

Deri Hasarı ve Korunma Yöntemleri

SKIN DAMAGE AND PROTECTION

Dr. Müge GÜLER ÖZDEN,^a Dr. Mehmet Ali GÜRER^b

^aDermatoloji Kliniği, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

^bDermatoloji AD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Fotoyaşlanma, intrinsek yaşlanma ve fotohasarın bir araya gelmesi sonucunda gelişir ve en şiddetli sonucu deri kanserleridir. Zamana bağlı olarak gelişen değişikliklerin yanı sıra bu değişimi hızlandıran faktörlerin başında rüzgar, sıcak, sigara içimi, çevre kirliliği, kimyasal maddelere maruziyet ve fotoyaşlanmadan sorumlu olan ultraviyole (UV) ışınları gelir. Kuruluk, kırışıklıklar, düzensiz pigmentasyon ve çeşitli iyi huylu tümörler yaşlanmanın temel bazı bulgularıdır. Deri antioksidan ve antioksidan olmayan enzimleri kullanarak oksidatif stresin etkilerini azaltır. Enzimatik olmayan antioksidan sistem glutatyon, askorbik asit, vitamin E ve ubikinol-10'dur. Güneş ışınları, sigara, çevre kirliliği gibi serbest radikal üreten diğer faktörler, sistemin korunma yöntemlerinin yetersiz kalmasına yol açabilir. UV ışınlarının akut ve kronik etkilerine karşı korunmada en etkili yöntem güneş koruyucu kremlerin kullanılmasıdır. Son yıllarda, UV ışınlarına maruziyet sonrası serbest radikallerin yıkımına yol açan ajanların kullanımını da önem kazanmıştır. Bu amaçla C ve E vitamini, ubikinol gibi derinin doğal olarak fotokorunma amacıyla kullandığı fizyolojik antioksidanlar, çinko ve bitkisel antioksidanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bu makalede ayrıca fotohasarlı deride oluşan istenmeyen etkilerin düzeltilmesinde kullanılan retinoidler, kimyasal peeling, mikrodermabrazyon, ablatif ve ablatif olmayan lazerler, botulinum toksini ve dermal dolgu maddeleri de tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deri yaşlanması; güneş koruyucular kozmetik ürünler; antioksidanlar

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:37-48

Deri Yaşlanması

Deri yaşlanması zamana bağlı olarak gelişen intrinsek ve kronik güneş maruziyetine bağlı olarak gelişen fotoyaşlanma olmak üzere iki ayrı fenomen sonucunda ortaya çıkmaktadır.¹ Zamana bağlı olarak oluşan değişik-

Abstract

Skin aging is divided into two groups; intrinsic which means chronologic and extrinsic. Compared with photodamaged skin, sun-protected skin appears thinner, more evenly pigmented, laxer and more finely lined. Photoaging is the superposition of UV irradiation from the sun on intrinsic aging. Sun exposure is the major cause of accelerated skin aging and cancer. The most severe result of photoaging is skin cancer. Besides the chronological changes in skin; the extrinsic factors such as wind, heat, smoking, pollution, oxygen and ultraviolet (UV) fastens these changes. Dryness, wrinkles, irregular pigmentation and neoplasms are the major findings of aging. Cellular enzymes and controlled metabolic processes keep oxidative damage to cells at a minimum. Glutathione, ascorbic acid, vitamin E and ubiquinol-10 are the non-enzymatic antioxidant system. In times of oxidative stress (sun exposure, smoking, pollution etc.), protective controls may not be adequate and oxidative damage may occur. The most efficient protective method against UV irradiation is using sunscreens. Vitamin E and C, ubiquinol, zinc and plant antioxidants are very popular. In this article, the methods to reverse the findings of photodamaged skin such as retinoids, chemical peeling, microdermabrasion, ablative and non-ablative lasers, botulinum toxin and soft-tissue fillers were also discussed.

Key Words: Skin aging, sunscreens agents, cosmetics, antioxidants

liklerin yanı sıra bu değişimi hızlandıran dış faktörlerin başında rüzgar, sıcak, sigara içimi, oksijen, çevre kirliliği, kimyasal maddelere maruziyet ve fotoyaşlanmadan sorumlu olan UV ışınları gelir. Gerçek yaşlanma genetik olarak programlanmıştır ve kişiden kişiye farklılık gösterir. Kuruluk, kırışıklıklar, laksitede artış ve çeşitli iyi huylu tümörler gerçek yaşlanmanın temel bazı bulgularıdır.²

Fotoyaşlanma

Güneş ışınları ve oksijenden zengin bir atmosfer, deri üzerinde önemli bir stres yaratmaktadır. UV, yaşlanma değişikliklerini hızlandırır ve kişiyi

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 28.08.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Müge GÜLER ÖZDEN
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Kliniği, İSTANBUL
mozden@yeditepe.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

kronolojik yaşından daha yaşlı gösterir. Fotoyaşlanmanın özellikleri kronolojik yaşlanmadan oldukça farklı özelliklere sahiptir. Klinik olarak deri kuru, elastisitesini kaybetmiş, telenjektatik görünümündedir ve sıklıkla düzensiz pigmentasyon, çillenme ve lentigo formasyonu mevcuttur. Dermatoheliozis olarak tanımlanan tabloda oldukça derin kırışıklıklar vardır ve aktinik elastozis nedeniyle deri sarı ve mumsu bir görünümündedir.³ Fotohasarın en şiddetli sonucu ise deri kanserleridir. Amerika'da 1960 ve 1986 yılları arasında skuamöz hücreli karsinom insidansında %240, melanoma insidansında ise %400'e varan artış mevcuttur.⁴ İnsanların yaşam standartlarının değişmesiyle, daha fazla UV'ye maruz kalmaları, bu inanılmaz artışta oldukça önemli bir etkidir.⁵

Kronolojik yaşlanmayla birlikte matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinde artış ve tip I kolajen sentezinde azalma mevcuttur.⁶ Güneşe maruz kalan bölgelerde, genel değişikliklere ek olarak dermal matrikste azalma, masif elastozis ve kollajen yıkımı gibi spesifik bulgular da tabloya eklenir.^{7,8} Histolojik olarak dermis düzensiz, amorf elastik fibrillerle dolar. Kollajen fibriller bazofilik ve düzensiz bir görünüm alır. Glikozaminogikanlar miktar olarak da artmıştır. Keratinositler düzensizdir ve polaritelerini kaybederler, ayrıca mast hücreleri ve makrofajlarda artış vardır.^{9,10}

