I. G., Sinha, M., & Bagh, M. B. (2011). Mitochondrial Dysfunction during Brain Aging: Role of Oxidative Stress and Modulation by Antioxidant Supplementation. *Aging Dis*, 2(3), 242-256. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396876>

Chakraborty, A. K., Funasaka, Y., Slominski, A., Ermak, G., Hwang, J., Pawelek, J. M., & Ichihashi, M. (1996). Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture: regulation by ultraviolet B. *Biochim Biophys Acta*, 1313(2), 130-138. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(96\)00063-8](https://doi.org/10.1016/0167-4889(96)00063-8)

Chiba, K., Kawakami, K., Sone, T., & Onoue, M. (2003). Characteristics of skin wrinkling and dermal changes induced by repeated application of squalene monohydroperoxide to hairless mouse skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 16(4), 242-251. <https://doi.org/10.1159/000070847>

Chung, K. Y., Agarwal, A., Uitto, J., & Mauviel, A. (1996). An AP-1 binding sequence is essential for regulation of the human alpha2(I) collagen (COL1A2) promoter activity by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem*, 271(6), 3272-3278. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.6.3272>

Conti, V., Izzo, V., Corbi, G., Russomanno, G., Manzo, V., De Lise, F., Di Donato, A., & Filippelli, A. (2016). Antioxidant Supplementation in the Treatment of Aging-Associated Diseases. *Front Pharmacol*, 7, 24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00024>

Darvin, M., Patzelt, A., Gehse, S., Schanzer, S., Benderoth, C., Sterry, W., & Lademann, J. (2008). Cutaneous concentration of lycopene correlates significantly with the roughness of the skin. *Eur J Pharm Biopharm*, 69(3), 943-947. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.01.034>

de Crom, T. O. E., Blekkenhorst, L., Vernooij, M. W., Ikram, M. K., Voortman, T., & Ikram, M. A. (2023). Dietary nitrate intake in relation to the risk of dementia and imaging markers of vascular brain health: a population-based study. *Am J Clin Nutr*, 118(2), 352-359. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.05.027>

Denu, J. M., & Tanner, K. G. (1998). Specific and reversible inactivation of protein tyrosine phosphatases by hydrogen peroxide: evidence for a sulfenic acid intermediate and implications for redox regulation. *Biochemistry*, 37(16), 5633-5642. <https://doi.org/10.1021/bi973035t>

Ebihara, M., Akiyama, M., Ohnishi, Y., Tajima, S., Komata, K., & Mitsui, Y. (2003). Iontophoresis promotes percutaneous absorption of L-ascorbic acid in rat skin. *J Dermatol Sci*, 32(3), 217-222. [https://doi.org/10.1016/s0923-1811\(03\)00105-1](https://doi.org/10.1016/s0923-1811(03)00105-1)

Forman, H. J., Zhang, H., & Rinna, A. (2009). Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med*, 30(1-2), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.006>

Fujita, H., Hirao, T., & Takahashi, M. (2007). A simple and non-invasive visualization for assessment of carbonylated protein in the stratum corneum. *Skin Res Technol*, 13(1), 84-90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2007.00195.x>

George, M., Tharakan, M., Culberson, J., Reddy, A. P., & Reddy, P. H. (2022). Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 82, 101756. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101756>

Gonzalez, A. M., Townsend, J. R., Pinzone, A. G., & Hoffman, J. R. (2023). Supplementation with Nitric Oxide Precursors for Strength Performance: A Review of the Current Literature. *Nutrients*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/nu15030660>

Grange, P. A., Chereau, C., Raingeaud, J., Nicco, C., Weill, B., Dupin, N., & Batteux, F. (2009). Production of superoxide anions by keratinocytes initiates P. acnes-induced inflammation of the skin. *PLoS Pathog*, 5(7), e1000527. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000527>

Heller, R., Unbehauen, A., Schellenberg, B., Mayer, B., Werner-Felmayer, G., & Werner, E. R. (2001). L-ascorbic acid potentiates endothelial nitric oxide synthesis via a chemical stabilization of tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem*, 276(1), 40-47. <https://doi.org/10.1074/jbc.M004392200>

Holmstrom, K. M., & Finkel, T. (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 15(6), 411-421. <https://doi.org/10.1038/nrm3801>

Hoppe, U., Bergemann, J., Diembeck, W., Ennen, J., Gohla, S., Harris, I., Jacob, J., Kielholz, J., Mei, W., Pollet, D., Schachtschabel, D., Sauermann, G., Schreiner, V., Stab, F., & Steckel, F. (1999). Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors*, 9(2-4), 371-378. <https://doi.org/10.1002/biof.5520090238>

Inui, M., Ooe, M., Fujii, K., Matsunaka, H., Yoshida, M., & Ichihashi, M. (2008). Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. *Biofactors*, 32(1-4), 237-243. <https://doi.org/10.1002/biof.5520320128>

Itoh, K., Chiba, T., Takahashi, S., Ishii, T., Igarashi, K., Katoh, Y., Oyake, T., Hayashi, N., Satoh, K., Hatayama, I., Yamamoto, M., & Nabeshima, Y. (1997). An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun*, 236(2), 313-322. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6943>

Jeon, H. Y., Kim, J. K., Kim, W. G., & Lee, S. J. (2009). Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol*, 22(3), 137-141. <https://doi.org/10.1159/000201562>

Jurkiewicz, B. A., & Buettner, G. R. (1996). EPR detection of free radicals in UV-irradiated skin: mouse versus human. *Photochem Photobiol*, 64(6), 918-922. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1996.tb01856.x>

Kamei, Y., Otsuka, Y., & Abe, K. (2009). Comparison of the inhibitory effects of vitamin E analogues on melanogenesis in mouse

B16 melanoma cells. *Cytotechnology*, 59(3), 183-190.
<https://doi.org/10.1007/s10616-009-9207-y>

Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., Franceschi, C., Lithgow, G. J., Morimoto, R. I., Pessin, J. E., Rando, T. A., Richardson, A., Schadt, E. E., Wyss-Coray, T., & Sierra, F. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039>

Krutmann, J., Bouloc, A., Sore, G., Bernard, B. A., & Passeron, T. (2017). The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*, 85(3), 152-161. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.09.015>

Li, R., Jia, Z., & Trush, M. A. (2016). Defining ROS in Biology and Medicine. *React Oxyg Species (Apex)*, 1(1), 9-21.
<https://doi.org/10.20455/ros.2016.803>

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 13, 757-772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>

Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>

Masaki, H. (2010). Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. *J Dermatol Sci*, 58(2), 85-90.
<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.03.003>

Masaki, H., Atsumi, T., & Sakurai, H. (1995). Detection of hydrogen peroxide and hydroxyl radicals in murine skin fibroblasts under UVB irradiation. *Biochem Biophys Res Commun*, 206(2), 474-479. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1067>

Masaki, H., Okano, Y., Ochiai, Y., Obayashi, K., Akamatsu, H., & Sakurai, H. (2002). alpha-tocopherol increases the intracellular glutathione level in HaCaT keratinocytes. *Free Radic Res*, 36(6), 705-709. <https://doi.org/10.1080/10715760210873>

Masaki, H., Okano, Y., & Sakurai, H. (1999). Generation of active oxygen species from advanced glycation end-products (AGEs) during ultraviolet light A (UVA) irradiation and a possible mechanism for cell damaging. *Biochim Biophys Acta*, 1428(1), 45-56. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(99\)00056-2](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(99)00056-2)

Monti, D. M., Rigano, M. M., Monti, S. M., & Peixoto, H. S. (2019). Role of Antioxidants in the Protection from Aging-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 7450693. <https://doi.org/10.1155/2019/7450693>

Muta-Takada, K., Terada, T., Yamanishi, H., Ashida, Y., Inomata, S., Nishiyama, T., & Amano, S. (2009). Coenzyme Q10 protects against oxidative stress-induced cell death and enhances the synthesis of basement membrane components in dermal and epidermal cells. *Biofactors*, 35(5), 435-441. <https://doi.org/10.1002/biof.56>

Navarro, A., Bandez, M. J., Lopez-Cepero, J. M., Gomez, C., & Boveris, A. (2011). High doses of vitamin E improve mitochondrial dysfunction in rat hippocampus and frontal cortex upon aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 300(4), R827-834. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2010>

Niki, E. (2014). Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim Biophys Acta*, 1840(2), 809-817. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.020>

Niwa, Y., Sumi, H., Kawahira, K., Terashima, T., Nakamura, T., & Akamatsu, H. (2003). Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and

the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol*, 149(2), 248-254. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05417.x>

Obayashi, K., Kurihara, K., Okano, Y., Masaki, H., & Yarosh, D. B. (2005). L-Ergothioneine scavenges superoxide and singlet oxygen and suppresses TNF-alpha and MMP-1 expression in UV-irradiated human dermal fibroblasts. *J Cosmet Sci*, 56(1), 17-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744438>

Ochiai, Y., Kaburagi, S., Okano, Y., Masaki, H., Ichihashi, M., Funasaka, Y., & Sakurai, H. (2008). A Zn(II)-glycine complex suppresses UVB-induced melanin production by stimulating metallothionein expression. *Int J Cosmet Sci*, 30(2), 105-112. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2007.00423.x>

Ohshima, H., Mizukoshi, K., Oyobikawa, M., Matsumoto, K., Takiwaki, H., Kanto, H., & Itoh, M. (2009). Effects of vitamin C on dark circles of the lower eyelids: quantitative evaluation using image analysis and echogram. *Skin Res Technol*, 15(2), 214-217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2009.00356.x>

Ohuchida, M., Sasaguri, Y., Morimatsu, M., Nagase, H., & Yagi, K. (1991). Effect of linoleic acid hydroperoxide on production of matrix metalloproteinases by human skin fibroblasts. *Biochem Int*, 25(3), 447-452. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1805789>

Packer, J. E., Slater, T. F., & Willson, R. L. (1979). Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature*, 278(5706), 737-738. <https://doi.org/10.1038/278737a0>

Pelle, E., Mammone, T., Maes, D., & Frenkel, K. (2005). Keratinocytes act as a source of reactive oxygen species by transferring hydrogen peroxide to melanocytes. *J Invest Dermatol*, 124(4), 793-797. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23661.x>

Rhodes, L. E., Gledhill, K., Masoodi, M., Haylett, A. K., Brownrigg, M., Thody, A. J., Tobin, D. J., & Nicolaou, A. (2009). The sunburn response in human skin is characterized by sequential eicosanoid profiles that may mediate its early and late phases. *FASEB J*, 23(11), 3947-3956. <https://doi.org/10.1096/fj.09-136077>

Rinnerthaler, M., Bischof, J., Streubel, M. K., Trost, A., & Richter, K. (2015). Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*, 5(2), 545-589. <https://doi.org/10.3390/biom5020545>

Romero-Graillet, C., Aberdam, E., Clement, M., Ortonne, J. P., & Ballotti, R. (1997). Nitric oxide produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes stimulates melanogenesis. *J Clin Invest*, 99(4), 635-642. <https://doi.org/10.1172/JCI119206>

Rushmore, T. H., Morton, M. R., & Pickett, C. B. (1991). The antioxidant responsive element. Activation by oxidative stress and identification of the DNA consensus sequence required for functional activity. *J Biol Chem*, 266(18), 11632-11639. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1646813>

Ryu, A., Arakane, K., Koide, C., Arai, H., & Nagano, T. (2009). Squalene as a target molecule in skin hyperpigmentation caused by singlet oxygen. *Biol Pharm Bull*, 32(9), 1504-1509. <https://doi.org/10.1248/bpb.32.1504>

Santos, D. F., Simao, S., Nobrega, C., Braganca, J., Castelo-Branco, P., Araujo, I. M., & Consortium, A. S. (2024). Oxidative stress and aging: synergies for age related diseases. *FEBS Lett*, 598(17), 2074-2091. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14995>

Sasaki, M., Kizawa, K., Igarashi, S., Horikoshi, T., Uchiwa, H., & Miyachi, Y. (2004). Suppression of melanogenesis by induction of endogenous intracellular metallothionein in human melanocytes. *Exp Dermatol*, 13(8), 465-471. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00204.x>

Schafer, F. Q., & Buettner, G. R. (2001). Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med*, 30(11), 1191-1212. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00480-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00480-4)

Schallreuter, K. U., Moore, J., Wood, J. M., Beazley, W. D., Gaze, D. C., Tobin, D. J., Marshall, H. S., Panske, A., Panzig, E., & Hibberts, N. A. (1999). In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H₂O₂) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 4(1), 91-96. <https://doi.org/10.1038/sj.jidsp.5640189>

Schallreuter, K. U., Wazir, U., Kothari, S., Gibbons, N. C., Moore, J., & Wood, J. M. (2004). Human phenylalanine hydroxylase is activated by H₂O₂: a novel mechanism for increasing the L-tyrosine supply for melanogenesis in melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 322(1), 88-92. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.07.082>

Scharffetter-Kochanek, K., Wlaschek, M., Briviba, K., & Sies, H. (1993). Singlet oxygen induces collagenase expression in human skin fibroblasts. *FEBS Lett*, 331(3), 304-306. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)80357-z](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80357-z)

Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*, 24(10), R453-462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>

Schmidlin, C. J., Dodson, M. B., Madhavan, L., & Zhang, D. D. (2019). Redox regulation by NRF2 in aging and disease. *Free Radic Biol Med*, 134, 702-707. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.016>

Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol*

Cell Biol, 21(7), 363-383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>

Talalay, P., De Long, M. J., & Prochaska, H. J. (1988). Identification of a common chemical signal regulating the induction of enzymes that protect against chemical carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(21), 8261-8265. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.21.8261>

Valencia, A., & Kochevar, I. E. (2008). Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 128(1), 214-222. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700960>

Warren, J. B. (1994). Nitric oxide and human skin blood flow responses to acetylcholine and ultraviolet light. *FASEB J*, 8(2), 247-251. <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.2.7509761>

Wu, S., Gao, J., Dinh, Q. T., Chen, C., & Fimmel, S. (2008). IL-8 production and AP-1 transactivation induced by UVA in human keratinocytes: roles of D-alpha-tocopherol. *Mol Immunol*, 45(8), 2288-2296. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.11.019>

Yoshida, E., Watanabe, T., Takata, J., Yamazaki, A., Karube, Y., & Kobayashi, S. (2006). Topical application of a novel, hydrophilic gamma-tocopherol derivative reduces photo-inflammation in mice skin. *J Invest Dermatol*, 126(7), 1633-1640. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700236>

BİTKİSEL KÖKENLİ BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN ANTI-AGING ETKİLERİ VE MOLEKÜLER TEMELLERİ

Şefika Nur DEMİR²

Giriş

Yaşlanma, bir organizmada zamanla meydana gelen yapısal bütünlüğün ve fonksiyonel kapasitenin kademeli kaybıyla karakterize edilen çok boyutlu bir biyolojik süreçtir (Naharro-Rodriguez et al., 2025). İnsan vücudunun en büyük organı olan deri, dış çevreyle doğrudan teması ve hem içsel (genetik ve kronolojik) hem de dışsal (çevresel) faktörlerin kümülatif etkisi nedeniyle yaşlanma belirtilerini en erken ve en açık şekilde yansıtan dokudur (Ahsanuddin et al., 2016; Naharro-Rodriguez et al., 2025). Klinik olarak, deri yaşlanması elastikiyet kaybı, derin kırışıklık oluşumu, dermal atrofi (incelme) ve pigmentasyon düzensizlikleri olarak kendini gösterir. Bu fenotipik değişiklikler, doğal fizyolojik yaşlanma sürecinin kaçınılmaz bir parçasıdır. Ancak başta kronik ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma olmak üzere, çevresel ve

² Arş. Gör. Şefika Nur DEMİR, Atatürk Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Orcid: 0000-0003-3340-598X

yaşam tarzına bağılı dışsal stres faktörleri bu süreci belirgin biçimde hızlandırmaktadır (Chaudhary et al., 2020).

Moleküler düzeyde, yaşlanmanın patofizyolojisi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi, hücresel yaşlanma, genomik instabilite ve hücre dışı matris (ECM) deformasyonu gibi temel mekanizmalara dayanmaktadır. Özellikle UV radyasyonu gibi çevresel stres faktörlerine maruz kalma sonucu artan ROS seviyeleri, lipid peroksidasyonuna ve nükleik asitlerin hasar görmesine yol açarak hücresel homeostazı bozar (Yang et al., 2024; Sobhon et al., 2023). Oksidatif stres ayrıca, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve aktivatör protein-1 (AP-1) sinyal yollarını tetikleyerek matris metalloproteinazlarının (MMP'ler) ekspresyonunu artırır. Kolajen ve elastin gibi yapısal proteinleri hedef alan bu enzimlerin artan aktivitesi, cildin mekanik direncini zayıflatarak yaşlanma belirtilerinin derinleşmesine yol açar (Shin et al., 2019b; Feng et al., 2024; Naharro-Rodriguez et al., 2025).

Yaşlanma sürecinin bir diğer merkezi mekanizması hücre senesensidir. Kalıcı olarak çoğalma yeteneğini kaybetmiş yaşlanmış hücreler, "Senesenle İlişkili Salgısal Fenotip" (SASP) adı verilen toksik bir pro-enflamatuar sitokin, kemokin ve proteaz kokteyli salgılar. Bu faktörler, komşu hücrelerdeki parakrin etkiler yoluyla doku yıkımını ve "enflamatuvar yaşlanma" sürecini tetikler (Sun et al., 2024; Lee et al., 2021). Ayrıca, dokularda ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) birikmesi ve kronik düşük dereceli inflamasyon, dermal fonksiyonel kaybı hızlandıran diğer kritik faktörlerdir (Lee et al., 2021; Wang et al., 2024).

Kozmetik bilimleri, yaşlanma karşıtı uygulamaları sadece estetik bir iyileştirme olarak değil, biyolojik karmaşıklığı dikkate alan moleküler mekanizmaları hedefleyen terapötik bir strateji olarak yeniden tanımlamaktadır. Son yıllarda, bitki kaynaklı biyoaktif bileşikler, ROS temizleme, MMP inhibisyonu ve anti-

inflatuar özellikleri nedeniyle dermatolojik araştırmalarda öne çıkmıştır (Tomas et al., 2025). Özellikle, doğal polifenollerin dermal fibroblastlarda yaşa bağlı sinyal yollarını düzenleyerek cilt bütünlüğünü koruduğuna dair artan kanıtlar bulunmaktadır (Lee et al., 2021). Bu bölüm, bitki kaynaklı biyoaktif moleküllerin yaşlanma karşıtı etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmaları sistematik olarak incelemeyi ve bu bileşiklerin kozmesötik uygulamalardaki bilimsel potansiyelini tartışmayı amaçlamaktadır.

DERİ YAşLANMASININ MOLEKÜLER TEMELLERİ

Cilt yaşlanmasının moleküler patofizyolojisi, ECM homeostazını düzenleyen sinyal yollarının bozulmasına ve oksidatif stresin baskınlığına dayanmaktadır. Bu sürecin merkezinde, hücre içi redoks dengesini değiştiren ve MAPK kaskadını (ERK, p38 ve JNK) aktive eden ROS yer almaktadır (Rinnerthaler et al., 2015). Fosforile edilmiş MAPK üyeleri, çekirdekte c-Jun ve c-Fos alt birimlerinin dimerizasyonuna neden olarak AP-1 transkripsiyon faktörünü oluşturur. AP-1 kompleksi, dermal bağ dokusunun parçalanmasından sorumlu olan Matriks Metalloproteinazların (özellikle MMP-1, MMP-3 ve MMP-9) ekspresyonunu güçlü bir şekilde artırırken, aynı zamanda transkripsiyonel düzeyde Tip I ve Tip III prokollajen sentezini baskılar (Fisher et al., 2002; Shin et al., 2019b). Metalloproteinazların doku inhibitörlerinin (TIMP'ler) MMP aktivitesindeki bu artışı engelleyememesi, dermiste belirgin bir proteolitik parçalanma ortamı oluşturarak yapısal bütünlüğün çökmesine yol aar (Cabral-Pacheco et al., 2020).

Yaşlanmanın bir diğer kritik yönü de mitokondriyal disfonksiyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan "inflamasyonla yaşlanma" olarak bilinen bozukluktur. Yaşlanan dermal fibroblastlarda biriken mitokondriyal DNA (mtDNA) kapasitesi ve azalan membran potansiyeli, ATP üretimini azaltırken endojen ROS sızıntısını artırır (Sreedhar & Singh, 2020). Bu oksidatif stres,

Nükleer Faktör- κ B (NF- κ B) yolunu aktive ederek SASP adı verilen bir duruma yol açar. SASP fenotipi, IL- β , IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin çevredeki dokuya sürekli salınımını içerir. Bu kronik düşük dereceli inflamasyon, hücresel fonksiyonlarda yaygın bozulmalara yol açarken, ECM yıkımını tetikleyen ve devamlılığını sağlayan bir moleküler ortam yaratır (Jipu et al., 2025; Shin et al., 2019b).

Moleküler düzeydeki bu yıkıcı süreçlerin klinik yansıması, derinin biyomekanik özelliklerinde ölçülebilir bir azalma ile karakterizedir. Parçalanmış ve organize olamayan kollajen lifleri, fibroblastların ECM ile olan mekanik bağlantısını (tensile strength) zayıflatır; bu durum fibroblastların "hücresel çöküş" (cellular collapse) yaşamasına ve daha az ECM sentezlemesine neden olur (Cole et al., 2018). Ek olarak, elastik liflerin ROS aracılı oksidasyonu ve anormal birikimi, özellikle foto-yaşlanmış deride "solar elastozis" olarak bilinen amorf yapıyı oluşturur. Sonuç olarak, kolajen ve elastindeki bu niceliksel ve niteliksel kayıplar, klinik olarak derin kırışıklıklar, sarkma (ptozis) ve deri atrofisi şeklinde kendini gösterir (Shin et al., 2019b; Bouchelkia & Sadacharan, 2025).

İntrinsik ve Ekstrinsik Yaşlanma Süreçleri

Cilt yaşlanması, insan yaşamı boyunca kaçınılmaz olarak ilerleyen içsel bir süreç ile çevresel faktörlerin kümülatif etkileriyle hızlanan dışsal bir süreçten oluşur (Agrawal et al., 2023; Quan et al., 2013). İçsel yaşlanma, genetik programlama, telomer kısalması, hormonal değişiklikler ve hücresel metabolik süreçlerin yavaşlaması gibi endojen mekanizmalar tarafından şekillenir. Bu süreçte, fibroblast fonksiyonu yaşla birlikte bozulur, dermal mikrovaskülatür azalır ve DNA onarım kapasitesi düşer (Tartiere et al., 2024; Quan et al., 2013). Sonuç olarak, dermal kolajen ve elastin sentezi azalırken, hücre içi oksidatif stres birikimi artar; bu da doku bütünlüğünün

kademeli olarak bozulmasına yol açar. Klinik olarak, içsel olarak yaşlanmış cilt ince, kuru, elastik olmayan bir görünüm ve ince kırışıklıklar sergiler (Tashjian et al., 2025; Quan et al., 2013).

