

Selülitte Topikal Yaklaşımlar

Evren ALĞIN YAPAR

ÖZ

Günümüzde özellikle kadınların büyük bölümünü etkileyen ve estetik bir sorun olan selülitin giderilmesi amacıyla farmakolojik aktif kimyasalların topikal uygulamaları ile fiziksel, mekanik ve termal yöntemlerin lokal uygulamaları mevcuttur. Selülitte karşı etkili doğal veya sentetik kökenli aktif bileşenlerin selülit oluşun bölgelere topikal olarak uygulamasına yönelik birçok çalışma ve araştırmaya yapılmış ve de ürünler geliştirilmiştir. Selülitte karşı geliştirilen formülasyonlar genellikle jel, emülsiyon, krem, losyon veya köpük formunda olup son yıllarda bu formülasyonlarda aktif bileşenlerin deriye penetrasyonunu arttırmak, aktivite gösterecekleri tabakalara ulaşmalarını sağlamak, salımını düzenlemek, stabiliteilerini arttırmak ve istenmeyen etkilerini azaltmak amacıyla farmasötik taşıyıcı sistemlerin kullanımı

önem kazanmıştır. Taşıyıcı sistemlerden veziküler taşıyıcılar olan lipozomlar, fitozomlar, etozomlar ve nanozomların hem araştırmalarda hem de mevcut ürünlerde kullanımı dikkat çekmektedir. Selülit giderici ürünlerin performansını ölçmeye yönelik girişimsel olmayan aletli analiz yöntemleri mevcut olup bunlar ile hem araştırma-geliştirmede hem de mevcut ürünlerde etkinlik değerlendirmesi yapılabilmektedir. Selülit giderici topikal formülasyonların her geçen gün bilimsel ve teknolojik ilerlemeler doğrultusunda gelişeceği ve çeşitleneceği ilaveten uygulama ve maliyet avantajı sunmaları nedeniyle kullanımlarının yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Selülit, topikal uygulamalar, bitkisel aktifler, farmasötik taşıyıcı sistemler, etkinlik değerlendirilmesi.

GİRİŞ

Bilimsel olarak nodüler liposkleroz, ödematö-fibrosklerotik pannikulopati, pannikülozis, gynoid lipodistrofi gibi terimler ile anılan selülit, günümüzde kadınların %85-98 ini etkileyen yağ ve fibröz dokuda yağ toplanmalarına bağlı olarak üstteki deride ortaya çıkan portakal kabuğu görünümünde çukurcuklar ve nodoziteler ile karakterize olan, histolojik olarak dermiste, subkutan yağ dokuda ve mikrosirkülasyonda değişiklikler söz konusu olan estetik bir sorun olarak kabul edilmektedir. Selülit yapısal, enflamatuvar, histokimyasal, morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerin sonucu olarak sıklıkla pelvis, kalçalar ve abdominal bölgede görülmektedir. Selülit mikrodolaşım sistemini lenf sistemini hücreler arası matriksi ve dermisdeki yağ dokusunu içine alan komplike bir oluşumdur. Erkeklerde daha nadir görülen selülitin, androjen düzeyi normal sınırlarda seyreden erkeklerde görülmediği de belirtilmiştir. Bu doğrultuda selülit sıklıkla cinsiyete özgü ve hormonal bir durum olarak şekillenmektedir (1-4). Bu derlemede, selülit, selülitin giderilmesine yönelik alternatifler ve bunlar arasında en yaygın kullanım bulan

Evren ALĞIN YAPAR
T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi
2176.Sokak No:5 PK 06520 Çankaya/Ankara

Sorumlu Yazar
Doç.Dr. Evren ALĞIN YAPAR
E-posta: evrenalgin@yahoo.com

Submitted / Gönderilme: 19.08.2016 **Revised / Düzeltme:** 21.09.2016
Accepted / Kabul: 28.09.2016

topikal peraparatlara ilişkin hem aktif bileşenler hem de formülasyon yapıları hakkında güncel bilgiler verilecektir.