Fotokarsinogenez

Beklenmeyen hipo-hiperpigmentasyon fotohasarlı deride oldukça sık görülür. Bu durumun sebebi tam olarak bilinmese de keratinositlerde endotelin-1 aktivitesinin artmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Deride fotokimyasal bir reaksiyonun oluşması için güneş ışınlarının kromoforlar tarafından absorbe edilmesi gerekir. Bu fotokimyasal reaksiyonlar nükleik asitlerin oksidasyonu ve DNA değişiklikleri ile sonuçlanabilir. Deri antioksidan ve antioksidan olmayan enzimleri kullanarak oksidatif stresin etkilerini azaltır. Katalaz, glutatyon reduktaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksid dismutaz gibi enzimler süperoksitleri, hidrojen peroksiti ve lipid hiperoksitleri yok eder. Enzimatik olmayan antioksidan sistem ise glu-

tasyon, askorbik asit, E vitamini ve ubikinol-10'dur. Ancak güneş ışınları, sigara, çevre kirliliği gibi serbest radikal üreten diğer faktörler, korunma yöntemlerinin yetersiz kalmasına yol açabilir.^{11,12}

Deride UV ışınlarını absorbe eden pek çok madde bulunduğu düşünülse de DNA ve ürokanik asit bugüne kadar saptanmış iki önemli maddedir.¹³ Ürokanik asit, UV'nin 270 nm civarındaki ışınlarını yoğun olarak absorbe etme özelliği nedeniyle ilgi odağı olmuştur. UV ışınları trans-ürokanik asit tarafından absorbe edildiğinde singlet oksijen açığa çıkar. Singlet oksijen oldukça reaktif bir oksijendir ve hücre membranlarına saldırarak daha fazla reaktif oksijen oluşumuna yol açar. Önceki yıllarda fotoabsorbsiyon özelliği nedeniyle, "DNA'nın doğal güneş koruyucusu" olduğu düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, ürokanik asit bu özelliklerine ek olarak fotoimmünsupresyonda da rol oynamaktadır.¹⁴

UV ışınları, mutasyonlara ve hücre proliferasyonuna neden olur; başka promotör veya tetikleyici ajana ihtiyaç olmadan deri kanseri geliştirebilir ve bu nedenle tam bir karsinojen olarak tanımlanmıştır. UV'ye bağlı karsinogenezde genellikle bir veya daha fazla tümör supresör genin basılanması veya protoonkogenlerin uyarılması söz konusudur.¹⁵ p53 genindeki değişiklikler, insan kanserlerinde bugüne kadar en iyi incelenmiş özelliktir.¹⁶ DNA direkt olarak pirimidin bazları arasında değişiklik yaparak UVB (290-320nm)'yi absorbe eder. Siklopirimidin dimerleri, kısmen timin dimerleri ve daha nadiren diğer fotoürünler oluşur. Bu değişikliklerin oluşumuna yol açan maksimum spektrum 300 nm civarındadır. UVA da (320-400 nm) timin dimerlerinin oluşumuna yol açabilir. Bu DNA değişiklikleri sürekli olarak nükleotid eksizyon tamir mekanizması tarafından düzeltilmektedir. Tamir tam olarak yapılamadığında, C→T ve CC→TT mutasyonları UV fotohasarı için karakteristik olarak oluşabilmektedir. Eğer genomdaki hasar büyükse p53 ve beraber çalışan diğer proteinler keratinositin apoptozisini sağlar. p53'de UV sinyali sonucunda bir mutasyon olursa genomlar üzerindeki kontrol kaybolabilir. Bu fotomodifiye keratinositlerin klonal birikimi de aktinik keratoz oluşumu ile sonuçlanabilir. İkinci bir p53

allelinde mutasyon gelişirse skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. Eğer sinyal mutasyonları yama tarzında veya başka bir sinyal yolu üzerinde gelişirse bazal hücreli karsinom ortaya çıkabilir.¹⁷

Melanoma gelişiminde etkili olduğu gösterilmiş tek çevresel risk faktörü güneş ışınlarıdır. Çocukluk çağında güneş yanığına yol açacak kadar çok güneş ışınlarına temas öyküsü, yıllar sonra melanoma gelişmesi için özellikle önemlidir.¹⁸ Son yıllarda melanoma duyarlılık geni olan, kromozom 9'daki p21 ve p16 (CDKN2A)'nın saptanması önemli avantajları beraberinde getirmiştir.^{22,23} Ailevi melanoma olgularında p16/CDKN2A geninde mutasyonlara rastlanmıştır.²¹ Günümüzde melanomalı ailelerin en az %20'sinde p16 mutasyonunun olduğu bilinmektedir. UV sinyali sonucu oluşan mutasyonlar tüm mutasyonların yalnızca yarısını oluşturduğundan, UV'nin p16 gen mutasyonundaki rolü melanoma dışı deri kanserlerinde p53 mutasyonunda olduğu kadar kesin değildir.²⁰

Fotoyaşlanmayı Önleyici Yöntemler Güneşten Korunma

Güneşten koruyucu kremler

UV ışınlarının akut ve kronik etkilerine karşı korunmada en etkili yöntem güneş koruyucu kremlerin kullanılmasıdır.²¹⁻²³ 2002 yılı Aralık ayında güneş koruyucuların kullanımına düzenlemeler getirmek üzere, FDA (Food and Drug Administration) tarafından ürün monografisi (The Final Monograph for Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use) yayınlanmıştır.^{24,25} Bu yeni monografiye daha önceden kullanılan etken maddelerden bazıları alınmamış, avobenzon ve çinko oksit 2 yeni etken madde olarak eklenmiştir.²³ Güneş koruma faktörü (SPF), ürünün minimal eritem doza (MED) ulaşılması için gerekli olan süreyi kaç kat uzattığını ifade eder.^{25,26} Uygulama sırasında cm²'ye 2 mg ürün kullanılması önemlidir. Ancak pratikte kullanılan ürün miktarı, bu miktarın oldukça altındadır. Yapılan çalışmalarda, SPF değeri 25 olan bir ürün 2 mg/cm² yerine 1.3 mg/cm² olarak uygulandığında SPF değerinin 9.6 ± 1.1 olduğu gösterilmiştir.²⁷ 30 SPF'nin üzerindeki

ürünlerde koruyuculuktaki artışın ihmal edilebilir düzeyde olduğu ve bunun kişilere daha güvenli korunduklarına dair yanlış bir izlenim verdiği ileri sürülmüştür.³⁰ Bu bilgiler doğrultusunda, FDA tarafından düzenlenen monografıda SPF üst limiti, SPF30 olarak kabul edilmiş ve 30'dan yüksek SPF'ye sahip ürününlerin SPF30+ olarak kullanıma sunulması önerilmiştir.^{21,24,25}

UVA radyasyonu, dermal tabakalara ulaşma ve DNA kırıklarına yol açma özelliği nedeniyle fotoyaşlanma ve tümör tetiklenmesinin temel etkenidir. UVB ise yalnızca epidermiste absorbe olmaktadır.²⁸ Doğal güneş ışığının %95'ini oluşturan UVA, standart camlar tarafından filtre edilmediğinden ev içi korunma gereksinimi doğmuş, bu amaçla günlük bakım kremlerine de güneş koruyucular eklenmiştir.²⁹ Güneş koruyucudaki tüm bu gelişmelere ve deriyi eritem, ödem ve skuamöz hücreli karsinomdan korumalarına rağmen beklenenden çok daha az koruma sağladıkları düşünülmektedir.^{30,31} Güneş koruyucuların sahip olduğu bildirilen ve biyolojik aktivitelerinin ölçüsü olan SPF; uygulamadan sonraki emilim oranı, demülsifikasyonu, kimyasal yapıda termal hasara bağlı değişim, güneş kreminin buharlaşması ve epidermisen kuruması gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Tüm bunlardan daha önemli olan faktör ise güneş koruyucuların fotokimyasal olarak stabil olmamalarıdır.³²