Diğer yandan, ekstrasik yaşlanma, özellikle UV radyasyonu, hava kirliliği, sigara dumanı ve diğer çevresel stres faktörlerinin neden olduğu biyokimyasal hasar ile karakterizedir (Parrado et al., 2019). UV radyasyonu, dermal ve epidermal hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır; bu ROS'lar MAPK yollarını aktive ederek AP-1 ve NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerini tetikler ve ECM'nin ana yapısal proteinlerini bozan MMP'ler için güçlü bir sinyal sağlar. Bu moleküler tepki, derin kırışıklıklar, elastoz ve düzensiz pigmentasyon ile karakterize edilen foto-yaşlanma adı verilen yaşlanma fenomeninde özellikle belirgindir (Jenkins, 2002; Shin et al., 2019b; Tang et al., 2024).

İntrinsik ve ekstrasik mekanizmalar tamamen ayrı süreçler değildir; örneğin, oksidatif stres hem DNA hem de protein düzeylerinde hasara neden olarak bu iki yolu birbirine bağlar (Quan et al., 2013; Shin et al., 2019b). UV radyasyona maruz kalan dermal fibroblastların, ROS üretimini artırarak ve MMP ekspresyonunu yükselterek doku bozulmasını teşvik ettiği ve böylece kronolojik yaşlanmaya katkıda bulunduğu ve cilt yaşlanmasını hızlandırdığı gösterilmiştir (Negre-Salvayre & Salvayre, 2022; Zhang et al., 2024). Ayrıca, içsel ve dışsal yaşlanmanın moleküler ağı, hücrel senesens ve SASP dahil olmak üzere enflamatuvar moleküler imzaların varlığı ile karakterize edilir. Bu moleküler değişiklikler, kronik enflamasyonu tetikler ve dermal dokudaki yapısal bozulmayı şiddetlendirir (Chin et al., 2023).

Bu mekanistik perspektif; deri yaşlanmasının yalnızca klinik bir 'kırışıklık' sorunu olmadığını, aksine hücrel ve moleküler sinyal ağlarının kronolojik faktörler ve çevresel stresörlerle etkileşimi sonucu yeniden programlandığı, dinamik ve çok katmanlı bir

biyolojik süreç olduğunu ortaya koymaktadır. Böylece anti-aging stratejileri de yalnızca yüzeysel etkiler yaratmakla kalmayıp, bu moleküler yolları hedef alacak şekilde kurgulanmalıdır.

Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikaller, yapılarında bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan ve bu nedenle yüksek kimyasal reaktivite gösteren moleküler türlerdir. Elektron dengesizlikleri nedeniyle, bu yapılar çevrelerindeki biyomoleküllerle kolayca etkileşime girerek biyolojik sistemlerde zincirleme reaksiyonlar başlatabilir ve hücresel bütünlüğü tehdit edebilir. Canlı organizmalarda en sık rastlanan serbest radikal grupları, ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak sınıflandırılır (Buck et al., 2013; Halliwell & Gutteridge, 2015).

ROS grubu süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikali ($\bullet OH$), peroksil radikalleri ($ROO\bullet$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve singlet oksijeni (1O_2) içerirken, RNS ise esas olarak nitrik oksit ($NO\bullet$), azot dioksit ($NO_2\bullet$) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi moleküller içerir (McAllister et al., 2019; Pontes et al., 2022). Bu reaktif türler fizyolojik koşullar altında hücresel sinyal ve savunma mekanizmalarında rol oynayabilse de kontrolsüz üretimleri biyomoleküllere ciddi zararlar verir (Juan et al., 2021).

Serbest radikal oluşumu hem endojen hem de ekzojen süreçlerin sonucudur. Endojen üretim, öncelikle mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sırasında elektron taşıma zincirinden kaçan elektronların moleküler oksijenle etkileşime girmesi sonucu gerçekleşir (Chandimali et al., 2025; Zhao et al., 2019). Ayrıca, peroksizomlar, endoplazmik retikulum, NAD(P)H oksidaz enzim sistemleri ve enflamatuar hücrelerde aktive olan miyeloperoksidaz gibi mekanizmalar da hücre içi ROS üretimine katkıda bulunur (Albano et al., 2022; Manful et al., 2024).

ROS'un eksojen kaynakları arasında ultraviyole radyasyon, iyonlaştırıcı radyasyon, çevresel toksinler, hava kirliliği, sigara dumanı ve pestisitler bulunur. Bu eksojen kaynaklar, serbest radikal üretimini artırarak hücrel redoks dengesini bozabilir (Chandimali et al., 2025; Demir et al., 2017).

Serbest radikallerin biyolojik etkileri yalnızca tek moleküllerle sınırlı değildir; ROS ve RNS'nin etkileşimi daha reaktif ve yıkıcı türlerin oluşmasına zemin hazırlar. Örneğin, süperoksit anyonu ile nitrik oksidin reaksiyonu sonucu ortaya çıkan peroksinitrit, DNA hasarı, protein nitrasyonu ve lipid peroksidasyonuna neden olabilir (Buck et al., 2013; Halliwell & Gutteridge, 2015). Hidroksil radikali ise en reaktif oksijen türlerinden biridir ve olduğu bölgede kısa sürede ciddi moleküler hasar yaratabilir (Finkel, 2011).

Serbest radikallerin aşırı üretimi ile hücrel antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlik, oksidatif stres olarak tanımlanan patolojik bir duruma yol açar (Tumilaar et al., 2023; Sies, 2015). Oksidatif stres, öncelikle lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere hücrel makromolekülleri hedef alır ve yapısal ve işlevsel hasara neden olur. Bu hasarın birikimi yaşlanma ile artar ve birçok kronik hastalığın patogeneğinde ortak bir moleküler temel oluşturur (Yan et al., 2016; Yang et al., 2024).

Ekstraselüler Matriks (ECM) Bozulması

Ekstraselüler matriks (ECM), cilde mekanik güç, elastikiyet ve doku bütünlüğü sağlayan dinamik bir yapıdır. Esas olarak kolajen, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan oluşur (Chen et al., 2024). Dermiste en bol bulunan yapısal proteinler olan tip I ve tip III kolajen, fibroblastlar tarafından sentezlenir ve dokuya mekanik dayanıklılık kazandırır. Elastin lifleri, cildin elastikiyetini ve orijinal formuna dönme yeteneğini belirler (Gardeazabal & Izeta, 2024). Fizyolojik koşullar altında, kolajen ve elastinin

metabolizması, sentez ve bozunma süreçleri arasındaki hassas bir denge ile korunur. Ancak, yaşlanmanın başlaması ve çevresel stres faktörleri bu dengeyi bozunma lehine değiştirerek ECM bütünlüğünün bozulmasına yol açar (Hussein et al., 2024).

MMP'ler ECM bozulmasında merkezi bir rol oynar. MMP-1 (kollajenaz-1), fibriler kollajenin parçalanmasından sorumlu ana enzimlerden biri olarak öne çıkarken, MMP-3 (stromelisin-1) hem ECM proteinlerini doğrudan bozabilir hem de diğer MMP'lerin aktivasyonunu kolaylaştırabilir (Laronha & Caldeira, 2020). Gelatinaz grubuna ait MMP-9, denatüre kolajen ve bazal membran bileşenlerinin bozulmasında etkilidir. Bu enzimlerin ekspresyonu, oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler ve UV radyasyonu gibi faktörlerle artabilir ve doğal inhibitörleri olan TIMP'ler ile dengeleri bozulduğunda ECM bozulması hızlanır (Yabluchanskiy et al., 2013; Freitas-Rodríguez et al., 2017).

ECM bütünlüğünün kaybı, cildin yapısal ve işlevsel özelliklerinde önemli biyolojik sonuçlara yol açar. Kollajen liflerinin bozulması derinin incilmesi ve mekanik mukavemetinin azalmasına neden olurken, elastin ağının bozulması elastikiyet kaybına ve cilt sarkmasına neden olur (Naharro-Rodriguez et al., 2025). Ayrıca, ECM'deki düzensizlikler hücre-matriks etkileşimlerini zayıflatarak fibroblast aktivitesinin azalmasına ve doku yenilenme kapasitesinin düşmesine katkıda bulunur. Bu süreçler, yaşlı cilt fenotipinin temel morfolojik özelliklerini oluşturan kırışıklıklar, sarkma ve pürüzlülüğün biyolojik temelini oluşturur (Ge et al., 2025; Bay & Topal, 2022).

HÜCRESEL SENESENS VE YAŞLANMA İLE İLİŞKİSİ

Hücresel senesens, hücrelerin çoğalma kapasitelerini kalıcı olarak kaybettikleri ancak metabolik olarak aktif kaldıkları benzersiz bir hücresel durumdur. Bu süreç, fizyolojik koşullar altında doku bütünlüğünün korunmasına ve tümör baskılanmasına katkıda

bulunurken, kronik hale geldiğinde yaşlanma fenotipinin temel belirleyicilerinden biri haline gelir (Gorgoulis et al., 2019). Senesens temel olarak iki ana mekanizma üzerinden gelişir. Birincisi, hücre bölünmeleri sırasında telomerlerin progresif olarak kısalmasına bağlı ortaya çıkan replikatif senesensistir. İkincisi ise oksidatif stres, DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon ve enflamatuvar sinyaller gibi telomerden bağımsız uyarıcılar tarafından tetiklenen stres kaynaklı erken senesensistir. (Roger et al., 2021). Özellikle cilt dokusunda, ultraviyole radyasyon, çevresel toksinler ve reaktif oksijen türleri (ROS), erken yaşlanmanın ana tetikleyicileri arasındadır ve yaşlanma sürecini hızlandıran moleküler olayları başlatır (Chin et al., 2023).

Senesens-ilişkili moleküler belirteçler, hücrenin hücre döngüsünden çıkışını düzenleyen sinyal ağlarıyla yakından bağlantılıdır. Bu bağlamda, p53–p21–p16 eksen, senesansın moleküler omurgasını oluşturan temel düzenleyici yollardan biridir. DNA hasarı yanıtının (DDR) aktivasyonu, p53 aracılı p21 ekspresyonunu artırarak, siklin bağımlı kinazların inhibisyonu yoluyla G1/S kontrol noktasında hücre döngüsünün durmasına yol açar (Kumari & Jat, 2021; Ntintas et al., 2025). Buna paralel olarak, p16INK4A-aracılı mekanizmalar retinoblastoma proteinini (Rb) aktif tutarak proliferatif kapasiteyi geri dönüşümsüz bir şekilde baskılar. Telomer kısalması, özellikle replikatif yaşlanma bağlamında, genomik instabilitenin tespit edilmesine yol açar, DDR sinyalini artırarak yaşlanma yanıtının kalıcı hâle gelmesine katkıda bulunur. Bu moleküler olaylar, yaşlanan dokularda hücre yenilenme kapasitesinin azalmasının biyolojik temelini oluşturur (Takahashi et al., 2007; Kuilman et al., 2010).

Hücre döngüsünün kalıcı durması senesansın ayırt edici özelliklerinden biri olmakla birlikte, yaşlanma süreci üzerindeki asıl etkiler SASP aracılı parakrin ve otokrin sinyalleme yoluyla ortaya çıkar. Bu bağlamda senesan hücreler tarafından salgılanan

proinflamatuar sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve MMP'ler, doku mikroçevresinin yapısal ve fonksiyonel olarak yeniden şekillenmesine katkıda bulunur (Cao et al., 2025). SASP bileşenleri, düşük dereceli kronik inflamasyonu (inflammaging) teşvik ederek ECM bileşenlerinin bozulmasını hızlandırır ve kolajen ve elastin bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Bu etki, senesan hücrelerin bulunduğu bölgelerle sınırlı kalmaz; parakrin sinyalleşme yoluyla komşu hücrelerde senesensin indüklenmesine neden olarak yaşlanma sürecinin doku düzeyinde yayılımını destekler. Dolayısıyla yaşlanmada senesensin rolü, pasif bir hücresel duraklama olarak değil, aktif ve dinamik bir biyolojik süreç olarak ele alınmalıdır (Sutanto et al., 2025; Venkataraman et al., 2024).

ANTI-AGING ETKİLERDE TEMEL MOLEKÜLER HEDEFLER

Anti-aging stratejilerine yönelik modern yaklaşım, serbest radikalleri sadece nötralize eden pasif bir antioksidan savunmadan, hücresel direnci artıran adaptif sinyal ağlarının aktif modülasyonuna doğru evrimleşmiştir. Bu bağlamda, Nrf2–Keap1 eksenini merkezi bir moleküler hedef olarak öne çıkarmaktadır. Oksidatif stres koşulları altında, Nrf2 transkripsiyon faktörünün çekirdeğe translokasyonu, HO-1, NQO1 ve GST gibi hücre koruyucu genlerin ekspresyonunu artırarak hücreye “sürdürülebilir” bir antioksidan kapasite kazandırır. Bu mekanizma, geçici radikal temizlemenin ötesine geçerek, hücrenin kendi savunma mekanizmasını yeniden programlayarak kronik strese karşı uzun vadeli biyolojik direnç sağlar (Dodson et al., 2019; Rinnerthaler et al., 2015).

Doku bütünlüğünün korunması, ECM sentezi ve bozulması arasındaki homeostazın sürdürülmesine bağlıdır. Etkili bir anti-aging müdahale iki şekilde yapılandırılmalıdır: bir yandan, fibroblastlar tarafından yeni kolajen sentezi (neokolajenez) TGF- β gibi anabolik sinyalleri destekleyerek uyarılmalıdır; diğer yandan, MMP-TIMP

dengesi korunarak mevcut matrisin proteolitik bozulması engellenmelidir (Fisher et al., 2002; Quan et al., 2013). Bu yaklaşım, yapısal kaybı önlemekle kalmaz, aynı zamanda hücre-matriks etkileşimlerini sürdürerek dokunun rejeneratif kapasitesini de korur (Boaru et al., 2025).

Anti-aging mekanizmalarının bir başka boyutu da yaşlanma ile ilişkili belirli enzimlerin düzenlenmesidir. Bu enzimlerin inhibisyonu veya modülasyonu, sadece biyokimyasal süreçlerin kontrolünü sağlamakla kalmaz, aynı zamanda klinik olarak önemli mikrotopografik bozulmaların azaltılmasını da sağlar (Younis vd, 2021). Elastaz, elastin liflerini parçalayan bir proteazdır ve aktivitesinin artması, deri elastikiyetinin kaybı ile ilişkilidir. Spesifik inhibitörlerle elastazın kontrolü, elastik liflerin korunmasına katkıda bulunur (Hussen et al., 2025; Nowak-Perlak et al., 2025). Kollajenazlar (özellikle MMP-1), fibriler kollajeni parçalayan enzimlerdir. Kollajenaz aktivitesinin modülasyonu, ECM stabilitesini korur ve doku bütünlüğünü sürdürür (Wang et al., 2023). Hyaluronidaz, bir glikozaminoglikan olan hyaluronik asidi (HA) parçalayan enzimdir; HA doku hidrasyonundan sorumlu olduğu için, hyaluronidaz inhibisyonu dermal su tutma kapasitesinin korunmasına katkıda bulunur (Chylińska & Maciejczyk, 2025). Tirozinaz, melanogeneze kritik bir enzimdir ve pigmentasyonun düzenlenmesinde rol oynar. Anti-aging kozmetiklerde, tirozinaz modülasyonu, foto-yaşlanma ile ilişkili düzensiz pigmentasyonun kontrolünde özellikle önemlidir (Logesh et al., 2023).

BİTKİSEL KÖKENLİ BİYOAKTİF BİLEŞİKLER

Bitkisel kökenli biyoaktif bileşikler, bitkilerin temel büyüme ve gelişme süreçlerinin bir ürünü olarak değil, çevresel stres faktörlerine karşı adaptasyon, savunma ve hayatta kalma stratejilerinin bir sonucu olarak sentezlenen sekonder metabolitlerdir. Bu bileşikler genellikle bitki organizmalarında

düşük konsantrasyonlarda bulunsa da yüksek kimyasal çeşitlilikleri ve biyolojik reaktiviteleri hem ekolojik hem de farmakolojik açıdan dikkate değer etkiler sağlar (Chaachouay & Zidane, 2024). Sekonder metabolitlerin biyosentezi, şikimik asit yolu, asetat-malonat yolu ve mevalonat/MEP yolları gibi önemli metabolik ağlarla ilişkilidir ve bu da yapısal çeşitliliğin metabolik plastisite ile doğrudan bağlantılı olduğunu göstermektedir (Reshi et al., 2023; Chaachouay & Zidane, 2024). İnsan biyolojisi açısından bakıldığında, bu bileşikler, hücrel redoks dengesi, enflamatuar yanıtlar, enzimatik aktivite ve gen ekspresyonu gibi çok yönlü süreçleri aynı anda etkileyebilen moleküller olarak öne çıkmaktadır (Li et al., 2025).

Fitokimyasalların biyolojik etkileri, tek bir hedefi hedefleyen “ilaç benzeri” mekanizmalar yoluyla değil, aynı anda birden fazla sinyal yolunu modüle eden ağ tabanlı etkileşimler yoluyla gerçekleşir (Paul et al., 2024). Antioksidan kapasite bu bileşiklerin en sık vurgulanan özelliği olsa da mevcut literatür fitokimyasalların sadece serbest radikalleri doğrudan nötralize eden pasif ajanlar olmadığını ortaya koymaktadır; bunlar aynı zamanda hücrel savunma sistemlerini düzenleyen, stres tepkilerini şekillendiren ve dolaylı olarak doku homeostazını etkileyen aktif modülatörlerdir (Pereira et al., 2025). Bu çerçevede, fenolikler, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler ve diğer fitokimyasal sınıflar, oksidatif stres-inflamasyon eksenini, hücre dışı matris dengesi ve hücrel yaşlanma süreçleri ile doğrudan veya dolaylı ilişkiler kurar. Bu çok yönlü etki profili, bitki kaynaklı bileşiklerin neden yaşlanma karşıtı araştırmalarda tek bir mekanizmaya odaklanmak yerine bütünsel bir biyolojik bağlamda değerlendirilmesi gerektiğini açıkça göstermektedir (Taylor et al., 2022; Bouyahya et al., 2024).

Fenolik Bileşikler ve Flavonoidler

Fenolik bileşikler, moleküler yapılarında bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren aromatik halkaların varlığıyla ayırt edilen,

bitkilerde yaygın bir ikincil metabolit kategorisini temsil eder. Bu bileşikler, basit fenolik asitleri ve karmaşık polimerik yapıları kapsayan önemli bir kimyasal çeşitlilik gösterir (Zhang et al., 2022). Fenolik yapıların ayırt edici bir özelliği, elektron ve hidrojen verme kapasitelerinden kaynaklanan redoks reaksiyonlarına girme yetenekleridir. Bu kapasite, hücresel oksidatif stresin modülasyonuna katkıda bulunur. Bununla birlikte, güncel yaklaşımlar, fenolik bileşiklerin biyolojik etkilerinin yalnızca doğrudan antioksidan aktiviteyle sınırlı olmadığını, aynı zamanda hücresel sinyal yollarında, transkripsiyon faktörlerinde ve enzimatik sistemlerde düzenleyici roller oynadıklarını göstermektedir (Scalbert et al., 2005; Muscolo et al., 2024).

Flavonoidler, fenolik bileşiklerin en önemli ve biyolojik olarak en aktif alt gruplarından biri olarak kabul edilir. Flavonoid iskeletinin yapısal konfigürasyonu, iki aromatik halka (A ve B) ve bu halkalar arasında bağlantı görevi gören bir heterosiklik C halkasının varlığı ile karakterize edilir. Bu moleküler yapı, bu bileşiklerin hedef proteinlerle etkileşime girmesini ve çeşitli biyolojik bağlamlarda işlevler kazanmasını sağlar (Liga et al., 2022). Flavonlar, flavonoller, flavanonlar, izoflavonlar ve antosiyaninler gibi alt sınıflara ayrılan flavonoidler, bitkilerde pigmentasyon, UV koruması ve patojen savunması gibi görevleri üstlenir. İnsan hücrelerinde flavonoidler, redoks dengesinin düzenlenmesi, enflamatuar yanıtların bastırılması ve hücre dışı matris homeostazının korunması gibi süreçlere katkıda bulunur (Panche et al., 2016; Kumar & Pandey, 2013).

Anti-aging araştırmaları alanında, fenolik bileşiklerin ve flavonoidlerin oksidatif stres-inflamasyon-ECM bozulması ekseninde çok yönlü etki mekanizmaları sergilediği gözlemlenmiştir. Bu maddelerin ROS seviyelerini düşürme yeteneği yalnızca serbest radikalleri temizlemekle gerçekleşmez; aynı zamanda Nrf2 gibi hücresel savunma tepkilerini düzenleyen

transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu destekleyerek endojen antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GPx) ekspresyonunu da artırabilirler (Jomova et al., 2025). Sonuç olarak, hücre sadece dış oksidatif yükü tolere etmekle kalmaz, aynı zamanda bir kendini savunma sürecinden de geçer. Fenolik bileşiklerin bu özelliği, bunların kısa vadeli “koruyucular” olmaktan ziyade uzun vadeli hücrel adaptasyon modölatörleri olarak işlev gördüklerini düşündürmektedir (Kensler et al., 2007; Dinkova-Kostova & Abramov, 2015).

Ayrıca, flavonoidlerin yaşlı ve stresli hücrelerde ECM'nin bütünlüğünü etkileyen mekanizmalarda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Mevcut literatürde gösterildiği gibi, çeşitli flavonoidler MMP'lerin ekspresyonunu baskılama kapasitesine sahiptir ve bu etki öncelikle NF- κ B ve AP-1 gibi inflamatuvar sinyal yollarının modülasyonu yoluyla gerçekleşir. Bu etkiye duyarlı olduğu tespit edilen en önemli MMP'ler arasında MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 bulunmaktadır. Bu gözlem, flavonoidlerin kolajen bozulmasını doğrudan önleyen “enzim inhibitörleri” olarak değil, ECM bozulmasını tetikleyen hücrel sinyalleri düzenleyen biyolojik modölatörler olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Cayetano-Salazar et al., 2022; Hu et al., 2021).