SELÜLİT VE GİDERİLMESİ

Selülit ve Nedenleri

Selülitte konu olan yağ dokusu içerisinde dağılmış yağ hücreleri büyüdükçe salkım halini almakta yağ dokuda yer alan kapiler ve lenf dolaşımına baskı yaparak dokudan sıvı geri dönüşü zorlaştırmakta ve yavaşlayan dolaşım nedeniyle kapilerden ve lenf dolaşımından doku içine sıvı sızarak ödem oluşmaktadır. Yağ hücrelerinin birleşmesi ve dermise doğru genişlemesi oksidatif stress ve düşük seviyeli enflamasyon oluşumuna ve ekstraselüler matris değişimine neden olmaktadır (5-7).

Selülit şiddetine göre klinik bulgular doğrultusunda beş derece olarak sınıflandırılabilir. Bunlar; 1. derece selülit bulgusu: derinin normal görünümü olup sıkıştırıldığı zaman portakal kabuğu görünümü vermesi, 2. derece selülit bulgusu: derinin normal halinde portakal kabuğu görünümünü vermesi, 3. derece selülit bulgusu: deride net bölümler olmaksızın yatay çöküntü ve çukurların bulunması, 4. derece selülit bulgusu: deride net olarak görünen bölmelerin, yatay çöküntü ve çukurların bulunması, 5. derece selülit bulgusu: deride net olarak görünen bölmeler, yatay çöküntü ve çukurlara ilaveten katlanmaların bulunması şeklindedir (8).

Selülitte neden olan faktörler sıralanacak olursa; i. cinsiyet (çoğunlukla kadınlarda), ii. ırk (beyaz kadınlarda daha fazla), iii. biyotip (Latin kadınlarda uyluk bölgesinde daha fazla, anglo-sakson veya kuzey ülkelerindeki kadınlarda abdomende daha çok gelişir), iv. yağ dokusu dağılımı, v. hücrelerdeki hormon reseptörlerinin sayısı, yeri ve duyarlılığı, vi. periferik anjiyopati, vii. beslenme şekli (yağ ve karbonhidratların fazla alındığı lipogenezi artıran beslenme), viii. sedanter bir yaşam biçimi (fiziksel aktivitenin az olduğu), ix. genetik polimorfizmler (anjiyotensin dönüştürücü enzim ve hipoksi indüklenebilir faktör 1A genlerinde olan değişimler) x. sigara ve alkol tüketimi, xi. emosyonel bozukluklar (katekolamin artışına yol açarak yüksek konsantrasyonlarda lipogenezi uyarır), xii. hormonal bozukluklar (östrojenler, antihistaminler, antitiroid ilaçlar, beta blokörler selülit oluşumunu destekleyebilmektedir), xiii. gebelik (prolaktin, insülin gibi hormonların düzeylerinde artışla ve venöz dönüşü oluşturduğu mekanik bariyer ile selülitte arttırabilmektedirler), iv. venöz yetersizlik, böbrek rahatsızlıkları, metabolik perturbans ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi hastalıklara yer verilebilir (3, 9).

Selülitin Giderilmesine Yönelik Alternatifler

Selülitin giderilmesinde; yağ hücrelerinde yağ üretiminin artışına neden olan lipogenezin engellenmesi ve trigliseritlerin yağ asitlerine dönüşerek hücreden atılması olan lipolizin sağlanması hedeflenir. Yağ hücreleri yüzeyinde; yağ hacmini kontrol eden alfa₂ adrenerjik reseptörün uyarılması ile lipogenez, beta adrenerjik reseptörün uyarılması ile de lipoliz meydana gelmektedir. Selülitin giderilmesinde her iki mekanizmaya etki edilmesi yani, alfa₂ adrenerjik reseptörleri inhibe edilirken beta adrenerjik reseptörlerini de aktive etmek başarıyı artırır. İlaveten fosfodiesteraz enziminin de inhibe edilmesi daha etkili bir müdahale sağlar (6, 10).