Güneş koruyucular UVB ışınlarına karşı iyi koruma sağlamalarına karşı UVA'ya özellikle de UVA1'e karşı koruma özellikleri iyi olmayabilir. SPF değeri yüksek olan ürünler kişinin güneş altında yanmadan uzun süre kalmasına yardımcı olurken, hayat boyu maruz kalınan kümülatif güneş maruziyet dozunu arttırabilirler.^{21,26} UVA koruma etkinliğini gösteren testler IPD (Immediate Pigment Darkening) ve PPD (Persistent Pigment Darkening) testleridir. IPD, UVA ışınlarına maruz kalındıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkan renk koyulaşmasını, PPD ise UVA ışınlarına maruz kalındıktan 2-4 saat sonra derinin rengini koyulaştıran minimum UVA dozunu ifade eder.²⁶

Güneşten Koruyucu Kıyafetler

Kıyafetlerde en önemli güneşten koruyucu faktörler, dokuma sıklığı ve kumaş cinsidir.³¹ Naylon, polyester gibi sentetik giysiler UV'yi pamuklu giysilerden daha az geçirirler.²² Likra, gergin olmadığı zaman UV'den %100 koruyucu özelliğe sahiptir. Kumaşların ıslatılması güneşten koruyucu özelliklerinin azalmasına neden olur. Ayrıca kumaşın rengi de koruma özelliğini arttıran bir diğer özelliktir. Koyu renkler daha iyi koruyucudurlar.²¹ Şapka ve gözlük kullanımı da baş-boyun bölgesinin korunmasında önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından UV hasarından korunmak üzere; her gün en az 15 güneş koruma faktörüne sahip geniş spektrumlu güneş koruyucular kullanılması, güneş koruyucuların dışarı çıkılmadan 15-30 dakika önce sürülmesi ve 2 saatte bir tekrarlanması, güneş ışınlarının yoğun olduğu saatlerde dışarı çıkılmaması, güneş altında geçirilecek süre uzun ise, geniş kenarlı şapkalar, uzun kollu tişört ve pantolonlardan oluşan koruyucu kıyafetler giyilmesi önerilmektedir. Ayrıca UV ışınlarından korunmayı arttırmak için topikal antioksidanların kullanılması ve UVA1'den korunmak için avobenzon veya çinko oksit içeren formüllerin tercih edilmesi de ek öneriler arasındadır.³¹

UV Işınlarına Temas Sonrası Serbest Radikallerin Yıkımını Sağlayan Ajanlar

Antioksidanlar ve Diğer Ajanlar

Düşük moleküler ağırlıklı enzimatik olmayan antioksidanlar sıvı fazında L-askorbik asit, hücre içinde glutasyon, membranda E vitamini ve mitokondride ubikinoldür. Derideki majör antioksidan L-Askorbik asittir.³³ 1999 yılında yapılan bir çalışmada aktinik keratoz ve bazal hücreli karsinomu olan hastalarda askorbik asit, alfa tokoferol ve glutasyonun plazma seviyelerinin oldukça azalmış olduğu saptanmıştır.³⁴

Topikal Antioksidanlar

Düşük moleküler ağırlıklı antioksidanların deriyi oksidan strese karşı korumaları, bu maddelerin deriyeye direkt olarak verilmesi fikrini gündeme getirmiştir. Bu antioksidanlar diyetle temin edilse

de emilim, çözünme ve deriyeye taşınması sırasında gelişen fizyolojik olaylar sonucu deriyeye ulaşan miktar yeterli olmamaktadır. Antioksidanların topikal kullanımı daha kullanışlı olmakla beraber pek çok engel mevcuttur. Antioksidanlar stabil olmayan bileşiklerdir. Bu özellik onların kozmetik ve stabil bir formülasyon oluşturmalarını güçleştirir. Ayrıca oldukça yoğun renklere sahiptirler. C ve E vitamini, ubikinol ve glutasyon derinin doğal olarak fotokorunma amacıyla kullandığı fizyolojik antioksidanlardır. Glutasyon bir tripeptittir ve iyonik yükleri perkutan absorpsiyonu imkansız kılmaktadır.^{11,35}

C ve E Vitamini

C vitamini (askorbik asit) ve E vitamini (alfa tokoferol) antioksidan ajanlar olup, UV ışınlarını absorbe yetenekleri olmayan ancak UV ışınlarına maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan serbest radikaller üzerinde etkileri olan ajanlardır. Bu her 2 vitamin UVA ve UVB spektrumu üzerine etkili olmakla beraber, C vitamini UVA'ya bağlı hasar, E vitamini ise UVB'ye bağlı hasar üzerinde daha etkilidir. Ayrıca çalışmalarda, bu antioksidanların perkutan yoldan emilimlerinin olabildiği ve bu şekilde güneşten korunma sağladıkları gösterilmiştir. Bu ajanların deriden emildikten sonra yıkama ve sürtünme yoluyla deriden uzaklaştırılmamaları güneş koruyuculara olan üstünlükleridir.³⁶⁻³⁸

C Vitamini

Askorbik asit, antioksidan özelliklerinin yanı sıra, kollajen sentezi için de önemli bir vitamindir.^{33,39} Elastin biyosentezini ve tirozinazı inhibe ederek deride elastin birikmesini önler, pigment sentezini azaltır. Sifingolipid üretimini uyararak epidermal bariyer fonksiyonunu artırır. Güneşten koruyucu etkilerinin yanı sıra, güneş yanığı sonrası ortaya çıkan inflamasyonu baskılama ve UVB'ye bağlı immünsupresyonu önleme gibi etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir.³⁸ Ancak derideki konsantrasyonu UV ve ozon gibi stres faktörlerinin varlığında azalır.⁴⁰ Askorbik asitin kollajen sentezini düzenlemedeki rolü bir çok araştırmacı tarafından incelenmiş; kollajen I ve III gen transkripsiyonun-

da rol oynadığı ileri sürülmüştür.³⁶ Son yıllarda, stratum kornemumun lipid bariyer sentezinde de rol oynadığı saptanmıştır. Epidermisin yeniden yapımı sırasında epidermal lipid profilini düzenlemektedir.⁴¹

Tek başına sistemik C vitamini kullanımı, eritemi veya minimal eritem dozu eşiğini azaltmasa da topikal ürünler bunu başarmaktadır. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki C ve E vitaminleri antioksidan koruma sırasında etkileşim göstermekte ve lipid membranda C vitamini, E vitaminini oksidasyondan korumaktadır.⁴² Yüksek dozlarda E ve C vitamini kombinasyonu oral olarak verildiğinde UV ile tetiklenen eritem eşiği yükselerek güneş yanığı önlenmektedir. Ancak her iki vitaminin tek başına böyle bir etkisi yoktur.⁴³ Geçmiş yıllarda, kozmetik kullanımı sınırlı olan askorbat, günümüzde bir çok kozmetik üründe fotoyaşlanma ve çevresel faktörlere karşı koruyucu olduğu söylenerek kullanılmaktadır. Ancak -her zaman olmasa da-, bir çok üründe konsantrasyonunun çok düşük olduğu ve deriye yeterince dağılmadığı unutulmamalıdır.