Fenolik bileşiklerin ve flavonoidlerin yaşlanma karşıtı potansiyeli, hücrel yaşlanma ile ilişkili süreçlerde de dikkat çekicidir. Çok sayıda çalışma, yukarıda bahsedilen bileşiklerin DNA hasarı tepkisinin şiddetlenmesini engelleme kapasitesine sahip olduğunu, böylece mitokondriyal işlevselliği desteklediğini ve yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipinin (SASP) proinflamatuvar bileşenlerini azalttığını göstermiştir. Bu etkiler, fenolik bileşiklerin yalnızca “hasarı maskeleyen” ajanlar olmadığını, yaşlanma sürecinin hücrel itici güçlerini engelleyebilen potansiyel düzenleyiciler olduğunu göstermektedir (Salminen et al., 2012; Imb et al., 2024). Sonuç olarak, fenolikler ve flavonoidler, modern

yaşlanma karşıtı araştırmalarda tek hedefli kozmetik aktif maddeler olarak değil, aynı anda birden fazla biyolojik süreci etkileyebilen dinamik moleküller olarak kabul edilmektedir (Nisa et al., 2024; Jesus et al., 2025).

Flavonoidlerin ECM ve Senesens Üzerindeki Etkileri

Flavonoidler, dikkat çekici kimyasal çeşitlilikleri ve biyolojik aktiviteleri ile ayırt edilen bir grup fitokimyasal bileşiktir. Bu bileşikler, bitkilerde antibakteriyel, antikanser, antioksidan ve antienflamatuar özellikleriyle iyi bilinmekle birlikte, insan sağlığı üzerinde koruyucu etkiler sağlamada da önemli bir rol oynarlar (Scalbert et al., 2005; Marzag et al., 2014). Flavonoidlerin yaşlanma ve ECM homeostazı süreçleri üzerindeki etkisi, hücre düzeyinde antioksidan ve antiinflamatuar özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Wosek et al., 2016).

Flavonoidlerin ECM üzerindeki etkileri, kolajen sentezini düzenleme, MMP ekspresyonunu modüle etme ve hücre-matriks etkileşimlerini güçlendirme kapasiteleriyle doğrudan ilgilidir. Örneğin, quercetin ve kaempferol, ECM bozulmasından sorumlu MMP'lerin (özellikle MMP-1) ekspresyonunu baskımlarken kolajen sentezini teşvik eden öncü moleküller olarak öne çıkar. Bu moleküller aktiviteler, yaşlanma ile zayıflayan dermal matriksi korumada kritik bir rol oynar ve yaşa bağlı cilt elastikiyetinin kaybını önlemeye katkıda bulunur (Shin et al., 2019a; Huang et al., 2018). Fotoyaşlanma süreçlerinde, özellikle UV radyasyonu ve oksidatif stres tarafından tetiklenenlerde, ECM dejenerasyonunun birincil nedeni kolajen ve elastin sentezindeki eksiklikler ve yapısal hasardır. Flavonoidlerin bu iki temel ECM bileşeni üzerindeki stabilize edici etkileri, cilt sağlığını iyileştirme ve yaşlanmanın erken aşamalarında yapısal bütünlüğü koruma konusunda önemli bir potansiyel barındırmaktadır (Pandel et al., 2013).

Flavonoidlerin senesens üzerinde de önemli etkileri vardır. Flavonoidler, hücrel senesensin temel bir bileşeni olan inflamasyonu düzenleyerek yaşlanan hücrelerin etkilerini engelleyebilir. Özellikle kuersetin, apigenin ve luteolin, yaşlanmayla ilgili inflamatuvar yanıtları (örneğin, IL-6 ve TNF- α üretimi) baskılayarak, yaşlanan hücrelerin çevredeki sağlıklı hücrelere zarar verme potansiyelini azaltır (Watkins et al., 2025; Sohn et al., 2018; Yan et al., 2025). Dahası, flavonoidlerin yaşlanan hücrelerdeki yaşlanmayla ilişkili salgısal fenotip (SASP) yanıtlarını engellemesi, yaşlanma sürecinin hızlanmasını önleyen önemli bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır (Kurylowicz, 2021).

Flavonoidlerin antiaging etkinliğini gösteren temel mekanizma, oksidatif stres ve foto-yaşlanmanın neden olduğu zararlı sinyal kaskadlarının doğrudan inhibisyonunu içerir. Hücrel düzeyde UV radyasyonu veya ROS artışı, Mitojen-Aktive Protein Kinaz (MAPK) ailesi üyeleri olan ERK, JNK ve p38 proteinlerini fosforile ederek aktive eder. Bu aktivasyon, çekirdekte Aktivatör Protein-1 (AP-1) kompleksinin oluşumunu tetikler ki bu faktör, kollajen yıkımından sorumlu MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 genlerinin transkripsiyonel anahtarıdır (Păcularu-Burada et al., 2024; López-Camarillo et al., 2011; Kencana, 2025). Flavonoidler, MAPK fosforilasyon basamaklarını selektif olarak bloke ederek AP-1 aktivitesini ve dolayısıyla MMP ekspresyonunu down-regüle eder (baskılar). Buna paralel olarak, yaşlanma ile ilişkili kronik inflamasyonun (inflammaging) baş aktörü olan NF- κ B yolağı da flavonoidlerin birincil hedeflerinden biridir. Normal koşullarda sitoplazmada inaktif halde bulunan NF- κ B'nin I κ B kinaz (IKK) tarafından uyarılmasını engelleyen flavonoidler, bu faktörün nükleusa translokasyonunu önler (Islam et al., 2025; Ye & Zhou, 2023). Sonuç olarak, senesensli hücrelerin yaydığı ve doku yıkımını hızlandıran IL-6, TNF- α ve COX-2 gibi pro-inflamatuvar

mediyatörlerin sentezi transkripsiyonel düzeyde durdurulur (Muraoka et al., 2002; Jomova et al., 2025).

İnhibitör etkilerin ötesinde, flavonoidler hücrel savunma ve onarım mekanizmalarını güçlendiren adaptif yolları aktive ederek pozitif bir "hücrel yeniden programlama" sağlarlar (Meccariello, 2021). Bu bağlamda en kritik mekanizma, hücrel antioksidan yanıtın ana düzenleyicisi olan Nrf2–Keap1 yolağının modülasyonudur. Birçok flavonoid, sitoplazmada Nrf2’yi baskılayan Keap1 proteini ile elektrofilik etkileşime girerek Nrf2’nin serbest kalmasını ve nükleusa geçmesini sağlar. Nükleusta Antioksidan Yanıt Elementlerine (ARE) bağlanan Nrf2; Hem Oksijenaz-1 (HO-1), NAD(P)H:kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) ve glutatyon sentezleyen enzimlerin ekspresyonunu güçlü bir şekilde artırır (Dewanjee et al., 2024; Ebrahimi et al., 2025). Ayrıca, flavonoidlerin "uzun ömür genleri" olarak bilinen Sirtuinleri (özellikle SIRT1) aktive ettiği bilinmektedir. SIRT1 aktivasyonu, p53 aracılı apoptozu düzenlerken, FOXO transkripsiyon faktörlerini deasetile ederek DNA onarımını ve strese karşı direnci artırır. Eş zamanlı olarak TGF- β sinyal yolağının uyarılması ile prokollajen sentezinin (neokollajenezis) teşvik edilmesi, flavonoidlerin sadece koruyucu değil, aynı zamanda onarıcı (rejeneratif) bir moleküler profile sahip olduğunu kanıtlamaktadır (Lombardo et al., 2024; Wiciński et al., 2022).

Terpenoidlerin Anti-Aging Etkileri

Terpenoidler, izopren (C5) birimlerinin tekrarıyla oluşan biyoaktif bileşiklerdir ve bitki aleminde ikincil metabolitlerin en büyük grubunu oluştururlar. Antiinflamatuvar, antioksidatif ve doku onarıcı özellikleri nedeniyle dermatolojide önemi giderek artmaktadır. Triterpenoid yapılar, özellikle ursolik asit, oleanolik asit ve betulinik asit, yaşlanma sürecinin temel itici gücü olan kronik düşük dereceli iltihaplanmayı (“inflammaging”) bastırmada kritik

bir rol oynar (Câmara et al., 2024; Kim et al., 2025). Bu bileşikler, proinflatuar kaskadın merkezi düzenleyicisi olan NF-κB sinyal yolunu inhibe ederek, IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin yanı sıra doku bozulmasına neden olan enzimlerin (COX-2, iNOS) ekspresyonunu aşağı doğru düzenler (Siraj et al., 2020; Salminen et al., 2012). Bu tür iltihap kontrolü, dermal mikroçevrede “toksik stresi” azaltarak fibroblastların hayatta kalmasını ve işlevsel kapasitelerini korumalarını sağlar (Thoppil & Bishayee, 2011).

Terpenoidlerin antiaging potansiyeli, sadece iltihabı bastırmanın ötesine geçer; aynı zamanda ECM homeostazını aktif olarak destekleyen rejeneratif mekanizmaları da içerir. ECM komponentleri ve büyüme faktörleri arasındaki denge bozulduğunda, özellikle UV kaynaklı "foto-yaşlanma" süreçlerinde MMP aktivitesi artarak kollajen kaybına neden olur. Triterpenoid yapıli bileşikler, bu yıkıcı süreci sinyal yolaqları üzerinden durdurabilme kapasitesine sahiptir (He et al., 2025). Örneğın, meyan kökünden (*Glycyrrhiza glabra*) elde edilen triterpenoid saponin yapısidaki Glisirizik Asit (GA) üzerine yapılan çalışmalarda, bu molekülün UVB kaynaklı foto-yaşlanmayı MMP-1 aktivasyonunu bloke ederek engellediğı gösterilmiştir. Çalışmanın bulgularına göre GA, bu koruyucu etkisini NF-κB sinyal yolağını modüle ederek gerçekleştirmekte; ayrıca hiyaluronidaz enzimini inhibe ederek ve hücre içi ROS seviyelerini düşürerek çok yönlü bir matriks koruması sağlamaktadır (Afnan et al., 2012). Ayrıca, likopen ve beta-karoten gibi tetraterpen (karotenoid) türevleri, güçlü lipofilik antioksidanlar olarak işlev görürler, hücre zarlarına dahil olurlar ve UV kaynaklı lipid peroksidasyonunu inhibe ederek foto-yaşlanmaya karşı fiziksel ve kimyasal bir bariyer oluşturlar (Stahl & Sies, 2012; Rizwan et al., 2011).

Sonuç olarak, terpenoidler ve triterpenoidler, tek bir hedef aracılığıyla değil, iltihap sinyallerinin modülasyonu, ECM bileşenlerinin korunması, hücre çoğalması ve antioksidan tepkilerin

desteklenmesi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çoklu moleküler yollar aracılığıyla yaşlanma karşıtı etkilerini gösterirler. Bu çok boyutlu mekanizmalar, terpenoidleri kozmetik ve dermokozmetik araştırmalarda güvenilir bir antiaging moleküler kaynak olarak konumlandırmaktadır.

KOZMETİK UYGULAMALARDA BİTKİSEL KÖKENLİ BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN KULLANIMI

Bitkisel kaynaklı biyoaktif bileşiklerin kozmetik formülasyonlarda kullanımı, son yıllarda sadece "doğal içerikler" trendine değil, aynı zamanda deneysel ve klinik verilerle desteklenen fonksiyonel etkilere dayanarak da değerlendirilmeye başlanmıştır. Özellikle, antioksidan kapasite, tirozinaz inhibisyonu, UV kaynaklı hasarın azaltılması ve hücre dışı matris bütünlüğünün korunması gibi hedefler, bitki özlerinin yaşlanma karşıtı kozmetiklere dahil edilmesinin başlıca gerekçelerini oluşturmaktadır. Bu bağlamdaki çalışmalar, bitkisel kaynaklı bileşenlerin uygun formülasyon stratejileriyle birleştirildiğinde cilt üzerinde ölçülebilir biyolojik etkiler üretebildiğini göstermektedir (Kale et al., 2025; Bari et al., 2023).

Literatürde, bitkisel özlerin kozmetik etkinliği çoğunlukla formülasyon bazlı *in-vitro* ve *ex-vivo* testlerle değerlendirilmiştir. Örneğin, biberiye (*Rosmarinus officinalis*) özleri ile hazırlanan farklı formülasyonların antioksidan ve antiproliferatif etkileri, biyolojik aktiviteyi belirlemede öz tipinin ve taşıyıcı sistemin belirleyici olduğunu göstermiştir (Đilas et al., 2012). Benzer şekilde, aloe vera ve çarkıfelek meyvesi içeren jel formülasyonlarının fizikokimyasal stabilite ve antioksidan kapasite açısından kozmetik kullanım için uygun profiller sergilediği bildirilmiştir (Kale et al., 2025). Bu bulgular, bitkisel bileşiklerin kozmetik etkisinin sadece ham öz özelliklerine değil, aynı zamanda formülasyonun bütünlüğüne de bağlı olduğunu göstermektedir.

Bitki kaynaklı bileşenlerin pigmentasyon ve cilt tonu değişikliği üzerindeki etkileri de kozmetik literatüründe önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle, tirozinaz fragmanlarının modülasyonu, bitki kaynaklı bileşenlerin “aydınlatıcı” ve “leke giderici” ürünlerdeki etkinliğini destekleyen temel biyolojik mekanizmalardan biridir. Bambu talaşı özü ve *Pleurotus nebrodensis* mantarından elde edilen özler üzerine yapılan çalışmalar, bu bitki kaynaklı bileşenlerin önemli anti-tirozinaz ve istatistiksel olarak anlamlı aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Zhang et al., 2014; Nuhu et al., 2011). Bu türlerin bozulmuş enzim aktivitesinin değerlendirilmesi, kozmetik ürün iddialarının biyokimyasal performansı için önemli bir sonuçtur.

Anti-aging kozmetiklerde bitki özlerinin kullanımına ilişkin bir başka dikkate değer yaklaşım, geleneksel tıp bilgisi ile modern kozmetik biliminin kesişim noktasında ortaya çıkmaktadır. *Salvia miltiorrhiza* kökünden hazırlanan geleneksel Çin tıbbına dayalı bir emülsiyonun anti-aging özelliklerinin değerlendirilmesi, bu tür formülasyonların antioksidan savunma, iltihap düzenleme ve cilt fonksiyonlarında etkili olabileceğini göstermiştir (Ye et al., 2025). Ancak, bu tür çalışmaların genellikle sınırlı biyolojik modeller kullanılarak yürütüldüğü ve klinik genellemelerde ihtiyatlı bir yaklaşım benimsenmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Son yıllarda, bitki bazlı bileşenlerin sadece yaşlanmayı geciktirmede değil, aynı zamanda UV korumasında ve foto-yaşlanma ile ilişkili süreçlerde de rol oynadığı gösterilmiştir. *Plectranthus scutellarioides* ve *Coleus amboinicus* gibi bitkilerden elde edilen özlerin, melanin sentezi ve UV-B kaynaklı cilt hasarı üzerinde koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar, bitki bazlı biyoaktif maddelerin kozmetik uygulamalarda birden fazla biyolojik hedefe etki edebilen ajanlar olarak değerlendirilmesini desteklemektedir (Pasaribu et al., 2023; Widayastuti et al., 2024).

Ancak, literatürdeki bulguların önemli bir kısmı in vitro veya sınırlı uygulama modellerine dayanmaktadır. Klinik düzeyde etkinliğin en güçlü kanıtı, sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmalarından gelmektedir. Radyasyon dermatiti gibi cilt hasarlarında bitki kaynaklı müdahalelerin koruyucu etkilerini değerlendiren yakın tarihli bir ağ meta-analizi, bitki bileşiklerinin cilt biyolojisi üzerindeki potansiyelini desteklemiş, ancak doz, formülasyon ve hasta popülasyonu gibi değişkenlerin sonuçları belirlemede belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (Li et al., 2025). Bu, kozmetik uygulamalarda bitki bazlı bileşenlerin aşırı genellemeden kaçınarak bilimsel sınırlar içinde değerlendirilmesi gerektiğini bir kez daha göstermektedir.

SONUÇ

Bu bölümde sunulan bulgular, bitki kaynaklı biyoaktif bileşiklerin yalnızca geleneksel cilt bakım araçları değil, moleküler düzeyde hücresel yaşlanma süreçlerini düzenleyebilen güçlü farmakolojik adaylar olduğunu göstermektedir. Fenolikler, flavonoidler ve terpenoidlerin oksidatif stres tepkilerini düzenleme, anti-inflamatuar ve ECM bütünlüğünü koruma yetenekleri, onları modern kozmetolojide “yardımcı bileşenler”den “temel aktif bileşenler”e yükseltmektedir. Yaşlanma ile ilgili sinyal yollarındaki çok yönlü müdahalesi, sentetik alternatiflere kıyasla daha bütünsel bir koruyucu kalkan sağladığını kanıtlamaktadır.

Bununla birlikte, fitokimyasalların in vitro başarısının klinik uygulamalara tam olarak aktarılması, biyoyararlanım, stabilite ve cilt penetrasyonu gibi parametrelerin optimize edilmesine bağlıdır. Sonuç olarak, yaşlanma karşıtı alanda bitki bazlı bileşenlerin geleceği, deneysel kullanımda değil, mekanizmaları açıklığa kavuşturulmuş ve etkinliklerini doğrulayan kanıta dayalı bilimsel verilere sahip ileri teknoloji formülasyonlarında yatmaktadır. Bilimsel titizlikle işlendiğinde, doğadan elde edilen moleküler

eşıtlilik, sürdürülebilir ve etkili cilt yaşılanma stratejileri için en güçlü temel olmaya devam edecektir.

Kaynakça

Afnan, Q., Adil, M. D., Nissar-Ul, A., Rafiq, A. R., Amir, H. F., Kaiser, P., Gupta, V. K., Vishwakarma, R., & Tasduq, S. A. (2012). Glycyrrhizic acid (GA), a triterpenoid saponin glycoside alleviates ultraviolet-B irradiation-induced photoaging in human dermal fibroblasts. *Phytomedicine*, 19(7), 658-664. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.03.007>

Agrawal, R., Hu, A., & Bollag, W. B. (2023). The Skin and Inflamm-Aging. *Biology*, 12(11), 1396. <https://doi.org/10.3390/biology12111396>

Ahsanuddin, S., Lam, M., & Baron, E. D. (2016). Skin aging and oxidative stress. *AIMS molecular Science*, 3(2). <https://doi.org/10.3934/molsci.2016.2.187>

Albano, G. D., Gagliardo, R. P., Montalbano, A. M., & Profita, M. (2022). Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases. *Antioxidants*, 11(11), 2237. <https://doi.org/10.3390/antiox11112237>

Bari, MD. N., Alfaki, M. A., & Karukuvelraja, K. (2023). Antiageing properties of *Plumeria pudica* Jacq. leaf extracts and development of antiageing cream for cosmetic applications. *Annals of Phytomedicine an International Journal*, 12(1). <https://doi.org/10.54085/ap.2023.12.1.36>

Bay, E. Y., & Topal, I. O. (2022). Aging Skin and Anti-aging Strategies. *Exploratory Research and Hypothesis in Medicine*, 000(000). <https://doi.org/10.14218/erhm.2022.00030>

Boaru, D. L., Leon-Oliva, D. D., Castro-Martinez, P. D., Garcia-Montero, C., Fraile-Martinez, O., García-González, B., Pérez-González, I., Michael Alhaddadin, M. N., Barrena-Blázquez, S., Lopez-Gonzalez, L., Pekarek, L., Saez, M. A., Ríos-Espinosa, L., Pekarek, T., Hernández-Fernández, M., Casanova, C., Castel-Oñate,

A., Garcia-Honduvilla, N., Buján, J., . . . Ortega, M. A. (2025). Extracellular matrix dysregulation in aging, calcification, and cancer diseases: Insights into cellular senescence, inflammation, and novel therapeutic strategies. *International Journal of Biological Sciences*, 21(15), 6808. <https://doi.org/10.7150/ijbs.119301>

Bouchelkia, I., & Sadacharan, C. (2025). Comprehensive Quantification of Collagen, Elastin, and Glycosaminoglycans in the Human Facial Dermis: Insights From a Pilot Study. *Cureus*, 17(3), e81419. <https://doi.org/10.7759/cureus.81419>

Bouyahya, A., Bakrim, S., Aboulaghras, S., El Kadri, K., Aanniz, T., Khalid, A., Abdalla, A. N., Abdallah, A. A., Ardianto, C., Ming, L. C., & El Omari, N. (2024). Bioactive compounds from nature: Antioxidants targeting cellular transformation in response to epigenetic perturbations induced by oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 174, 116432. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116432>

Buck, A. T., Paletta, J. T., Khindurangala, S. A., Beck, C. L., & Winter, A. H. (2013). A noncovalently reversible paramagnetic switch in water. *Journal of the American Chemical Society*, 135(29), 10594-10597.