Selülit oluşumunun önlenmesinde; tetikleyici faktörlerin elimine edilmesi/azaltılması bu doğrultuda beslenmenin kontrolü, fiziksel aktivitenin planlanması, vücudun ihtiyacı olan su alımının sağlanması, stress gibi psikolojik etkenlerin kontrolü ve derinin hidrasyonunun sağlanması önem kazanır. Selülitin giderilmesinde ise yukarıda bahsedilen yağ hücrelerindeki farmakolojik aktiviteye yönelik aktif bileşiklerin sistemik veya lokal olarak verilmesi (antioksidan ve vazodilatör içerikler de dahil aktif bileşenlerin çoğu, selülit patogenezinde rol oynadığı düşünülen mikrovasküler akımı ve lenfatik drenajı hızlandırmak, lipoliz ya da yağ hidrolizini arttırmak, cilt altı dokusunun normal yapısını restore etmek amacıyla kullanılır); bunların etkinliğini arttırmak amacıyla kombine olarak fiziksel yöntemlerde kullanılabilir. Fiziksel, mekanik ve termal yöntemler olarak; egzersiz, endormoloji (emme ve dönme hareketine dayalı aletli masaj), pressoterapi (lenfatik direnç), ultrasonografi (ultrasonik enerji uygulaması), bipolar ve unipolar radyofrekans uygulaması, selektif kriyoliz (lokal buz şoku ile lipoliz), fototerapi (kırmızı LED uygulaması), mezoterapi (subkutan yağ dokunun çözülmesi için yapılan enjeksiyon), subsizyon (iğne ile yağ dokuya girilerek septal yapıların parçalanması), lipoplasti (yağ aldırma), lazer-aracılı lipoplasti (lazer ile yağ aldırma) ve benzerlerinin uygulanması yer almaktadır (10, 11).

Selülitte Aktif Bileşenler ve Topikal Uygulamaları

Selülitin giderilmesi veya görünümünün azaltılması amacıyla deri yolu ile farmakolojik olarak aktif bileşenlerin sistemik veya genellikle lokal etki beklentisi ile uygulanması söz konusudur. Bu amaçla kimyasal veya bitkisel kökenli aktif bileşikler deriye topikal olarak uygulanmak üzere farmasötik şekil olarak çoğunlukla jel, emülsiyon, krem, losyon veya köpük formunda hazırlanmaktadır. Son yıllarda farmasötik taşıyıcı sistemlerin topikal uygulanan formülasyonlarda kullanımı yaygınlaşmış olup aktif bileşiklerin hedeflenen

dokulara taşınmasında etkili oldukları çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Selülitte karşı topikal uygulanan aktif bileşenler ve bitsisel ekstrere arasında; ksantin türevleri, retinoitler, fitik asit ve tuzları, peroksizom proliferatör–aktive reseptör (PPAR) agonistleri, alfa hidroksi asitler ve bitki ekstrereinden; mine çiçeği, yeşil çay, limon, kola cevizi, rezene, yosun, duvar sarmaşığı, arpa, çilek, soya, tatlı yonca, Hint bademi, Japon

sütotu, balon çiçeği, süpürge otu, amber çiçeği, tavşanmemesi, at kestanesi, mabet ağacı, kola bitkisi, kolyos bitkisi, mum palmiyesi, kahve, kırmızı üzüm, gümüş küme yapraklı ağacı, sandal ağacı, sahil çamı, kakao, zerdeçal, meyan kökü, sarıpatatya, misk adaçayı ve su yosununun yer aldığı görülmektedir (6, 10-13). Aşağıda Tablo 1. de selülitte karşı topikal uygulanan kimyasal veya doğal kaynaklı bileşikler ile ekstrereyi kullanılan bitkiler ve etki mekanizmaları özetlenmiştir.

Tablo 1. Selülitte topikal uygulanan kimyasal/doğal kaynaklı bileşikler, bitki ekstrereyi ve etki mekanizmaları (10-20).

