

Kozmetolojide α -Hidroksi Asitler

Yasemin YAZAN*

Kozmetolojide α -Hidroksi Asitler

Özet : α -Hidroksi asitler günümüzde hemen hemen tüm kozmetik preparatlara giren ve karbon zincirlerinde bir veya daha fazla hidroksil gurubu içeren organik asitlerdir. Kozmetik preparatlarda kullanım amaçları, düşük relatif nemli ortamda nemlendirici etkilerinin olmaları, cildin pigmentasyonunu ve kırışıklıklarını azaltarak parlak ve pürüzsüz görünüm kazandırmalarıdır.

Stratum corneum'da yer alan ölü hücrelerin kümeleşmelerini engelleyerek ve cildin yüzeysel ölü hücrelerini uzaklaştırarak stratum corneum kalınlığında azalmaya ve hidrasyona neden olan α -hidroksi asitler (AHA'lar) kozmetik etkinlik gösterirler. Farklı yapıya sahip AHA'ların etki mekanizmaları ve olası etkinlikleri, stratum corneum'da penetrasyon, dağılım, kalış süreleri ve uygulama miktarı ve bölgesine bağlı olarak değişir.

AHA'ların kozmetik amaçla formülasyonunda, AHA'nın seçimi ve formülasyonun pH'sı önemli konulardır. AHA'ların karbon zinciri ne kadar kısa ise cildin üst tabakasına düzgün görünüm kazandırma etkisi o kadar artmakta; tam tersine zincir ne kadar uzun ise nemlendirici özellik o derece fazla olmaktadır. AHA'lar, formülasyonlarda trietanolamin, sodyum hidroksit, amonyum veya sodyum laktat gibi maddeler kullanılarak kısmen nötralize edilmiş halde bulunurlar. Çözelti, losyon, krem ve jel gibi klasik sistemlerin yanı sıra yeni taşıyıcı sistemler de formülasyonlarda kullanılmaktadır.

Cildin nemlendirilmesi, cilt lekelerinin giderilmesi, ciltte komedonların oluşmasının ve yerleşmesinin engellenmesi ve cildin yüzeysel olarak soyulması nedenleriyle kozmetik formülasyonlarda yaygın olarak kullanılan AHA'lar, cildi kuruluk, pullanma ve pürüzlenme gösteren kişilerin geniş vücut yüzeylerine veya saçlı deri, avuç içi gibi bölgelerine uygulanabilir.

Uzun dönemdeki etkileri, tek başlarına mı yoksa kompleks halinde mi daha etkin oldukları ve farklı α -hidroksi asitlerin yapıları ile ilişkili etkinlikleri konuları bir kesinlik kazanmamıştır. Bu derlemede α -hidroksi asitlere ait farmakolojik, teknolojik ve kullanım özellikleri özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: α -hidroksi asitler, farmakolojik etki, formülasyon, kozmetik kullanım

Geliş : 11.7.1997
Düzeltilerek geliş : 18.2.1998
Kabul : 20.2.1998

α -Hydroxy Acids in Cosmetology

Summary : α -Hydroxy acids are the organic acids which contain one or more hydroxyl groups on their carbon chain and which are included nowadays in almost every cosmetic preparation. Purposes of incorporating them into cosmetic preparations are their hydration efficacy at low humidity medium, obtention of brilliant and smooth appearance by reducing skin pigmentation and wrinkles.

α -Hydroxy acids (AHAs) present their cosmetic efficacy due to the reduction in stratum corneum thickness and improvement in hydration caused by diminishing the cohesion of the dead cells of stratum corneum and by leading to the removal of dead surface cells. Mechanisms of action and the possible efficacies of AHAs with different structures vary depending on their penetration, disposition and remaining time on stratum corneum, and amount and region applied.

Selection of AHA and pH of the formulation are important issues in formulating AHAs for cosmetic purposes. Effect of addition to the texture of the outermost layer of skin is increased when the AHA's length of carbon chain is shorter; on the contrary, moisturizing property is increased when the chain is longer. AHAs are present in formulations partially neutralized by such materials as triethanolamine, sodium hydroxide, ammonium or sodium lactate. Besides the classical systems like solutions, lotions, creams and gels, novel delivery systems are being utilized in formulations.

AHAs, which are widely used for skin hydration, removal of age spots, inhibition of formation of comedones and for superficial exfoliation, can be applied to regions such as palms, scalp or large body surfaces of individuals who suffer skin dryness, flakiness and roughness.

Issues on their long-term effects, efficacy either alone or as a complex and efficacy of different α -hydroxy acids related to their structures have not gained certainty. In this review, pharmacological and technological properties and use of α -hydroxy acids have been summarized.

Key words: α -hydroxy acids, formulation, pharmacological activity, cosmetic use

* Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Kozmetoloji Bilim Dalı, 26470 ESKİŞEHİR

GİRİŞ

Etkinlikleri ilk kez Van Scott ve Yu¹ tarafından 1974'de rapor edilen a-hidroksi asitler (AHA'lar), günümüzün popüler kozmetik maddelerinden birisidir. Kimyasal olarak güvenli ve işlevsel olmaları, AHA'ların birçok kozmetik ürün formülünde yer almasına neden oluşturmaktadır. Sentetik veya doğal kaynaklı AHA'lar, formüllerde ya tek başlarına ya da özel karışımlar olarak bulunurlar. Cilt bakım ürünlerine eklenme amacı, cilt yaşlanmasına olan olumlu etkilerindedir. Nemlendirici etkisinin klasik nemlendiricilere göre üstünlük sağlamadığı görüşüne karşı, gelecek beş yılda % 2-8'lik konsantrasyonlarda diğer nemlendiricilerin yerini alacağı görüşü de ileri sürülmektedir². AHA'lar ile ilgili AR-GE çalışmalarının yoğunluğu, bu maddelerin yer aldığı ticari ürün sayısındaki hızlı artışla sonuçlanmaktadır³.