Cabral-Pacheco, G. A., Garza-Veloz, I., Castruita-De la Rosa, C., Ramirez-Acuña, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., Martinez-Avila, N., & Martinez-Fierro, M. L. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>

Câmara, J. S., Perestrelo, R., Ferreira, R., Berenguer, C. V., Pereira, J. A. M., & Castilho, P. C. (2024). Plant-Derived Terpenoids: A Plethora of Bioactive Compounds with Several Health Functions and Industrial Applications-A Comprehensive Overview. *Molecules*

(Basel, Switzerland), 29(16), 3861.
<https://doi.org/10.3390/molecules29163861>

Cao, L., Li, K., Li, Q., Tong, Q., Wang, Y., & Huang, L. (2025). The controversial role of senescence-associated secretory phenotype (SASP) in cancer therapy. *Molecular Cancer*, 24(1), 283–283. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02475-8>

Cayetano-Salazar, L., Nava-Tapia, D. A., Astudillo-Justo, K. D., Arizmendi-Izazaga, A., Sotelo-Leyva, C., Herrera-Martinez, M., Villegas-Comonfort, S., & Navarro-Tito, N. (2022). Flavonoids as regulators of TIMPs expression in cancer: Consequences, opportunities, and challenges. *Life Sciences*, 308, 120932. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120932>

Chaachouay, N., & Zidane, L. (2024). Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. *Drugs and Drug Candidates*, 3(1), 184-207. <https://doi.org/10.3390/ddc3010011>

Chandimali, N., Bak, S. G., Park, E. H., Lim, J., Won, S., Kim, K., Park, I., & Lee, S. J. (2025). Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: A review. *Cell Death Discovery*, 11, 19. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8>

Chaudhary, M., Khan, A., & Gupta, M. (2020). Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. *Current Aging Science*, 13(1), 22. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190809161115>

Chen, Z., Du, C., Liu, S., Liu, J., Yang, Y., Dong, L., Zhao, W., Huang, W., & Lei, Y. (2024). Progress in biomaterials inspired by the extracellular matrix. *Giant*, 19, 100323. <https://doi.org/10.1016/j.giant.2024.100323>

Chin, T., Lee, X. E., Ng, P. Y., Lee, Y., & Dreesen, O. (2023). The role of cellular senescence in skin aging and age-related skin

pathologies. *Frontiers in Physiology*, 14, 1297637.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1297637>

Chylińska, N., & Maciejczyk, M. (2025). Hyaluronic Acid and Skin: Its Role in Aging and Wound-Healing Processes. *Gels*, 11(4), 281. <https://doi.org/10.3390/gels11040281>

Cole, M. A., Quan, T., Voorhees, J. J., & Fisher, G. J. (2018). Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. *Journal of cell communication and signaling*, 12(1), 35–43. <https://doi.org/10.1007/s12079-018-0459-1>

Demir, F., Aliyazıcıoğlu, Y., & Demir, S. (2017). Asidifikasyon İşleminin *Laurocerasus officinalis* Ekstraktlarının Antioksidan Özellikleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi. *El-Cezeri Fen Ve Mühendislik Dergisi*, 4(3), 365–373. <https://doi.org/10.31202/ecjse.307478>

Dewanjee, S., Bhattacharya, H., Bhattacharyya, C., Chakraborty, P., Fleishman, J., Alexiou, A., Papadakis, M., & Jha, S. K. (2024). Nrf2/Keap1/ARE regulation by plant secondary metabolites: A new horizon in brain tumor management. *Cell Communication and Signaling: CCS*, 22, 497. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01878-2>

Dilas, S., Knez, Ž., Četojević-Simin, D., Tumbas, V., Škerget, M., Čanadanović-Brunet, J., & Četković, G. (2012). In vitro antioxidant and antiproliferative activity of three rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract formulations. *International Journal of Food Science & Technology*, 47(10), 2052–2062. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2012.03069.x>

Dinkova-Kostova, A. T., & Abramov, A. Y. (2015). The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free radical biology & medicine*, 88(Pt B), 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036>

Dodson, M., de la Vega, M. R., Cholanians, A. B., Schmidlin, C. J., Chapman, E., & Zhang, D. D. (2019). Modulating NRF2 in Disease: Timing Is Everything. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59(1), 555–575. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021856>

Ebrahimi, R., Mohammadpour, A., Medoro, A., Davinelli, S., Saso, L., & Miroliaei, M. (2025). Exploring the links between polyphenols, Nrf2, and diabetes: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 186, 118020. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118020>

Feng, C., Chen, X., Yin, X., Jiang, Y., & Zhao, C. (2024). Matrix Metalloproteinases on Skin Photoaging. *Journal of cosmetic dermatology*, 23(12), 3847–3862. <https://doi.org/10.1111/jocd.16558>

Finkel, T. (2011). Signal transduction by reactive oxygen species. *Journal of Cell Biology*, 194(1), 7-15. <https://doi.org/10.1083/jcb.201102095>

Fisher, G. J., Kang, S., Varani, J., Bata-Csorgo, Z., Wan, Y., Datta, S., & Voorhees, J. J. (2002). Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Archives of dermatology*, 138(11), 1462–1470. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.11.1462>

Freitas-Rodríguez, S., Folgueras, A. R., & López-Otín, C. (2017). The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1864(11), 2015-2025. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.007>

Gardeazabal, L., & Izeta, A. (2024). Elastin and collagen fibres in cutaneous wound healing. *Experimental Dermatology*, 33(3), e15052. <https://doi.org/10.1111/exd.15052>

Ge, X., Jin, Y., He, J., Jia, Z., Liu, Y., & Xu, Y. (2025). Extracellular matrix in skeletal muscle injury and atrophy: Mechanisms and therapeutic implications. *Journal of Orthopaedic Translation*, 52, 404-418. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2025.03.004>

Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., Campisi, J., Collado, M., Evangelou, K., Ferbeyre, G., Gil, J., Hara, E., Krizhanovsky, V., Jurk, D., Maier, A. B., Narita, M., Niedernhofer, L., Passos, J. F., Robbins, P. D., . . . Demaria, M. (2019). Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*, 179(4), 813-827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press.

He, T., Xiang, Y., Quan, H., Liu, Y., Guo, C., & Quan, T. (2025). Ursolic Acid Inhibits Collagen Production and Promotes Collagen Degradation in Skin Dermal Fibroblasts: Potential Antifibrotic Effects. *Biomolecules*, 15(3), 365. <https://doi.org/10.3390/biom15030365>

Hu, Q., Qu, C., Xiao, X., Zhang, W., Jiang, Y., Wu, Z., Song, D., Peng, X., Ma, X., & Zhao, Y. (2021). Flavonoids on diabetic nephropathy: Advances and therapeutic opportunities. *Chinese Medicine*, 16, 74. <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00485-4>

Huang, X., Pan, Q., Mao, Z., Wang, P., Zhang, R., Ma, X., Chen, J., & You, H. (2018). Kaempferol inhibits interleukin-1 β stimulated matrix metalloproteinases by suppressing the MAPK-associated ERK and P38 signaling pathways. *Molecular Medicine Reports*, 18(3), 2697. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9280>

Hussein, R. S., Dayel, S. B., & Abahussein, O. (2024). Influences on Skin and Intrinsic Aging: Biological, Environmental, and Therapeutic Insights. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 24(2), e16688. <https://doi.org/10.1111/jocd.16688>

Imb, M., Véghelyi, Z., Maurer, M., & Kühnel, H. (2024). Exploring Senolytic and Senomorphic Properties of Medicinal Plants for Anti-Aging Therapies. *International journal of molecular sciences*, 25(19), 10419. <https://doi.org/10.3390/ijms251910419>

Jenkins, G. (2002). Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 123(7), 801-810. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00425-0](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00425-0)

Jesus, A., Ratanji, S., Cidade, H., Sousa, E., Cruz, M. T., Oliveira, R., & Almeida, I. F. (2025). Phenolics as Active Ingredients in Skincare Products: A Myth or Reality?. *Molecules* (Basel, Switzerland), 30(7), 1423. <https://doi.org/10.3390/molecules30071423>

Jipu, R., Serban, I. L., Goriuc, A., Jipu, A. G., Luchian, I., Amititeloaie, C., Tarniceriu, C. C., Hurjui, I., Butnaru, O. M., & Hurjui, L. L. (2025). Targeting Dermal Fibroblast Senescence: From Cellular Plasticity to Anti-Aging Therapies. *Biomedicines*, 13(8), 1927. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13081927>

Jomova, K., Alomar, S. Y., Valko, R., Liska, J., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2025). Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases. *Chemico-Biological Interactions*, 413, 111489. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111489>

Juan, C. A., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2021). The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>

Kale, S., Mhaske, P., Jade, R., Jadhav, A., Sambherao, S., & Neelofer R., S. (2025). Formulation and evaluation of passion fruit

and Aloe vera gel. International Journal of Scientific Research in Science, Engineering and Technology, 10(4), 716–720. <https://doi.org/10.35629/4494-1004716720>

Kencana, M. V. S. A. (2025). Towards a predicted anti-aging molecular targets of asiaticoside based on bioinformatics analysis. International Journal of Medical Biochemistry/International Journal of Medical Biochemistry:, 78–88. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2024.26122>

Kensler, T. W., Wakabayashi, N., & Biswal, S. (2007). Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. Annual review of pharmacology and toxicology, 47, 89–116. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046>

Kim, D. H., Hong, S. H., & Choi, Y. H. (2025). Protective effects of betulinic acid on oxidative stress-induced apoptosis and DNA damage in C2C12 myoblasts. Journal of Nutrition and Health, 58(3), 287. <https://doi.org/10.4163/jnh.2025.58.3.287>

Kuilman, T., Michaloglou, C., Mooi, W. J., & Peeper, D. S. (2010). The essence of senescence. Genes & Development, 24(22), 2463. <https://doi.org/10.1101/gad.1971610>

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. TheScientificWorldJournal, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>

Kumari, R., & Jat, P. (2021). Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 645593. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593>

Kuryłowicz, A. (2021). Flavonoids in Skin Senescence Prevention and Treatment. International Journal of Molecular Sciences, 22(13), 6814. <https://doi.org/10.3390/ijms22136814>

Laronha, H., & Caldeira, J. (2020). Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*, 9(5), 1076. <https://doi.org/10.3390/cells9051076>

Lee, H., Hong, Y., & Kim, M. (2021). Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12489. <https://doi.org/10.3390/ijms222212489>

Li, B., Ming, H., Qin, S., Nice, E. C., Dong, J., Du, Z., & Huang, C. (2025). Redox regulation: Mechanisms, biology and therapeutic targets in diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 72. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02095-6>

Li, M., Hao, J., Song, G., Zhang, M., Zhang, B., Hao, Y., & Zhao, L. (2025). Efficacy of various plant-derived interventions in the prevention of radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Frontiers in Oncology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1657588>

Liga, S., Paul, C., & Péter, F. (2022). Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques. *Plants*, 12(14), 2732. <https://doi.org/10.3390/plants12142732>

Logesh, R., Prasad, S. R., Chipurupalli, S., Robinson, N., & Mohankumar, S. K. (2023). Natural tyrosinase enzyme inhibitors: A path from melanin to melanoma and its reported pharmacological activities. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1878(6), 188968. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188968>

Lombardo, G. E., Russo, C., Maugeri, A., & Navarra, M. (2024). Sirtuins as Players in the Signal Transduction of Citrus

Flavonoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(4), 1956. <https://doi.org/10.3390/ijms25041956>

López-Camarillo, C., Ocampo, E. A., Casamichana, M. L., Pérez-Plasencia, C., Álvarez-Sánchez, E., & Marchat, L. A. (2011). Protein Kinases and Transcription Factors Activation in Response to UV-Radiation of Skin: Implications for Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(1), 142. <https://doi.org/10.3390/ijms13010142>

Manful, C. F., Fordjour, E., Subramaniam, D., Sey, A. A., Abbey, L., & Thomas, R. (2024). Antioxidants and Reactive Oxygen Species: Shaping Human Health and Disease Outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15), 7520. <https://doi.org/10.3390/ijms26157520>

Marzag, H., Warnault, P., Bougrin, K., Martinet, N., & Benhida, R. (2014). Natural polyphenols as potent inhibitors of DNA methyltransferases. In *Studies in natural products chemistry* (pp. 195–223). <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63294-4.00007-3>

McAllister, M. J., Basham, S. A., Waldman, H. S., Smith, J. W., Mettler, J. A., Butawan, M. B., & Bloomer, R. J. (2019). Effects of psychological stress during exercise on markers of oxidative stress in young healthy, trained men. *Physiology & Behavior*, 198, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.10.013>

Meccariello, R. (2021). Impact of Polyphenolic-Food on Longevity: An Elixir of Life. An Overview. *Antioxidants*, 10(4), 507. <https://doi.org/10.3390/antiox10040507>

Muraoka, K., Shimizu, K., Sun, X., Tani, T., Izumi, R., Miwa, K., & Yamamoto, K. (2002). Flavonoids exert diverse inhibitory effects on the activation of nf-kb. *Transplantation Proceedings*, 34(4), 1335-1340. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(02\)02795-1](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(02)02795-1)

Muscolo, A., Mariateresa, O., Giulio, T., & Mariateresa, R. (2024). Oxidative stress: The role of antioxidant phytochemicals in the prevention and treatment of diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3264. <https://doi.org/10.3390/ijms25063264>

Naharro-Rodriguez, J., Bacci, S., Hernandez-Bule, M. L., Perez-Gonzalez, A., & Fernandez-Guarino, M. (2025). Decoding Skin Aging: A Review of Mechanisms, Markers, and Modern Therapies. *Cosmetics*, 12(4), 144. <https://doi.org/10.3390/cosmetics12040144>

Negre-Salvayre, A., & Salvayre, R. (2022). Post-Translational Modifications Evoked by Reactive Carbonyl Species in Ultraviolet-A-Exposed Skin: Implication in Fibroblast Senescence and Skin Photoaging. *Antioxidants*, 11(11), 2281. <https://doi.org/10.3390/antiox11112281>

Nisa, R. U., Nisa, A. U., Tantray, A. Y., Shah, A. H., Jan, A. T., Shah, A. A., & Wani, I. A. (2024). Plant phenolics with promising therapeutic applications against skin disorders: A mechanistic review. *Journal of Agriculture and Food Research*, 16, 101090. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2024.101090>

Nowak-Perlak, M., Olszowy, M., & Woźniak, M. (2025). The Natural Defense: Anti-Aging Potential of Plant-Derived Substances and Technological solutions against photoaging. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(16), 8061. <https://doi.org/10.3390/ijms26168061>

Ntintas, O. A., Vagena, S., Pantelis, P., Theocharous, G., Petty, R., Evangelou, K., & Gorgoulis, V. G. (2025). Overview of molecular signatures of senescence and associated resources: Pros and cons. *FEBS Open Bio*. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.70134>

Nuhu, A., Ki, N. Y., & Tae, S. L. (2011). Evaluation of the antioxidant and antityrosinase activities of three extracts from *Pleurotus nebrodensis* fruiting bodies. *African Journal of Biotechnology*, 10(15), 2978–2986. <https://doi.org/10.5897/ajb10.2660>

Păcularu-Burada, B., Cîrîc, I., & Begea, M. (2024). Anti-Aging Effects of Flavonoids from Plant Extracts. *Foods*, 13(15), 2441. <https://doi.org/10.3390/foods13152441>

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

Pandel, R., Poljšak, B., Godic, A., & Dahmane, R. (2012). Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in Its Prevention. *International Scholarly Research Notices*, 2013(1), 930164. <https://doi.org/10.1155/2013/930164>

Parrado, C., Mercado-Saenz, S., Perez-Davo, A., Gilaberte, Y., Gonzalez, S., & Juarranz, A. (2019). Environmental Stressors on Skin Aging. Mechanistic Insights. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 759. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00759>

Pasaribu, J. P., Ginting, C. N., & Chiuman, L. (2023). Torbangun (*Coleus amboinicus*) Leaves Extract Sunscreen Effect on the Melanin in the Skin Exposed to Ultraviolet-B. *Asian Journal of Health Sciences*, 9(2), ID57. <https://doi.org/10.15419/ajhs.v9i2.528>

Paul, J. K., Azmal, M., Haque, A. S. N. B., Talukder, O. F., Meem, M., & Ghosh, A. (2024). Phytochemical-mediated modulation of signaling pathways: A promising avenue for drug discovery. *Advances in Redox Research*, 13, 100113. <https://doi.org/10.1016/j.arres.2024.100113>

Pereira, A. G., Echave, J., Jorge, A. O., Nur Yuksek, E., Barciela, P., Chamorro, F., B., M., Carpena, M., & Prieto, M. A.

(2025). Therapeutic and Preventive Potential of Plant-Derived Antioxidant Nutraceuticals. *Foods*, 14(10), 1749. <https://doi.org/10.3390/foods14101749>

Pontes, S., Júnior, S., Felisberto Gonçalves, T. A., Dantas, S. H., Feitosa, A., & Silva, A. O. (2022). ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1225578. <https://doi.org/10.1155/2022/1225578>

Quan, T., Little, E., Quan, H., Qin, Z., Voorhees, J. J., & Fisher, G. J. (2013). Elevated matrix metalloproteinases and collagen fragmentation in photodamaged human skin: Impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(5), 1362–1366. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.509>

Reshi, Z. A., Ahmad, W., Lukatkin, A. S., & Javed, S. B. (2023). From Nature to Lab: A Review of Secondary Metabolite Biosynthetic Pathways, Environmental Influences, and In Vitro Approaches. *Metabolites*, 13(8), 895. <https://doi.org/10.3390/metabo13080895>

Rinnerthaler, M., Bischof, J., Streubel, M. K., Trost, A., & Richter, K. (2015). Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules*, 5(2), 545-589. <https://doi.org/10.3390/biom5020545>

Rinnerthaler, M., Bischof, J., Streubel, M. K., Trost, A., & Richter, K. (2015). Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules*, 5(2), 545. <https://doi.org/10.3390/biom5020545>

Rizwan, M., Rodriguez-Blanco, I., Harbottle, A., Birch-Machin, M. A., Watson, R. E., & Rhodes, L. E. (2011). Tomato paste rich in lycopene protects against cutaneous photodamage in humans in vivo: a randomized controlled trial. *The British journal of*

dermatology, 164(1), 154–162. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10057.x>

Roger, I., Milara, J., Belhadj, N., & Cortijo, J. (2021). Senescence Alterations in Pulmonary Hypertension. *Cells*, 10(12), 3456. <https://doi.org/10.3390/cells10123456>

Salminen, A., Kaarniranta, K., & Kauppinen, A. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging*, 4(3), 166–175. <https://doi.org/10.18632/aging.100444>

Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(4), 287–306. <https://doi.org/10.1080/1040869059096>

Shin, E. J., Lee, J. S., Hong, S., Lim, T., & Byun, S. (2019a). Quercetin Directly Targets JAK2 and PKC δ and Prevents UV-Induced Photoaging in Human Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5262. <https://doi.org/10.3390/ijms20215262>

Shin, J. W., Kwon, S. H., Choi, J. Y., Na, J. I., Huh, C. H., Choi, H. R., & Park, K. C. (2019b). Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>

Siraj, M. A., Islam, M. A., Al Fahad, M. A., Khaya, H. R., & Xiao, J. (2020). Cancer Chemopreventive Role of Dietary Terpenoids by Modulating Keap1-Nrf2-ARE Signaling System—A Comprehensive Update. *Applied Sciences*, 11(22), 10806. <https://doi.org/10.3390/app112210806>

Sobhon P, Savedvanich G, Weerakiet S. Oxidative stress and inflammation: the root causes of aging. *Explor Med.* 2023;4:127–56. <https://doi.org/10.37349/emed.2023.00129>

Sohn, E. J., Kim, J. M., Kang, S. H., Kwon, J., An, H. J., Sung, J. S., Cho, K. A., Jang, I. S., & Choi, J. S. (2018). Restoring Effects of Natural Anti-Oxidant Quercetin on Cellular Senescent Human Dermal Fibroblasts. *The American journal of Chinese medicine*, 46(4), 853–873. <https://doi.org/10.1142/S0192415X18500453>

Sreedhar, A., & Singh, K. K. (2020). Mitochondria in skin health, aging, and disease. *Cell Death & Disease*, 11(6), 444. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2649-z>

Stahl, W., & Sies, H. (2012). Photoprotection by dietary carotenoids: concept, mechanisms, evidence and future development. *Molecular nutrition & food research*, 56(2), 287–295. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100232>

Sun, R., Feng, J., & Wang, J. (2024). Underlying Mechanisms and Treatment of Cellular Senescence-Induced Biological Barrier Interruption and Related Diseases. *Aging and disease*, 15(2), 612–639. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0621>

Sutanto, H., Deasy Fetarayani, M Rosyid Narendra, & Nasution, S. A. (2025). The role of the senescence-associated secretory phenotype in cardiovascular disease among the elderly. *European Journal of Internal Medicine*, 106488–106488. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106488>

Takahashi, A., Ohtani, N., & Hara, E. (2007). Irreversibility of cellular senescence: dual roles of p16INK4a/Rb-pathway in cell cycle control. *Cell Division*, 2(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1747-1028-2-10>

Tartiere, A. G., Freije, J. M. P., & López-Otín, C. (2024). The hallmarks of aging as a conceptual framework for health and longevity research. *Frontiers in aging*, 5, 1334261. <https://doi.org/10.3389/fragi.2024.1334261>

Tashjian, M., Tehrani, L., Mehofer, A., Riskin, S. (2025). The Aging Skin. In: Norman, R., Dharmarajan, T.S. (eds) *Geriatric Dermatology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-53888-9_4-1

Taylor, E., Kim, Y., Zhang, K., Chau, L., Nguyen, B. C., Rayalam, S., & Wang, X. (2022). Antiaging Mechanism of Natural Compounds: Effects on Autophagy and Oxidative Stress. *Molecules*, 27(14), 4396. <https://doi.org/10.3390/molecules27144396>

Thoppil, R. J., & Bishayee, A. (2011). Terpenoids as potential chemopreventive and therapeutic agents in liver cancer. *World Journal of Hepatology*, 3(9), 228. <https://doi.org/10.4254/wjh.v3.i9.228>

Tomas, M., Deniz Günal-Köroğlu, Senem Kamiloglu, Tugba Ozdal, & Esra Capanoglu. (2025). The state of the art in anti-aging: plant-based phytochemicals for skin care. *Immunity & Ageing*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12979-025-00498-9>

Tumilaar, S. G., Hardianto, A., Dohi, H., & Kurnia, D. (2023). A Comprehensive Review of Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants: Overview, Clinical Applications, Global Perspectives, Future Directions, and Mechanisms of Antioxidant Activity of Flavonoid Compounds. *Journal of Chemistry*, 2024(1), 5594386. <https://doi.org/10.1155/2024/5594386>

Venkataraman, A., Kordic, I., Li, J., Zhang, N., Bharadwaj, N. S., Fang, Z., Das, S., & Coskun, A. F. (2024). Decoding senescence of aging single cells at the nexus of biomaterials,

microfluidics, and spatial omics. *NPJ Aging*, 10(1), 57. <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00178-w>

Wang, L., Jiang, Y., & Zhao, C. (2024). The effects of advanced glycation end-products on skin and potential anti-glycation strategies. *Experimental Dermatology*, 33(4), e15065. <https://doi.org/10.1111/exd.15065>

Wang, Z., Wang, K., Xu, L., Su, C., Gong, J., Shi, J., Ma, X., Xie, N., & Qian, J. (2023). Unlocking the Potential of Collagenases: Structures, Functions, and Emerging Therapeutic Horizons. *BioDesign Research*, 6, 0050. <https://doi.org/10.34133/bdr.0050>

Watkins, B. A., Mitchell, A. E., Shin, A. C., Dehghani, F., & Shen, C. (2025). Dietary flavonoid actions on senescence, aging, and applications for health. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 139, 109862. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2025.109862>

Wiciński, M., Erdmann, J., Nowacka, A., Kuźmiński, O., Michalak, K., Janowski, K., Ohla, J., Biernaciak, A., Szambelan, M., & Zabrzyński, J. (2022). Natural Phytochemicals as SIRT Activators—Focus on Potential Biochemical Mechanisms. *Nutrients*, 15(16), 3578. <https://doi.org/10.3390/nu15163578>

Wosek, J., Kuźmich, I., Wiśniewska, R., Nazaruk, J., & Galicka, A. (2016). Effect of selected flavonoids on glycosaminoglycans in human skin fibroblasts. *Progress in Health Sciences*, 6(2), 59–63. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.5049>

Yabluchanskiy, A., Ma, Y., Iyer, R. P., Hall, M. E., & Lindsey, M. L. (2013). Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. *Physiology*, 28(6), 391. <https://doi.org/10.1152/physiol.00029.2013>

Yan, M., Lo, J. C., Edwards, J. T., & Baran, P. S. (2016). Radicals: Reactive Intermediates with Translational Potential.

