

Fotoyaşlanma

Dr.Sim PEŞKİRCİOĞLU, Doç.Dr.Seher BOSTANCI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

Popülasyonda ilerlemiş yaştaki bireylerin sayısı arttıkça, yaşlılarda sık olarak görülen deri hastalıklarına olan ilgi de büyümektedir (1). Yaşlanma, sonuçta yaşla bağdaşmayan, homeostatik kapasitenin geri dönüşsüz şekilde ilerleyici kayıdır (2). Fotoyaşlanma ise, kronik olarak güneş ışınlarına maruz kalmış orta yaş ve daha üzerindeki erişkinlerde, deride meydana gelen klinik ve dermatopatolojik değişiklikleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Dermatoheliozis ve heliodermatitis (ikinci terim, hafif derecede inflamasyonun varlığını belirtir) terimleri sinonim olarak kullanılmaktadır (1)-

Klinik olarak fotoyaşlanma deride kabalaşma, kırışıklıklar, düzensiz pigmentasyon, gevşeklik, telanjiektaziler, purpura, kolay morarma, atrofi, fibrotik depigmente alanlar, güneş gören bölgelerde premalign lezyonlar ile karakterizedir (3).

Klinik olarak fotoyaşlanma hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üçe ayrılır:

— Hafif hasarda; kuruluk, kabalık, pigment bozuklukları (irregüler hiperpigmentasyon, solar lentigolar, guttat hiperpigmentasyon) ve ince kırışıklıklar görülür.

— Orta derecede hasarda; derin kırışıklıklar, deride sarımsı renk değişikliği, vasküler lezyonlar, elastisite kaybı ve kalınlaşmış, kösele benzeri veya tam tersi olarak atrofik deri görülür.

— Şiddetli hasar ise aktinik keratoz ve deri kanseri ile sonuçlanır (4).

Fotoyaşlanmanın dermatolojik önemi, yaşlı insanlarda yarattığı estetik, psikososyal strese ve deri kanseri ile arasında olan etyolojik ilişkiden meydana gelmektedir (1).

Dünyaya gelen güneş ışığı 290-3000 nm. arasındaki dalga boylarını içerir. Güneş ışığı, görülebilen ışık, infrared radyasyon ve ultraviyole radyasyon olarak üçe

ayrılır. Güneş yanığı, fotoyaşlanma, cilt kanseri ve bazı cilt hastalıklarının alevlenmesinden sorumlu olan, solar radyasyonun ultraviyole radyasyon kısmıdır (290-400 nm) (5). 290-320 nm arasındaki dalga boylarını kapsayan UVB'nin, dünyaya gelen güneş ışınlarının %0.5'inden azını oluşturmasına rağmen, normal ciltte gelişen akut ve kronik hasarın çoğundan sorumlu olduğu bilinmektedir (6). UVA'nın enerjisi çok düşüktür. Eritem, kan damarlarında hasar gibi etkilerinin oluşması için gereken doz, aynı tür hasarın oluşması için gereken UVB dozunun yaklaşık 1000 katıdır. Ancak güneş ışığında bulunan UVA miktarı büyüktür. Bu miktar özellikle yaz aylarında, UVB miktarının yüzlerce katına çıkar (7).

UV radyasyonu stratum korneum tarafından yansıtılır ve dağıtılır; ayrıca epidermisteki melanin pigmentasyonu tarafından absorbe edilir. UV ışınlarının cilde penetrasyonu, dalga boylarına direkt olarak bağlıdır. Daha kısa dalga boyuna sahip olan daha enerjetik fotonlar, daha yüzeysel olarak absorbe edilirler (6). UVB, insan cildinde epidermal-dermal bileşmeye kadar penetre olur; derimde minimal bir penetrasyonu vardır. UVA çok yüksek dozda eriteme neden olur fakat doğal güneş ışınlarında UVB'den daha yüksek miktarda bulunur ve deriye kadar penetre olur (8).

UVB radyasyonu, memeli cildindeki DNA tarafından fotonların direkt absorpsiyonu sonucu eritemojenik, karsinojenik ve fotoyaşlanma etkilerini meydana getirmektedir. Buna karşın UVA tarafından meydana getirilen hücre hasarının (eritem, pigmentasyon) oluşması büyük ölçüde oksijenin varlığına bağlıdır. Bu, reaktif oksijen türlerinin (singlet oksijen, süperoksit anyon, hidroksil radikalleri) oluştuğu indirekt bir reaksiyondur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, UVA'nın güneş yanığı, melanin pigmentasyonu, cilt karsinogenezi ve cilt fotoyaşlanmasında önemli rolü olduğunu göstermektedir (9).