TANIM

Hidroksi asitler, karbon zincirlerinde bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren organik asitlerdir (4). Yağ asidi grubuna göre isimlendirilen AHA'lar, kozmetik endüstrisi tarafından meyve asitleri olarak da anılmaktadırlar. Kozmetik formülasyonlarda kullanılan AHA'lardan bazıları, glikolik ($C_2H_4O_3$), laktik ($C_3H_6O_3$), tartarik ($C_3H_6O_6$), sitrik ($C_5H_6O_7$), malik ($C_4H_6O_6$), mandelik ($C_8H_8O_3$), benzilik ($C_{14}H_{12}O_3$), glukonik ($C_6H_{12}O_7$), 8-hidroksi kaprilik [$HOCH_2(CH_2)_6COOH$], 10-hidroksi kaprik [$HOCH_2(CH_2)_8COOH$] asitlerdir^{4,5}.

Farklı yapıya sahip AHA'lar aynı etki mekanizmasını göstermezler. Olası etkinlikleri, stratum corneum'da penetrasyon, dağılım ve kalış süreleri ayarlanarak değiştirilebilir.

FARMAKOLOJİK ETKİ ve KULLANIM

AHA'ların etki mekanizmaları bilimsel olarak açıklanamamış olmakla birlikte, glikoz metabolizması, enerji üretimi, indirgenme reaksiyonu ve glikozaminoglikan sentezi gibi hücrel olaylarda etkili oldukları bilinmektedir⁶.

Korneosit Kohezyonu

Korneosit hücrelerinin, yani stratum corneum'da

yer alan ölü hücrelerin, bir araya gelerek kümeler oluşturması sonucu stratum corneum normalin üzerinde kalınlaşma gösterir. Bu durum, cilt üzerinde kuruluk, pullanma ve pürüzlenme ile karakterize olan yaygın cilt bozukluğuna, akneye, se-defe ve bazı ekzemalara yol açabilir⁷.

Stratum corneum'un kalınlığının artması veya azalması iki faktöre bağlıdır: korneosit hücrelerinin üretim hızı ve dökülme hızı. Bunlara bağlı olarak, korneosit hücrelerinin kümeleşme derecesi, yani kohezyonu, değişim gösterir. AHA'ların, korneosit hücreleri arasındaki iyonik bağları uç mekanizma ile azaltabileceği öne sürülmüştür⁸:

a. Stratum corneum, AHA'lar tarafından nemlendirildiği zaman, korneosit hücreleri arasındaki mesafe artacak ve dolayısıyla hücrelerin kümeleşmesi önlenecektir.

b. Korneosit hücreleri arasındaki bağın oluşmasını sağlayan sülfat transferaz, fosfotransferaz veya kinaz enzimleri, AHA'lar tarafından inhibe edilmektedir. Bunun sonucunda, korneosit hücrelerinin dış duvarında bulunan elektronegatif sülfat ve fosfat grupları azalır. Böylece, korneosit hücrelerinin kümeleşmesine neden olan kuvvetler kaybolacaktır⁹.

c. AHA'ların uygulanması sonucu, stratum corneum'un pH'sında düşme olduğu bildirilmiştir¹⁰. pH'daki düşme, stratum corneum'daki keratinosit hücrelerinin parçalanmasına neden olacaktır.

AHA'ların topik olarak uygulanmaları sürdükçe, stratum corneum kalınlığındaki azalma da devam etmektedir. Ancak AHA'ların oral yolla verilmesinin ardından benzer etki görülmemiştir. Bu, belki de karaciğerdeki metabolizmalarının hızlı olmasına bağlıdır⁷.

Hidrasyon Etkisi

Ciltte suyun varlığı veya yokluğu, stratum corneum'un fiziksel özelliklerini etkilemesinin yanısıra, epidermal hücrelerin dökülme hızını da belirler. Düşük relatif neme sahip ortamda, stratum corneum susuz kalarak esnekliğini kaybeder ve dolayısıyla büzülme ve kırılmalar ortaya çıkar. Stra-

tum corneum'un su ile doymun hale gelmesi durumunda ise, ölü hücrelerin dökülmesi artar. Korneosit hücrelerinin arasındaki bağın kuvveti, suyun varlığı ile azalacağından, dökülme hızında da artış olacağı açıktır⁹.

AHA'ların özelliklerinden birisi cildin nem içeriğini arttırmadan stratum corneum'un esnekliğinde artışa neden olmalarıdır. Bu da, cildin daha düzgün ve pürüzsüz bir görünüm kazanmasına yol açar⁶.

Ciltte doğal olarak bulunan laktik asit, NMF'nin (Natural Moisturizing Factor=Doğal Nemlendirme Faktörü) % 12'sini oluşturmaktadır¹¹. NMF içindeki bu varlığın, laktik asit gibi diğer AHA'larında nemlendirici olacağı fikrini doğurmuş ve bilimsel çalışmalar bu yönde yoğunlaştırılmıştır¹².