Journal of the American Chemical Society, 138(39), 12692–12714.
<https://doi.org/10.1021/jacs.6b08856>

Yan, Y., Huang, H., Su, T., Huang, W., Wu, X., Chen, X., Ye, S., Zhong, J., Li, C., & Li, Y. (2025). Luteolin Mitigates Photoaging Caused by UVA-Induced Fibroblast Senescence by Modulating Oxidative Stress Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(5), 1809. <https://doi.org/10.3390/ijms26051809>

Yang, J., Luo, J., Tian, X., Zhao, Y., Li, Y., & Wu, X. (2024). Progress in Understanding Oxidative Stress, Aging, and Aging-Related Diseases. *Antioxidants*, 13(4), 394. <https://doi.org/10.3390/antiox13040394>

Ye, M., Fu, S., & Hu, Q. (2025). Evaluation of the Anti-aging Properties of a Compound Traditional Chinese Medicine Emulsion from *Salvia Miltiorrhiza Radix*. *Advances in Health Sciences Research/Advances in Health Sciences Research*, 184–191. https://doi.org/10.2991/978-94-6463-831-8_23

Ye, Y., & Zhou, J. (2023). The protective activity of natural flavonoids against osteoarthritis by targeting NF- κ B signaling pathway. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1117489. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1117489>

Younis, M. M., Ayoub, I. M., Mostafa, N. M., El Hassab, M. A., Eldehna, W. M., T., S., & Eldahshan, O. A. (2021). GC/MS Profiling, Anti-Collagenase, Anti-Elastase, Anti-Tyrosinase and Anti-Hyaluronidase Activities of a *Stenocarpus sinuatus* Leaves Extract. *Plants*, 11(7), 918. <https://doi.org/10.3390/plants11070918>

Zhang, J., Gong, J., Lu, B., Wu, X., & Zhang, Y. (2014). Evaluation of whitening efficacy and safety of the water extract from bamboo shavings. *Journal of Medicinal Plants Research*, 8(7), 345–352. <https://doi.org/10.5897/jmpr10.281>

Zhang, J., Yu, H., Man, M. Q., & Hu, L. (2024). Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance. *Aging cell*, 23(2), e14054. <https://doi.org/10.1111/ace1.14054>

Zhang, Y., Cai, P., Cheng, G., & Zhang, Y. (2022). A Brief Review of Phenolic Compounds Identified from Plants: Their Extraction, Analysis, and Biological Activity. *Natural Product Communications*. <https://doi.org/10.1177/1934578X211069721>

Zhao, R., Jiang, S., Zhang, L., & Yu, Z. (2019). Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4188>

KOZMETİK ENDÜSTRİSİNDE MİKROBİYAL ÜRÜNLER

Tuğba NAFIZOĞLU³

Giriş

Deri vücudumuzdaki en büyük organdır ve dış çevreyle yüksek etkileşim göstermektedir (Ganceviciene *et al.* 2012; Zhang and Duan 2018). Organizmayı mekanik darbelerden, su kaybından ve enfeksiyondan korumanın yanı sıra, organizmanın ısı düzenlemesini sağlamak ve sinir uçlarıyla dış dünyayı algılanmasını sağlamak derinin görevlerindendir (Walker, 2022). Bu organ epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç farklı katmandan oluşmaktadır (Byrd *et al.* 2018; Kim *et al.* 2019). Epidermis (üst tabaka) farklılaşmış keratinositler, Langerhans, melanositler, D vitamini, yağ bezleri ve stratum corneum'dan oluşmaktadır. (Harvey *et al.* 2010; Aslam *et al.* 2021). Epidermin kalınlığı yaklaşık 0,1-0,2 mm'dir (Qi *et al.* 2022). Epidermis tabakası cildi UV ışınlarına karşı korumakta ve cilt rengini belirlemekte, bakterilerin vücuda girişini engellemekte, vücuttaki su ve elektrolit kaybını engelleyebilmekte, insan vücudunu dış hasarlardan korumaktadır

³ Dr. Öğr. Üyesi Tuğba NAFIZOĞLU Atatürk Üniversitesi. Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Orcid: 0000-0002-9573-7448

(Aslam *et al.* 2021; Qi *et al.* 2022). Dermis (ara tabaka) esas olarak bağ dokusu, kolajen, hyaluronik asit, elastin, retiküler ve papiller fibroblasttan oluşmaktadır (Aslam *et al.* 2021). Dermis ve epidermis hücreleri cildi yenilemekte ve ciltteki nemi korumakta, cilde elastikiyet ve fiziksel güç desteği sağlamakta, sinir liflerinden oluşan bir ağ dermis boyunca yayılarak cilde algılama işlevi kazandırmaktadır. (Kim *et al.*, 2019; Korosec *et al.*, 2019; Qi *et al.* 2022). Hipodermis (iç tabaka) ise yağ ve bağ dokusundan oluşmaktadır (Harvey *et al.* 2010; Brohem *et al.* 2011). Enerjiyi yağ formlarında depolamakta ve cilt için bir yalıtkan görevi görmektedir (Kim *et al.*, 2019; Korosec *et al.*, 2019).

İnsanlar yaşlandıkça, ciltleri incelmekte, orijinal elastikiyetini ve nemlendirme yeteneğini kaybetmektedir. Deri yaşlanması hem dışsal etmenlerle hem de içsel etmenlerle meydana gelmekte (Ganceviciene *et al.* 2012; Zhang and Duan 2018) ve yaşlı cilt kuru, gevşek, kırışık ve giderek daha kırılgan olmaktadır (Wang *et al.* 2015; Resende *et al.* 2021). İçsel cilt yaşlanma diğer bir deyişle kronolojik yaşlanma, zamanla birlikte biyolojik olayların sonucunda ve genetiksel faktörlerle oluşurken, dışsal cilt yaşlanması UV ışınlarına, sigara kullanımı veya çeşitli kirleticilere maruziyetle oluşmaktadır (Kim and Park 2016). Belirtilen dışsal faktörlere kronik olarak maruziyetin sonucunda genellikle ciltte kolajen, elastik lifler ve hyaluronik asit azalmaktadır. Cildin yapıtaşlarının azalması nedeniyle ciltte kırışıklıklar, kuruluk, elastikiyet kaybı, gevşeklik ve pürüzlü dokulu görünümü meydana gelmektedir (Resende *et al.* 2021).

Yunanca Kosm tikos kelimesinden türetilmiş kozmetik terimi düzenleme yapabilen, dekorasyonda yetenekli anlamına gelmektedir. Kosmein kelimesi dekorasyon, kosmos kelimesi düzen olarak tanımlanmaktadır (Butler 1993; Liu 2022). Kozmetik ürün, Avrupa Komisyonu'nun (EC) 1223/2009 sayılı tüzüğünde "insan vücudunun dış kısımlarına (epidermis, saç sistemi, tırnaklar,

dudaklar ve dış genital organlar) veya dişlere ve ağız boşluğunun mukoza zarlarına temas etmek üzere tasarlanmış, yalnızca veya esas olarak bunları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, korumak, iyi durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek amacıyla kullanılan herhangi bir madde veya karışım" olarak tanımlanmaktadır (Yarkent *et al.* 2020).

2028 yılına kadar küresel kozmetik pazarının 523,5 milyar ABD dolarına ulaşacağı tahmin edilmektedir (Klimek-Szczykutowicz *et al.* 2024). Bu büyük pazar payının yanı sıra birçok kozmetik ürün sentetik kimyasallardan oluşmakta ve vücutta çeşitli deformasyonlara sebep olabilmektedir (Ding *et al.* 2022). Kozmetikler vücudumuz tarafından emilmektedir. Ancak bazı kozmetik maddeler kanserojen, üreme sistemi için toksik, endokrin bozucu, mutajenler ve nörotoksisite etkisi gösterebilmektedir (Cheng *et al.* 2022). Kullandıkları ürünün güvenliği konusunda hassas olan tüketiciler doğal bileşenler içeren kozmetiklere daha fazlailgi duymaktadır (Ding *et al.* 2022).kozmetik ürünler sadece estetik kaygılarla değil ayrıca birçok insan tarafından tedavi amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Kozmesötikler, “ilaç benzeri” faydaları olan kozmetik ve farmasötiklerin bir kombinasyonudur. Kozmetik ve kozmesötik ürünler, cilt özelliklerinin korunmasını ve sağlıklı görünümünün iyileştirilmesini sağlamalıdır (Yarkent *et al.* 2020). Kozmetikler güvenli olmalıdır (Wang *et al.* 2015). Kozmetiklerdeki kimyasal maddeler, aşırı duyarlılık reaksiyonları, anafilaktik reaksiyon veya ölümcül zehirlenme gibi yan etkiler gösterebilmektedir. Bu tür etkiler kullanımdan önce tespit edilmelidir. Bu ihtiyaç doğrultusunda kozmetiklerin yan etkilerini sistematik olarak izleyerek ve tespit ederek halk sağlığı gözetimi anlamına gelen “Kozmetovijilans” kavramı oluşmuştur (Pereira and Pereira, 2018). Kozmetik ürünlerde kullanılan bileşiklerin güvenli kozmetik olarak tanımlanması için genetik toksisite, fototoksisite, fotogenotoksisite, toksikokinetik ve karsinogenisite gibi bazı önemli

testler yapılmalı ve sonucunda güvenli olduğu kanıtlanmalıdır (El Gamal, 2010).

Kozmetik endüstrisi son yıllarda bir "patlama" yaşarken, kimyasal ve sentetik kozmetik ürünleri, büyük olasılıkla müşterilerin kalite ve güvenlik konusundaki endişeleri nedeniyle, doğal ve çevre dostu, sürdürülebilir alternatiflerle değiştirilmiştir. (Rathod 2020). Mikroorganizmalar birçok biyoaktif bileşik sentezlemekte ve üretilen biyoaktif moleküller ışık, sıcaklık, iyon konsantrasyonu gibi ekstrem koşullarda mikroorganizmaların hayatta kalmasına yardımcı olmaktadır. Tanımlanan 23.000'den fazla biyoaktif molekül bulunmaktadır. Mikroorganizmaların büyük bir çoğunluğunun kültürlenmemiş ve keşfedilmemiş olması durumu göz önüne alındığında mikrobiyal kaynaklar, biyoteknolojik süreçlerde yeni biyoaktif bileşiklerin tanımlanması için potansiyel oluşturmaktadır. Mikroorganizmaların ürettiği çeşitli pigmentler, antioksidanlar, biyosüpfaktanlar, ekzopolisakkaritler (EPS), enzimler, diğer sekonder metabolitler deri üzerinde olumlu etkileri nedeniyle kozmetik endüstrisinde kullanılabilme potansiyeline sahiptir (Mehmood et al. 2025).

Fotokoruma

Güneşten gelen ışınlar 3 tür iyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik radyasyondan oluşmaktadır: kızılötesi (IR) (780–3000 nm), Görünür (400–780 nm) ve Ultraviyole (UV) (100–400 nm). Güneş'ten Dünya'ya gelen toplam enerjinin %53 IR, %39 görünür ve %8 UV'dir (Jallad et al. 2017; Kageyama and Waditee-Sirisattha 2019). Son yıllarda üretim-tüketim faaliyetlerinin artması sonucu ortaya çıkan kirlilik nedeniyle atmosferdeki ozon tabakasında incelme meydana gelmiştir. Bu durum Dünya yüzeyindeki UV radyasyon seviyeleri kademeli olarak artırmaktadır (Singh et al. 2021). Ultraviyole radyasyon fiziksel özelliklerine ve biyolojik aktivitesine göre UV-A (320–400 nm), UV-B (280–320

nm) ve UV-C (200–280 nm) olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Dünya yüzeyine ulaşan UV ışınları güneş tarafından yayılan tüm UV ışınlarının yalnızca küçük bir kısmını oluşturmaktadır (Chrapusta et al. 2017). Dünya yüzeyine ulaşan UV ışınlarının %95'i UV-A ve %5 UV-B'den oluşmaktadır. UV-B, UV radyasyonun küçük bir kısmını oluşturmakla beraber UV-A 'ya göre cilde ve göze çok daha fazla zarar verebilmektedir. Ayrıca UV-A ve UV-B'nin hücrel DNA ve proteinlerde fotokimyasal hasar oluşturarak genotoksik etki gösterdiği bilinmektedir. UV-C yüksek enerjilidir. Ancak ozon tabakası ve atmosfer UV-C'nin Dünya'ya ulaşmasını engellemektedir ve dolayısıyla UV-C'nin biyolojik bir önemi yoktur (Kageyama and Waditee-Sirisattha 2019).

Canlılar UV ışınlarının neden olduğu olumsuz etkilerden korunmak için DNA onarım sistemleri, antioksidan aktiviteler ve UV emici bileşiklerin üretimi gibi çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir (Rosic 2019). Organizmalar melanin, mikosporinler, mikosporin benzeri amino asitler ve diğer birçok fotokoruyucu bileşikler üreterek UV ışınlarını engellemeye çalışmaktadır (Geraldles and Pinto 2021).

Mikosporin benzeri aminoasitler

Mikosporin benzeri amino asitler (MBA) suda çözünebilen, renksiz, UV absorblayabilen grupları olan bir ailedir ve moleküler ağırlıkları 188 Da ile 1050 Da arasındadır (Singh et al. 2021; Raj et al. 2021). MBA'ların 30'dan fazla türü tanımlanmıştır. Tüm MBA'lar, merkezinde UV emiliminden sorumlu olan siklohekzenon veya siklohekzenimin halkasını bulundurmaktadır. Farklı MBA türleri, kromofordaki nitrojen ikame edicisine (amino asit veya imino alkolü) göre değişmektedir ve bu durum spesifik emilim spektrumlarını belirlemektedir (Vega et al. 2021).

Mikosporin benzeri amino asitler (MBA'lar) ilk defa funguslarda keşfedilmiştir. Fungusların sporları ışıqla uyarıldığında

spor oluşumu meydana gelmektedir. Bileşiğin fotonları bloke etme yeteneği sayesinde doğrudan bir fotokoruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur (Kageyama and Waditee-Sirisattha 2019). Fungusların yanı sıra siyanobakteriler, ökaryotik algler, mercanlar, bitkiler ve omurgalılar da dahil olmak üzere taksonomik olarak çeşitli deniz ve karasal organizmalarda 70'ten fazla MBA analoğu tanımlanmıştır (Geraldes and Pinto, 2021). MBA'lar, emilen enerjiyi verimli bir şekilde ısıya dönüştürerek serbest oksijen türlerinin oluşumunu engellemektedir (Chen et al. 2023).

Mikosporin benzeri aminoasitlerin fotokoroyucu özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada, MBA'ların siyanobakterilerde sitoplazmik bir hedefe 10 fotondan 3'ünün ulaşmasını engelleyebildiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu yetenek, MBA'ların birincil güneş koruyucu olarak tanınmasını sağlamıştır (Kageyama and Waditee-Sirisattha 2019).

Mikrobiyal pigmentler

Bakteri, fungus ve mikroalgler tarafından çeşitli renk ve tonlarda üretilen mikrobiyal pigmentler ilaç, gıda, kozmetik ve tekstil endüstrilerinde kullanması bakımından büyük ilgi görmektedir (Choi 2021; Lee 2025). Birçok mikroorganizma yüksek UV ışınlarının bulunduğu bölgelerde yaşamaktadır. Bu nedenle mikroorganizmalar melanin, karotenoidler, prodigiosin, violecein gibi UV hasarına karşı koruyabilen pigmentler üretmektedir (Choksi et al. 2020).

Melanin pigmenti kahverengi yapıda yüksek yapılı organizmalar (hayvan ve bitkiler) ve mikroorganizmalar (bakteri ve fungus) da dahil olmak üzere çeşitli organizmalar tarafından fenolik veya indol moleküllerin oksidatif polimerizasyonu ile üretilmektedir (El-Naggar and Saber 2022). *Streptomyces*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Bacillus*, *Brevundimonas*, *Trichoderma*, *Shewanella*, *Aspergillus*, *Aeromonas* ve *Cryptococcus* gibi bakteri fungus ve

mayalar ait türler melanin pigmentinin üretimi gerçekleştirmektedir (Cordero 2017; Singh et al. 2021). Bazı çalışmalar, fungal melaninin in vivo ve in vitroda canlı organizmalarda radyasyona karşı koruyucu aktivite gösterdiğini ve dolayısıyla muhtemel bir radyokoruyucu olarak araştırılabileceğini öne sürmüştür (Sandra et al. 2017). Ciltteki melanin, UV ışınlarının hücrelere ulaşmasını ve zarar vermesini tamamen engellemez; aksine, UV ışınlarının çekirdeklere iletimini azaltmaktadır. Sonuç olarak, cilt kanseri gelişimine karşı yeterli UV koruması sağlamak için çalışmalar yürütülmektedir. Güneş kremi ürünleri, melaninin aksine, sıklıkla kimyasal filtrelerin bir karışımını kullanmakta ve bu durum yan etki riskini artırmaktadır. Diğer taraftan melaninin, maksimum emilimi genellikle UV spektrumu içinde olduğundan, fotokoruyucu kremlerin bir bileşeni olarak üstün UV güneş koruyucuları olarak kabul edilmektedir (El-Naggar et al. 2021).

Karotenoidler, sarı, turuncu, kırmızı renklerde üretilen tetraterpenoid pigmentlerdir. Çok çeşitli bakteri, alg, fungus ve bitkiler tarafından üretilen karotenoidlerin α -karoten, β -karoten, β -kriptoksantin, lutein, zeaksantin, likopen, astaksantin, kantaksantin gibi farklı türleri vardır. (Kirti et al. 2014). Mayalardan *Rhodoturula*, *Sporobolomyces*, ve *Sporidiobolus*; filamentöz funguslardan *Blakeslea trispora* ve *Mucor circinelloides*; fotosentetik mikroalglerden *Arthrospira* (Spirulina), *Chlorella*, *Dunaliella*, and *Haematococcus* (Foong et al. 2021). *Agrobacterium* sp., *Arthrobacter* sp., *Chromobacterium* sp., *Flavobacterium* sp., *Micrococcus* sp. ve *Rheinheimera* sp. cinslerine ait çeşitli bakteriler de karoten üreticileridir (Sundararajan and Ramasamy 2013). Karotenoidler provitamin A işlevlerinin yanı sıra, fiziksel söndürme yoluyla UV radyasyonuna karşı fotokoruma ile cilde olumlu etki göstermektedir. Bu nedenle, UV ışığının doğrudan emilimi, cildin güneş hasarından korunmasının mekanizmasıdır (Morocho-Jácome et al. 2020; Bhosale et al. 2022).

Beyazlatıcı Etki

Cilt pigmentasyonu çeşitli fizyolojik süreçlerin sonucunda meydana gelmektedir. Bunlar; i. melanositlerin gelişimi, ii. melanosit yoğunluğu, iii. melanozomlarda yapısal ve enzimatik oluşumlar, iv. melanin sentezi, v. melanozomların dendritlere transferi, vi. melanozomların keratinositlere transferi ve vii. melaninin cildin suprabazal katmanlarının dağılımı. İlk üçü tamamen genetik iken, son dördü cilt beyazlatıcıların hedefidir (Pilevneli and Konuklugil 2020).

Melanin biyosentezinde kilit bir enzim olan tirozinaz (EC 1.14.18.1), cilt rengi ve pigmentasyonunun belirlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Ancak bu enzimin aşırı aktivitesi hiperpigmentasyon bozukluklarına yol açabilmektedir (Mermer and Demirci 2023). Farklı fungus cinslerinin anti-tirozinaz aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. *Aspergillus* cinsinin, tirozinaz inhibitör aktivitesine sahip çeşitli bileşikler ürettiği tespit edilmiştir (Fernandes and Kerkar 2017).

İlk olarak 1907 yılında Saito tarafından *Aspergillus oryzae* kültürlerinde keşfedilen kojik asit, çeşitli fungus türlerinin fermantasyonuyla üretilmektedir. *Aspergillus*, *Penicillium*, *Acetobacter* kojik asit ürettiği bilinen funguslardandır. En iyi üreticileri olarak bilinen *Aspergillus* türleri arasında *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* yer almaktadır (Zilles et al. 2022). Kojik asit, melanositlerin pigment oluşumunu engelleyerek melanin sentezini kontrol etmektedir. Hiperpigmentasyonu engelleme özelliği nedeniyle kozmetik endüstrisinde dikkatleri üzerine çekmektedir (Chib et al. 2023).

Nemlendirici Etki

Hyaluronik asit, diğer adıyla hyaluronan, D-glukuronik asit ve N-asetilglukozaminin tekrarlayan disakkarit yapısına sahip,

sülfatlanmamış bir glikozaminoglikan polisakkarittir (Luo et al. 2023). Hyaluronik asit, canlı organizmalarda önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle nem tutma yeteneği, viskoelastisitesi, mekanik hasara karşı direnci, immünojenik olmaması ve toksik olmaması gibi özellikleri nedeniyle çeşitli uygulamalar için cazip bir biyomalzemedir (Serra et al. 2023). Endüstriyel HA üretiminde en sık kullanılan bakteriler Lancefield grubu A ve C streptokoklardır (Liu et al. 2011). *Bacillus subtilis* endüstriyel reaktörlerde iyi gelişmekte ve ekzotoksin üretmemektedir. Bu nedenle ürünlerine GRAS (Genel Olarak Güvenli Kabul Edilen) ürün etiketi verilmiştir (Pires et al. 2010).

Biyosürfaktanlar nötr veya anyonik yapıda olan yüzey aktif moleküllerdir. Bununla birlikte, amin grupları içerenler katyonik yapıdadır. Esas olarak bakteri, maya veya filamentli funguslar tarafından sekonder metabolit olarak üretilmektedir (Adu et al. 2020). Biyosürfaktanlar mikrobiyal kaynağına, kültür ortamına ve kültür şartlarına bağlı olarak farklı yapıda olabilmektedir (Maulana et al. 2022). Rhamnolipidler, sophorolipidler, mannosil-eritritol lipidler (MEL'ler) ve surfaktin gibi biyosürfaktanlar sahip oldukları özellikler nedeniyle dikkatleri üzerine çekmektedir. Mikrobiyal biyosürfaktanların insan derisine uyumlu olması ve cildi yüksek düzeyde nemlendirici özellik göstermesi onları kimyasal yüzey aktif maddelerin yerine kullanımı konusunu gündeme getirmiştir (Adu et al. 2020).

Glikozil başı olarak bir ramnoz parçası (bir veya iki molekül), yağ asidi kuyruğu olarak bir 3-(hidroksialkanoiloksi) alkanoik asit (HAA) içeren rhamnolipitler bir tür anyonik glikolipittir. Patojenik bir tür olan *Pseudomonas aeruginosa* türü iyi bir üretici olarak bilinmektedir. Ancak *Pseudomonas chlororaphis* RRL B-30761 gibi bazı patojenik olmayan *Pseudomonas* cinsi suşlarının da rhamnolipid ürettiği bildirilmiştir (Jiang et al. 2020; Dittmann et al. 2023).

Sophorolipidler 17-hidroksi-C18 doymuş veya monoenoik (cis-9) yağ asidinin son dan bir önceki karbonundaki hidroksil grubuna glikozidik bağla bağlanmış bir disakkarit soforoz parçasından oluşmaktadır (Vecino et al. 2017). Bu biyosüpfaktan grubu *Candida* türü mayalardan üretilmektedir ve kozmetikte kullanılmaktadır (Nasser et al. 2024).