Bitkisel ekstrere	Etki mekanizması
Kimyasal/doğal kaynaklı bileşikler	
Yeşil çay (<i>Camellia sinensis</i>) (flavonoitler), Rezene (<i>Foeniculum vulgare</i>) (esansiyel yağ), Duvar sarmaşığı (<i>Hedera helix</i>) (saponin), Kırmızı üzüm (<i>Vitis vinifera</i> L.) (flavonoidler), At kestanesi (<i>Aesculus hippocastanum</i>) (essin), Sandal ağacı (<i>Santalum album</i>) (polar ve nonpolar lipitler),	Antioksidan etki, Kan ve lenfatik damarların sızdırmazlığını arttırmak
Kahve (<i>Coffea arabica/robusta</i>) (kafein), Kola cevizi (<i>Cola nitida</i>) (kafein), Kakao (<i>Theobroma cacao</i>) (teobromin), Kolyos bitsisi (<i>Coleus forskholii</i>) (forskolin),	Lipogenezisi baskılamak lipolizisi arttırmak
Retinoitler (retinol, retinal, retinoik asit, retinil esterleri, Vitamin A türevleri), Alfa hidroksi asitler (laktik asit), Hyarulonik asit, Arpa (<i>Hordeum vulgare</i> L.) (izoflavonlar), Gümüş küme yapraklı ağacı (<i>Terminalia sericea</i>) (serikozit)	Dokuyu sıkılaştırmak
Kola bitkisi (<i>Gotu kola</i>) (kafein, teobramin, teofilin), Sarıpatatya (<i>Chrysanthellum indicum</i>) (kafein, teofilin, guaranin), Japon sütotu (<i>Polygala tenuifolia</i>), Tatlı yonca (<i>Melilotus officinalis</i> L.), Yosun (<i>Algae</i>)	Mikrosirkülasyonu arttırmak, Lipolitik etki
Perilla yağı (<i>Perilla frutescens</i>) (Omega 3 yağ asitleri, alfa linoleik asit), Soya (<i>Glycine max</i>), Meyan kökü (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) (glisirizin), Hint bademi (<i>Terminalia catappa</i>), Mabet ağacı (<i>Gingko biloba</i>) (flavonidler), Tavşanmemesi (<i>Ruscus aculeatus</i>), Amber çiçeği (<i>Hibiscus abelmoschus</i>), (Vervain)	Peroksizom proliferatör–aktive reseptör (PPAR) agonistleri
Mine çiçeği (<i>Verbena officinalis</i>),	Lenfatik sistem üzerine etki etmek

Selülitte karşı geliştirilen topikal uygulanan farmasötik preparatlarda aktif bileşenlerin deriye penetrasyonunu arttırmak, aktivite gösterecekleri tabakalara ulaşmalarını sağlamak, salımını düzenlemek, stabilitelelerini arttırmak, birden fazlasını beraber taşıyabilmek ve istenmeyen etkilerini azaltmak (iritasyon vb.) amacıyla farmasötik taşıyıcı sistemler kullanılabilir. Topikal uygulanan selülit preparatlarında vesiküler taşıyıcı sistemlerin kullanımının yaygınlığı hem mevcut ürünlerde hem de bilimsel çalışmalarda öne çıkmaktadır (21-23). Bu amaçla en sık rastlanılan taşıyıcı sistemlerden olan lipozomlar amfipatik yapıya sahip küçük veziküllerdir. Temel olarak fosfolipitlerden oluşan lipozomlar yapı ve içerik açısından hücre zarına benzeyen, aralarında sulu bir faz bulunan genellikle küre şeklindeki toksik olmayan yapılardır. Lipozomlar içerdikleri hidrofilik ve hidrofobik kısımlar nedeniyle

suda ve yağda eriyen molekülleri taşıyabilme özelliğine sahiptir. Esnek yapıya sahip lipozomlar taşıdıkları aktif bileşenlerin stratum korneumdan geçişi kolaylaştırmaktadır. Lipozomlar yapılarına ve fosfolipitlerine göre fitozom, niozom, sifingozom, marinozom, etozom, nanozom gibi türlerine ayrılabilir. Bunlardan son yıllarda ürün haline dönüştürülerek piyasada yer alanlar arasında lipozom, fitozom, etozom veya nanozom kullanımı dikkat çekmektedir (24-28). Ayrıca, selülit karşıtı ürün geliştirme çalışmalarda taşıyıcı sistemlerden niozom (29), katı lipit nanopartikül (30), nanoemülsiyon (31, 32), nanokristal (33, 34) ve mikroküre (35) ile yapılan çalışmalarda mevcuttur.