E Vitamini

E vitamini deride, özellikle epidermiste en fazla miktarda bulunan antioksidandır.⁴⁴ Bir serbest radikal membrana saldırdığında peroksil radikali açığa çıkar ve bu da daha çok serbest radikalın oluşumuna yol açan bir zincir reaksiyon başlatabilir. Tokoferol ve tokotrienoller bu peroksil radikali parçalayarak reaksiyonu sonlandırırlar.⁴⁵ Alın ve yanak gibi UV'ye maruz kalan bölgelerde, güneş görmeyen bölgelere göre 20 kat daha fazla miktarda bulunur.⁴⁶ Bir çok çalışmada fotokoruma sağladığı gösterilmiştir. Fare derisinde UV ile indüklenen lipid peroksidasyon, sıçan derisinde UV ile indüklenen fotokarsinogenez ve immüsupresyon üzerine etkileri bu çalışmalardan bazılarıdır.^{47,48} Fotokoruyucu etkilerine ek olarak α -tokoferol melanogenez ve eritem gelişimini de azaltır.⁴⁹

Tokoferol fotostabil bir ürün değildir. UV maruziyeti ile tokoferoksil radikalleri oluşur ki bu

ürün diğer antioksidanları tüketmektedir.⁵⁰ Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla tokoferol esterleri (asetat, süksinat vb) kullanılmaktadır. Ancak bu esterlerin tokoferol aktivitesi gösterebilmesi endojen esterazların varlığına bağlıdır. Deney hayvanlarında yeterli miktarda tokoferol sağlandığı gösterilmiş olsa da, insan derisinde bu işlemin yeterli ve zamanında yapıldığına dair net bir görüş yoktur. C vitamini için geçerli olduğu gibi, son yıllarda yüksek konsantrasyonda E vitamini içeren ürünler bulunmakla birlikte, bir çok kozmetik üründe E vitamini oldukça düşük miktardadır ve düşük miktardaki E vitamini koruyucu değildir.^{50,51}

Selenyum

Selenyum, memelilerde oksidatif strese karşı korunmada en az iki enzimatik olayda görevli olan bir mikro besin ögesidir. Bu enzimler glutatyon peroksidaz ve tioredoksin redüktazdır. Selenozenzimler de denen bu enzimlerin aktivitesini selenyum desteği ile artırmak mümkündür. Birçok çalışmada selenyumun UV'ye bağlı sitotoksisite, DNA oksidasyonu, DNA hasarı, interlökin 10 ekspresyonu ve lipid peroksidasyonu üzerinde koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Farelerde yapılan çalışmalarda oral selenyumun eritem, pigmentasyon ve deri kanserini azalttığı gösterilmişse de, insanlarda deri kanseri oluşumu üzerine bir etkisi olduğu gösterilememiştir.⁵²

Koenzim Q

Koenzim Q (CoQ/ ubikinon), tüm hücre membranlarında ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerde elektron ve proton taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır. Ubikinonun redükte formu olan ubikinolün E vitamini benzeri antioksidan özelliklerinin olduğu saptanmıştır. Peroksil radikallerini redükte ederek lipid peroksidasyonunu önler. UV teması sonrasında hızla ubikinol-9 ve ubikinon-9'a indirgenmektedir ki bu reaksiyon, oksidatif strese karşı bir korunma fonksiyonu olarak düşünülmektedir. Vitiligoda diğer antioksidanlarla birlikte ubikinol eksikliği olduğu da gösterilmiştir. CoQ10, çevresel faktörlere karşı antioksidan özelliklerinin keşfe-

dilmesiyle birlikte kozmetik ürünlerde de kullanılmaya başlayan bir antioksidandır.⁵³

Çinko

Çinko insan organizması için gerekli bir eser elementtir. Bir çok hücrel olayda metalloenzimler için kofaktör olarak görev yapar. Tedavide kullanımı, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri nedeniyledir. Antiinflamatuvar etkisinden özellikle akne tedavisinde yararlanılmaktadır. İnflamatuvar lezyonlardaki başarısı bir çok kontrollü çalışma ile gösterilmiştir.⁵⁴ DNA replikasyonu, gen transkripsiyonu ve protein sentezinden sorumlu bir çok enzim için katalizör görevi yapar. Fibroblastlarda yapılan çalışmalarda çinkonun UV ile indüklenen sitotoksititeyi, DNA hasarını ve lipid peroksidasyonunu önlediği gösterilmiştir.⁵⁵

Bitkisel Antioksidanlar

Tüm bitkiler kendilerini fazla güneşten korumaktadır. Güneşten korunmak için, bitkiler tarafından sentezlenen E ve C vitaminlerinin yanı sıra yaklaşık 8000'in üzerinde madde tanımlanmıştır. Bu maddelerin bir çoğu diyetle temin edilmektedir ve insan sağlığının korunmasında oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.⁵⁶ Son yıllarda ise bu maddelerden bazılarının topikal olarak kullanımları sonucu fotoprotektif etki elde edildiği ileri sürülmektedir.

Yeşil Çay

Güneşten koruyucular konusunda asıl hedef; oral yolla kullanılan etkin ve güvenilir ajanların geliştirilmesidir ki bu konuda yeşil çay iyi bir aday gibi durmaktadır. Yeşil çaydan elde edilen polifenolik fraksiyonun hayvan modellerinde ve in vitro çalışmalarda bir çok koruyucu özelliği olduğu gösterilmiştir.⁵⁷ Farelerde yeşil çayın, UVB ile indüklenen güneş yanığı, immüsupresyon ve deri kanserine karşı koruma sağladığı görülmüştür. Ancak insanlardaki durum henüz açık değildir.⁵⁸ 2001 yılında yapılan bir çalışmada, topikal olarak kullanılan yeşil çayın insan derisinde, hem UVB hem de UVA'nın yan etkilerine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Bu noktada merak edilen yeşil çayın, uzun dönemde UVA'ya bağlı deri kan-

serine karşı koruyucu olup olamayacağıdır. Bir çok deneysel çalışmada, yeşil çayın deri kanserini önlemede etkili olduğu yönünde veriler elde edilmiş olması ve insan derisinde UVA ile indüklenen ve kanseri tetikleyen lezyonları azaltması böyle bir koruyucu etkinin mümkün olduğunu düşündürmektedir. Günümüzde kullanılan bir çok güneş kreminin daha çok UVB'den koruyucu özellikte olduğu göz önüne alındığında, yeşil çayın güneş kremleri ile kombine edilerek kullanılması daha iyi bir fotokorunma sağlayabilecektir.⁵⁹