320-400 nm'deki fotonlardaki enerji, direkt olarak oksijen molekülüne transfer edilemez. Burada kromoforlara görev düşmektedir. UVA radyasyonu için olan endojen kromoforlar arasında porfirinler, filavinler, ki-

Geliş Tarihi: 2.6.1994

Kabul Tarihi: 25.1.1995

Yazışma Adresi: Dr.Sim PEŞKİRCİOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

nonlar ve nikotinamid adenin dinükleotid-nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADH-NADPH) yer almaktadır, insan derisinde çok sayıda endojen kromofor bulunmaktadır. Bu kromoforlar, UVA'nın varlığında reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olabilirler. Derinin bağ dokusunda serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin oluşması şu sonuçlara yol açabilir:

— DNA proteinlerinde çapraz bağlar.

— Proteinlerde (kollajen ve elastin) çapraz bağlamalar, sülfhidril gruplarının oksidasyonu ile disülfid çapraz bağlanmaları yaparak protein denatürasyonu, besin difüzyonunun engellenmesi ve belki de elastisitede azalma.

— Bazı enzimlerin (süperoksit dismutaz gibi) inaktivasyonu

— Membran lipitlerinin peroksidasyonu

— Organeller ve hücrelerin (fibroblastlar, langerhans hücreleri) fonksiyon kaybı (9).

Ultraviyolenin meydana getirdiği hasara eşlik eden enflamasyon da, hücre mekanizmaları ve ekstrasellüler dermal matrikse zarar veren serbest radikallerin önemli bir kaynağıdır (2).

Bu bilgilerin ışığı altında fotoyaşlanmanın patogenezinin, fotonların hücre DNA'ya direkt etkisi, UVA ve UVB'nin ortaya çıkardığı serbest radikaller, reaktif oksijen türlerinin indirek etkisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin dermal ve epidermal proteinlere çapraz bağlar oluşturması sonucu, bu proteinlerin solubilités! azalır ve kontraktıl olma özelliği kaybolur. Habituel olarak UVA'ya maruz kalma, kollajende çok sayıda çapraz bağlar, insolubilité artışı, denatürasyon ve nihayet fotoyaşlanma ile sonuçlanır (9).

Ultraviyole ışınlarının zararlı ve terapötik etkileri çok geniş bir biçimde araştırılmış olmasına rağmen, infrared radyasyonun etkileri üzerindeki araştırmalar çok sınırlıdır. Bir çalışmada infrared radyasyonun tek başına elastik lif sayı ve kalınlığında kümülatif artışa neden olduğu ve bu değişikliklerin, solar elastozisdeki bulgulara benzediği saptanmıştır. Aynı konu üzerinde yapılan diğer çalışmalarda, kronik olarak ısıya maruz kalan bir grup insandan alınan deri biyopsilerinin dermatopatolojik incelemesinde, aktinik elastozisde görülen değişikliklere benzer bir görünüm saptanmıştır (10).

Fotoyaşlanmada intrinsik yaşlanmada olduğu gibi hücresele seviyede de değişiklikler olur. Kültür araştırmaları, keratinosit ve dermal fibroblastların in vitro yaşam sürelerinin güneş gören deri bölgelerinde, güneş görmeyen yerlere göre daha kısa olduğunu göstermiştir (2).

Fotoyaşlanmanın dermatopatolojik belirtileri ise şunlardır:

— Sitolojik atipl ve keratinositlerde polarité kaybı ile birlikte epidermal displazi

— Elastoz, kollajen kaybı, glikozaminoglikanlarda artış ve enflamatuar infiltratla birlikte dermal hasar (11).

Fotoyaşlanma gelişmiş derideki en belirgin dermatopatolojik özellik elastozdur. Çok miktarda kalınlaşmış, karışık dizimli elastik lifler izlenir (12). Elastozis ekstrasellüler matriksde kalınlaşmış, karışık elastin lifleri olarak görülür. Bu elastik materyalin, ekstrasellüler matriksde, dermal fibroblastlarda UV'nin yaptığı hasar sonucu, güneş ışınlarına maruz kalan deride görülen mast hücreleri ve lökositlerden salınan enflamatuar medyatörlerin ekstrasellüler matriksde oluşturduğu patolojik olaylar sonucu olduğu düşünülmektedir (1).

