

Fotoyaşlanma ve Biyokimyasal Temeli

Uzm. Dr. Öykü Maraşoğlu Çelen,¹ Doç. Dr. Zekayi Kutlubay,² Doç. Dr. Burhan Engin,²
Prof. Dr. Yalçın Tüzün²

¹ Serbest Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanı

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Öykü Maraşoğlu Çelen, Doktorlar Merkezi Abdi İpekçi Cad.No:57 Reasürans Han E Blok Kat:4 Nişantaşı/İstanbul
E-posta: dr_oyku@yahoo.com

Özet

Fotoyaşlanma ve Biyokimyasal Temeli

Fotoyaşlanma, kronik ultraviyole maruziyetinin özellikle güneş gören deri bölgelerinde yol açmış olduğu kompleks deri değişikliklerinden oluşan süreci tanımlar. Fotoyaşlanma direkt olarak toplam maruz kalınan güneş miktarı ile ilişkilidir ve bu süreç yaşlanma süreciyle daha da şiddetlenir. Hem UV-A, hem de UV-B ışınları fotoyaşlanma sürecinde rol almakla beraber; UV-A dermisin daha derinlerine kadar ulaşabildiğinden ve UV-B'ye göre ışınları dünyaya 10 kattan fazla ulaşabildiğinden temel rolü oynamaktadır. Fotoyaşlanmanın oluşumundan birçok kimyasal reaksiyon sorumlu tutulmaktadır. Ancak, fotoyaşlanmanın detaylı mekanizmasında halen bilinmeyen noktalar vardır.

Anahtar kelimeler: Fotoyaşlanma, UVA, UVB, stratifinin, metalloproteinaz

Abstract

Photoaging and Biochemical Basis

Photoaging term describes the process of complex chronic ultraviolet damage on especially sun exposed skin areas. Photoaging is directly related to total exposed sun light and this process become stronger with aging. Although UVA and also UVB are both related to photoaging process, and UVA can reach deeper dermis and again UVA can reach to earth 10 times greater than UVB; UVA has the basic role in photoaging process. Many chemical reactions can be responsible for photoaging process. But, there are some unknown details still in photoaging process.

Keywords: Photoaging, UVA, UVB, stratifinin, metalloproteinase

Giriş

Yaşlanma, zamanla artış gösteren, kaçınılmaz ve doğal olan bir süreçtir. İnsan yaşlandıkça; vücuttaki hücrelerin biyolojik aktivitesi azalır, yenilenme özellikleri yavaşlar, detoksifikasyon mekanizması azalır ve immun sistem daha etkisiz hale gelir (1). Deri yaşlanması kronolojik yaşlanma ve fotoyaşlanma olarak iki gruba ayrılabilir (2). Ultraviyole (UV) radyasyonunun derimizde erken yaşlanma değişikliklerini oluşturmasına “fotoyaşlanma” denir (1).

Fotoyaşlanma, kronik ultraviyole maruziyetinin özellikle güneş gören deri bölgelerinde yol açmış olduğu kompleks deri değişikliklerinden oluşan süreci tanımlar. Fotoyaşlanma süreci çeşitlilik gösterir. Bu süreç deri tipi ve etnik değişikliklere göre çeşitlenir. Ayrıca fotoyaşlanmanın şiddeti coğrafik lokasyon, yaşam şekli ve mesleğe göre de değişir. Farklı şiddetlerde ultraviyole ışınına maruz kalma, güneş koruyucu krem kullanımı, fiziksel korunma ve gölgede

korunma miktarı da fotoyaşlanmanın şiddetini belirleyen faktörlerdendir (3).

Fotoyaşlanma terimi ilk olarak 1986 yılında kullanılmaya başlanmış olup; günümüzde de dermatoheliyozis terimi ile değiştirilerek kullanılmaktadır. Ancak dermatoheliyozis terimi daha sık olarak güneşin (helio) patolojik (osis) sonuçlarını tariflemek için kullanılmaktadır (3).

Fotoyaşlanma açık renk derili kişilerde daha yaygın olarak görülür. Fitzpatrick deri tipi 1, 2, 3 olan kişiler; deri tipi 4, 5, 6 olanlara göre fotoyaşlanmaya daha çok meyillidirler. Etnik köken de fotoyaşlanma sürecinde belirleyici faktördür. Özellikle kuzey Avrupa bölgesi fotoyaşlanmaya daha meyillidir (3).