Beta Karoten

Görünür ışıkla alevlenen dermatozların tedavisinde kullanılan ve havuç, domates, yeşil biber, portakal gibi yiyeceklerde doğal olarak bulunan bir maddedir. Oral formları erişkinlerde 120-180 mg/gün, çocuklarda ise 30-120 mg/gün dozlarda, fotosensitiviteyi azaltma amacıyla kullanılmaktadır.⁶⁰ Beta karotenin, UVB ışınlarının filtre edilmesi üzerinde çok etkili olmamakla beraber sağlıklı bireylerde MED'yi hafifçe uzattığı gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber hücreleri serbest oksijen radikallerinden koruduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çok çalışmada UV teması sonrasında plazma ve deride karotenoid düzeylerinin azaldığı gösterilmiş ve beta karoten desteğinin faydalı olacağı görüşü doğmuştur.⁶¹ E vitamini ve karotenoidin kombine edilerek verilmesi de UV ile indüklenen eritem gelişimini belirgin olarak azaltmaktadır.⁶²

Aloe Ekstreleri

Langerhans hücrelerinin sayı ve morfolojisinin korunması yoluyla UV'den koruduğu ve özellikle kanser hastalarında, radyoterapi sonrasında yara iyileşmesinde etkili olduğu ileri sürülmektedir.⁶³ Ancak bu konuda yapılan çalışmalar yeterli değildir. Diğer bitkisel kozmetiklerde olduğu gibi şiddetli ve uzamış allerjik kontakt dermatite yol açma ihtimali vardır.⁶⁴

Düzeltilme (Tedavi)

Retinoidler

Topikal retinoidler aşırı güneş maruziyetine bağlı olarak gelişen değişiklikleri bir noktaya kadar

geri döndürebilmektedir. Fotoyaşlanma için tretinoin, izotretinoin, retinaldehid ve tazaroten gibi retinoidler geliştirilmiş ve etkinlikleri hem klinik hem de histolojik olarak gösterilmiştir.⁶⁵⁻⁶⁹

Tretinoin (All-Trans Retinoik Asit)

Bir çok retinoid içeren kozmetik ürün fotohasarlı derinin görünümünü düzelttiğini iddia etmektedir. Genellikle bu bilginin doğruluğunu gösteren yeterli kanıt olmamakla birlikte, geniş serilerde yapılan çalışmalarda %0.025 ve 0.1'lik all-trans retinoik asitin topikal kullanımının derinin görünümünde düzelme sağladığı gösterilmiştir. %0.05'lik tretinoin krem, FDA tarafından etkinliği ve güvenilirliği kabul edilen bir ilaçtır. İntrensek ve fotoyaşlanma ile oluşan histolojik değişiklikleri geri döndürebilme kapasitesinin varlığı ve 2 yıl süreli takip sonunda etkili olmasının yanısıra güvenilir olduğu da yapılan plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir.⁶⁵ Dermal kollajen sentezinin belirteci olan prokollajen 1C terminalinde ve vaskülaritede artış, epidermal melaninler-de, hiperplazide ve hücrel atipide azalma bugüne kadar gösterilen etkileri arasındadır. Tretinoinin etkisi kullanılan doz ile ilişkilidir. Etki 2-4 ayda görülmeye başlar ve 6-12 ay içinde belirginleşir. Ancak başlangıçta deride irritasyon yapma ve tedavi kesilince etkinlikte gerileme özelliği vardır. Bu nedenle uzun süreli tedaviyi kabul eden, irritasyon bulgularını tolere edebilen ve fotoyaşlanması şiddetli olmayan hastalarda kullanılmalıdır.^{65,66}

İzotretinoin

Yan etkileri iritan tepkiyle sınırlıdır. İzotretinoinin etkinliği 12. haftada başlar.⁸² 2005 yılında yapılan bir çalışmada güneş koruyucu kremlerle kombine olarak kullanıldığında, ince kırışıklıkları tedavi etmede oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir.⁶⁸

Tazaroten

Tazaroten retinoik asit reseptor spesifikliğı olan yeni bir sentetik retinoiddir. Anormal keratinosit proliferasyonunu normalize eder, ayrıca antiinflamatuvar ve antihiperproliferatif etkileri

vardır. Psöriazis gibi dermatolojik hastalıklarda kullanımının yanı sıra son zamanlarda yaşlanma etkilerini azaltan etkisinin gösterildiğı çalışmalar da mevcuttur. Fotoyaşlanma bulgularını düzeltme amacıyla, günde 1 kez sürülen topikal %0,1'lik kreminin en erken 2. haftada etkili olduğu ve etkinliğin hastalar tarafından 4. haftada farkedilmeye başladığı gösterilmiştir.⁶⁹

Kimyasal Soyma (Peeling)

Triklorasetik asit, glikolik asit, salisilik asit veya laktik asit gibi hafif bir asidin deriye uygulanması yöntemidir. Fenol içerikli formüller ise sadece derin kırışıklıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Çeyrek yüzyıldan beri kullanılan kimyasal soyma, yüzeysel-orta ve derin olarak sınıflandırılmaktadır. Sonuçlar kullanılan asidin konsantrasyon ve tipine göre oldukça değişkendir. Tedavideki etkinliğin, epidermisi yeniden yapılanması ve deskuamasyonun hızlandırılması yoluyla olduğu düşünülmektedir.⁷⁰

En sık glikolik asit kullanılır. Alfahidroksi asitler, stratum granulozum üzerindeki korneosit kohezyonunu azaltarak keratinizasyon bozukluklarının düzeltilmesinde etkili olmaktadır. 1996 yılında Ditte ve ark. tarafından epidermisi kalınlaştırma, bazal hücre atipisini azaltma, melanin pigmentasyonunu azaltma ve daha normal bir rete paterni sağlama yoluyla deri yaşlanması üzerine olumlu etkileri olduğu bulunmuştur.⁷¹ Yüzeysel bir soyma işlemi sonrasında hafif bir güneş yanığı benzeri tablo gelişmekte ve deri birkaç gün boyunca soyulmaktadır. Fayda sağlanması için düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Deride inflamasyon veya kızarıklık yapmayan uygulamaların faydasız olduğu söylenebilir. Glikolik asit, laktik asit ve asetik asitin 6 hafta süreyle kullanımlarını karşılaştıran bir çalışmada, boynuzsu tabakalardaki melanin depozitlerinin tüm alfahidroksi asitlerde eşit miktarda etkilendiğı, bazal tabakadaki melanin pigmentlerinin ise glikolik asit ve laktik asit ile daha fazla azaldığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada, kollajen 1 ve prokollajen miktarı glikolik, laktik ve sitrik asit uygulamasından sonra artarken,

asetik asitte böyle bir artış gösterilememiştir. Kimyasal soyma uygulamalarının MMP üzerine herhangi bir etkisi yoktur.⁷²