Topikal uygulanan selülit giderici formülasyonların veya ürünlerin gönüllülerde etkisinin değerlendirilmesinde; derinin nemi, pürüzlülüğü ve subkutan dokunun kalınlığı analiz edilir. Formülasyon veya ürünün uygulanması ile

derinin neminde beklenen artışın ölçülmesi amacıyla korneometre kullanılır. Başlangıçta ve kullanım süresince belirlenen zaman noktalarında ölçülen deri nemi değerleri arasındaki fark, formülasyonun/ürünün nemlendirmeye yönelik etkisini belirler. Formülasyonun/ürünün uygulanması ile gönüllerin, selülit nedeniyle derilerinde oluşmuş pürüzlü görünümünün azalmasına yönelik tespit ise yine başlangıçta ve kullanım süresince belirlenen zaman noktalarında derinin topografisinin viziometre ile görüntülenmesi yoluyla yapılır. Selülitin giderilmesinde önem arz eden subkutan dokunun kalınlığının azalmasına yönelik belirleme, deriye ultrason uygulanması yani selülit ultrasonografisi ile yapılır. Bu amaçla formülasyonun/ürünün uygulanması kaynaklı hipodermis kalınlığındaki azalmanın tespiti için, başlangıçta ve kullanım süresince belirlenen zaman noktalarında yapılan deri ultrasonografisinden alınan hipodermis kalınlık değerleri ölçülür (36, 37). Selülit giderici ve/veya azaltıcı formülasyonların veya ürünlerin etkinliğinin gönüllüler üzerinde denendiği çalışma sayısının oldukça az olduğu dikkat çekmektedir. Bu amaçla yapılmış olan veya devam eden klinik çalışmalar, ilgili veri tabanlarından (ClinicalTrials.gov) (38) incelendiğinde ise yirmidört adet çalışmanın tamamlandığı altı adet çalışmaya ait henüz ilerleme kaydedilmediği görülmektedir. Bilimsel makaleler incelendiğinde ise nispeten az sayıda çalışmanın mevcut olduğu ve genellikle bitkisel içerikli formülasyonların denendiği dikkat çekmektedir.

Selülit giderici veya azaltıcı ürünlerin küresel yasal düzenlemelerdeki durumu Avrupa, Asya ve Amerika olarak ele alındığında, her kıtada hakim olan yasal düzenlemenin farklı olduğu, Türkiye'deki ulusal yasal düzenlemelerin Avrupa Birliği ile uyumlu olduğu, Avrupa'da genel olarak üye ülkeler ve diğer bazı ülkelerde Avrupa Birliği yasal

düzenlemelerinin uygulandığı, Amerika'da Amerika Birleşik Devletleri'nin yasal düzenlemelerinin ve benzerlerinin uygulandığı, Asya'da ise Japonya'nın yasal düzenlemeleri ve benzerlerinin (Kore mevzuatı) hakim olduğu görülmektedir. Bu doğrultuda Avrupa'da genel olarak selülitte karşı etkili topikal ürünlerin kozmetik mevzuatına tabi olduğu ve dolayısıyla anlamlı fizyolojik, farmakolojik vb. etkilerinin olmayacağı kabul edilmektedir. Amerika'daki durum benzer olmakla beraber anlamlı fizyolojik, farmakolojik vb. etkileri olanların reçetesiz ilaç (OTC drug) olarak değerlendirildiği durumlar mevcuttur. Asya'da Japon mevzuatı anlamlı fizyolojik, farmakolojik vb. etkileri olan selülit giderici veya azaltıcı ürünleri ilaç benzeri (quasi drug) kozmetikler statüsünde değerlendirmektedir (39-42). Bu tür ürünler için dünyadaki genel eğilim; doğrudan endikasyona yönelik olmayan ürünlerin, ürüne özel değerlendirme yapılarak yasal sınıfının belirlenmesi yönündedir.