Mannosileritritol lipidleri (MEL'ler), fonksiyonel glikolipitlerdir ve hidrofilik baş grup olarak 4-O-β-D-mannopiranosil-eritritol veya 1-O-β-D mannopiranosil-eritritol ile hidrofobik zincir olarak yağ asitleri ve asetil gruplarından oluşmaktadır. Mayalar tarafından üretilen MEL, genel olarak kuru cildi nemlendirme, hasarlı saçları onarma, fibroblastları ve papilla hücrelerini aktive etme ve cilt hücrelerinde antioksidatif ve koruyucu etkiler gösterme kapasitesine sahip olup, kozmetikte kullanım için rekabet avantajı sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu bileşiklerin çok azı kozmetik veya ilaç kullanımı için tatmin edici anti-melanojenik özellikler sergilemektedir (Bae et al. 2019).

Surfaktin, *Bacillus* cinsine ait *Bacillus subtilis* gibi Gram pozitif bakteriler tarafından üretilen, lipopeptit yapıda bir biyosüpfaktandır (Chen et al. 2015). Birçok bakteri, fungus ve mayalar tarafından üretilen surfaktinler, düşük moleküler ağırlıklı olma, termal olarak stabilitesinin olması, suda çözünmesi, toksisite göstermemesi ve yan etkisinin bulunmamasıyla tanımlanmaktadır (Wahab et al. 2025).

Sonuç

Mikroorganizmaların dünyası kültürlenmiş ve henüz kültürlenmemiş çok çeşitli türleri içermektedir. Bu organizmalar birincil ve ikincil metabolitlerin üretimini sağlayan geniş biyosentez yollarına sahiptir. Mikroorganizmaların ürettikleri metabolitler birçok biyolojik olayların yönetilmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu metabolitlerin biyoteknolojik olarak üretilmesi çevre, endüstri, ilaç

ve kozmetik alanında çığır amaktadıır. Mikroorganizmaların sentezledikleri mikosporin benzeri aminoasitler, pigmentler, biyosürfaktanlar, hyaluronik asit gibi ekzopolisakkaritler kozmetik endüstrisinde fotokoruma, yaşılanma karşıtı, nemlendirme gibi özelliklerinden dolayı dikkatleri üzerine ekmiştiri.

Kaynakça

Adu, S. A., Naughton, P. J., Marchant, R., & Banat, I. M. (2020). Microbial biosurfactants in cosmetic and personal skincare pharmaceutical formulations. *Pharmaceutics*, 12(11), 1099.

Aslam, A., Bahadar, A., Liaquat, R., Saleem, M., Waqas, A., & Zwawi, M. (2021). Algae as an attractive source for cosmetics to counter environmental stress. *Science of The Total Environment*, 772, 144905.

Bae, I. H., Lee, S. H., Oh, S., Choi, H., Marinho, P. A., Yoo, J. W., ... & Kim, D. Y. (2019). Mannosylerythritol lipids ameliorate ultraviolet A-induced aquaporin-3 downregulation by suppressing c-Jun N-terminal kinase phosphorylation in cultured human keratinocytes. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 23(2), 113-120.

Bhosale, M. N., Waghmode, M. S., & Patil, N. N. (2022). A survey on microbial pigments: Production and applications. *Gorteria*, 35, 10.

Bianchet RT, Cubas ALV, Machado MM, Moecke EHS (2020) Applicability of bacterial cellulose in cosmetics—bibliometric review. *Biotechnol Rep* 27:e00502

Brohem CA, Da Silva Cardeal LB, Tiago M et al (2011) Artificial skin in perspective: concepts and applications. *Pigment Cell Melanoma Res* 24:35–50. [https:// doi. org/ 10. 1111/j. 1755-148X. 2010.00786.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00786.x)

Butler H. Microbiological control of cosmetics. In: Butler H, editor. *Poucher's, perfumes cosmetics and soaps*, vol. 3. Dordrecht: Springer; 1993. p. 572.

Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA (2018) The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 16:143–155. [https:// doi. org/ 10. 1038/ nrmicro.2017.157](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157)

Chen W-C, Juang R-S, Wei Y-H. Applications of a lipopeptide biosurfactant, surfactin, produced by microorganisms. *Biochem Eng J.* 2015;103:158–169. doi: 10.1016/j.bej.2015.07.009.

Chen, M., Jiang, Y., & Ding, Y. (2023). Recent progress in unraveling the biosynthesis of natural sunscreens mycosporine-like amino acids. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 50(1), kuad038.

Cheng, S.; Pei, Y.; Zeng, Y. Cosmetic Ingredient: Metabolism and Mechanism. *Highlights Sci. Eng. Technol.* 2022, 6, 74–82.

Chib, S., Jamwal, V. L., Kumar, V., Gandhi, S. G., & Saran, S. (2023). Fungal production of kojic acid and its industrial applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 107(7), 2111-2130.

Choi, K. Y. (2021). Bioprocess of microbial melanin production and isolation. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 765110.

Choksi, J., Vora, J., & Shrivastava, N. (2020). Bioactive pigments from isolated bacteria and its antibacterial, antioxidant and sun protective application useful for cosmetic products. *Indian Journal of Microbiology*, 60(3), 379-382.

Chrapusta, E., Kaminski, A., Duchnik, K., Bober, B., Adamski, M., & Bialczyk, J. (2017). Mycosporine-like amino acids: Potential health and beauty ingredients. *Marine drugs*, 15(10), 326.

Cordero, R.J.B.; Casadevall, A. Functions of Fungal Melanin beyond Virulence. *Fungal Biol. Rev.* 2017, 31, 99–112.

Ding, J.; Wu, B.; Chen, L. Application of Marine Microbial Natural Products in Cosmetics. *Front. Microbiol.* 2022, 13, 892505.

Dittmann H, Déziel E, Henkel M, et al. Rhamnolipids—Has the promise come true?. *Biosurfactants*. India: Academic Press; 2023. p. 69–84.

El Gamal, A. A. (2010). Biological importance of marine algae. *Saudi pharmaceutical journal*, 18(1), 1-25.

El-Naggar, N. E. A., & Saber, W. I. (2022). Natural melanin: current trends, and future approaches, with especial reference to microbial source. *Polymers*, 14(7), 1339.

Fernandes, M. S., & Kerkar, S. (2017). Microorganisms as a source of tyrosinase inhibitors: a review. *Annals of Microbiology*, 67(4), 343-358.

Foong, L. C., Loh, C. W. L., Ng, H. S., & Lan, J. C. W. (2021). Recent development in the production strategies of microbial carotenoids. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 37(1), 12.

Ganceviciene, R., Liakou, A. I., Theodoridis, A., Makrantonaki, E., & Zouboulis, C. C. (2012). Skin anti-aging strategies. *Dermato-endocrinology*, 4(3), 308-319.

Geraldes, V., & Pinto, E. (2021). Mycosporine-like amino acids (MAAs): Biology, chemistry and identification features. *Pharmaceutics*, 14(1), 63.

Harvey CJ, LeBouf RF, Stefaniak AB (2010) Formulation and stability of a novel artificial human sweat under conditions of storage and use. *Toxicol Vitr* 24:1790–1796. [https:// doi. org/ 10. 1016/j.tiv.2010.06.016](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.06.016)

Jallad, K.N. Chemical characterization of sunscreens composition and its related potential adverse health effects. *J. Cosmet. Dermatol.* 2017, 16, 353–357.

Jiang J, Zu Y, Li X, et al. Recent progress towards industrial rhamnolipids fermentation: process optimization and foam control. *Bioresour Technol.* 2020;298:122394. doi: 10.1016/j.biortech.2019.122394.

Kageyama, H., & Waditee-Sirisattha, R. (2019). Antioxidative, anti-inflammatory, and anti-aging properties of mycosporine-like amino acids: Molecular and cellular mechanisms in the protection of skin-aging. *Marine Drugs*, 17(4), 222.

Kim BS, Gao G, Kim JY, Cho DW (2019) 3D cell printing of perfusable vascularized human skin equivalent composed of epidermis, dermis, and hypodermis for better structural recapitulation of native skin. *Adv Healthc Mater* 8:1–11. [https:// doi. org/ 10. 1002/ adhm.201801019](https://doi.org/10.1002/adhm.201801019) 2.

Kim, M., & Park, H. J. (2016). Molecular mechanisms of skin aging and rejuvenation. *Molecular mechanisms of the aging process and rejuvenation*, 450.

Kirti, K., Amita, S., Priti, S., Mukesh Kumar, A., & Jyoti, S. (2014). Colorful world of microbes: carotenoids and their applications. *Advances in Biology*, 2014(1), 837891.

Klimek-Szczykutowicz, M., Błońska-Sikora, E. M., Kulik-Siarek, K., Zhussupova, A., & Wrzosek, M. (2024). Bioferments and Biosurfactants as New Products with Potential Use in the Cosmetic Industry. *Applied Sciences*, 14(9), 3902.

Korosec, A., Frech, S., Gesslbauer, B., Vierhapper, M., Radtke, C., Petzelbauer, P., et al., 2019.

Lee, C. C. (2025). Microbial Pigments: Fermentative Production and Biological Activities. In Bio-prospecting of Novel Microbial Bioactive Compounds for Sustainable Development: Management of Natural Resources Through Microbial Conversion into Valuable Products (pp. 43-65). Cham: Springer Nature Switzerland.

Liu, J. K. (2022). Natural products in cosmetics. *Natural products and bioprospecting*, 12(1), 40.

Liu, L., Liu, Y., Li, J., Du, G., & Chen, J. (2011). Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. *Microbial cell factories*, 10(1), 99.

Luo, Z., Wang, Y., Xu, Y., Wang, J., & Yu, Y. (2023). Modification and crosslinking strategies for hyaluronic acid-based hydrogel biomaterials. *Smart Medicine*, 2(4), e20230029.

Maulana, A., Adiandri, R. S., Boopathy, R., & Setiadi, T. (2022). Extraction, characterization, and biosurfactant properties of extracellular polymeric substance from textile wastewater activated sludge. *Journal of bioscience and bioengineering*, 134(6), 508-512.

Mehmood, T., Nawaz, S., Nadeem, F., & Ahmed, S. (2025). Environment-Friendly Cosmetics from Microbial Sources. In *Sustainable Cosmeceuticals: Integrating Natural and Biotechnological Innovations* (pp. 117-138). Cham: Springer Nature Switzerland.

Mermer A, Demirci S. Recent advances in triazoles as tyrosinase inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2023;259:115655. doi:10.1016/j.ejmech.2023.115655.

Morocho-Jácome, A. L., Ruscinc, N., Martinez, R. M., de Carvalho, J. C. M., Santos de Almeida, T., Rosado, C., ... & Baby, A. R. (2020). (Bio) Technological aspects of microalgae pigments for

cosmetics. *Applied microbiology and biotechnology*, 104(22), 9513-9522.

Nasser, M., Sharma, M., & Kaur, G. (2024). Advances in the production of biosurfactants as green ingredients in home and personal care products. *Frontiers in Chemistry*, 12, 1382547.

Pereira, J. X., & Pereira, T. C. (2018). Cosmetics and its health risks. *Glob. J. Med. Res.*, 18(2), 63-70.

Pilevneli, A., & Konuklugil, B. (2020). Marine derived tyrosinase inhibitors. *Su Urunleri Dergisi*, 37(4).

Pires, A. M., Macedo, A. C., Eguchi, S. Y., & Santana, M. H. (2010). Microbial production of hyaluronic acid from agricultural resource derivatives. *Bioresource technology*, 101(16), 6506-6509.

Qi, L., Zhang, C., Wang, B., Yin, J., & Yan, S. (2022). Progress in hydrogels for skin wound repair. *Macromolecular bioscience*, 22(7), 2100475.

Raj, S., Kuniyil, A. M., Sreenikethanam, A., Gugulothu, P., Jeyakumar, R. B., & Bajhaiya, A. K. (2021). Microalgae as a source of mycosporine-like amino acids (MAAs); advances and future prospects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12402.

Rathod, S., Mali, S., Shinde, N., Aloorkar, N., 2020. Cosmeceuticals and beauty care products: current trends with future prospects. *Res. J. Topical Cosmet. Sci.* 11, 45–51.

Resende, D. I., Ferreira, M., Magalhães, C., Lobo, J. S., Sousa, E., & Almeida, I. F. (2021). Trends in the use of marine ingredients in anti-aging cosmetics. *Algal Research*, 55, 102273.

Rosic, N. N. (2019). Mycosporine-like amino acids: making the foundation for organic personalised sunscreens. *Marine drugs*, 17(11), 638.

Sandra, R. P. S., Gabriela, S. S., Jazmina, C. R. A., Helen, F. L., & Rita, C. R. G. (2017). Production of melanin pigment by fungi and its biotechnological applications. *Intech Open Sci.* <https://doi.org/10.5772/67375>.

Serra, M., Casas, A., Toubarro, D., Barros, A. N., & Teixeira, J. A. (2023). Microbial hyaluronic acid production: a review. *Molecules*, 28(5), 2084.

Singh, A., Čížková, M., Bišová, K., & Vitova, M. (2021). Exploring mycosporine-like amino acids (MAAs) as safe and natural protective agents against UV-induced skin damage. *Antioxidants*, 10(5), 683.

Singh, S.; Nimse, S.B.; Mathew, D.E.; Dhimmar, A.; Sahastrabudhe, H.; Gajjar, A.; Ghadge, V.A.; Kumar, P.; Shinde, P.B. Microbial Melanin: Recent Advances in Biosynthesis, Extraction, Characterization, and Applications. *Biotechnol. Adv.* 2021, 53, 107773.

Sundararajan, P. J., & Ramasamy, S. P. (2023). Current perspectives on industrial application of microbial carotenoid as an alternative to synthetic pigments. *Sustain Chem Pharm* 37: 101353.

Falanga, V. Faria, K. in *Principles of Tissue Engineering*, 3rd Edition, (Eds: R. Lanza, R. Langer, J. Vacanti), Elsevier-Academic Press, English 2007, Ch.77

Vecino, X., Cruz, J. M., Moldes, A. B., & Rodrigues, L. R. (2017). Biosurfactants in cosmetic formulations: trends and challenges. *Critical reviews in biotechnology*, 37(7), 911-923.

Vega, J., Schneider, G., Moreira, B. R., Herrera, C., Bonomi-Barufi, J., & Figueroa, F. L. (2021). Mycosporine-like amino acids from red macroalgae: UV-photoprotectors with potential cosmeceutical applications. *Applied Sciences*, 11(11), 5112.

Wahab, Z. H. A., Al-Sahlany, S. T. G., & George, S. S. (2025, April). Modern Trends in the Production of Microbial Surfactin in Various Applications: A review. In IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (Vol. 1487, No. 1, p. 012124). IOP Publishing.

Walker, M. (2022). Human skin through the ages. *International journal of pharmaceutics*, 622, 121850.

Wang, H. M. D., Chen, C. C., Huynh, P., and Chang, J. S. (2015). Exploring the potential of using algae in cosmetics. *Bioresour. Technol.* 184, 355–362. doi: 10.1016/j.biortech.2014.12.001

Wang,W.; Chen, R.; Luo, Z.; Wang,W.; Chen, J. Antimicrobial activity and molecular docking studies of a novel anthraquinone from a marine-derived fungus *Aspergillus versicolor*. *Nat. Prod. Res.* 2018, 32, 558–563.

Yarkent, Ç., Gürlek, C., & Oncel, S. S. (2020). Potential of microalgal compounds in trending natural cosmetics: A review. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 17, 100304.

Zhang, S., & Duan, E. (2018). Fighting against skin aging: the way from bench to bedside. *Cell transplantation*, 27(5), 729-738.

Zilles, J. C., Dos Santos, F. L., Kulkamp-Guerreiro, I. C., & Contri, R. V. (2022). Biological activities and safety data of kojic acid and its derivatives: A review. *Experimental dermatology*, 31(10), 1500-1521.

CİLT MİKROBİYOMU VE PROBİYOTİK YAKLAŞIMLAR: MEKANİZMALAR, SAĞLIK VE YAŞLANMA

Şeyda ALBAYRAK⁴

Giriş

Probiyotik mikroorganizmalar, insan bağırsak mikrobiyotasının dengede tutulmasında temel bir role sahiptir. Literatürde yer alan çok sayıda çalışma, bu mikroorganizmaların konak sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini açıkça ortaya koymaktadır. Probiyotiklere; obezite, insülin direnci sendromu, tip 2 diyabet ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi metabolik bozukluklarda önemli bir terapötik potansiyel atfedilmektedir. Bunun yanı sıra, irritabl bağırsak sendromu, enterit, bakteriyel enfeksiyonlar ile çeşitli gastrointestinal rahatsızlıklar ve ishal vakalarının yönetiminde destekleyici rol oynayabilecekleri bildirilmektedir. Probiyotiklerin ayrıca laktoz intoleransının hafifletilmesinde ve atopik dermatitin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çeşitli neoplastik hastalıklar ile kanser tedavileri sırasında ortaya çıkan yan etkilerin azaltılmasında da probiyotiklerin

⁴ Araştırma Görevlisi Doktor, Atatürk Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, Orcid: 0000-0002-9136-5480

yararlı olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Prebiyotikler, probiyotiklere alternatif olarak veya onların etkisini artırıcı bir destek unsuru şeklinde kullanılabilir. Uygun mikrobiyal suşlar ile sinerjik prebiyotik bileşenleri içeren biyoterapötik formülasyonların geliştirilmesinin, ince bağırsak ve kolonda probiyotik etkinliği güçlendirdiği gösterilmiştir. Gelecekte, probiyotik–prebiyotik kombinasyonlarının ve sinbiyotik yaklaşımların daha ileri düzeyde optimize edilmesi beklenmektedir.

Temel cilt yapısı

İnsan derisi, vücudun en büyük organı olup son derece karmaşık ve çok katmanlı bir yapıya sahiptir. Derinin temel görevi, organizmayı aşırı sıcaklık değişimlerinden, çevresel etkenlerden, zararlı kimyasallardan ve patojen mikroorganizmalardan korumaktır. Bu yönüyle deri, yaşamsal öneme sahip bir bariyer işlevi görmektedir (Karnwal et al., 2023).

Deri, dıştan içe doğru epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç ana tabakadan oluşur. Epidermis, esas olarak keratinositlerden köken alan ve üst üste dizilmiş yaklaşık 40–50 kat yassı epitel hücreden meydana gelmektedir. Yapısal olarak epidermis; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum corneum olmak üzere dört tabakaya ayrılmaktadır. En derinde yer alan stratum basale, epidermisin sürekli yenilenmesini sağlayan, en genç ve farklılaşmamış keratinositleri içeren progenitör hücrelerden oluşmaktadır (Gallo et al.2017).

Keratinositlerin bazal tabakadan deri yüzeyine doğru göç ederek farklılaşması ve deskuamasyon süreci genellikle 30–40 gün sürmektedir. Bu tabakada ayrıca Merkel hücreleri ve melanin sentezinden sorumlu melanositler de bulunabilmektedir. Keratinositler bazal membrana dik yönde bölündüklerinde farklılaşarak keratin üretimine katkı sağlarken, yatay yöndeki bölünmeler yara iyileşmesi sürecinde rol oynamaktadır. Epidermis,

bazal lamina olarak adlandırılan bir bazal membran aracılığıyla dermisten ayrılmaktadır.

Stratum spinosum ve stratum granulosum tabakaları, çekirdekli keratinositlerden oluşmakta olup toplamda yaklaşık 15–20 hücre katmanı içermektedir. Stratum granulosum, yoğun keratin sentezine olanak tanıyan granüller bakımından zengindir. Langerhans hücreleri epidermisin tüm tabakalarında yer almakla birlikte, en yoğun olarak stratum spinosumda bulunmaktadır. Hücresel çekirdek ve organellerin zamanla parçalanmasıyla keratin birikir ve sonuçta stratum corneum oluşur. Bu süreç ilerledikçe, ölü keratinositlerden meydana gelen esnek ve dayanıklı bir cilt bariyeri gelişmektedir. Stratum corneum genellikle 10–20 µm kalınlığında olup, topikal olarak uygulanan maddelerin geçişi açısından önemli bir engel teşkil etmektedir.

Epidermisin altında bulunan dermis, büyük ölçüde kolajen ve elastin liflerinden oluşan bağ dokusundan meydana gelir. Bu lifleri sentezleyen fibroblastlar, epidermisteki keratinositlere kıyasla daha seyrek bulunur. Dermisin altında yer alan hipodermis ise ağırlıklı olarak yağ dokusundan oluşmaktadır. Dermise benzer şekilde, bu tabakadaki dokular da mezoderm kökenlidir ve burada bulunan mezenkimal kök hücreler fibroblastlara farklılaşabilmektedir. Kan damarları esas olarak dermis ve hipodermiste yer almakla birlikte, bazı patolojik durumlarda epidermise kadar uzanabilmektedir. Özellikle siğil, ben veya tümöral oluşumların bulunduğu bölgelerde epidermiste yoğun damarlaşma gözlenmektedir. Bu nedenle transdermal uygulamalarda, etkin bir etki sağlanabilmesi için yalnızca stratum corneumun aşılması değil, aynı zamanda tüm deri tabakaları boyunca yeterli difüzyonun gerçekleşmesi gerekmektedir (Jablonska et al.1997; Blanpain et al.2009; Bin et al.2016; Lai-Cheong and McGrath 2021;Souto et al.2022;Brito et al.2024).

Cilt Mikrobiyotası

İnsan derisi, sayıca fazla ve çeşitlilik açısından zengin bir mikrobiyal topluluğa ev sahipliği yapmaktadır. Bu mikroorganizmaların büyük bir bölümü kıl folikülleri içinde yer almakta olup, çok sayıda çalışma deri mikrobiyomunun belirli üyelerinin konak hücrelerle etkileşime girerek hücresel işlevlerde değişimlere neden olabildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, deri mikrobiyomunun insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerine ilişkin yapılan değerlendirmeler, çoğunlukla folikül iç yüzeyini hesaba katmamış ve bu durum deri mikrobiyotasının sistemik etki kapasitesinin önemli ölçüde küçümsenmesine yol açmıştır. Foliküler ve interfoliküler epitel yüzey alanlarının birlikte değerlendirilmesi, derinin mikrobiyomla etkileşim açısından son derece geniş bir temas alanı sunduğunu açıkça göstermektedir.