Mikrodermabrazyon

Mikrodermabrazyon, diskromi, ince kırışıklıklar ve hafif skarların tedavisinde giderek popüler olan bir seçenektir. Alüminyum oksit ve sodyum klorid gibi mikrokristaller kullanılarak derinin yüzeysel olarak abrazyonu sağlanır. İşlem, derinin eksfoliyasyonunu sağlarken kollajen ve elastin yapımını da uyarır. Her tedavi seansı 30-60 dakika sürmekte ve toplam 5-12 hafta olmak üzere 7-21 günlük aralarla tekrarlanmaktadır. Yan etkinin minimum olması, anestezi gerektirmemesi, tüm deri tiplerinde ve tüm vücut alanlarında uygulanabilmesi, hastanın günlük aktivitesini kısıtlamaması bu yöntemin avantajları iken, dezavantajı ise tekrarlayan çok sayıda işlem gerektirmesidir.⁷³ Kimyasal soyma ile benzer etkinliğe sahip olmasına rağmen çok daha pahalıdır. 2 hafta ara verilmek suretiyle kimyasal soyma ve mikrodermabrazyon kombine edilerek etkinlik artırılabilir.⁷⁴

Lazer

Ablatif ve ablatif olmayan olmak üzere iki ayrı lazer sistemi mevcuttur. Ablatif lazer sistemlerine örnekler CO₂ lazer ve Erbium:YAG lazerlerdir. 1990'ların ortalarından beri kullanılan bu yöntem cilt yenileme tedavisinde oldukça başarılıdır. Yüksek enerjili, atım (pulse) CO₂ lazerleri kontrollü doku ablasyonu sağlar, daha güvenlidir ve daha az yan etkiye sahiptir. Deri yaşlanması ileri derece olduğunda önerilmektedir. CO₂ lazer, Er:YAG lazerlerle kombine şekilde de kullanılabilir. CO₂ lazerle cilt yenileme tedavisi sırasında, dermisin yeniden yapılanmasından sorumlu olan metaloproteinaz enzimleri ve kollajen sentezi artmaktadır.^{75,76}

Ablatif olmayan lazer sistemlerinde ise epidermal hasara yol açmadan dermal bir yara oluşturulur. Bu amaçla sık olarak kullanılan ve başarılı sonuçlar bildirilen lazerler 1320-nm Nd:YAG, 1450-nm diod ve 595-nm boyalı atım (pulse dye) lazerleridir. Kollajenin yeniden yapı-

lanması sağlanır ancak ablatif lazerler kadar etkili değildir. İki önemli avantajı morbiditenin daha az olması ve reepitelizasyon için iyileşme sürecine ihtiyaç olmamasıdır.⁷⁷

Botulinum Toksini

Botulinum toksin tip A ve daha kısa etkili olan tip B (Myoblok) bazı kırışıklık ve mimik çizgilerini daha az görünür hale getirmektedir. Genellikle alın, glabella ve kaz ayağı olarak adlandırılan göz ve dudak çevresindeki kırışıklıklara uygulanır. Son yıllarda klasik olarak uygulanan bölgelerin dışında da başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Alt göz kapakının altına 2 farklı enjeksiyonda, toplam 4 ünite Botoks enjeksiyonu ile dramatik düzelmeler bildirilmiştir.⁷⁸ İki farklı çalışmada ise çene bölgesindeki orta şiddeteki, dinamik kırışıklıklarda ayrıca erkeklerdeki glabellar kırışıklıklarda da 40 ünite üzerindeki dozlarda başarılı sonuçlar gösterilmiştir.⁷⁸⁻⁸⁰ Tedavinin faydalı etkileri 2-3 gün içinde ortaya çıkar ve 1 haftada tam olarak gerçekleşir. Nisan 2002'de FDA tarafından kozmetik amaçlı kullanımı onaylanmıştır.⁸¹ Çok kısa bir iyileşme süresi vardır ve etkisi 3-6 ay sürmektedir. Klinik etkinin sağlanması için tekrarlanan enjeksiyonlara ihtiyaç vardır.

Dermal Dolgu Maddeleri

İnsan derisinde kullanılması uygun olabilen ideal dolgu maddesinin özellikleri uzun yıllardır araştırılmaktadır. 1960'lı yıllarda silikonun bulunmasından günümüze dek pek çok dolgu maddesi denenmiştir. Otolog yağ transferi de uzun yıllardır başarıyla uygulanan bir diğer dolgu yöntemidir. 1980'li yıllarda ise sığırdan elde edilen kollajen enjeksiyonları Zyderm ve Zyplast bulunmuş ve bu yöntem için altın standart haline gelmiştir. Ancak allerjik reaksiyon riski ve kısa etki süresi nedeniyle bu konudaki araştırmalar devam etmektedir. Son yıllarda bulunan diğer ürünler otolog insan kollajeni Autologen ve Dermalogen insan kollajenidir. Autologen cerrahi olarak alınan insan derisinden elde edilirken, Dermalogen kadavradan elde edilmektedir. Güvenli ve etkili ideal bir dolgu

maddesi, kullanımı kolay, enjeksiyon sonrasında dayanıklı, uzun süreli ancak reabsorbe edilebilir, doğal görünümlü olmalı ve çok pahalı, allerjik özellikte ve göç edici olmamalıdır.

Cosmoderm ve Cosmoplast

En son geliştirilen dolgu maddeleridir. İnsan kollajeni içerir. Zyderm ve Zyplasta en büyük üstünlükleri uygulamadan önce deri testi gerektirmeleridir. Son yıllarda popüler olan diğer dolgu maddeleri ise hyalüronik asit deriveleri, hyalüronik asit emdirilmiş dekstran mikro boncukları ve polimetilmetakrilattır. Hyalüronik asit tüm canlılarda dermal tabakaların intersellüler matriksinde doğal olarak bulunmaktadır. Bu nedenle insanlarda immünolojik reaksiyon riski yoktur ve deri testi gerektirmez. Deride çok yüksek miktarda su bağlama kapasitesi sayesinde hacim artışına yol açar. Ekzojen hyalüronik asit, dermisten hızla temizlenerek karaciğerde karbondioksit ve suya indirgenmektedir. Bu hızlı yıkımı önlemek amacıyla modifiye formları kullanılmaktadır.^{82,83} Restylane, Restylane fine lines, Perlane ve Perlane plus gibi formları vardır. Bu formlar arasındaki fark partikül büyüklükleridir. Hyaloform ve Rofilan da Restylane'e benzer özelliklere sahiptir. Restylane fine Lines 200 000/mL jel partiküllerine sahiptir ve ince, yüzeysel kırışıklıklar için kullanılır. Restylane 100 000/mL'dir; derin kırışıklıklar ve dudak kalınlaştırma için kullanılır. Perlane (800/mL) nazolabial sulkus için ve dudak kalınlaştırma için kullanılırken, en kalın ürün olan Perlane plus 4000/mL'dir. Enjeksiyon sonrasında geçici eritem, ağrı, kaşıntı ve hassasiyet gelişebilir.⁸⁴

Reviderm

Dekstran mikro boncukları ile karıştırılmış hyalüronik asit içerir. Makrofaj cevabına bağlı olarak etkisi yaklaşık 9 ay sürmektedir. Ürün zamanla metabolize olmakta ve tamamen dokudan uzaklaştırılmaktadır.