Fotoyaşlanma direkt olarak toplam maruz kalınan güneş miktarı ile ilişkilidir ve bu süreç yaşlanma süreciyle daha da şiddetlenir. Diğer faktörlerden biri de yüksek rakım ve ekvatora yakınlık gibi güneşten gelen ultraviyole ışınlarının etkisinin çok daha güçlü

yaşandığı coğrafik özelliklerdir. Dış ortamda yapılan meslek dalları gibi yaşam şekilleri de kümülatif güneş ışınlarına maruziyeti arttıran faktörler arasındadır (3).

Işık ve Deri İlişkisi

Işık hem dalga hem de foton denilen partikül özelliklerine sahiptir. Fotonlar deri yüzeyine temas ettiklerinde yansiyabilirler, saçılabilirler veya emilebilirler. Bir kere radyasyon derideki moleküller (kromoforlar) tarafından emildiğinde, enerji ısı oluşturma veya fotokimyasal reaksiyon oluşturmak üzere yönlendirilir (4).

Yansıma, saçılma, emilme: Yansıma deri yüzeyinde gerçekleşir. Deriden yansıyan ışığın daha çok tanı koymada rolü varken tedavi amacıyla kullanılmaz. Saçılma ışığın derideki yayılma yönünü belirler. Fotonun ne kadar derine gideceği, derideki yapılar tarafından ne kadar miktarının saçıldığı ile ilgilidir. Çoğu saçılan foton, kollajenin varlığından dolayı dermiste bulunur. Saçılan radyasyon ayrıca dalga boyuyla da ilgilidir; kısa dalga boyları daha çok saçılırken, uzun dalga boyları daha derine penetre olur. UVB (290-320 nm) daha kısa dalga boylu olduğundan genel olarak epidermiste ve üst dermiste absorbe olurken; UVA (320-400 nm) daha uzun dalga boyundan dolayı dermisen derinliklerinde absorbe olur. Değişik dalga boyları farklı kromoforları hedefler ve bu yolla çeşitli kutanöz etkiler ortaya çıkar (4).

Fotokimyasal Reaksiyon

Derideki kromofor fotonu absorbe ettiğinde, geçici ve uyarılmış bir forma değişir. Kromofor uyarılmış formdan sabit forma geçerken ise enerji ışık ya da ısı olarak yayılır. Bu olay kromoforun kimyasal değişim geçirmesine ya da enerjiyi başka bir moleküle transfer etmesine neden olur. Sadece emilebilen ışık fotokimyasal reaksiyon oluşmasına ve genellikle klinik değişikliklere neden olan hücrel reaksiyonların oluşmasına neden olabilir (4, 5).

Kronolojik yaşlanma, hücrelerin doğal yaşlanma süreciyle ilişkilidir. Ancak UVR gibi dış faktörler pre-matür yaşlanma ya da fotoyaşlanma sürecini tetikler. Histolojik olarak fotoyaşlanmış deride epidermis

daha kalındır. Ancak dermis çoğunlukla daha kronik hasarlanmıştır ki bu özellik daha derine penetre olan UVA yoluyla meydana gelir. UVA; DNA, protein ve lipidlerin hasarlanmasına neden olan reaktif oksijen radikallerinin (ROR) oluşumuna neden olur. ROR ayrıca fotoyaşlanmayı tetikleyen sitokinlerin oluşmasına öncülük eder. Tip 1 kollajen dermiste en yoğun bulunan kollajendir. Tip 3 kollajen de deriye elastikiyetini veren kollajendir. UVR tarafından uyarılan matriks metaloproteinazlar (MMP) kollajende direkt bozulmaya neden olurlar. Kollajen bozulmasıyla ortaya çıkan maddeler de indirekt olarak kollajen sentezinin bozulmasına katkıda bulunurlar. Fotoyaşlanmış deride tip1 ve tip 3 prokollajen sentezinin azalmasının yanında, kollajen fibrillerinin düzensizleşmesi ve bozulması vardır. UVR hasarının hemen sonrasında tip 1 prokollajen sentezinde azalma olur. Çok fazla fotohasarlanmış deride sürmekte olan prokollajen sentezi azalır (4, 6, 7). Fotoyaşlanmış deride tip 3/1 kollajen oranının azaldığı ve elastinin arttığı bulunmuştur. Tip 1 kollajen seviyesinin düşüklüğü ile fotohasarın derecesi arasında korelasyon mevcuttur. Erken dönemde artıkları için tenascin ve tip1 prokollajenin fotoyaşlanmanın en erken oluşan göstergeleri olabileceği, ilerleyen dönemde artmaları nedeniyle de elastin ve tip 3 prokollajenin fotoyaşlanmanın geç evrelerine işaret olabileceği düşünülmüştür (8).