Keratolitik Etki

AHA'ların topik olarak düşük konsantrasyonlarda kullanılması ile cildin yüzeysel ölü hücreleri uzaklaştırılır. Bu şekilde, stratum corneum kalınlığında azalmaya neden olurlar ve cilde taze görünüm kazandırır¹³. Stratum corneum'un en dıştaki 2-3 tabakası uzaklaştırıldığında, ışık daha homojen yansıtılarak görünümün düzelmesine neden olur. Bir görüşe göre ise, gözle görünür bir etkiden çok psikolojik etki söz konusudur¹⁴.

Yüksek konsantrasyondaki AHA'ların topik kullanımları cildin epidermis tabakasının soyulmasına yol açar. Klinik olarak en kuvvetli AHA, saf pirüvik asittir. Pirüvik asitin etanoldeki % 50'lik çözeltisi, glikolik asitin % 70'lik sulu çözeltisi ve laktik asitin % 85'lik sulu çözeltisi, ciltte epidermis ve dermis tabakalarının bağlandığı yere kadar etki ederek, epiderminin uzaklaştırılması için kullanılabilir¹⁵.

Tüm AHA'ların yüksek konsantrasyonları, cildin yüzeysel veya derin olarak soyulması amacı ile kullanılabilir. Bu amaçla, % 50 etanolü glikolik asit veya % 50 etanolü pirüvik asit uygulanmıştır¹⁵. Dermatolog kontrolünde yapılması daha uygun olan kısa süreli uygulamaların ardından, cildin distile su veya sodyum bikarbonat ile durulanması önerilmektedir. Genellikle, etkinin kadınlarda erkeklerden ve genç ciltte yaşlı ciltten daha fazla olduğu belirtilmektedir¹⁶.

Cildin epidermis tabakasının yüksek konsantrasyondaki AHA'lar tarafından soyulması nedeni ile, bu maddeler bilinen nasır ve siğilleri yok etme amacı ile kullanılmaktadır. Ellerde, parmaklarda ve ayak tabanındaki sıradan nasır ve siğiller için, günde 3-6 kez, yalnız o bölgeye topik uygulama önerilmiştir. Etki sürelerini kısaltmak için, % 70 glikolik asit veya % 99 pirüvik asitin kullanımının ardından küretaj yapılabilir^{13,15}. Uygulamanın sıklığı ve süresi, lezyonun diğer klinik reaksiyonlarına bağlı olarak değişebilir.

Yüksek konsantrasyondaki AHA'lar, aknelerin tedavisinde de kullanılmaktadır. Örneğin, % 50 ve % 70 sulu glikolik asit çözeltilerinin kullanımı ile epidermis tabakasının soyulması sonucu olumlu etki elde edilmiştir¹⁵.

Yüksek konsantrasyondaki AHA'ların epidermis hücrelerini uzaklaştırması, dermal papilla tabakasında yeni kolajen sentezine de yol açabilir¹⁵.

AHA'ların, canlı epidermis hücrelerinin protein kullanımlarını stimüle ederek, yeni hücre oluşumunu hızlandırdığı düşünülmektedir. Ancak, bu etkisinin uzun süreli uygulamada yok olduğu görülmüştür¹⁰. Bu da, cildin AHA'lara alışkanlık kazanabileceğini akla getirmektedir¹⁵.

FORMÜLASYON

Kozmetik amaçla kullanılan formülasyonlar çözelti, losyon, krem ve jellerdir^{3,17-19}. Bunlar, AHA'ları, kısmen nötralize edilmiş halde bulundurlar. AHA'ların cilt üzerindeki etkilerini incelemek üzere yapılan çalışmalarda, farklı AHA'lar, suya veya su ile karışabilen etanol, propilen glikol, butilen glikol ve etoksidiglikol'un farklı oranlardaki karışımlarına eklenerek formüle edilmiştir^{12,15,20}. Bu şekilde formüle edilen AHA'lar, yüz ve boyun gibi küçük yüzeylerin yanısıra tüm vücuda uygulamak üzere çok fazla miktarlarda da hazırlanabilir¹³. Asitlerin nötralleştirilmesi için ise trietanolamin, sodyum hidroksit, amonyum veya sodyum laktat kullanılmıştır^{7,10,15}.

Aknelerin komedonlarının tedavisi için sıvı veya taşıyıcı sistemlerin daha üstün olduğu düşünülmektedir⁹.

AHA'ların kozmetik amaçla formülasyonunda iki kriter vardır: a) AHA'nın seçimi; b) formülasyonun pH'sı ve serbest asit şeklin konsantrasyonu.

a) AHA'nın seçimi

AHA'ların karbon zinciri ne kadar kısa ise cildin üst tabakasına düzgün görünüm kazandırma etkisi o kadar artmakta; tam tersine zincir ne kadar uzun ise nemlendirici özellik o derece fazla olmaktadır⁸. AHA'lar arasında karbon zinciri en kısa olan glikolik asit, soyma amacı ile en etkin kullanılan AHA'dır. Bu molekül, yapısının ufak olması nedeni ile, epidermis hücrelerine bağlanma yönünden ve bu tabakaya geçebilme kolaylığı açısından en iyisidir.

Karbon zincirinin uzunluğunun yanısıra, in vitro çalışmalar, hidroksil, keton, tiol veya karboksil fonksiyonel guruplarının varlığının da AHA'nın etkisini değiştirebileceğini göstermiştir²¹.

Her geçen gün yeni ürünlerle ortaya çıkan AHA'ların bir örneği de su bağlama özelliğini artıran glikolik asit eteridir²².