Sığır Kollajeni İçinde Polimetilmetakrilat (Artecoll)

Kalıcı bir dolgu maddesidir. Derin dermise enjeksiyonundan sonra taşıyıcı 1-3 ay içinde yıkıl-

makta ve mikro kürecikler 2-4 ay içinde fibroz kapsülle sarılmaktadır. İnce kırışıklıklar için kullanılmamalıdır. Nodül gelişme riski nedeniyle birçok hekim dudakta Artecoll uygulamasından kaçınmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gilchrist BA. Age associated changes in the skin. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:139-42.
2. Yener G. Güneşten koruyucu ve bronzlaştırıcı maddelerin sınıflandırılmaları ve etki mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Kozmetoloji Dergisi* 1998;1:96-9.
3. Bernstein EF, Uitto J. The effect of photodamage on dermal extracellular matrix. *Clin Dermatol* 1996;14:43-51.
4. Glass A, Hoover R. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989;262:2097-100.
5. Elmetts C, Mukhtar H. Ultraviolet radiation and skin cancer: progress in pathophysiologic mechanisms. *Prog Dermatol* 1996;30:1-16.
6. Varani J, Fisher GJ, Kang S, Voorhees J. Molecular mechanisms of intrinsic skin ageing and retinoid induced repair and reversal. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998;3:57-60.
7. V Varani J, Spearman D, Perone P, et al. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. *Am J Pathol* 2001;158:931-42.
8. Bosset S, Bonnet-Duquennoy M, Barre P, et al. Photoageing shows histological features of chronic skin inflammation without clinical and molecular abnormalities. *Br J Dermatol* 2003;149:826-35.
9. Melnikova VO, Ananthaswamy HN. Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutat Res* 2005;571:91-106.
10. Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol* 2005;32:191-205.
11. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:1-19.
12. Cavaluzzi MJ, Borer PN. Revised UV. Extinction coefficients for nucleoside-5'-monophosphates and unpaired DNA and RNA. *Nucleic Acids Res* 2004;32:13.
13. Morrison H. Photochemistry and photobiology of uroconic acid. *Photodermatol* 1985;2:158-65.
14. Kanjilal S, Ananthaswamy HN. Molecular biology of skin carcinomas. In: Weber R, Miller M, Goepfert H, eds. Basal and squamous cell skin cancers of the head and neck. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p.25-6.

15. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutation in human cancers. *Science* 1991;253:49-53.
16. Matsumura Y, Sato M, Nishigori C, et al. High prevalence of mutations in the p53 gene in poorly differentiated squamous cell carcinomas in xeroderma pigmentosum patients. *J Invest Dermatol* 1995;105:399-401.
17. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Molecular mechanisms of photocarcinogenesis. *Front Biosci* 2002;7:765-83.
18. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *CCC, Cancer Causes Control* 2001;12:69-82.
19. Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ, et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome. *Science* 1992;258:1148-52.
20. Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994;264:436-40.
21. Kurumlu Z. Ultraviyole ve ultraviyole den korunma. *Türkiye Klinikleri Kozmetoloji Dergisi* 1998;1:75-82.
22. World Health Organization. Intersun: The global UV Project. Sun protection: simple precautions in the sun. Available at <http://www.who.int/peh-uv/index.html>. Accessed September 5, 2002.
23. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Hghiem P, Aghassi DS. Sun-protective agents: formulations, effects, and side effects. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KW, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in general medicine*. 1st ed. McGraw Hill; 1999. p.2742-63.
24. Draelos ZD. A dermatologist's perspective on the final sunscreen monograph. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:109-10.
25. U.S. Government Printing Office. Food and drugs: sunscreen drug products for over-the-counter human use. Title 21, Volume 5.
26. Uzuner YY. Güneşin zararlı etkilerine karşı koruyucu ürünlerde yapılan etkinlik testleri. *Türkiye Klinikleri Kozmetoloji Dergisi* 1998;1:100-7.
27. Lim HW, Cooper K. The health impact of solar radiation and prevention strategies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 81-99.
28. Burren R, Scaletta C, Frenk E, Panizzon RG, Applegate LA. Sunlight and carcinogenesis: expression of p53 and pyrimidine dimers in human skin following UVA I, +II and solar simulating radiations. *Int J Cancer* 1998;76: 201-6.
29. DeBuys HV, Levy SB, Murray JC, Madey DL, Pinnell SR. Modern approaches to photoprotection. *Dermatol Clin* 2000;18: 77-95.
30. Azizi E, Iscovich J, Pavlotsky F, et al. Use of sunscreen is linked with elevated naevi counts in Israeli school children and adolescents. *Melanoma Res* 2000;10: 491-8.
31. Wulf HC, Stender IM, Lock-Andersen J. Sunscreens used at the beach do not protect against erythema: a new definition of SPF is proposed. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:129-32.
32. Stokes R, Diffey B. In vitro assessment of sunscreen photostability: the effect of radiation source, sunscreen application thickness and substrate. *Int J Cosmet Sci* 1999;21:241-351.
33. Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L. Enzymatic and non-enzymatic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol* 1994;102:122-4.
34. Vural P, Canbaz M, Selcuki D. Plasma antioxidant defense in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:96-101.
35. Schneider LA, Dissemmond J, Brenneisen P, et al. Adaptive cellular protection against UVA-1-induced lipid peroxidation in human dermal fibroblasts shows donor-to-donor variability and is glutathione dependent. *Arch Dermatol Res* 2006;297:324-8.
36. Phillips CL, Combs SB, Pinnell SR. Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1994;103:228.
37. Murad S, Grove D, Lindberg KA, et al. Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:2879.
38. Colven RM, Pinnell SR. Topical vitamin C in aging. *Clin Dermatol* 1996;14:227
39. Szent-Gyorgyi A. Observations on the function of peroxidase systems and the chemistry of the adrenal cortex. *Biochem J* 1928;22:1387.
40. Podda M, Traber MG, Weber C, Yan LJ, Packer L. UV-irradiation depletes antioxidants and causes oxidative damage in a model of human skin. *Free Radic Biol Med* 1998;24:55.
41. Ponc M, Weerheim A, Kempenaar J, et al. The formation of competent barrier lipids in reconstructed human epidermis requires the presence of vitamin C. *J Invest Dermatol* 1997;109:348.
42. Leung HW, Vang MJ, Mavis RD. The cooperative interaction between vitamin E and vitamin C in suppression of peroxidation of membrane phospholipids. *Biochem Biophys Acta* 1981;664:26-72.
43. Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D- α -tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med* 1998;25:1006-12.
44. Yuen KS, Halliday GM. Alpha-tocopherol, an inhibitor of epidermal lipid peroxidation, prevents ultraviolet radiation from suppressing the skin immune system. *Photochem Photobiol* 1997;65:587.
45. Munne-Bosch S, Alegre L. The function of tocopherols and tocotrienols in plants. *Crit Rev Plant Sci* 2002;21:31-57.