Mikrobiyomun fonksiyonuna yönelik araştırmalar, vücut yüzeylerinde yerleşik mikroorganizmaların organizmanın sistemik fizyolojisini nasıl etkileyebildiğinin anlaşılmasına odaklanmaktadır. Bu etkileşimlerin gerçekleştiği temel bölgeler, dış çevre ile yaşamsal öneme sahip iç hücresel ağlar arasında köprü görevi gören ve özel olarak yapılandırılmış epitel yüzeylerdir. Klasik fizyoloji yaklaşımında deri, akciğer ve bağırsaklara sırasıyla koruyucu ve termoregülatör işlevler, gaz değişimi ve besin emilimi görevleri atfedilmiştir. İnsan derisi, akciğeri ve bağırsağı genellikle vücudun en büyük organları olarak kabul edilse de, geleneksel bakış açısına göre derinin yüzey alanının diğerlerine kıyasla daha küçük olduğu varsayılmıştır. Boy, kilo ve çeşitli varsayımlara dayalı yapılan yüzey alanı hesaplamaları, derinin yaklaşık 2 m², bağırsağın 30 m² ve akciğerin 50 m² yüzey alanına sahip olduğu yönündeki yaygın kabullerin oluşmasına neden olmuştur (Helander & Fandriks, 2014).

Cilt mikrobiyomunun bileşimi ve bu bileşimde meydana gelen dengesizlikler, inflamatuvar yüz dermatozlarının

patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. İnsan mikrobiyotası; deri, bağırsak ve ağız boşluğu gibi belirli mikroortamlarda vücut üzerinde veya içinde yaşayan tüm mikroorganizmaların toplamını ifade etmektedir. Bu mikroorganizmalar, konak homeostazının sürdürülmesine katkı sağlamakta ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde önemli görevler üstlenmektedir. Sağlıklı bir cilt mikrobiyotası esas olarak dört ana bakteri filumundan oluşmaktadır: *Actinobacteria* (%36–52), *Firmicutes* (%24–34), *Proteobacteria* (%11–16) ve *Bacteroidetes* (%6–9). En baskın bakteri cinsleri arasında *Cutibacterium*, *Staphylococcus* ve *Corynebacterium* yer almakta olup, bu cinslerin dağılımı cilt bölgesinin özelliklerine göre değişmektedir. *Cutibacterium* daha çok sebase bölgelerde, *Staphylococcus* ve *Corynebacterium* nemli alanlarda baskınken, kuru bölgelerde mikrobiyal çeşitlilik daha yüksektir.

Bakterilerin yanı sıra cilt mikrobiyomu; başta *Malassezia* türleri olmak üzere mantarları, *Thaumarchaeota* gibi arkeleri (yaklaşık %4), çeşitli virüsleri ve akarları da içermektedir. Bu dengeli mikrobiyal ekosistem; cilt bariyer bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunmakta, pH dengesini düzenlemekte, bağışıklık sistemini eğiterek patojenlere karşı savunmayı güçlendirmekte ve cildin nem ile elastikiyetini sürdürmektedir. Mikrobiyal dengenin bozulması ise bariyer fonksiyonunun zayıflamasına ve çeşitli dermatolojik hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (Skowron et al.2021; Carmona-Cruz et al.2022; Smythe and Wilkinson 2023; Zhang et al.2024; Kreouzi et al.2025).

Mikrobiyota cilt- bariyer ilişkisi

Cilt; bakteri, arkea, mantar ve virüslerden oluşan son derece karmaşık ve dinamik bir mikrobiyal ekosisteme ev sahipliği yapmaktadır. Cilt mikrobiyotası olarak tanımlanan bu mikroorganizmalar, cildin fizyolojik bütünlüğünün korunması ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi açısından hayati öneme

sahiptir. Cilt mikroorganizmaları ile konakçı arasındaki ilişkiler, karşılıklı faydaya dayalı simbiyotik etkileşimlerden patojenik süreçlere kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebilmektedir. Bununla birlikte cilt, sürekli olarak fizyolojik ve morfolojik stres faktörlerine maruz kalmaktadır. Özellikle zararlı ultraviyole (UV) ışınları ve oksidatif stres, cilt hasarı, erken yaşlanma, hiperpigmentasyon ve cilt kanseri gelişimi gibi birçok patolojik sürecin temel nedenleri arasında yer almaktadır. Cildin yapısal ve işlevsel özellikleri zaman içerisinde değişime uğramakta; çok sayıda içsel ve çevresel faktör inflamasyon, yaşlanma, kanser, oksidatif hasar ve pigmentasyon bozuklukları gibi çeşitli dermatolojik problemlerin ortaya çıkmasını doğrudan etkilemektedir (Bharadvaja et al., 2023).

Cildin en dış tabakası, lipid ve protein açısından zengin, kıl folikülleriyle kesintiye uğrayan keratinize bir yapıdan oluşmaktadır. Bu yüzey, lipidler, antimikrobiyal peptitler, enzimler, tuzlar ve çeşitli biyolojik aktif bileşikler salgılayan yağ ve ter bezleriyle donatılmıştır. Cilt yüzeyi genel olarak asidik pH'a sahip, yüksek tuz konsantrasyonlu, kuru ve oksijenli (aerobik) bir ortam sunarken; folikülosebase üniteler nispeten anaerobik koşullara sahip olup lipid içeriği bakımından daha zengindir. Bu özellikleriyle cilt yüzeyi ve kıl folikülleri, mikrobiyal yoğunluğu yüksek diğer bariyer organlar olan ince ve kalın bağırsaktan hem fiziksel hem de kimyasal açıdan belirgin şekilde ayrılmaktadır. Bağırsak ortamı nemli, polisakkaritler açısından zengin, pH'ı nötr ve çeşitli karbon ile azot kaynakları içeren bir yapı sergilemektedir. Ayrıca bağırsak kriptlerinde, epitele daha yakın bölgeler daha aerobik özellik gösterirken, lümen daha anaerobik bir mikroçevreye sahiptir. Buna karşılık deri, vücudun başka hiçbir bölgesinde bulunmayan, özgün ve yapısal olarak çeşitli lipid bileşenleri içeren bir ortamdır (Gilaberte et al., 2016; Sharma et al., 2019).

Deri yüzeyi ile ilişkili yapılar (kıl folikülleri, yağ bezleri ve ter bezleri), bakteri, mantar ve virüsler dâhil olmak üzere çok sayıda mikroorganizma tarafından kolonize edilmiştir ve bazı bölgelerde bu mikroorganizmalar biyofilm oluşturabilmektedir. Bu mikroplar, konakçıya ait protein ve lipidleri metabolize ederek serbest yağ asitleri, antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), fenolde çözünebilen modülinler (PSM'ler), hücre duvarı bileşenleri ve antibiyotik benzeri biyoaktif moleküller üretmektedir. Ortaya çıkan bu ürünler; patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engellemek üzere diğer mikroplar üzerinde, keratinosit kaynaklı kompleman ve interlökin-1 (IL-1) gibi immün araçların aktivasyonunu sağlamak amacıyla epitel hücreleri üzerinde ve epidermis ile dermiste bulunan immün hücreler üzerinde etkili olmaktadır. Buna karşılık, konakçı tarafından üretilen moleküller ve immün hücrelerin aktivitesi de derideki mikrobiyal topluluğun bileşimini şekillendirmektedir. Deri, fiziksel ve kimyasal özellikleri bakımından bağırsaktan belirgin şekilde farklıdır. Dış besin kaynaklarından yoksun olan deri; kuru, asidik, lipid açısından zengin ve yüksek tuz içeriğine sahip bir ortam sunmakta, bu nedenle bağırsakla karşılaştırıldığında daha düşük bir mikrobiyal biyokütleyi desteklemektedir. Buna karşın bağırsak, yüksek nem oranı, bol besin içeriği ve kalın bir mukus tabakası sayesinde çok daha yoğun bir mikrobiyal popülasyona olanak sağlamaktadır. Saç folikülleri derinleştikçe daha anaerobik bir mikroçevre oluştururken, bağırsak kriptlerinde epitele yakın bölgeler daha aerobik özellik göstermektedir. Ayrıca bağırsak kriptleri, peristaltik hareketler nedeniyle lümendeki içerikle sürekli bir madde alışverişi içerisindeyken; saç folikülleri, sebum ve keratinosit kalıntılarıyla dolu dar yapıları nedeniyle daha izole bir ortam oluşturmaktadır (Matard et al.2013).

Probiyotiklere Genel bakış

Laktik asit bakterileri (LAB); çubuk veya kok morfolojisine sahip, Gram-pozitif, hareketsiz mikroorganizmalar olup doğal olarak

çok sayıda gıda ve gıda ürünü içerisinde bulunmalarının yanı sıra toprak, bitkiler ve memelilerin gastrointestinal sistemi gibi gıda dışı ekosistemlerde de yaygın olarak yer almaktadır. Bu bakteriler mikraerofilik ya da anaerobik koşullarda gelişme gösterebilmekte ve doğal olarak asidik ortamlara yüksek tolerans sergilemektedir. LAB'lerin temel ortak özelliği, karbonhidratların fermantasyonu sırasında başlıca veya tek son ürün olarak laktik asit üretmeleridir.

Probiyotik özellik gösteren LAB suşları genellikle “genel olarak güvenli kabul edilen” (GRAS) mikroorganizmalar arasında yer almakta olup, International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics uzmanlarının tanımına göre probiyotikler, “yeterli miktarlarda alındıklarında konakçı sağlığı üzerinde faydalı etki oluşturan canlı mikroorganizmalar” olarak ifade edilmektedir (Hill et al., 2014; da Silva et al., 2024). En yaygın olarak bilinen probiyotik mikroorganizmalar arasında *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Weissella* ve *Enterococcus* cinsleri ile *Saccharomyces* maya türleri; ayrıca spor oluşturan *Bacillus*, *Sporolactobacillus* ve *Brevibacillus* cinsleri yer almaktadır. Farklı ekolojik nişlerden izole edilen bu probiyotik mikroorganizmalar; kökenleri, fizyolojik özellikleri, güvenlik profilleri, suş özgüllükleri, kullanım alanları ve düzenleyici çerçeveler dikkate alınarak geleneksel veya yeni nesil probiyotikler şeklinde sınıflandırılabilir. Yeni nesil probiyotikler arasında ise özellikle bağırsak mikrobiyotasının yapısı ve metabolik fonksiyonlarıyla yakından ilişkili olan *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Christensenella*, *Faecalibacterium*, *Prevotella* ve *Roseburia* gibi cinsler öne çıkmaktadır. Bu mikroorganizmaların, konak metabolizması, bağışıklık yanıtı ve inflamasyonun düzenlenmesi üzerindeki potansiyel rolleri nedeniyle son yıllarda yoğun araştırma konusu hâline geldiği bildirilmektedir (Tsai et al., 2019; Sankarapandian et al., 2022; Abouelela et al., 2024).

Probiyotik, Prebiyotik ve Postbiyotikler

Probiyotik

Laktik asit fermantasyonunun insan sağlığına olan olumlu etkilerine dair bilgiler, insanlık tarihinin erken dönemlerine kadar uzanmaktadır. Antik Yunan ve Roma uygarlıklarında fermente süt ürünlerinin çeşitli formlarda tüketildiği bilinmektedir. Antik Mısır’da manda, inek veya keçi sütünden elde edilen ve “leben raib” olarak adlandırılan ekşi süt yaygın olarak tüketilirken, Balkanlar’da “jahurt” benzeri fermente süt ürünleri önemli bir besin kaynağı olmuştur. Hindistan’da fermente sütlü içeceklerin MÖ 800–300 yılları arasında bilindiği, Anadolu’da ise bu tür ürünlerin 8. yüzyıldan itibaren tüketildiği kaydedilmiştir. Orta Rusya’da 12. yüzyılda “ajran”, Macaristan’da ise 14. yüzyılda “tarho” adı verilen fermente süt içeceklerinin kullanıldığđı bildirilmektedir.

Laktik asit fermantasyonuna yönelik bilimsel ilginin artması ise 20. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. Paris’teki Pasteur Enstitüsü’nde görev yapan Rus bilim insanı ve immünolog İlia Metchnikoff, bu alana dikkat çeken öncü araştırmacılarından biridir. Metchnikoff, “İyimserlik Üzerine Çalışmalar” adlı eserinde, ekşi süt, kefir, lahana turşusu ve diğerk fermente gıdaların tüketimiyle sindirim sistemine yüksek miktarda canlı laktik asit bakterisinin alındığını vurgulamış ve bu bakterilerin sağlıklı yaşlanma ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür (Hosono, 1992; Markowiak & Śliżewska, 2017).

Probiyotik ürünler, bir veya birden fazla seçilmiş mikrobiyal suş içerebilmektedir. İnsanlarda yaygın olarak kullanılan probiyotik mikroorganizmalar başlıca *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* cinslerine aittir. Bunun yanı sıra, Gram-pozitif sporlu bakteriler olan *Bacillus* türleri ile *Saccharomyces* cinsine ait bazı maya suşları da probiyotik ürün formülasyonlarında sıklıkla yer almaktadır. Probiyotiklerin

kullanımı, gıda mevzuatına tabi olup hem insan hem de hayvan sağlığı açısından güvenli olmaları gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu amaçla kullanılan mikroorganizmaların, FDA tarafından tanımlanan GRAS (Generally Recognized as Safe) statüsüne sahip olması zorunludur. Avrupa Birliđi'nde ise EFSA tarafından geliştirilen QPS (Qualified Presumption of Safety) yaklaşımı benimsenmiştir. QPS sistemi, mikroorganizmaların güvenli kullanım geçmişini, antibiyotik direnç profillerini ve toksijenik potansiyellerini dikkate alan ek değerlendirme kriterlerini içermektedir (Anadón et al., 2006; Gaggia et al., 2010). Son yıllarda, özellikle bireysel probiyotik suşların seçimi, fonksiyonel özellikleri, kullanım alanları ve sağlık üzerindeki etkileri konusunda önemli bilimsel ilerlemeler kaydedilmiştir.

Probiyotikler, insan organizmasında çok sayıda yararlı etki göstermektedir. En temel işlevleri, konak mikrobiyotasının dengesini düzenleyerek patojen mikroorganizmalar ile fizyolojik olarak gerekli mikroorganizmalar arasında sağlıklı bir denge oluşturmalarıdır. Belirli kriterleri karşılayan canlı mikroorganizmalar, fonksiyonel gıdaların üretiminde, gıdaların raf ömrünün uzatılmasında ve antibiyotik tedavisi sonrası bozulan doğal mikrobiyotanın yeniden yapılandırılmasında kullanılmaktadır. Ayrıca probiyotikler, kontamine gıdalar veya çevresel kaynaklarla alınan patojenik mikroorganizmaların aktivitesini baskılayarak enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Bu bağlamda, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella* türleri, *Staphylococcus* ve *Yersinia* gibi patojenlerin çoğalmasını inhibe ederek gıda kaynaklı zehirlenmelere karşı koruyucu etki sağladıkları bilinmektedir.

Bunun yanı sıra probiyotiklerin sindirim süreçlerinin düzenlenmesi, gıda alerjilerinin kontrolü, kandidiyazis ve diş çürüğü gibi durumlar üzerindeki olumlu etkileri de doğrulanmıştır. *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium*

adolescentis ve *Bifidobacterium pseudocatenulatum* gibi probiyotik türler, B grubu vitaminlerinin (B1, B2, B3, B6, B8, B9 ve B12) doğal biyosentezinde rol oynamaktadır. Ayrıca probiyotikler, bağışıklık sisteminin etkinliğini artırmakta; vitamin ve mineral emilimini desteklemekte; organik asitler ve amino asitlerin üretimini teşvik etmektedir. Esteraz, lipaz ve koenzim A, Q, NAD ve NADP gibi enzimlerin üretimi de probiyotik mikroorganizmaların metabolik aktiviteleri arasında yer almaktadır. Bazı probiyotik metabolitlerin ise antibiyotik (asidofilin, basitrasin, laktasin), antikanserojenik ve immünomodülatör özellikler gösterebildiği bildirilmektedir (Ishikawa et al.2005; Schellenberg et al.2006; Markowiak and Śliżewska 2017).

Prebiyotik

Prebiyotikler, konak sağlığına fayda sağlayacak şekilde bağırsak mikrobiyotasının bileşimini veya metabolik aktivitesini değiştirebilen, sindirilemeyen gıda bileşenleri olarak tanımlanmaktadır. Bir bileşiğin prebiyotik olarak kabul edilebilmesi için mide asidine ve sindirim enzimlerine dirençli olması, üst gastrointestinal sistemde emilmemesi, bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilebilmesi ve yararlı bakteri türlerinin büyümesini seçici olarak teşvik etmesi gerekmektedir. Prebiyotikler özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerini hedef alarak kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırmakta ve bağırsak pH'ını düşürmektedir. Diyet lifleri, bağırsak mukozal bariyerinin bütünlüğünün korunmasında kritik bir rol oynamaktadır. Güncel çalışmalar, prebiyotik liflerin bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde modüle ettiğini göstermektedir. Örneğin, inülin takviyesinin yüksek yağlı diyetlerin mukus bariyeri ve metabolizma üzerindeki olumsuz etkilerini azaltabildiği rapor edilmiştir. Batı tipi beslenmenin düşük lif içeriği nedeniyle bağırsak mukus tabakasını zayıflattığı, bunun da inflamasyon ve patojenlere duyarlılığı

artırarak kronik hastalıklarla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Crittenden 2012; Slavin et al.2013; Gibson et al.2017).

Postbiyotik

Son yıllarda, canlı olmayan veya inaktive edilmiş probiyotik hücreler ile bunların metabolik ürünlerinin de konak sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği öne sürülmüştür. Postbiyotikler; metabolitler, hücre içermeyen süpernatantlar (CFS) veya bakteriyel lizis sonucu açığa çıkan çözünür biyolojik faktörler olarak tanımlanmaktadır (Liang & Xing, 2023). Bu bileşenler; kısa zincirli yağ asitleri, fonksiyonel proteinler ve enzimler, hücre dışı polisakkaritler, hücre lizatları ve hücre duvarı bileşenleri (teikoik asit, lipoteikoik asit, peptidoglikanlar) gibi çok çeşitli yapıları içermektedir.

Postbiyotiklerin etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, mevcut veriler antibakteriyel, antioksidan ve immünomodülatör özelliklere sahip olduklarını ve konak savunma sistemini hızla aktive edebildiklerini göstermektedir (Lebeer et al., 2010; Aguilar-Toalá et al., 2018; Morita et al., 2019). Ayrıca postbiyotiklerin bağırsak bariyer fonksiyonunu ve mukozal bağışıklığı güçlendirdiği, patojen inhibisyonu sağladığı, obezite kontrolüne katkıda bulunduğu ve glikoz homeostazını desteklediği bildirilmektedir (Kareem et al.2014; Schiavi et al.2016; Feng et al.2018; Gao et al.2019).

Probiyotiklerin Cilt Üzerindeki Etki Mekanizmaları

Antimikrobiyal etki

Probiyotiklerin en önemli özelliklerinden biri, patojen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite göstermeleridir. Probiyotikler, patojenlerin büyümesini baskılayarak, hücre yüzeyine tutunmalarını engelleyerek ve biyofilm oluşumunu inhibe ederek etkilerini ortaya koymaktadır. Bu antimikrobiyal etki, salgılanan

metabolitlerin türüne, kültür koşullarına ve suşun genetik/fizyolojik özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. LAB'lerin antimikrobiyal etkileri doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmektedir. Doğrudan etki, patojenleri baskılayan organik asitler, bakteriyosinler ve diğer metabolitler aracılığıyla gerçekleşirken; dolaylı etki, konak bağışıklık yanıtının probiyotikler tarafından modüle edilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Çeşitli probiyotik suşlar, patojen mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu aktivite gösteren birincil ve ikincil metabolitler üretebilmektedir. Bu amaçla kullanılan probiyotik ürünler genellikle *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* cinslerine ait bakterileri; ayrıca *Bacillus* türlerini ve *Saccharomyces* mayalarını içermektedir (Arena et al.2018; Fijan 2023).

Antitümör etki

Probiyotiklerin, birden fazla biyolojik yolak üzerinden antitümör etkiler gösterebildiği ortaya konmuştur. Bu mikroorganizmalar, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve çeşitliliğini modüle ederek tümör hücrelerinin proliferasyonu için elverişsiz bir mikroçevre oluşturabilmektedir. Ayrıca probiyotikler, bağışıklık yanıtını aktive ederek tümör gözetimi ve eliminasyonunda görev alan bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını güçlendirmektedir (Sehrawat et al., 2021). Bunun yanı sıra bakteriyosinler ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) gibi antitümör özelliklere sahip metabolitlerin üretimi yoluyla doğrudan etkiler gösterebilmektedirler. Bağırsak inflamasyonunun baskılanması da, tümör gelişimini destekleyen proinflamatuvar sinyal yollarının dolaylı olarak inhibe edilmesini sağlamaktadır (Thananimit et al., 2022).

Preklinik ve klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, probiyotiklerin tümörlerin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir destekleyici yaklaşım olarak değerlendirilebileceğini

göstermektedir. Fareler ve diğer deneysel hayvan modellerinde gerçekleştirilen prelinik çalışmalarda, probiyotik uygulamalarının tümör büyümesini ve progresyonunu anlamlı düzeyde baskıladığı rapor edilmiştir (Chen et al., 2020). İnsanlarda yürütülen klinik çalışmalar da umut verici sonuçlar sunmakla birlikte, en uygun suşların, dozların ve tedavi sürelerinin belirlenebilmesi için daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Reid et al., 2003).

Anti-inflamatuar etki

Probiyotik suşların, konakçı ve bağışıklık sistemi üzerinde çok yönlü ve suşa özgü etkiler sergilediği gösterilmiştir. Bağırsak bariyeri, su ve besin maddelerinin geçişine izin verirken patojen mikroorganizmaların ve toksinlerin transportunu sınırlandıran seçici bir geçirgenliğe sahiptir. Bu bariyerin temel düzenleyicileri olan sıkı bağlantılar (tight junctions, TJ), paraselüler geçirgenliği kontrol etmektedir. Uzun süreli bariyer bozulmaları, inflamasyonun artmasına ve besin emiliminin azalmasına yol açarak gastrointestinal ve otoimmün hastalıkların gelişimini tetikleyebilmektedir.

Probiyotikler, bağırsak boyunca epitel bütünlüğünün korunmasına katkı sağlayarak bariyer fonksiyonunu desteklemektedir. Dengeli bir mikrobiyota varlığında probiyotikler bütirat üretimini artırmakta, TJ proteinlerinin ekspresyonunu güçlendirmekte ve mukozal tabakanın bütünlüğünü korumaktadır. Bu sayede besin emilimi iyileşmektedir. Örneğin, *Lactobacillus reuteri* LRI'in bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, bu suş ile zenginleştirilmiş diyetle beslenen sütten kesilmiş domuzlarda, antibiyotik verilen gruba kıyasla jejunum ve ileumda daha yüksek mukozal TJ protein ekspresyonu ile villus yüksekliği/kript derinliği oranları saptanmıştır (Yi et al., 2018).