Smith'in²³ yaptığı çalışmada, glikolik, L(+) ve D(-) laktik, sitrik, hidroksibutirik ve malik asitler, farklı konsantrasyonlarda cilt üzerinde değerlendirilmiştir. L(+) laktik asit'in irritasyon potansiyelinin en düşük olduğu, glikolik asitle eşit oranda cilt nemini arttırdığı ve aynı pH'larda ve konsantrasyonlarda cilt hücrelerini yenileme açısından glikolik ve laktik asitler arasında fark olmadığı bulunmuştur. Bu iki madde dışındaki AHA'ların, cilt üzerindeki tüm olumlu etkilerinin düşük olduğu gözlenmiş ancak nedenleri üzerinde bir yorum yapılamamıştır.

Yazan ve arkadaşlarının^{24,25} yaptığı çalışmada ise, % 5 oranındaki glikolik asit ve laktik asit, ayrı ayrı, s/y/s emülsiyon sistemi içine sokularak, cilt üzerinde 4-haftalık uygulama sonucunda değerlendirilmiştir. Glikolik asitin yanağı nemlendirme ve alındaki sebum miktarını artırma yönü ile laktik asitten üstün olduğu bulunmuştur. Laktik asitin ise alın bölgesinin nemlendirilmesi açısından daha üstün olduğu görülmüştür. 4. hafta sonunda, hem alın hem de yanak bölgesinde cildin esnekliğine gösterdikleri olumlu etkinin glikolik asit ile daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu da glikolik

asitin kısa zincir uzunluğu ile ilgili görüşün onay niteliğindedir (Tablo 1).

Tablo 1. % 5 Glikolik ve Laktik Asitlerin 4-Haftalık Uygulama Sonundaki Değerleri

	Cilt Nemindeki Artış Yüzdesi		Cilt Sebumundaki Artış Yüzdesi		Kaba Esneklik	
	Alın	Yanak	Alın	Yanak	Alın	Yanak
Laktik Asit	9.7	19.4	18.2	78.5	0.738	0.653
Glikolik Asit	0.8	53.5	31.5	76.1	0.767	0.762

Smith'in¹⁰ çalışmasında, farklı AHA'ların cilt hücrelerini yenileme hızı ve cilt irritasyonu arasında bir oran kurulmuş ve bu oran terapötik indis (TI) olarak tanımlanmıştır. Farklı AHA'ların TI ları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tabloda görülebileceği gibi hiçbir AHA diğerine göre üstünlük göstermemektedir.

Tablo 2. Farklı AHA'ların Terapötik İndisleri

Test Maddesi	TI
Laktik asit, % 3	12.0
Laktik asit, % 5	12.7
Glikolik asit, % 3	11.9
Glikolik asit, % 5	12.6
Hidroksi oktanoik asit, % 1	9.6
Hidroksi oktanoik asit, % 3	11.6
Pirüvik asit, % 3	9.9
Malik asit, % 3	10.1
Sitrik asit, % 5	8.7

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki, hazırlanacak olan formülasyonun amacına bağlı olarak uygun AHA seçilmeli ve konsantrasyonu ile pH'sı belirlenmelidir.

b. pH ve serbest asit şeklin konsantrasyonu

AHA'lar formülasyonlarda serbest asit veya tuzu şeklinde bulunabilirler. Asitin serbest şekli, cilde daha iyi penetre olarak ciltteki iyonik bağları ve korneosit hücreleri arasındaki bağları bozar. Bu nedenle, düşük konsantrasyonlarda ölü hücrelerin daha hızlı dökülmesinden ve yüksek konsantrasyonlarda ise stratum corneum'un soyulmasından sorumludur. Serbest şekil tuz şekle oranla (10 000 kat fazla) daha çok penetre olur. Tuz

şeklin ise, nemlendirici etkisi vardır. Formülasyonlarda serbest AHA (glikolik, laktik asit) ile AHA-tuzu (sodyum glikolat, sodyum veya amonyum laktat) arasındaki oranı belirlemek çok önemlidir. Serbest asitin tuz şekle oranının yüzdesi pH'yı belirler. Serbest asit ne kadar yüksek oranda olursa, ciltte bulunan ölü hücrelerin dökülme derecesi o derece yüksek olacaktır. Ancak, tolerans o kadar azalacaktır²⁶.

Her asit pKa (disosyasyon sabitesi) ile karakterize edilir. Bu değer, % 50 serbest şekil ve % 50 tuz şeklin var olduğu pH değerinin verdiği sabitedir.

	cildin ölü hücrelerinin dökülmesi	irritasyon
pH<pKa Serbest şekil çoğunlukta	+++	++
pH=pKa Serbest şekil= Tuz şekli	++	+
pH>pKa Tuz şekil çoğunlukta	0	0

AHA içeren bir kremin cilt üzerinde etkin ve toleransının en iyi olabilmesi için pH'sının 3.5 olması gerekir¹¹. pH 3'te formüle edilen AHA'lar, konsantrasyonları arttıkça hücre yenilenmesini arttırmaktadırlar. pH arttıkça, hücre yenilenmesinin stimülasyonu azalmakta ve pH 6'nın üzerinde çok düşük bir stimülasyon görülmektedir.