46. Thiele JJ, Traber MG, Packer L. Depletion of human stratum corneum vitamin E: an early and sensitive in vivo marker of UV induced photo-oxidation. *J Invest Dermatol* 1998;110:756.
47. Lopez-Torres M, Thiele JJ, Shindo Y, Han D, Packer L. Topical application of Nutrition Volume 17, Number 10, 2001 843 Role of vitamins in skin care alpha-tocopherol modulates the antioxidant network and diminishes ultraviolet induced oxidative damage in murine skin. *Br J Dermatol* 1998;138:207.
48. Trevithick JR, Xiong H, Lee S, et al. Topical tocopherol acetate reduces post-UVB, sunburn-associated erythema, edema, and skin sensitivity in hairless mice. *Arch Biochem Biophys* 1992;296:575.
49. Ichihashi M, Funasaka Y, Ohashi A, et al. The inhibitory effect of DL-alpha-tocopheryl ferulate in lecithin on melanogenesis. *Anticancer Res* 1999;19:3769-74.
50. Kagan V, Witt E, Goldman R, Scita G, Packer L. Ultraviolet light-induced generation of vitamin E radicals and their recycling. A possible photosensitizing effect of vitamin E in skin. *Free Radic Res Commun* 1992;16:51.
51. Jurkiewicz BA, Bissett DL, Buettner GR. Effect of topically applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. *J Invest Dermatol* 1995;104:484.
52. Mc Kenzie RC. Selenium, ultraviolet radiation and the skin. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:631-6.
53. Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990;87:4879.
54. Stephan F, Revuz J. Zinc salts in dermatology. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:455-60.
55. Leccia MT, Richard MJ, Favier A, Beani JC. Zinc protects against ultraviolet A1-induced DNA damage and apoptosis in cultured human skin fibroblasts toward oxidant stress. *Biol Trace Elem Res* 1993;37:187-99.
56. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000;63:1035-42.
57. Katiyar SK, Mukhtar H. Tea in chemoprevention of cancer: epidemiologic and experimental studies. *Int J Oncol* 1996;8:221-38.
58. Katiyar SK, Elmets CA, Agarwal R, Mukhtar H. Protection against ultraviolet-B radiation-induced local and systemic suppression of contact hypersensitivity and edema responses in C3H/HeN mice by green tea polyphenols. *Photochem Photobiol* 1995;62:855-61.
59. Elmets CA, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:425-32.
60. Sies H, Stahl W. Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annu Rev Nutr* 2004;24:173-200.
61. Ribaya-Mercado D, Garmyn M, Gilchrest BA, Russell RM. Skin lycopene is destroyed preferentially over beta-carotene during ultraviolet irradiation in humans. *J Nutr* 1995;125:1854-59.
62. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;71:795-8.
63. Wang ZW, Zhou JM, Huang ZS, et al. Aloe polysaccharides mediated radioprotective effect through the inhibition of apoptosis. *J Radiat Res* 2004;45:447-54.
64. Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol* 2000;143:923-9.
65. Kang S, Bergfeld W, Gottlieb AB, et al. Long-term efficacy and safety of tretinoin emollient cream 0.05% in the treatment of photodamaged facial skin: a two-year, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:245-53.
66. Samuel M, Brooke RC, Hollis S, Griffiths CE Interventions for photodamaged skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:1782.
67. Stratigos AJ, Katsambas AD. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs* 2005;65:1061-72.
68. Griffiths CE, Maddin S, Wiedow O, Marks R, Donald AE, Kahlon G. Treatment of photoaged skin with a cream containing 0.05% isotretinoin and sunscreens. *J Dermatolog Treat* 2005;16:79-86.
69. Kang S, Krueger GG, Tanghetti EA, et al. Tazarotene Cream in Photodamage Study Group. A multicenter, randomized, double-blind trial of tazarotene 0.1% cream in the treatment of photodamage. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:268-74.
70. Fulton JE, Porumb S. Chemical peels: their place within the range of resurfacing techniques. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:179-87.
71. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, et al. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: A pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(2 Pt 1):187-95.
72. Yamamoto Y, Uede K, Yonei N, Kishioka A, Ohtani T, Furukawa F. Effects of alpha-hydroxy acids on the human skin of Japanese subjects: The rationale for chemical peeling. *J Dermatol* 2006;33:16-22.
73. Koch RJ, Hanasono MM. Microdermabrasion. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2001;9:377-82.
74. Song JY, Kang HA, Kim MY, Park YM, Kim HO. Damage and recovery of skin barrier function after glycolic acid chemical peeling and crystal microdermabrasion. *Dermatol Surg* 2004;30:390-4
75. Schwartz R, Burns A, Rohrich R, Barton F, Byrd H. Longterm assessment of CO₂ facial laser resurfacing: aesthetic results and complications. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:592-601.

76. Orringer JS, Kang S, Johnson TM, et al. Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged human skin. *Arch Dermatol* 2004;140:1326-32.
77. Hirsch RJ, Dayan SH. Nonablative resurfacing. *Facial Plast Surg* 2004;20:57-61.
78. Flynn TC, Carruthers JA, Carruthers JA, Clark RE. Botulinum A Toxin (BOTOX) in the lower eyelid: Dose-finding study. *Dermatol Surg* 2003;29:973-51.
79. Beer K, Yohn M, Closter JA. A double-blinded, placebo-controlled study of Botox for the treatment of subjects with chin rhytids. *J Drugs Dermatol* 2005;4: 417-22.
80. Carruthers A, Carruthers J. Prospective, double-blind, randomized, parallel-group, dose-ranging study of botulinum toxin type A in men with glabellar rhytids. *Dermatol Surg* 2005;31:1297-303.
81. BOTOX Cosmetic (package insert). Irvine, CA: Allergan Inc; 2002.
82. De Vore DP, Hughes E, Scott JB. Effectiveness of injectable filler materials for smoothing wrinkle lines and depressed scars. *Med Prog Technol* 1994;20:243-50.
83. Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandro M, Rosati ML. Injectable Hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histologic study. *Dermatol Surg* 1998;24:1317-25.
84. Jordan D. Soft-tissue fillers for wrinkle, folds and volume augmentation. *Can J Ophthalmol* 2003;38:285-8.