Patogenez ve Biyokimyasal Temel

Fotoyaşlanma oldukça kompleks bir süreçtir (1). Hem UV-A, hem de UV-B ışınları fotoyaşlanma sürecinde rol almakla beraber; UV-A dermisen daha derinlerine kadar ulaşabildiğinden ve UV-B'ye göre ışınları dünyaya 10 kattan fazla ulaşabildiğinden temel rolü oynamaktadır. UV-B temel olarak epidermiste hücrel DNA tarafından absorbe edilir ve siklobütan pirimidin dimerlerinin oluşumu yoluyla deride hasara neden olur. UV-B güneş yanıkları, fotokarsinogenez ve immünsüpresyondan sorumludur (3).

Fotoyaşlanmanın oluşumundan birçok kimyasal reaksiyon sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında intra veya interselüler mediyatörler (EGFR, IL1-R ve TNF α -R), intraselüler sinyal yayılımı kaskadının aktivasyonu (örn AP-1, NF- κ B), MMP1 yoluyla

kollajen hasarı ve inflamatuvar infiltratlar yoluyla olan hasarlanmalar sayılabilir (1). UV radyasyonu kollajen sentezini azaltır ve dermal fibroblastlar içindeki kollajenolitik matriks metalloproteinaz (MMP) sentezini arttırır ki bu da fotoyaşlanmış derideki derin oluklanmanın oluşmasına neden olur. Ancak, fotoyaşlanmanın detaylı mekanizmasında halen bilinmeyen noktalar vardır (4).

UVA radyasyonu epiderminin temel hücreleri olan keratinositlerde reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. UV hücre membran yağ asitlerinin salınımını aktive eder ve bunların metabolizmalarını siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzim yollarıyla eikosanoidlere dönüşecek şekilde düzenler (9).

UV radyasyonu keratinositler içinde seramid sentezini arttırmaktadır. Seramid epidermal bariyer fonksiyonu için gerekli olan stratum korneumun ekstraselüler lipidlerinden biridir. UV radyasyonu ayrıca dermal fibroblastlardaki hyaluronan sentezini arttırır. Hyaluronan bir ekstraselüler matriks komponenti olup derinin su tutmasında temel rollerden birini oynar. Yani UV radyasyonu derideki bariyer fonksiyonu ve su tutma kapasitesini arttıran komponentleri arttırır. Ancak paradoksal olarak fotoyaşlanmış deri kurudur ve ince kırışıklıklar içerir (4).

Yaşlanma, immun sistemin ve inflamatuvar duyarlılığın düzensizleşmesi ile ilişkilidir. COX-2 ekspresyonunun artması ve bunun sonucu olarak PGE2 üretiminin artması yaşlanma sürecinde kritik bir role sahip olabilir (2). Yapılan bir çalışmada, yaşlanmış kişilerin derisindeki keratinositlerde, genç kişilere göre COX-2 ekspresyonunun belirgin bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer olarak yaşlı kişilerde deri örneklerinde PGE2 konsantrasyonunda belirgin artış gözlenmiştir. COX2/PGE2 oranı ile fotoyaşlanmış deri arasındaki ilişki de bu yolla saptanmıştır (1). Yapılan başka bir çalışmada deri keratinosit ve fibroblastlarında, kronolojik yaşlanmaya göre fotoyaşlanma sürecinde çok daha yüksek konsantrasyonlarda COX2 saptanmıştır (2). Bu çalışmalarda sonuç olarak keratinosit ve fibroblastlardaki artmış COX2 konsantrasyonunun fotoyaşlanma sürecinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın ışığında fotoyaşlanma sürecine öncülük eden UV hasarlı deri dejeneratif

lezyonlarının COX2 inhibitörleri ile profilaksi yapılabileceği ve deri fotoyaşlanma bulgularının bir kısmının yine COX2 inhibitörleri yoluyla tedavi edilebileceği düşünülmektedir (1).