Glikolik asitin % 5'lik çözeltisi, pH 2 değerini verir (% 97 serbest şekil) ki bu değer irritasyon problemleri yaratır. Bu nedenle, bu tip bir çözeltiyi, örneğin % 2 sodyum laktat ile, tamponlamak gerekir. Bu özellikte bir sulu fazın eklendiği kremin günde iki kez veya dört kez, irritasyon endişesi taşımadan uygulanması mümkün olabilir. Bu durumda, serbest asit oranı yeterli etkinliği sağlayabilecektir. Yazan ve arkadaşlarının²⁵ çalışmasında, % 5 gli-

kolik ve laktik asitler, % 5.2 trietanolamin ile tamponlanmış ve gönüllülere uygulanan panel testte hiçbir irritasyon bildirilmemiştir. Ancak, kozmetik etkinliğin de sağlanabildiği görülmüştür.

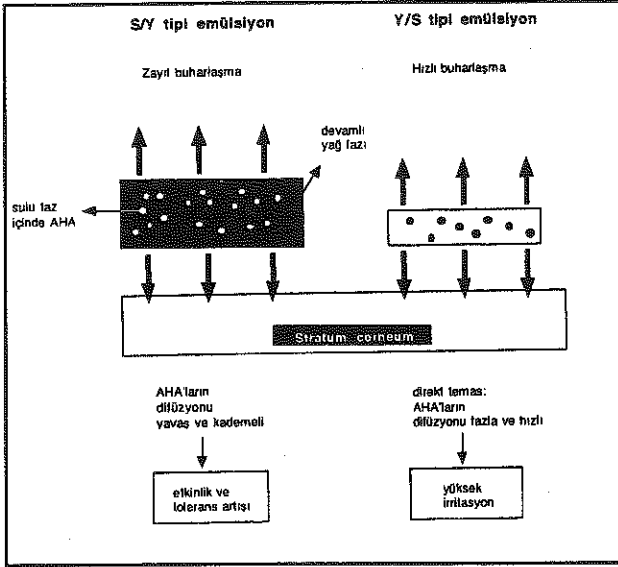
Smith'in¹⁰ yaptığı ve Tablo 3'de sonuçları verilen çalışmasına göre pH'sı 3 olan % 3'lük laktik asitin kozmetik etkinliği en yüksek bulunmuştur. pH'ları nötr olan formülasyonların etkinliği ise kontrolden çok farklı görülmemektedir. Yazan ve arkadaşlarının²⁵ yaptığı çalışmada ise % 5 glikolik veya laktik asit formülasyonlarının, pH'sı 4-4.5 civarında ayarlanmış ve etkinlikleri gösterilmiştir. Dolayısıyla, pH'nın formülasyonun kozmetik etkinliğinde çok etkili olduğu açıktır.

AHA'ların pH'ları göz önüne alındığında, bu maddelere cildin toleransını arttırmak için "yağ-içinde-su" emülsiyon formülasyonunun tercih edilmesi önerilmiştir. S/Y emülsiyonu ile, yağlı fazda tutulan sulu fazın buharlaşması yavaştır ve zaman içinde cilt üzerinde emülsiyon şeklinin bozulmadan kalması sağlanabilir. Bu durumda, suda çözünen glikolik asit, direkt olarak cilt ile temas etmez ve glikolik asit stratum corneum'da yavaş yavaş difüze olur. S/Y emülsiyonlarının bu özellikleri etkinliğin ve cildin toleransının artışı ile sonuçlanır. Bu olayın şematik gösterimi Şekil 1'de verilmiştir²⁶.

Etkin maddeyi iç sulu fazda tutabilen çoklu emülsiyon sistemleri de (s/y/s) AHA'ların formülasyonu için denenmiş ve ortama eklenen glikolik asit, laktik asit, glikolik/laktik asit fiziksel karışımı, glikolik asit/üre kompleksi veya fiziksel karışımının, sistemin özelliklerini değiştirmedeği saptanmıştır^{25,27}. İncelenen özellikler içinde, mik-

Tablo 3. Farklı AHA'ların 20 haftalık kullanım sonundaki kozmetik faydaları

Test Maddesi	pH	Cilt		Nemlenme	Düzensizlik	Kırıxıklık (Klinik)	Kırıxıklık (Görüntü analizi)
		Hücrelerinin Yenilenmesi	Sıklık				
Kontrol	7	%6	%9	%12	%7	%17	%5
Laktik asit, %3	3	%33	%35	%23	%44	%55	%33
Laktik asit, %3	7	%12	%9	%22	%17	%14	%9
Glikolik asit, %5	7	%11	%11	%17	%21	%17	%6



Şekil 1. AHA'ların farklı emülsiyon tiplerinde davranışları

roskobik görünüm, globül boyutu, reolojik ve dermatolojik analiz yer almaktadır. Jager-Lezer ve arkadaşlarının²⁷ çalışmasında kararlı s/y/s emülsiyonunda yer alan glikolik asitin tek başına cilde yumuşaklık ve esneklik verici etkisinin bulunmadığı, oysa üre/glikolik asit kompleksi veya fiziksel karışımının bu etkiyi gösterdiği bildirilmiştir. Bu etkinin üreden ileri geldiği sonucuna varılmıştır.

AHA'ların elde edildikleri kaynaklar ve formülasyonları ürünlerin kullanım özellikleri üzerinde çok etkilidir. Smith¹⁰, % 5 laktik asit ile yaptığı çalışmada hücre yenilenmesi/irritasyon oranının, baldan elde edilen laktik asit için sentetik olarak elde edilene göre daha yüksek olduğunu gözlemiştir. Bunun yanısıra, AHA'lar bazı bileşiklerle, özellikle proteinlerle belli ölçü içinde biyomimetik davranış gösterirler¹¹. Bu davranışa örnek olarak keratin ve laktik asit veya badem proteinleri ve malik asit verilmiştir.