Benzer şekilde, lipopolisakkarit ile indüklenen bariyer disfonksiyonunun ardından *L. rhamnosus* GG ve *L. reuteri* ZJ617 uygulanan farelerde, azalmış olan klaudin-3 ve okludin ekspresyonunun yeniden arttığı ve bariyer fonksiyonunun restore edildiği bildirilmiştir (Cui et al., 2017). Yüksek doz kanamisin ile bağırsak bariyeri bozulan farelerde ise, LAB ile beslenen grupta ileal okludin ve zonulin-1 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ve Peyer plak hücrelerinde immünoglobulin A seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, LAB'ın antibiyotik kaynaklı bariyer hasarını hafiflettiğini göstermektedir (Kim et al., 2016; Virk et al., 2024).

Cilt bariyer fonksiyonunun güçlendirilmesi

Cilt, patojenlerin ve ultraviyole (UV) radyasyon gibi çevresel faktörlerin organizmaya girişini engelleyen en dış koruyucu bariyerdir. UV ışınlarına maruziyet kaçınılmaz olmakla birlikte, aşırı maruziyet cilt bariyerinin bozulmasına, bağışıklık homeostazının kaybına ve DNA hasarına yol açarak erken yaşlanma ve tümör gelişimi riskini artırmaktadır. Cilt yaşlanması genel olarak içsel (kronolojik) ve dışsal (çevresel) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. İçsel yaşlanma, yaşa bağlı olarak onarım mekanizmalarının giderek zayıfladığı doğal bir süreçtir. Buna karşılık dışsal yaşlanma, özellikle UV radyasyonun etkisiyle ortaya çıkan fotoyaşlanma ile ilişkilidir ve klinik olarak kırışıklıklar, pigmentasyon bozuklukları ve nem kaybı ile karakterizedir.

Yoğun UV maruziyeti, keratinositler, dermal fibroblastlar ve inflamatuvar hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyerek inflamatuvar süreçleri başlatmakta ve cilt bariyerinin fonksiyonel bütünlüğünü bozmaktadır. Son yıllarda, “yeterli miktarlarda alındığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanan probiyotiklerin, bağırsak mikrobiyotasını dengeleyerek bağışıklık yanıtlarını

düzenlediği yaygın kabul görmüştür. Çok sayıda çalışma, probiyotiklerin bağırsak–cilt eksenini üzerinden etki göstererek bağışıklık aktivasyonunun dengelenmesine katkıda bulunduğunu ve atopik dermatit, psoriasis ve akne vulgaris gibi dermatolojik hastalıkların yönetiminde potansiyel faydalar sunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca probiyotik takviyesinin, UV maruziyeti sonrasında cilt homeostazını güçlendirdiği ve cilt sağlığını iyileştirdiği rapor edilmiştir (Hotel et al., 2001; Lee et al., 2006; Baroni et al., 2012; Kim et al., 2019; Sharma et al., 2020; De Pessemier et al., 2021; Lee et al., 2021; Souak et al., 2021; Jwo et al., 2023).

Oksidatif stres ve yaşlanma karşıtı mekanizmalar

Oksidatif stres, yaşlanma sürecinin temel belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hücre içi oksidanlar ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması; DNA hasarı, protein denatürasyonu, lipid peroksidasyonu ve apoptoz gibi süreçlere yol açarak hücresel fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Probiyotikler ve antioksidanlar, oksidatif stresle mücadelede önemli araçlar olarak öne çıkmaktadır. Ancak son yıllarda, bu bileşenlerin tek başına kullanımının sınırlı etki gösterebildiği ve sinerjik yaklaşımların daha etkili olabileceği anlaşılmıştır.

Yaşlanma, hücresel senesens, fonksiyonel kapasitenin azalması ve fizyolojik rezervlerin tükenmesi ile karakterize kaçınılmaz bir süreçtir (Li et al., 2024). Hücresel düzeyde yaşlanma; hücre döngüsünün kalıcı olarak durması, yaşlanma ile ilişkili genlerin (örneğin P16, P21 ve P53) yukarı regülasyonu ve β -galaktosidaz aktivitesinin artışı ile tanımlanmaktadır. Endojen serbest radikaller, aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine yol açarak oksidatif hasarın birikmesine neden olmaktadır. ROS, fizyolojik sinyal iletimi için gerekli olsa da, üretim ile antioksidan

savunma arasındaki dengesizlik yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkların gelişimini hızlandırmaktadır (Keane et al., 2015).

Bağırsak mikrobiyotası, yaşlanma süreciyle birlikte belirgin değişimler göstermektedir. *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı yaşam boyunca U şeklinde bir eğilim sergilerken, yaşlı bireylerde *Firmicutes* ve *Bifidobacterium* bolluğunda azalma; *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* oranlarında artış gözlenmektedir (Mariat et al., 2009; Bosco & Noti, 2021). Bu değişimler, kronik düşük dereceli inflamasyon ve immünoşenescens ile yakından ilişkilidir. Güncel çalışmalar, probiyotiklerin transkripsiyonel düzenleme, biyolojik aktif metabolitlerin (örneğin hücre dışı polisakkaritler ve çoklu doymamış yağ asitleri) üretimi, antioksidan sinyal yollarının aktivasyonu ve mikrobiyota dengesinin yeniden sağlanması yoluyla yaşlanma karşıtı etkiler gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Örneğin, *Lactiplantibacillus plantarum* R6-1'in hücre dışı polisakkaritler aracılığıyla oksidatif enzimleri aktive ettiği; *Lactobacillus paracasei* PS23 ve *Bifidobacterium* B-3 suşlarının mitokondriyal disfonksiyon dahil yaşlanma belirteçlerini modüle edebildiği; *Limosilactobacillus fermentum* DR9'un ise telomer aşınmasının düzenlenmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lew et al., 2019; Toda et al., 2020; Li et al., 2025).

Gelecek Perspektifi ve Sonuç

Kişisel bakım ve dermokozmetik ürünlerinde doğal içeriklere yönelik ilginin giderek artması, bitkisel ekstraktlar, antioksidanlar, biyoaktif peptitler ve probiyotikler gibi bileşenlerin yoğun biçimde araştırılmasına ve ürün geliştirme süreçlerine entegre edilmesine yol açmıştır. Bu bileşenler, farklı biyolojik mekanizmalar aracılığıyla cilt sağlığını destekleme potansiyelleriyle öne çıkmakta ve tüketicilerin hem etkili hem de güvenli ürünlere yönelik beklentilerini karşılamaktadır. Bitkiler ve diğer doğal kaynaklardan elde edilen antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu

oksidatif hasarı sınırlandırarak erken cilt yaşlanmasını önlemekte ve cildin canlılığını korumaya katkı sağlamaktadır.

Biyoaktif peptitler ise kolajen sentezini uyarmaları, cilt matriksinin yıkımından sorumlu enzimleri inhibe etmeleri ve inflamatuvar süreçleri baskılamaları gibi çok yönlü biyolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu özellikleri sayesinde cilt yenilenmesini desteklemekte ve yaşlanma karşıtı etkiler sunmaktadır. Probiyotikler, başlangıçta bağırsak sağlığıyla ilişkilendirilmiş olmalarına rağmen, günümüzde cilt bakım uygulamalarında da önemli bir yer edinmiştir. Cilt mikrobiyotasının dengesini koruyarak cilt bariyer fonksiyonunu güçlendirmekte ve çeşitli dermatolojik problemlerin hafifletilmesine katkıda bulunabilmektedir (Choi et al., 2024).

İnsan mikrobiyomu üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda büyük bir ivme kazanmış; özellikle daha yakın dönemde cilt mikrobiyomu araştırmaların odağı hâline gelmiştir. Bu gelişmeyle birlikte, bilimsel çalışmalar cilt mikrobiyotasının cilt sağlığındaki rolüne ve atopik dermatit, psoriasis, akne vulgaris ve rozasea gibi hastalıklarla olan ilişkisine yoğunlaşmıştır. Son on yılda artan kanıtlar doğrultusunda, prebiyotik ve probiyotiklerin nutrasötik yaklaşımlar kapsamında cilt hastalıklarının önlenmesi ve tedavisindeki potansiyel rolleri kapsamlı biçimde araştırılmıştır. Klinik veriler; probiyotiklerin cilt sağlığını iyileştirmede yenilikçi bir araç olabileceğini, ayrıca pre-, pro-, sin-, post- ve para-probiyotiklerin cilt bariyerinin onarımı, yara iyileşmesinin desteklenmesi ve çeşitli cilt rahatsızlıklarının yönetiminde fayda sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda cilt mikrobiyomu, cilt sağlığının korunması ve dermatolojik hastalıkların yönetimine yönelik yenilikçi ürünlerin geliştirilmesi açısından yüksek potansiyele sahip, hızla gelişen bir araştırma alanı hâline gelmiştir (Mourelle et al., 2024).

Kaynakça

Abouelela, M. E., & Helmy, Y. A. (2024). Next-generation probiotics as novel therapeutics for improving human health: current trends and future perspectives. *Microorganisms*, 12(3), 430.

Aguilar-Toalá, J. E., Garcia-Varela, R., Garcia, H. S., Mata-Haro, V., González-Córdova, A. F., Vallejo-Cordoba, B., & Hernández-Mendoza, A. (2018). Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in food science & technology*, 75, 105-114.

Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M. R., & Martínez, M. A. (2006). Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 45(1), 91-95.

Arena, M. P., Capozzi, V., Russo, P., Drider, D., Spano, G., & Fiocco, D. (2018). Immunobiosis and probiosis: antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties. *Applied microbiology and biotechnology*, 102(23), 9949-9958.

Baroni, A., Buommino, E., De Gregorio, V., Ruocco, E., Ruocco, V., & Wolf, R. (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in dermatology*, 30(3), 257-262.

Bharadvaja, N., Gautam, S., & Singh, H. (2023). Natural polyphenols: A promising bioactive compounds for skin care and cosmetics. *Molecular Biology Reports*, 50(2), 1817-1828.

Bin, B. H., Kim, S. T., Bhin, J., Lee, T. R., & Cho, E. G. (2016). The development of sugar-based anti-melanogenic agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 583.

Blanpain, C., & Fuchs, E. (2009). Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(3), 207-217.

Bosco, N., & Noti, M. (2021). The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes & Immunity*, 22(5), 289-303.

Brito, S., Baek, M., & Bin, B. H. (2024). Skin structure, physiology, and pathology in topical and transdermal drug delivery. *Pharmaceutics*, 16(11), 1403.

Carmona-Cruz, S., Orozco-Covarrubias, L., & Sáez-de-Ocariz, M. (2022). The human skin microbiome in selected cutaneous diseases. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 834135.

Chen, K., Xin, J., Zhang, G., Xie, H., Luo, L., Yuan, S., ... & Liu, C. (2020). A combination of three probiotic strains for treatment of acute diarrhoea in hospitalised children: an open label, randomised controlled trial. *Beneficial Microbes*, 11(4), 339-346.

Choi, H. Y., Lee, Y. J., Kim, C. M., & Lee, Y. M. (2024). Revolutionizing cosmetic ingredients: harnessing the power of antioxidants, probiotics, plant extracts, and peptides in personal and skin care products. *Cosmetics*, 11(5), 157.

Compare, D., Rocco, A., Coccoli, P., Angrisani, D., Sgamato, C., Iovine, B., ... & Nardone, G. (2017). Lactobacillus casei DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC gastroenterology*, 17(1), 53.

Crittenden, R. (2012). Prebiotics and probiotics—the importance of branding. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 23(1), 18566.

Cui, Y., Liu, L., Dou, X., Wang, C., Zhang, W., Gao, K., ... & Wang, H. (2017). *Lactobacillus reuteri* ZJ617 maintains intestinal integrity via regulating tight junction, autophagy and apoptosis in mice challenged with lipopolysaccharide. *Oncotarget*, 8(44), 77489.

da Silva, T. F., Gloria, R. D. A., Americo, M. F., Freitas, A. D. S., de Jesus, L. C. L., Barroso, F. A. L., ... & Azevedo, V. A. D. C. (2024). Unlocking the potential of probiotics: A comprehensive review on research, production, and regulation of probiotics. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 16(5), 1687-1723.

De Pessemier, B., Grine, L., Debaere, M., Maes, A., Paetzold, B., & Callewaert, C. (2021). Gut–skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms*, 9(2), 353.

Feng, Y., Wang, Y., Wang, P., Huang, Y., & Wang, F. (2018). Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 49(1), 190-205.

Fijan, S. (2023). Probiotics and their antimicrobial effect. *Microorganisms*, 11(2), 528.

Gaggia, F., Mattarelli, P., & Biavati, B. (2010). Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *International journal of food microbiology*, 141, S15-S28.

Gallo, R. L. (2017). Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *Journal of investigative dermatology*, 137(6), 1213-1214.

Gao, J., Li, Y., Wan, Y., Hu, T., Liu, L., Yang, S., ... & Cao, H. (2019). A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* GG

with a beneficial effect on intestinal barrier function. *Frontiers in microbiology*, 10, 477.

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., ... & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491-502.

Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I., & Juarranz, Á. (2016). Anatomy and Function of the Skin. In *Nanoscience in dermatology* (pp. 1-14). Academic Press.

Helander, H. F., & Fändriks, L. (2014). Surface area of the digestive tract–revisited. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 49(6), 681-689.

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*.

Hosono, A. (1992). Fermented milk in the orient.

Hotel, A. C. P., & Cordoba, A. (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*, 5(1), 1-10.

Ishikawa, H., Akedo, I., Otani, T., Suzuki, T., Nakamura, T., Takeyama, I., ... & Kakizoe, T. (2005). Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *International journal of cancer*, 116(5), 762-767.

Jablńska, S., Majewski, S., Obalek, S., & Orth, G. (1997). Cutaneous warts. *Clinics in dermatology*, 15(3), 309-319.

Jwo, J. Y., Chang, Y. T., & Huang, Y. C. (2023). Effects of probiotics supplementation on skin photoaging and skin barrier function: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 39(2), 122-131.

Kareem, K. Y., Hooi Ling, F., Teck Chwen, L., May Foong, O., & Anjas Asmara, S. (2014). Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut pathogens*, 6(1), 23.

Karnwal, A., Shrivastava, S., Al-Tawaha, A. R. M. S., Kumar, G., Singh, R., Kumar, A., ... & Malik, T. (2023). Microbial biosurfactant as an alternate to chemical surfactants for application in cosmetics industries in personal and skin care products: a critical review. *BioMed Research International*, 2023(1), 2375223.

Keane, K. N., Cruzat, V. F., Carlessi, R., de Bittencourt Jr, P. I. H., & Newsholme, P. (2015). Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015(1), 181643.

Kim, S. H., Jeung, W., Choi, I. D., Jeong, J. W., Lee, D. E., Huh, C. S., ... & Ahn, Y. T. (2016). Lactic Acid Bacteria Improves Peyer's Patch Cell-Mediated Immunoglobulin A and Tight-Junction Expression in a Destructed Gut Microbial Environment. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 26(6), 1035-1045.

Kim, S. K., Guevarra, R. B., Kim, Y. T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., ... & Lee, J. H. (2019). Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *Journal of microbiology and biotechnology*, 29(9), 1335-1340.

Kreouzi, M., Theodorakis, N., Nikolaou, M., Feretzakis, G., Anastasiou, A., Kalodanis, K., & Sakagianni, A. (2025). Skin

microbiota: mediator of interactions between metabolic disorders and cutaneous health and disease. *Microorganisms*, 13(1), 161.

Lai-Cheong, J. E., & McGrath, J. A. (2021). Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine*, 49(6), 337-342.

Lebeer, S., Vanderleyden, J., & De Keersmaecker, SC (2010). Probiyotik bakteri yüzey moleküllerinin konakçı etkileşimleri: kommensaller ve patojenlerle karşılaştırma. *Nature Reviews Microbiology*, 8 (3), 171-184.

Lee, K., Kim, H. J., Kim, S. A., Park, S. D., Shim, J. J., & Lee, J. L. (2021). Exopolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* HY7714 protects against skin aging through skin-gut axis communication. *Molecules*, 26(6), 1651.

Lee, S. H., Jeong, S. K., & Ahn, S. K. (2006). An update of the defensive barrier function of skin. *Yonsei medical journal*, 47(3), 293.

Lew, L. C., Hor, Y. Y., Jaafar, M. H., Lau, A. S. Y., Ong, J. S., Chuah, L. O., ... & Liong, M. T. (2019). *Lactobacilli* modulated AMPK activity and prevented telomere shortening in ageing rats. *Beneficial microbes*, 10(8), 883-892b.

Li, D., Yu, Q., Wu, R., Tuo, Z., Wang, J., Ye, L., ... & Feng, D. (2024). Interactions between oxidative stress and senescence in cancer: mechanisms, therapeutic implications, and future perspectives. *Redox Biology*, 73, 103208.

Li, Y., Luo, Y., Zhao, X., Wu, S., & Li, P. (2025). Probiotics and Antioxidants: Synergistic Mechanisms in Reducing Oxidative Stress and Anti-Aging Applications. *Current Opinion in Physiology*, 100866.

Liang, B., & Xing, D. (2023). The current and future perspectives of postbiotics. *Probiotics and Antimicrobial proteins*, 15(6), 1626-1643.

Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V. D., Sokol, H., Doré, J., ... & Furet, J. (2009). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology*, 9(1), 123.

Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021.

Matard, B., Meylheuc, T., Briandet, R., Casin, I., Assouly, P., Cavelier-balloy, B., & Reygagne, P. (2013). First evidence of bacterial biofilms in the anaerobe part of scalp hair follicles: a pilot comparative study in folliculitis decalvans. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(7), 853-860.

Morita, N., Umemoto, E., Fujita, S., Hayashi, A., Kikuta, J., Kimura, I., ... & Takeda, K. (2019). GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1+ cells by bacterial metabolites. *Nature*, 566(7742), 110-114.

Mourelle, M. L., Gómez, C. P., Legido, J. L., & Pereira, L. (2024). Role of nutribiotics in skin care. *Applied Sciences*, 14(8), 3505.

Nakamura, F., Ishida, Y., Sawada, D., Ashida, N., Sugawara, T., Sakai, M., ... & Fujiwara, S. (2016). Fragmented lactic acid bacterial cells activate peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorate dyslipidemia in obese mice. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(12), 2549-2559.

Reid, G., Jass, J., Sebulsky, M. T., & McCormick, J. K. (2003). Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clinical microbiology reviews*, 16(4), 658-672.

Sankarapandian, V., Venmathi Maran, B. A., Rajendran, R. L., Jogalekar, M. P., Gurunagarajan, S., Krishnamoorthy, R., ... & Ahn, B. C. (2022). An update on the effectiveness of probiotics in the prevention and treatment of cancer. *Life*, 12(1), 59.

Schellenberg, J., Smoragiewicz, W., & Karska-Wysocki, B. (2006). A rapid method combining immunofluorescence and flow cytometry for improved understanding of competitive interactions between lactic acid bacteria (LAB) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in mixed culture. *Journal of microbiological methods*, 65(1), 1-9.

Schiavi, E., Gleinser, M., Molloy, E., Groeger, D., Frei, R., Ferstl, R., ... & O'Mahony, L. (2016). The surface-associated exopolysaccharide of *Bifidobacterium longum* 35624 plays an essential role in dampening host proinflammatory responses and repressing local TH17 responses. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(24), 7185-7196.

Sehrawat, N., Yadav, M., Singh, M., Kumar, V., Sharma, V. R., & Sharma, A. K. (2021, May). Probiotics in microbiome ecological balance providing a therapeutic window against cancer. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 70, pp. 24-36). Academic Press.

Sharma, A., Dogiparthi, S. N., & Dhurat, R. (2019). Structure and Function of Skin. *IADVL's Concise Textbook of Dermatology*, 5.

Sharma, A., Lee, S., & Park, Y. S. (2020). Molecular typing tools for identifying and characterizing lactic acid bacteria: a review. *Food science and biotechnology*, 29(10), 1301-1318.

Sharma, M. R., Mitrani, R., & Werth, V. P. (2020). Effect of TNF α blockade on UVB-induced inflammatory cell migration and collagen loss in mice. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 213, 112072.

Skowron, K., Bauza-Kaszewska, J., Kraszewska, Z., Wiktorczyk-Kapischke, N., Grudlewska-Buda, K., Kwiecińska-Piróg, J., ... & Gospodarek-Komkowska, E. (2021). Human skin microbiome: impact of intrinsic and extrinsic factors on skin microbiota. *Microorganisms*, 9(3), 543.

Slavin, J. (2013). Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 5(4), 1417-1435.

Smythe, P., & Wilkinson, H. N. (2023). The skin microbiome: current landscape and future opportunities. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3950.

Souak, D., Barreau, M., Courtois, A., André, V., Duclairoir Poc, C., Feuilloley, M. G., & Gault, M. (2021). Challenging cosmetic innovation: The skin microbiota and probiotics protect the skin from UV-induced damage. *Microorganisms*, 9(5), 936.

Souto, E. B., Figueiro, J. F., Fernandes, A. R., Cano, A., Sanchez-Lopez, E., Garcia, M. L., ... & Silva, A. M. (2022). Physicochemical and biopharmaceutical aspects influencing skin permeation and role of SLN and NLC for skin drug delivery. *Heliyon*, 8(2).

Sun, Z., Harris, H. M., McCann, A., Guo, C., Argimón, S., Zhang, W., ... & O'Toole, P. W. (2015). Expanding the biotechnology potential of lactobacilli through comparative genomics of 213 strains and associated genera. *Nature communications*, 6(1), 8322.

Thananimit, S., Pahumunto, N., & Teanpaisan, R. (2022). Characterization of short chain fatty acids produced by selected potential probiotic lactobacillus strains. *Biomolecules*, 12(12), 1829.

Toda, K., Yamauchi, Y., Tanaka, A., Kuhara, T., Odamaki, T., Yoshimoto, S., & Xiao, J. Z. (2020). Heat-killed *Bifidobacterium breve* B-3 enhances muscle functions: possible involvement of

increases in muscle mass and mitochondrial biogenesis. *Nutrients*, 12(1), 219.

Tsai, Y. L., Lin, T. L., Chang, C. J., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., & Lai, H. C. (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of biomedical science*, 26(1), 3.

Virk, M. S., Virk, M. A., He, Y., Tufail, T., Gul, M., Qayum, A., ... & Ren, X. (2024). The anti-inflammatory and curative exponent of probiotics: a comprehensive and authentic ingredient for the sustained functioning of major human organs. *Nutrients*, 16(4), 546.

Yi, H., Wang, L., Xiong, Y., Wen, X., Wang, Z., Yang, X., ... & Jiang, Z. (2018). Effects of *Lactobacillus reuteri* LR1 on the growth performance, intestinal morphology, and intestinal barrier function in weaned pigs. *Journal of Animal Science*, 96(6), 2342-2351.

Zhang, X. E., Zheng, P., Ye, S. Z., Ma, X., Liu, E., Pang, Y. B., ... & Guo, J. (2024). Microbiome: role in inflammatory skin diseases. *Journal of Inflammation Research*, 1057-1082.