Bir çalışmada stratifinin (SFN) fotoyaşlanma sürecindeki etkisinden bahsedilmiştir. Stratifin deriye keratinositler tarafından sekrete edilen ve diğer hücrelerde gen ekspresyonu yoluyla etkili olan, 14-3-3 protin ailesinin bir üyesidir. UVB hasarlı keratinositlerde SFN mRNA ekspresyonunun ve protein düzeylerinin belirgin ölçüde arttığı gösterilmiştir. SFN epidermal keratinositlerde filagrin ve serin palmitoil transferaz mRNA ekspresyonunu ve dermal fibroblastlarda hyaluronan sentaz 2 mRNA ekspresyonunu belirgin olarak azaltmaktadır. Ayrıca, güneşten korunmuş bölgelere göre güneş hasarlı bölgelerde SFN mRNA ekspresyon düzeyinin çok daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Tüm bu bulgular ışığında SFN'nin fotoyaşlanmış derideki su tutma kapasitesi, bariyer fonksiyonu ve dermal matriks komponentlerini etkilediği düşünülmüştür. Bu sebeple UVB radyasyonu yoluyla artan SFN miktarının da fotoyaşlanmış derideki uyarıcılardan biri olabileceği düşünülmektedir (10).

Kümülatif UV-A radyasyonu dermal ekstraselüler matriks ve kan damarlarında hasarlanmaya yol açar. Ayrıca UV-A dolaylı yoldan reaktif oksijen radikalleri oluşturarak yağ ve protein hasarıyla beraber DNA hasarına katkıda bulunur. Reaktif oksijen radikalleri (ROR) hücre membranı, mitokondri ve DNA gibi hücresele komponentlerde oksidatif strese neden olur. Mitokondri ROR'in temel endojen kaynağıdır ve ADP'nin ATP'ye dönüşüm aşamasında oluşur. Süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve tek oksijen gibi endojen ROR'lar sitokin ve büyüme faktör reseptörlerini aktive ederler ki; bunlar da sırasıyla transkripsiyon faktör aktivatör protein 1 (AP-1) ve NF- κ B'yı uyarırlar. AP-1'in uyarılması, intersitisyel kollajenaz (MMP-1), stromelysin-1 (MMP-3) ve 92 kDa jelatinazdan (MMP-9) oluşan metalloproteinazların güncellenmesi yoluyla kollajen yıkımına öncülük eder. MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'un kombine etkisi, en sık tip 1 ve tip 3 kollajenin yapısını bozar (11). Bundan başka AP-1 dermisdeki tip1 ve tip 3 prokollajen gen ekspresyonunu azaltarak da kollajen üretimini in-

hibe eder. Aktivatör protein-1, prokollajen transkripsiyonundan sorumlu olan transkripsiyon kompleksine bağlanır ya da prokollajen üretimini uyarıcı sitokin olan transforming büyüme faktörü betanın (TGF- β) aktivitesini bloke eder. Tekrar eden güneş temasıyla inhibe edilen kollajen zamanla birikir ve güçsüzleşmiş kollajen üretimi de zaman içerisinde klinik ve histolojik olarak fotoyaşlanma bulgularına neden olur.

ROR yoluyla aktive edilen NF- κ B; interlökin-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 ve çeşitli adhezyon molekülleri gibi proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu düzenler. Bu sitokinler de sırasıyla AP-1 ve NF- κ B yollarını genişleterek, UV radyasyon hasarının artmasına katkıda bulunurlar (3, 12, 13).

Klinik Özellikler

Kronolojik yaşlanma ile fotoyaşlanmanın klinik bulgularında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Kronolojik yaşlanmada deri; ince kırışıklıklar, mimik çizgileri ve deride gevşekliğin belirgin olduğu parlak, atrofik ve altta yatan dokular ve vasküler yapıların daha görünür hale gelmesinden dolayı morumsu renk değişikliğinin eşlik ettiği bir görüntü halindedir (2). Fotoyaşlanma ise intrensek yaşlanmanın üzerine kronik ultraviyole ışınlarının etkisiyle, kuru, sert deri ile elastikiyet kaybına bağlı olarak düzensiz pigmentasyonla beraber kaba kırışıklıklar şeklindedir (2, 14). Fotoyaşlanmanın en belirgin klinik özelliklerinden biri deri pigmentasyonundaki düzensizliktir. Fotoyaşlanmış epidermis genç ve kronolojik olarak yaşlanmış epidermisten çok daha kalındır. Son evrelerde ise atrofiye bağlı epidermal incelmeye görülür (8). Fotoyaşlanma klinik olarak kırışıklık, lentigo, telenjiyektazi, yamalı pigmentasyon, deri yapısında kabalaşma, şeffaflığın kaybı, mat deri rengi, deride gevşeme ile deri turgoru ve elastikiyetinde kayıp şeklinde kendini gösterir. Daha ciddi fotoyaşlanmada deride sırtlanmalar, derin çizgiler, deride sert görünüm, ciddi atrofi, açık komedonlar, milia, elastoizisten kaynaklı kaldırım taşı görüntüsü, aktinik purpura ile epidermal ve dermal kalınlaşma görülür (3, 15).