Fotoyaşlanma gelişmiş deride olgun kollajen miktarı azalır (12). Histidinohidroksilisinonorleusin (HHL), yalnızca deride bulunan ve son yıllarda tanımlanmış bir kollajen çapraz bağıdır. HHL miktarı kronolojik yaşlanma ile artar. Güneş gören bölgelerde HHL, güneş görmeyen bölgelere göre daha az miktarda bulunur. Bunun nedeni, UV radyasyonunun HHL sentezinde azalmaya veya HHL fotolizinde artmaya yol açması olabilir. Bu da dermal kollajendeki fotoyaşlanmanın kronolojik yaşlanmadan farklı olduğunu gösteren bir bulgudur (8).

Fotoyaşlanmada ayrıca mast hücrelerinden oluşan kronik enflamasyon ve mikrosirkülasyonda bozukluk görülür (12). İnsan derisindeki mast hücre sayısının, kronik solar radyasyona maruz kalan bölgelerde daha fazla olduğu saptanmıştır. Bunun derideki hasarın bir kısmından sorumlu olabileceği düşünülmektedir fakat bu konuda kesin bir bilgi yoktur (13).

Fotoyaşlanma tedavi gerektiren bir deri hastalığı olarak kabul edilmektedir. Uzun yıllar UV ışınlarının neden olduğu değişikliklerin irreversibl olduğu düşünülmüştür ki bu büyük ölçüde doğrudur (12). Fakat yapılan araştırmalarda, UV uygulanan hayvanlarda bu uygulamanın kesilmesi ve güneşten koruyucu kremlerin kullanılması ile, dermatopatolojik hasarda bir miktar düzelmenin olduğu saptanmıştır (11). Bu nedenle fazla miktarda güneşe maruz kalmaktan kaçınma ve güneşten koruyucu kullanma gibi yöntemlerin kullanılması ile insandaki fotoyaşlanmada da bir miktar düzelme sağlanabilir (12).

Kutanöz fotoproteksiyon güneş ışınlarının deri üzerindeki akut ve kronik etkilerine karşı korumayı kapsar (5). Fotoproteksiyon aktinik hasarın önlenmesi ve tedavisinde anahtar noktadır (6).

İnsan derisinde güneş ışınlarına karşı korumayı sağlayan beş adet doğal korunma mekanizması vardır:

1. UV ışınlarını abzorbe eden keratinleri içeren, UV radyasyonunu yansıtan ve dağıtan stratum korneum.

2. Melanin pigmentasyonu.

3. Beta-karotenin subkutan dokuda akümülayonu, epidermis ve derimde membran stabilizer olarak rol

oyunarak, UV ışınları nedeni ile ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin yaptığı hasarı azaltması.

4. Ürokanik asidin sentezi ve akümülyasyonunun, epidermisdeki hücreleri aktinik hasardan koruması.

5. Epidermiste bulunan süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz redüktaz enzim sistemleri (5).

Açık tenli kişilerde bu doğal korunma mekanizmalarından bazıları (özellikle meyanın miktarı) yetersiz kalır. Bu kişilerde derideki akut ve kronik etkilerin önlenmesi için topikal güneşten koruyucuların kullanılması gerekir (5).

Günümüzde güneşten koruyucular orai ve topikal güneşten koruyucular olarak ikiye ayrılır. Oral güneşten koruyucular, UV ışınları tarafından insan derisinde oluşturulan serbest radikalleri engelleyen kimyasal maddelerdir. Fotoyaşlanmada oral güneşten koruyucular etkili olmakla birlikte pek kullanılmamakta, daha ziyade topikal güneşten koruyucular tercih edilmektedir (5).

Fiziksel güneşten koruyucular UV ışınlarını ve görülebilen radyasyonu yansıtan, dağıtan opak formülasyonlar olup, geniş spektrumludurlar. Bunlar görünür ve oklüsiv olduklarından, kozmetik açıdan pek kabul edilmezler. Ayrıca miliaria ve folikülit gibi yan etkileri de ortaya çıkabilir (3).

Kimyasal güneşten koruyucular non-opak kimyasal ajanlardır (5,3). PABA (Para-aminobenzoik asit) ve esterleri en yaygın olarak kullanılan kimyasal güneşten koruyuculardır. Esas olarak UVB'yi absorbe ederler (3).