KOZMETİK KULLANIM

AHA'ların kozmetik preparatlarda kullanım amaçları, düşük relatif nemde etkin olmaları, cildin pigmentasyonunu ve kırışıklıklarını azaltarak parlak ve pürüzsüz görünüm kazandırmalarıdır. Cildin yapısında yol açtıkları bu iyileştirici özellikler, korneosit hücreleri arasındaki kümeleşmeyi azaltmalarına ve stratum corneum'un ölü hücrelerinin

dökülmesine neden olmalarındandır. Bu etkileri ile, cildin üzerinde kuru pullanmaları gidererek cildin esnekliğinin artmasına yol açarlar⁸.

Kozmetik firmaları, AHA'ları tek başlarına, fiziksel karışım veya kompleks halinde % 4-12 oranında kullanmaktadır^{13,17}. Tek başlarına kullanıldıklarında, laktik veya glikolik asitin tercih edilmesi önerilmektedir¹⁷. Bir başka çalışmada, AHA'ların kuru cilt için düşük nem ortamlarında kullanılabilme özelliğinin, zincir uzunluğu fazla olan kaprilik asit ile arttığı belirtilmiştir⁶.

Cildin nemlendirilmesi

AHA formülasyonları, cildi kuruluk, pullanma ve pürüzlenme gösteren kişilerin geniş vücut yüzeylerine veya saçlı deri, avuç içi gibi bölgelerine uygulanabilir. Bu amaçla kullanılan basit bir formülasyon, % 5 laktik veya glikolik asit içeren çözeltilidir¹³.

Kuru cilt için kullanılan kaprilik asitin, korneosit hücreleri arasındaki kümeleşme ile ilgili hidroksi seramit, desmozom ve desmozom sindirimi gibi faktörleri etkilediği belirlenmiştir⁶. Uygulama sonlandırılrsa bile etkinin bir süre daha devam ettiği görülmüştür.

AHA içeren çok yeni bir jel preparasyonunda, glikolik asit, doğal kaynaklı AHA kompleksi (narenciye, elma ve yeşil çay ekstresi) ve sodyum hialuronat bir arada kullanılmıştır. Bu jelin her tip cilt için iyi bir nemlendirici olduğu bildirilmiştir³.

Kuruluk ve pullanmanın ciddi boyutlara ulaştığı durumlarda, nötrleştirilmemiş AHA'lar kullanılmıştır. Bu formülasyonlara örnek, % 5-10 oranında glikolik, mandelik, tartarik veya malik asitlerdir. Amonyum hidroksit ile kısmen nötrleştirilmiş % 8-12 laktik asit formülasyonu da eşdeğer etkinlik göstermiştir⁹.

Cilt lekelerinin giderilmesi

Yaşlılık lekelerini uzaklaştırmak için günlük uygulanabilen krem, losyon veya jeller, % 10-12 konsantrasyonlarında nötrleştirilmiş AHA içermektedir. Bu lekelerin yok olması cildin özelliğine göre bir kaç haftadan 9-12 aya kadar sürebilir¹⁵. Bu

tip preparatların yüze uygulanması, cilt duyarlılığının yüksek olması nedeniyle önerilmemektedir¹³.

% 8 glikolik asit, %2 hidrokinon ile birlikte jel şekline sokularak, pigmentasyonu azaltarak tüm cildin rengini açmak amacı ile etnik kozmetik ürünlerde kullanılmıştır³.

Akneyi engelleme

AHA'lar, korneosit kümeleşmesini önleyerek ciltte komedonların oluşmasını ve yerleşmesini engeller^{1,7,13,15}. Bu amaçla kullanılan AHA'ların etkinlikleri glikolik, laktik, mandelik, benzilik ve malik asit sırası ile azalmaktadır¹³.

AHA içeren su-etanol-propilen glikol (4:4:2) formülasyonunun, günde bir veya iki kez kullanılması sonucu, komedonların oluşması önlenmiş ve böylece akneye eğilim ortadan kaldırılmıştır¹³.

Cilde uygulama süresine bağlı olarak çok düşük derecede kızarıklıklar görülebilir; ancak bunlar bir veya birkaç saat sonra sönerler. Bu reaksiyonun ardından az veya orta derecede cilt döküntüleri 1-2 gün sürer ki bu da kozmetik açıdan ihmal edilebilir niteliktedir. Cildin irritasyonunun ölçülmesi amacı ile, subjektif değerlendirmenin yanısıra kromametre kullanılarak yanakta oluşan kızarıklığın derecesi saptanabilir^{23,28}.

Cildin soyulması ve kırıksıklıklar

AHA'lar, cildi tazelemek ve düzgün görünüm vermek üzere vücudun hemen hemen tüm bölgelerinde kullanılmaktadır. Kozmetik ürün serilerine AHA içeren yeni ürün katma eğiliminin görüldüğü endüstride, soyma ile yüzeysel kırıksıklıkların giderilmesi amacını taşıyan ürünler ile sıradadır.

Soyma işlemi ile daha sağlıklı ve daha genç görünen cilt için, AHA'lar birçok cilt bakım kreminin yanısıra yüz maskesi ve nemlendirici ürün içine de sokulmuştur⁴.

Cildin yüzeysel soyulma işleminde bireyin rahatsızlığı çok fazla değildir ve kozmetik olarak kabul edilebilir.