Histolojik Özellikler

Fotohasarlı derideki mikroskobik değişiklikler epidermis ve dermiste gözlenir. Fotoyaşlanmadaki epi-

dermal değişiklikler ya spinal katın incelmeye ve dermoepidermal rete ridgelerin düzleşmesi yoluyla atrofi; ya da epidermal kalınlaşma ve akantoz olarak gözlenir (3). Dermal fotoyaşlanmanın en tipik histolojik bulgusu elastoizdir. Elastik lifler hem sayıca hem de nitelik olarak anormaldir (8). Dermiste klinik olarak kendini kırışıklık olarak gösteren ekstrasellüler matrikste azalma ve kollajen liflerde kırılmalar gözlenir. Fotoyaşlanmadaki en sık histolojik bulgu solar elastoiz da denilen ve anormal kalınlaşmış fragmente amorf materyalin depolanmasıyla sonuçlanan elastik liflerin parçalara ayrılmasıdır (16). Sayısı artan atipik melanosit ve keratinositler görülebilir (3). Seviyeleri artan diğer iki madde ise lizozim ve alfa 1 antitripsindir. Bu iki madde elastaz ve kollajenaz inhibitörüdürler ve elastin ile kollajeni yıkımdan korudukları düşünülmektedir (8). Bundan farklı olarak, kronolojik olarak yaşlanmış derinin histolojik görüntüsü azalan fibroblast ve kollajen içeriği olan epidermal atrofiyle sınırlı olup çok daha basittir (3).

Tedavi

Fotoyaşlanma insanların hayatında fiziksel ve psikolojik olarak endişe yaratır (2). Fotoyaşlanma koruyucu önlemlerle büyük oranda önlenir. Güneşten koruyucular ve tretinoin fotoyaşlanmadan korunmada ve fotoyaşlanmanın etkilerini azaltmada temel koruyuculardır (14). Derinin doğal ultraviyolede korunma mekanizmalarının iyi anlaşılması yoluyla geliştirilen birçok tedavi yöntemi ile fotoyaşlanmanın derideki oluşturduğu fiziksel etkilerin ve bazen buna eşlik eden deri kanserinin önüne geçilebilir. Temel koruyucu önlem güneşten uzak kalmaktır. Fiziksel koruyucu giysiler ve güneş gözlükleri en basit güneş koruyuculardır (2).

Fotoyaşlanmanın tedavisinde ise birçok topikal tedavi ve uygulama bulunmaktadır. Bunlar arasında topikal retinoidler, kozmetik ürünler, kimyasal peeling uygulamaları (15), nöromodülatör enjeksiyonları, dolgu enjeksiyonları ve lazer tedavileri sayılabilir (3).

Tedavide kullanılan kozmetik ürünler arasında antioksidanlar, vitaminler, hidroksi asitler ve bitki ekstraktları sayılabilir (17). Bu ürünlerin amacı derinin

renginde açılma sağlaması, kırışıklıkları azaltması ve derinin yeniden yapılanmasına katkıda bulunmalarıdır (3).

Kimyasal peeling uygulamaları daha sağlam stratum korneum oluşumu, daha kalın epidermis ve daha düzenli melanin dağılımının oluşmasını sağlar (18).

Nöromodülatör olarak en sık kullanılan madde botulinum toksin enjeksiyonudur. İskelet kaslarını paralize edip güçsüzleştirerek, kas kontraksiyonu yoluyla olan kırışıklıkları düzeltir.