SONUÇ

Özellikle kadınlarda görülen estetik olarak istenmeyen selülitin giderilmesi amacıyla günümüzde hem kimyasal hemde fiziksel uygulamalar mevcuttur. Ancak selülitte etkili farmakolojik aktif kimyasalların topikal preparatlar halinde kullanımı, uygulama kolaylığı, bireysel kullanım ve maliyet avantajları sunması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Son yıllarda selülitte karşı etkili olan doğal bileşenlerin araştırması ve ürüne dönüştürülmesi ile farmasötik alandaki yeniliklerin özellikle taşıyıcı sistemlerin formülasyonlarda kullanımı önem kazanmıştır. İleriye yönelik bu gelişmelerin devam edeceği, *in vivo* çalışmalarının artacağı, selülitin giderilmesi amacıyla topikal formülasyonların çeşitleneceği ve kullanımlarının yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

Topical Approaches to Cellulite

ABSTRACT

Today, topical application of pharmacologically active chemicals and local application of physical, mechanical and thermal methods are available in order to eliminate cellulite which is an aesthetic problem that affects the majority of women. Many products on natural or synthetic originated anti-cellulite active ingredients have been developed with topical application studies performed on cellulite developed parts. Formulations developed against cellulite are usually in the form of gel, emulsion, cream, lotion or foam. In recent years the use of pharmaceutical delivery systems have become important in order to increase the penetration into the skin, to provide access to layers, to show

activity, to regulate the release, to enhance the stability and to reduce the adverse effects of the active ingredients in these formulations. The use of liposomes, phytosomes, ethosomes and nanosomes which are the vesicular carriers of the carrier systems has drawn attention in both researches and existing products. Methods for measuring the performance of anti-cellulite products and efficacy evaluation for research and development of existing products are available with non-invasive device tool analysis. The use of anti-cellulite topical formulations has become widespread with cost advantages and it is expected that these formulations will develop and become diversified and spread more with both scientific and technological progress.

Keywords: Cellulite, topical applications, herbal actives, pharmaceutical delivery systems, efficacy evaluation.