Oxybenzone ve dioxybenzone gibi benzofenonlar daha geniş UV absorpsiyonu sağlarlar, %8-10'luk konsantrasyonlarda UVB ve UVA'nın kısa dalga boylarını absorbe ederler (3).

Düşük koruma faktörlü güneşten koruyucular, güneş banyosu sonrasında eritem oluşmasını engelleyemezler. Sürekli olarak kullanıldıklarında faydalı olabilirler. Teorik olarak 2 koruma faktörlü güneşten koruyucuların hergün kullanılmasının, maruz kalınan UV radyasyon dozunu %50 oranında azaltacağı ileri sürülmektedir. Geniş absorpsiyon spektrumu olan 2 koruma faktörlü güneşten koruyucuların günlük kullanımda, yüksek koruma faktörlü güneşten koruyuculara göre iki avantajı vardır:

1. Bunların kullanımı stratum korneumun kalınlaşmasıyla ortaya çıkan doğal fotoproteksiyonun oluşmasını engellemez. Bu nedenle düşük koruma faktörlü güneşten koruyucular kullanıldığında da doğal fotoproteksiyon gerçekleşmiş olur.

2. Düşük koruma faktörlü güneşten koruyucular daha ucuzdurlar (14).

Fotoyaşlanma gelişmiş derinin kısa sürede estetik olarak düzeltilmesi en dramatik olarak cerrahi yolla sağlanır. Fakat bu yöntemler invaziv yöntemlerdir. Medikal çözümler topikal tretinoinler ortaya çıkıncaya ka-

dar fotoyaşlanmanın tedavisinde çok önemli bir yer tutmuyordu (15).

Topikal tretinoinin etkilerini doğru olarak değerlendirebilmek için fotoyaşlanmanın topikal retinoide cevap veren parametrelerini iyi belirlemek gerekir. Bu parametreler şunlardır:

— Kırıxıklıklar: ince ve derin kırıxıklıklar olarak ikiye ayrılır, ince kırıxıklıklar gibi derin (kaba) kırıxıklıklar da kronik olarak UV ışınlarına maruz kalma ile artarlar.

— Derinin kabalığı ve pürüzlülüğü: Bu özellik yüzey kuruluğu ve pürüklü yapı ile karakterize edilir.

— Laksite: Hem intrinsik hem de ekstrinsik yaşlanma sonucu ortaya çıkar.

— Solukluk: İntinsik yaşlanma sonucu oluşan ve fotoyaşlanma ile artan vasküler kayıptan dolayı olduğu düşünülmektedir.

— Telenjektaziler: Kırmızı, ince dallanmalar gösteren kutanöz kapillerlerdir. Patogenezi henüz tam olarak açıklanmamıştır.

— Benekli hiperpigmentasyon: Kahverengi lekeler şeklinde maküllerdir. Bu düzensiz pigmentasyon ilerlemiş fotoyaşlanmayı gösterir ve derinin prematür yaşlı görünümü kazanmasına neden olur (15).

Topikal tretinoin uygulaması ile elde edilen klinik görünüm değişiklikleri şunlardır: ince kırıxıklıklarda azalma, deri renginde pembeleşme, cilt pürüzlülüğünde azalma, ince kırıxıklıklara göre daha az oranda derin kırıxıklıklarda azalma. Telenjektazilerde ise klinik düzelme görülmez (11).

Dermatopatolojik olarak ise; epidermal hiperplazi görülür. Bu stratum korneumun daha kompakt bir hal alması ve papiller dermisteki artmış vaskülariteye bağlı olabilir. Hiperpigmentasyondaki gerilemenin nedeni melanosit hipertrofi ve hiperplazisinin azalması olabilir. Glikozaminoglikan veya musin benzeri bir maddenin epidermiste depolanması deri yüzeyinde düzgünlüğe ve yumuşaklığa neden olabilir (11).

Topikal tretinoinle tedavi sonrasında, ışık mikroskopunda şu değişiklikler gözlenir:

— Kaybolmuş hücreyel polarité yeniden oluşur.

— Mikroskopik aktinik keratozlar kaybolur.

— Epidermiste büyük granüller içeren çok sayıda hücre tabakası ile birlikte akantoz (Granüller tabakadaki hücre sayısı artar) (16,17).

— Daha önce bazal hücrelerde kümelenen melanin granülleri epidermiste dağılma gösterir (Stratum korneumda melanin görülmez) (16,17).

— Epidermal hücrelerde hipertrofi ve hiperplazi gelişir (16,18).