Tamamen doğal maddelerden oluştuğu bildirilen ve glikolik asit içeren bir ürün, tüm vücutta cildi soyma amacı ile Enascent tarafından piyasaya sürülmüştür^{17,20}. %5-12 glikolik asit içeren jel veya losyonun günde iki kez uygulanması sonucu kırıksıklıklar belirgin şekilde azalmıştır. Bunun yanısıra glikolik asit veya pirüvik asit çözeltilerinin de 2-4 hafta süresince kullanılması ile aynı etki elde edilmiştir^{6,11,13,15,23,29}. Bu uygulamanın, dermisin alt tabakasında yeni kolajen oluşumuna yol açtığı histolojik çalışmalarla gösterilmiştir¹⁵. Bu çalışmalarda, AHA preparatlarını uygulayan kişilerin güneş ışınlarından uzak durmaları ve güneşe çıkmaları kaçınılmaz ise koruma faktörü 15'ten fazla olan güneş preparatı kullanmaları önerilmektedir.

Hemen hemen tüm doğal veya sentetik kaynaklı AHA'ların kırıksıklık giderme kapasiteleri, hücre aktivitesi tahmin yöntemi veya dansil klorür yöntemi kullanılarak saptanmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir^{10,12,17,18,29}. Sözü geçen AHA'lardan sentetik kaynaklı olanlar glikolik, laktik, sitrik ve pirüvik asitlerdir. Doğal kaynaklılar ise, AHA'ları en yüksek oranda ve sırası ile, laktik, glikolik, malik ve sitrik asitleri içeren *Vaccinium myrtitillus*, *Saccharum officinarum*, *Acer saccharum* ve *Citrus senensis* ile *Citrus limonum*'dur.

Cildi soyma kapasitesinin belirlenmesinde kullanılan dansil klorür yönteminde, test bölgesi olarak deneklerin ön kolları kullanılır. Ön kolda iki bölge işaretlenip, her ikisine de vazelin bazlı % 5 dansil klorür yaması 24 saat süre ile uygulanır. 1 gün süre ile, kısa ve uzun dalgalı UV lambası altında inceleme yapılarak boyanın renginin stratum corneum'a geçişi izlenir. Bölgelerden birisi kontrol olarak alınır. Diğer bölgeye ise test edilecek ürün, günde iki kez pamukla uygulanır. Uygulama, boyanın renginin kaybolduğu zamana dek sürdürülür. Test sona erince, heriki test bölgesi de bir deterjan çözeltisi ile sıyırılır. Bu işlem birkaç kez tekrarlanır. Çözeltiler mikroskop altında incelenerek, korneositler ve ölü hücreler saptanır veya uzaklaşan hücreler protein analizi ile belirlenir¹². Bunun yanısıra, AHA içeren ürünlerin uygulanmasının ardından, yanak ve göz çevresinden alınan replikaların bilgisayarla değerlendirilmesi ile de cilt hücrelerinin yenilenmesi ve kırıksıklıkların giderilmesi belirlenebilir¹⁰.

AHA'lar yılların ve güneşin izlerini çok etkin olarak silemezler. Ancak, kullanımlarının tekrarlanması ile ciltteki pigment bozukluklarını düzeltip yüzeysel iyileştirmeler ile daha taze bir görünüm sağlarlar¹³. AHA'ların kısa süreli uygulamada cildin görünümünü düzelttikleri gerçeğine karşın kırışıklık önleyici ve uzun süredeki etkileri henüz tam olarak tanımlanamamıştır¹⁰.

Diğer uygulamalar

Tırnaklara düzgün görünüm vermek üzere glikolik asit içeren jel kapsülleri eklenerek, yeni bir tırnak bakım preparatı hazırlanmış ve Ponds-Cutex tarafından piyasaya sürülmüştür. Glikolik asitin, cilt için geçerli olan kozmetik özellikleri tırnaklar için de yarar sağlamaktadır. İki basamaklı uygulama gerektiren bu tırnak bakım sisteminin ikinci kısmında, tırnakları beslemek, korumak ve kuvvetlendirmek amacı ile, A ve E vitaminleri, jelatin ve proteinler yer almaktadır³⁰.

Jiletle traşa bağlı kıl dönmesi enflamasyonları (Pseudofolliculitis barbal) için % 8 tamponlanmış glikolik asitin su-içinde-yağ emülsiyonu halinde verilmesinin ardından, lezyonlarda % 60 azalma görülmüştür¹⁹.

SONUÇ

AHA'ların etkenlik potansiyelleri günümüzde yoğun olarak araştırılmakta ve uygulama alanları genişletilmektedir. AHA'ların bilinen ve bilinmeyen yönleri ile bugün sayısız kozmetik üründe yer alması, bu maddelerin önümüzdeki yıllarda da yoğun araştırmalara neden olacağını ve uzun süreli güvenilirliklerinin tam olarak ispatlanması gerektiğini göstermektedir. Ciltte değişikliklere yol açan bir maddenin olası yan etkilerinin görülebileceği gerçeği, dermatolojik incelemenin daha da ileriye götürülmesini düşündürmektedir.

Önümüzdeki yüzyılda, yaşlanmayı hedef alan ürünleri de içine alan birçok kozmetik için yeni bir kavram-kozmesötik-öne sürülmesi gerektiği bir çok araştırmacı tarafından önerilmektedir³¹. Böylece cilt bakım preparatları böyle bir kavram içine sokularak, gerek yasal düzenlemeler, gerekse tüketici hakları açısından ihtiyaçları karşılayacaktır.