Kaba ve derin kırışıklıkların ve ciddi hacim kaybının tedavisinde dolgu maddelerinin enjeksiyonu tedavide kullanılabilir. Kozmetik kullanım amaçlı biyolojik olarak parçalanabilen ürünler, kalıcı dolgu ve otolog yağ dolgusu gibi birçok dolgu maddesi kullanılmaktadır. Her bir dolgunun özelliği farklı olduğundan fotoyaşlanma tedavisinde doğru dolgu maddesinin seçimi çok önemlidir (3).

Fotoyaşlanma bulgularından kırışıklıklar, lekeler ve gevşek derinin tedavisinde invaziv olmayan topikal tedavilerle beraber lazer tedavisi gibi daha invaziv metodlar da kullanılmaktadır (15). Lazer tedavileri selektif fototermoliz temeline dayanarak etkili olurlar. Tedavide kullanılan lazerler temel olarak ablatif ya da ablatif olmayan lazerler şeklinde iki gruba ayrılır. En iyi sonuçlar özellikle lazer sonrası yanma hissini en aza indirmek, yan etki riskini en aza indirmek ve daha iyi yeniden yapılandırma sağlamak amacıyla; genellikle kombinasyon tedavileri (lazer, radyofrekans ve kozmetikler) ile alınmaktadır (15). Özellikle son yıllarda tek başına fraksiyonel CO2 lazer ile yapılan tedaviye göre fraksiyonel CO2 lazer ve radyofrekans tedavisinin kombinasyon şeklinde yapılmasının çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (19).

Sonuç olarak fotoyaşlanma genel olarak insanların sosyal hayattaki görüntülerinde bir kaygı yaşamalarına neden olur. Bu süreç önlem alınarak korunulabilecek bir süreçtir. Bu nedenle fotoyaşlanmadan korunma, ilerleyen yaşa rağmen

genç görüntünün korunmasında önemli bir role sahiptir (3).

Kaynaklar

1. Surowiak P, Gansukh T, Donizy P, Halon A, Rybak Z. Increase in cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in keratinocytes and dermal fibroblasts in photoaged skin. *J Cosmet Dermatol* 2014; 13: 195-201.
2. Habib MA, Salem SAM, Hakim SA, Shalan YAM. Comparative immunohistochemical assessment of cutaneous cyclooxygenase-2 enzyme expression in chronological aging and photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014; 30: 43-50.
3. Han A, Chien AL, Kang S. Photoaging. *Dermatol Clin* 2014; 32: 291-299.
4. Baron ED, Suggs AK. Introduction to photobiology. *Dermatol Clin* 2014; 32: 255-266.
5. Rabe J, Mamelak AJ, McElgunn PJ. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1-19.
6. McCullough J, Kelly KM. Prevention and treatment of skin aging. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 323-331.
7. Fisher G, Kang S, Varani J. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1462-1470.
8. Oğuz O. Işık ve deri. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 1743-1744.
9. Niki E. Revised special issue on 'Recent progress in lipid peroxidation based on novel approaches' lipid oxidation in the skin. Davies M, Sies H. *Free Radical Research* 2014; 1-33.
10. Adachi H, Murakami Y, Tanaka H, Nakata S. Increase of stratifin triggered by ultraviolet irradiation is possibly related to premature aging of human skin. *Exp Dermatol* 2014; 23: 32-36.
11. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 463-516.
12. Senftleben U, Karin M. The IKK/NF-kappaB pathway. *Crit Care Med* 2002; 30: 18-26.
13. Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2001; 107: 135-142.
14. Iannacone MR, Hughes MCB, Green AC. Effects of sunscreen on skin cancer and photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014; 30: 55-61.
15. Kubiak M, Mucha P, Debowska R, Rotsztein H. Evaluation 70% glycolic peels versus 15% trichloroacetic peels for the treatment of photodamaged facial skin in aging women. *Dermatol Surg* 2014; 40: 883-891.

16. Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 480-486.
17. Draelos ZD. The art and science of new advances in cosmeceuticals. *Clin Plast Surg* 2011; 38: 397-407.
18. Fabbrocini G, De Padova MP, Tosti A. Chemical peels: what's new and what isn't new but still Works well. *Facial Plast Surg* 2009; 25: 329-336.
19. Cameli N, Mariano M, Serio M, Ardigo M. Preliminary comparison of fractional laser with fractional laser plus radiofrequency for the treatment of acne scars and photoaging. *Dermatol Surg* 2014; 40: 553-561.