— Hiperkeratozda düzelme olur, stratum korneum kalınlığı azalır; ayrıca stratum korneum daha kompakt bir hale gelir ve homojenleşir (16).

Topikal tretinoin tedavisi sonrası gelişen dermal değişiklikler ise şunlardır: Tedaviden önce küçük olan ve az sayıda organel içeren fibroblastlar, tedavi sonrası İnaktif durumdan hiperaktif duruma geçerler (16). Tedavi sonrası elastik dokuda artış olur ve bu doku, normal görünümüdür. Derimde yeni kollajen depolanmaları görülür (19). Tretinoin tedavisi ile üst derimdeki küçük damarların yoğunluğunda artış olur çünkü topikal tretinoin tedavisi ile yüzeysel derimde yeni damarlar oluşur. Tedavi ile elde edilen bu anjiyogenez, cildin pembe ve canlı bir görünüm kazanmasını sağlar. Ultrastrüktürel İncelemede bu damarların küçük venüller olduğu görülür (16).

Topikal tretinoin tedavisi ile elastatik lif içermeyen subepidermal bir zon oluşur. Dermal tamir zonu denilen bu alan, dermal tamir sahasında oluşan yeni matriksi temsil eder (20).

Retinoik asit spesifik bir nükleer reseptör olan retinoik asit reseptörüne (RAR) bağlanır, retinooidlerin aktive ettiği RAR, DNA'ya bağlanır ve gen ekspresyonunu etkiler (19). Epidermis önemli miktarda hücrel retinoik asit bağlayıcı proteinler içerir. Bu nedenle tretinoin hücrel diferansiyasyon gibi etkilerini epidermis üzerinde gösterebilmektedir (11).

Topikal tretinoin tedavisi ile elde edilen sonuçlar doza bağımlıdır. Genellikle tedaviye %0.1'lik krem ile başlanır. %0.025 ve %0.05'lik konsantrasyonlar istenilen etkiyi göstermeyebilir (19). Bu nedenle çoğu hasta tarafından iyi tolere edilen %0.1'lik kremle tedaviye başlanması önerilmektedir (15). Tedaviye en iyi yanıt, periorbital kırışıklıklarda elde edilir (19).

Fotoyaşlanmanın tedavisinde topikal izotretinoinin de yeri vardır, %1'lik izotretinoin ve %0.05'lik tretinoinin topikal uygulaması ile elde edilen etkiler karşılaştırıldığında, ince kırışıklıklar, düzensiz pigmentasyon, deri rengi ve kalitesinde düzelmeyi sağlamada her iki ajanın etkilerinin eşit olduğu ancak objektif ve sübjektif etkiler açısından izotretinoinin daha iyi tolere edildiği saptanmıştır (21).

Kemeksfolasyon ya da kimyasal peeling, yüz derisindeki yüzeysel lezyonları ortadan kaldırmak ve deri kalitesini düzeltmek için kullanılan bir yöntemdir (22).

— Fenolle peeling, epidermisten papiller dermise kadar uzanan keratokoagülasyon nekrozisi meydana getirir. Elastotik deri ortadan kalkar ve yara iyileşmesini takiben, neokollajen tarafından bu tabakanın restorasyonu yapılır (23).

— Trikloroasetik asit ile peelingde, fenolün aksine uygulanmak istenilen peeling derecesine göre TCA konsantrasyonu değiştirilebilir (22). Burada sistemik toksite fenole göre çok daha azdır (23). Ayrıca TCA ile peelingin fenole göre iki önemli avantajı daha vardır:

1. Peeling solüsyonun konsantrasyonu değiştirebildiğinden, hastanın istek ve ihtiyaçlarına göre sonuç elde edilmesini sağlar.

2. TCA melanosit metabolizmasını daha az etkiler ve bu nedenle fenole oranla peeling ardından yüzde oluşan hipopigmentasyon daha azdır (22). Bu da TCA ile peelingin en önemli avantajıdır.

Bu avantajların yanında, dermise penetrasyon ve neokollajen formasyonunun fenole göre yarı yarıya az olması ise dezavantajını teşkil etmektedir (23).

Dermabrazyon, epidermis ve yüzeysel dermise ortadan kaldıran, kontür düzensizliklerinin ve yüzdeki kırışıklıkların düzelmesini sağlayan bir yöntemdir. Mekanik bir işlem olduğundan derinliği kontrol edilebilir. Özellikle perioral kırışıklıkların düzeltilmesi için kullanılır (23).