KAYNAKLAR

1. Avram MM. Cellulite: A review of its physiology and treatment. *J Cosmet Laser Ther* 2004; 6: 181-5.
2. Sarıcaoğlu H. Selülit kliniği ve tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 6-11.
3. Ünal İ. Selülit etyopatogenezi ve predispozan faktörler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 1-5.
4. Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 361-70.
5. Onsun N. Selülit tedavisinde kullanılan fiziksel ve mekanik yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 12-5.
6. Tırnaksız F. Selülit ve kozmetik uygulamalar. *Anadolu Üniv Bilim ve Teknoloji Derg* 2006; 7: 17-31.
7. Rosenbaum M, Prieto V, Hellmer J, Boschmann M, Krueger J, Leibel RL, Ship AG. An exploratory investigation of the morphology and biochemistry of cellulite. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1934-9.
8. Christensen MS. A successful topical therapy for cellulite. *Surg Cosmet Dermatol* 2014; 6: 34953.
9. Rossi ABR, Vergnanini AL. Cellulite: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 251-62.
10. Rawlings AV. Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci* 2006; 28: 175-90.
11. Açıkgöz G, Gürel S. Selülitte güncel bir yaklaşım. *Türk J Dermatol* 2014; 8: 74-8.
12. Hexsel D, Orlandi C, Zechmeister do Prado D. Botanical extracts used in the treatment of cellulite. *Dermatol Surg* 2005; 31: 866-72.
13. Özer Ö. Selülitin tedavisinde lokal ve sistemik yoldan kullanılan maddeler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 22-7.
14. Leszko M. Cellulite in menopause. *Prz Menopauzalny* 2014; 13: 298-304.
15. Bylka W, Znajdek-Awiżeń P, Studzińska-Sroka E, Brzezińska M. Centella asiatica in cosmetology. *Postep Derm Alergol* 2013;30:46-9.
16. Menon GK. Method of treating cellulite using perilla oil. Patent no: CA 2397183 C, 2011.
17. Hexsel D, Soirefmann M. Cosmeceuticals for cellulite. In: *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. Semin Cutan Med Surg 2011;30:167-70.
18. Kong WC, Yeung R. Herbal cellulite treatments Patent no: US 5705170 A, 1998.
19. Gupta S. Topical Delivery System for Cosmetic and Pharmaceutical Agents. Patent no:US 20060110415 A1, 2006.
20. Florence T, Hines M, Gan D. Cosmetic compositions and uses thereof. Patent no:US 20140271508 A1, 2014.
21. Arora N, Agarwal S, Murthy RSR. Latest technology advances in cosmaceuticals. *Int J Pharm Sci Drug Res* 2012; 4: 168-82.
22. Soni V, Chandel S, Jain P, Asati S. Role of liposomal drug delivery system in cosmetics. In: *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics: Applications of Nanobiomaterials*. Editor: Grumezescu AM. Elsevier Oxford, UK. 2016, pp. 93-115.
23. Vyas LK, Tapar KK, Nema RK, Parashar, AK. Development and characterization of topical liposomal gel formulation for anti-cellulite activity. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013; 5: 512-6.
24. Patravale, VB, Mandawgade SD. Novel cosmetic delivery systems: an application update. *Int J Cosmet Sci* 2008; 30:19-33.
25. Sparavigna A, Guglielmini G, Togni S, Cristoni A, Maramaldi G. Evaluation of anti-cellulite efficacy: A topical cosmetic treatment for cellulite blemishes—A multifunctional formulation. *J Cosmet Sci* 2011; 62:305-16.
26. Singh A, Saharan VA, Singh M, Bhandari A. Phytosome: drug delivery system for polyphenolic phytoconstituents. *Iranian J Pharm Sci* 2011; 7:209-19.
27. Rakesh R, Anoop KR. Ethosomes for transdermal and topical drug delivery. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012; 4:17-24.
28. Betancourt T, Doiron A, Homan KA, Brannon-Peppas L. Controlled Release and Nanotechnology. In: *Nanotechnology in Drug Delivery*. Editors: de Villiers MM, Aramwit P, Kwon GS. Springer, New York, USA. 2009, pp.303-307.
29. Helal DA, Teaima MH, Abd El-Rhman D, Abdel-Halim SA, El-Nabaraw MA. Preparation and evaluation of niosomes containing an anticellulite drug. *Inventi Impact: Pharm Tech* 2015; 2: 95-101.
30. Hamishehkar H, Shokri J, Fallahi S, Jahangiri A, Ghanbarzadeh S, Kouhsoltani M. Histopathological evaluation of caffeine-loaded solid lipid nanoparticles in efficient treatment of cellulite. *Drug Dev Ind Pharm* 2015; 41:1640-6.
31. Ikawati Z, Murwanti R, Meliana Y, Kartika W. The effect of nanoencapsulated Centella asiatica L. and Zingiber officinale Rosc. Var. rubrum combination to promotecollagen synthesis and decrease the diameter of adipocyte cells in female wistar rats. *Int J Pharm Sci Res* 2016; 7: 1909-14.
32. Shakeel F, Ramadan W. Transdermal delivery of anticancer drug caffeine from water in-oil nanoemulsions. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010; 75:356-62.
33. Zhai X. Gelatin nanoparticles & nanocrystals for dermal delivery. 2014. PhD Thesis. Freie Universität Berlin. Available at; http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000015498/Dissertation_Xuezheng_Zhai.pdf. Erişim tarihi: 21.09.2016.
34. Shegokar R. What nanocrystals can offer to cosmetic actives? In: *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics: Applications of Nanobiomaterials*. Editor: Grumezescu AM. Elsevier, Oxford UK. 2016, pp. 69-92.
35. Bourgeois S, Bolzinger MA, Pelletier J, Valour JP, Briançon S. Caffeine microspheres– an attractive carrier for optimum skin penetration. *Int J Cosmet Sci* 2010; 32:318-321.
36. Bielfeldt S, Peter B, Marianne B, Gunja S, Klaus-Peter W. Non-invasive evaluation techniques to quantify the efficacy of cosmetic anti-cellulite products. *Skin Res Tech* 2008; 14: 336-46.
37. Prado DZ, Staphenhorst A, Abella ML. Study protocols in cellulite. In: *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*. Editors: Goldman MP, Hexsel D. Informa Healthcare CRC Press. 2010, pp. 191-4.
38. <https://clinicaltrials.gov/> Erişim tarihi: 21.09.2016.
39. T.C. Kozmetik Yönetmeliği, Resmi Gazete Tarihi: 23.05.2005 Resmi Gazete Sayısı: 25823, 2015 tarihli güncelleme.
40. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, 2016 version.
41. USA The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 2016 version.
42. Japonese The Pharmaceutical Affairs Act, 15 October 2015 version.