Kozmetik bilimcilerinin, AHA'ları içeren pahalı marka ürünlerden, büyük miktarlarda üretilen ve ucuz ürünlere geçerken hedeflediği, yaşlanma izlerini yok etmeye yöneliktir. Bu hedef, dünyada artan ölüm yaş ortalamasına ve yaşam kalitesini artırma çabalarına paralellik göstermektedir. Bu savaşta büyük bir silah olarak yerini alan AHA'lar erkek kozmetiklerinde de düşük konsantrasyonlarda kullanılmaktadır.

The Wall Street Journal'da söylendiği gibi "AHA'lı kremler: Gençlik Çeşmesi mi yoksa Yılan Yağı mı?"

KAYNAKLAR

- 1) Van Scott EJ, Yu RJ. Control of keratinization with alpha-hydroxy acids and related compounds, *Arch. Dermatol.*, 110, 586-590, 1974.
- 2) Dunn CA. What's new in cosmetic R&D, *Happi*, 56-62, January 1996.
- 3) Canning C. The skin care market, *Happi*, 31-38, May 1994.
- 4) Alexander P. Cosmetic raw materials: a market in ferment, *Manufac.Chem.*, 64 (5), 22-27, 1993.
- 5) Martini M-C. Les Produits Hydratants, in Martini M-C, Seiller M (eds), *Actifs et Additifs en Cosmétique*, Paris, Lavoisier, p.200, 1992.
- 6) Bartolone J. Mechanism of action of AHAs unclear, yet effective, in dry skin treatment, in *Proceedings of the New Generation of Skin Care Science Symposium*, April 22-25 1993, Bermuda, pp. 13-14.
- 7) Van Scott EJ, Yu RJ. Commentary: ichthyosis and keratinization, *Arch. Dermatol.*, 118, 860-861, 1982.
- 8) Berardesca E, Maibach H. AHA mechanisms of action, *Cosm. Toilet.*, 110 (6), 30-31, 1995.
- 9) Van Scott EJ, Yu RJ. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion and alpha hydroxy acids, *J.Am.Ac.Derm.*, 11, 867-879, 1984.
- 10) Smith WP. Hydroxy acids and skin aging, *Cosm.Toilet.*, 109 (9),41-44, 1994.
- 11) Feldman P. Les acides alpha-hydroxyles ou alpha-hydroxy-acides (AHA), *Cosmétique-Formation Molecules*, 1, 31-40, 1994.
- 12) Scholz D, Brooks GJ, Parish DF, Burmeister F. Fruit acid extracts, a fresh approach to skin renewal, *Int.J.Cosm.Sci.*, 16, 265-272, 1994.
- 13) Van Scott EJ, Yu RJ. Alpha hydroxy acids: procedures for use in clinical practice, *Cutis*, 43, 222-228, 1989.
- 14) Matarasso SL, Glogau RG. Chemical face peels, *Dermatol.Clin.*, 9, 131-148, 1991.
- 15) Van Scott EJ, Yu RJ. Alpha hydroxyacids: therapeutic potentials, *Can.J.Dermatol.*, 1, 108-112, 1989.
- 16) Advanced Technology Conference Meeting Report, Barcelona, Spain, *Cosm.Toilet.*, 109 (5), 27, 1994.
- 17) Fishman HM. Fruit acids, *Happi*, 20, September 1993.
- 18) Fox C. Technically speaking, *Cosm.Toilet.*, 108 (12), 33-39, 1993.

- 19) Perricone NV. Treatment of Pseudofolliculitis barbae with topical glycolic acid: a report of two studies, *Cutis*, 52, 232-235, 1993.
- 20) *Cosm.Toilet*, 108 (7), 15-16, 1993.
- 21) Hagan DB, Parrot DT, Taylor AP. A study of the structure-activity relationship present in the skin active agents, *Int.J.Cosm.Sci.*, 15, 163-173, 1993.
- 22) *Alman Patenti* 2404047 (1994).
- 23) Smith WP. Comparative effectiveness of a-hydroxy acids on skin properties, *Int.J.Cosm.Sci.*, 18, 75-83, 1996.
- 24) Yazan Y, Seiller M, Arslan K. Formulation and evaluation of a multiple emulsion containing glycolic acid, *Drug Cosm. Ind.*, 160 (1) 30-37,101-103, 1997.
- 25) Yazan Y, Seiller M, Demirel M. Formulation and evaluation of glycolic and lactic acids as multiple emulsions, in *Proceedings of the International Conference of IFSCC and the 4th Hungarian Congress on Cosmetics and Household Chemicals*, 11-17 April 1997, Budapest, p. 529.
- 26) *Notes de Laboratoire SVR: Mises au point fondamentales sur les a-hydroxy-acides. I. Les a-hydroxy-acides*, pp.1-4, 1996.
- 27) Jager-Lezer N, Denine R, Grossiord J-L, Wepierre J, Rault S, Seiller M. Formulating multiple emulsions with moisturizing actives, *Cosm.Toilet.*, 111 (10), 53-58, 1996.
- 28) Maes D, Marenus K, Smith WP. Invisible irritation: a new look at product safety, *Cosm.Toilet.*, 105 (10), 43-50, 1990.
- 29) Formulate with fruit acids for healthy skin, *Manufac.Chem.*, 66 (4) 33-34, 1995.
- 30) As we go to press, *Happi*, 6, January 1994.
- 31) Report by Nicholas Hall&Company, Is the future now for cosmeceuticals, *Happi*, 90-91, January 1994.