Yüz ve eldeki aktinik olarak hasar görmüş deriyi tedavi etmek için son yıllarda kullanılmaya başlanan bir yöntem de lazerdir. Bu yöntemle tek seansta skar oluşmadan aktinik keratozların, sebo-reik keratozların ve lentiginöz lezyonların düzeltilmesi mümkündür (24).

Fotoyaşlanmanın üzerinde çok daha ayrıntılı durulması gerekir. Çünkü kişinin özgüveni; psikolojik durumu üzerine etkisi, kozmetik ürünlere yapılan yüksek miktarda harcama ve deri kanseri tedavisinin maliyetinin yüksekliği gözardı edilmemelidir (3). Tabii ki burada üzerinde en çok durulması gereken nokta, toplumu güneşin zararlı etkileri hakkında bilinçlendirmektir (3).

KAYNAKLAR

1. Gilchrist BA. Skin aging and photoaging: An overview. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:610-3.
2. Gilchrist BA. Cellular and molecular mechanisms of cutaneous aging. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16:915-22.
3. Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ, Gilchrist BA. Photoaging/photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:1-15.
4. Fish FS. A polymorphous light eruption with itchy papules and plaques may occur after the first intense exposure to the sun in the spring. *Postgraduate Medicine* 1991; 89:52-4.
5. Pathak MA. Sunscreens and their use in the preventive treatment of sunlight induced skin damage. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13:739-49.
6. Gilchrist BA. Actinic injury. *Annu Rev Med* 1990; 41:199-210.
7. Kligman LH. The ultraviolet-irradiated hairless mouse: A model for photoaging. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:623-31.
8. Yamauchi M, Prisyonh P, Haque Z, Woodley DT. Collagen cross-linking in sun-exposed and unexposed sites of aged human skin. *J Invest Dermatol* 1991; 97:938-41.

9. Carbonare MD, Pathak MA. Skirt photosensitizing agents and the role of reactive oxygen species in photoaging. *J Photochem Photobiol. B: Biol* 1992; 14:105-24.
10. Dover JS, Phillips TJ, Arndt KA. Cutaneous effects and therapeutic uses of heat with emphasis on infrared radiation. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:278-86.
11. Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin. A double-blind vehicle-controlled study. *JAMA* 1988; 259:527-32.
12. Council of scientific affairs: Harmful effects of ultraviolet radiation. *JAMA* 1989; 262:330-4.
13. Learn DB, Moloney SJ. Numbers of murine dermal mast cells remain unchanged during chronic ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photomed* 1991; 8:195-9.
14. Harrison JA, Walker SL, Plastow SR, Batt MD, Hawk JLM, Young AR. Sunscreens with low protection factor inhibit ultraviolet B and A photoaging in the skin of the hairless mouse. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991; 8:12-20.
15. Gardner SS, Weiss JS. Clinical features of photodamage and treatment with topical tretinoin. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16:925-31.
16. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:836-59.
17. Ellis CN, Weiss JS, Hamilton TA, Headington JT, Zeiickson AS, Voorhees JJ. Sustained improvement with prolonged topical tretinoin (retinoic acid) for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:629-37.
18. Kligman A. Topical tretinoin: Indications, safety, and effectiveness. *Cutis* 1987; 39:486-8.
19. Goldfarb MT, Ellis CN, Weiss JS, Voorhees JJ, Arbor AA. Topical tretinoin therapy: Its use in photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:645-50.
20. Chen S, Kiss I, Tramposch KM. Effects of all-transretinoic acid on UVB-irradiated and non-irradiated hairless mouse skin. *J Invest Dermatol* 1992; 98:248-54.
21. P. Putsch. Isotretinoin versus tretinoin: results of a double blind multicenter study. In: Book of Abstracts. EADV. Third congress of the european academy of dermatology and venereology. September 26-30. Tivoli Gardens. Copenhagen-Denmark. Copenhagen: Kandrup 1993:183.
22. Monheest GD. The Jessner's TCA peel. A medium depth chemical peel. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:945-50.
23. Stuzin JM, Baker TJ, Gordon HL. Treatment of photoaging. Facial chemical peeling (phenol and trichloroacetic acid) and dermabrasion. *Clinics In plastic surgery* 1993; 20:9-25.
24. Abergel RP, David LM. Aging hands: A technique of hand rejuvenation by laser resurfacing and autologous fat transfer. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:725-8.