

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANA BİLİM DALI**

RATLARDA BOR ELEMENTİNİN FOTOYAŞLANMAYA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Seda GÜL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Demet ÇİÇEK

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Demet ÇİÇEK

Dermatoloji Ana Bilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Demet ÇİÇEK _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tezimin tüm aşamalarında destek olan tez danışmanım, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Demet ÇİÇEK'e ve eğitimimde büyük katkıları olan Doç. Dr. Betül DEMİR ve Dr. Öğrt. Üyesi Esmâ İNAN YÜKSEL hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımda önemli bir dönemi oluşturan uzmanlık eğitimi sürecimi benim için daha güzel ve eğlenceli kılan asistan arkadaşlarıma, servis hemşire ve personeline içten teşekkürlerimi sunarım.

Beni her daim gönülden destekleyen, sevgilerini her zaman hissettiğim anneme, kardeşlerime ve en kıymetlim babama en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bor insan sağılığı için gerekli ve önemli bir elementtir. Borun kemik gelişimi, yara iyileşmesi, nörolojik ve metabolik sistemler üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla çeşitli bor bileşiklerinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda ratlarda UVB ile oluşturulan fotoyaşlanma üzerine farklı konsantrasyonlarda uyguladığımız topikal ve sistemik bor elementinin etkinliğini biyokimyasal, klinik, moleküler ve histolojik olarak değerlendirdik.

Çalışmamızda 8 haftalık, dişi toplam 49 adet Wistar albino rat rastgele 7 gruba ayrıldı. Çalışma gruplarımız şu şekilde belirlendi. Grup 1: kontrol, Grup 2: Tıraşlı kontrol, Grup 3: UVB, Grup 4: UVB+%2 dermobor krem günde iki kez, Grup 5: UVB+%5 dermobor krem günde iki kez, Grup 6: UVB+2 mg elementel bor oral gavaj yolu ile günde bir defa, Grup 7: UVB+4 mg elementel bor oral gavaj yolu ile günde bir defa uygulama.

On haftalık çalışmamızın sonunda bakılan inflamatuvar markerların seviyesi, kırışıklık oluşumu, epidermal kalınlık, dermal inflamatuvar hücre sayısı, epidermal microfold sayısı ve elastaz enzim düzeyi topikal uygulama yapılan her iki grupta sadece UVB uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak çalışmamızın makroskobik ve mikroskobik bulgularını beraber ele aldığımızda topikal bor uygulamasının fotoyaşlanmanın önlenmesinde etkili olduğunu belirledik.

Anahtar Kelimeler: Bor, fotoyaşlanma, UVB

ABSTRACT

THE EFFECT OF BORON ELEMENT ON PHOTOGRAPHY IN RATS

Boron is an essential and essential element for human health. It is known that boron has positive effects on bone development, wound healing, neurological and metabolic systems. In recent years, it has been understood that various boron compounds have antioxidant and anti-inflammatory effects. In our study, we evaluated the effectiveness of topical and systemic boron biochemical, clinical, molecular and histologically applied at different concentrations on photoaging in UVBs.

In our study, 49 Wistar albino rats, totally 8 weeks old, were randomly divided into 7 groups. Our working groups are determined as follows. Group 1: control, Group 2: Shaved control, Group 3: UVB, Group 4: UVB + 2% dermobor cream twice a day, Group 5: UVB + 5% dermobor cream twice a day, Group 6: UVB + 2 mg elemental boron oral gavage once a day, Group 7: UVB + 4 mg elemental boron oral gavage once a day.

At the end of our ten-week study, the level of inflammatory markers, wrinkle formation, epidermal thickness, dermal inflammatory cell count, epidermal microfold count, and elastase enzyme level were found to be statistically significantly lower in topical application groups than in the UVB-only group ($p < 0.05$).

As a result, when we consider the macroscopic and microscopic findings of our study together, we determined that topical boron application is effective in preventing photoaging.

Key Words: Boron, photoaging, UVB

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Deri Yaşlanması	1
1.1.1. Kronolojik (İntrinsik) Yaşlanma	1
1.1.1.1. Klinik Bulgular	1
1.1.1.2. Histopatolojik Değişiklikler	2
1.1.2. Fotoyaşlanma (Ekstrensek) Yaşlanma	2
1.1.2.1. Klinik Bulgular	3
1.1.2.2. Epidermal Değişiklikler	3
1.1.2.3. Dermal Değişiklikler	4
1.1.2.4. Fotoyaşlanmanın Biyokimyasal Temeli	4
1.1.2.4.1. UV Radyasyonunun Etkileri	4
1.1.2.4.2. Mitokondriyal Hasar	5
1.1.2.4.3. İnflamasyon Kaskadları	5
1.1.2.4.4. Vasküler Değişiklikler	5
1.1.2.4.5. İmmünsüpresyon	6
1.1.2.4.6. Hücre Dışı Yeniden Yapılanma	6
1.1.2.5. Ultraviyoleye Karşı Doğal Savunma Mekanizmaları	7
1.1.2.5.1. Epidermal Kalınlık	8
1.1.2.5.2. Pigment	8
1.1.2.5.3. DNA Mutasyonlarının Onarımı ve Apoptoz	8
1.1.2.5.4. Matriks Metalloproteinazlarının Doku İnhibitörleri	9
1.1.2.5.5. Antioksidanlar	9
1.2. Fotoyaşlanmanın İyileştirilmesi ve Tedavisine Yönelik Yaklaşımlar	9

1.2.1. Önleyici Tedbirler	9
1.2.1.1. Güneş Koruyucular	9
1.2.2. Medikal Tedavi	10
1.2.2.1. Retinoidler	10
1.2.2.2. Antioksidanlar	11
1.2.2.3. Topikal Vitamin C	11
1.2.2.4. Vitamin E	12
1.2.2.5. Koenzim Q10	12
1.2.2.6. Alfa-Lipoik Asit	12
1.2.2.7. Polifenoller	12
1.2.2.8. Karotenoidler	13
1.2.3. Deri Yenileme	13
1.2.3.1. Kimyasal Peeling	13
1.2.3.2. Dermabrazyon	13
1.2.3.3. Lazer	14
1.2.3.4. Botulinum Toksin Enjeksiyonu	14
1.2.3.5. Dolgu Maddeleri	14
1.3. Bor	14
1.3.1. Bor Oluşumu, Kaynağı ve Tarihçesi	14
1.3.2. Borun İnsanlardaki Rolü	15
1.3.2.1. Bor ve Kemik Gelişimi	15
1.3.2.2. Bor ve Hormonal Etkiler	16
1.3.2.3. Bor ve Yara İyileşmesi	16
1.3.3. Bor ve Oksidatif Stres	17
1.3.3.1. Borun Antiinflamatuvar ve İmmün Yanıtı Etkisi	17
1.3.3.2. Bor Ve Kanser Tedavisi	17
1.3.4. Borun Farmakokinetiği	18
1.3.5. Bor Bazlı İlaçların Klinik Uygulaması	18
1.3.5.1. Crisaborole	19
1.3.5.2. Tavaborole	20
2. GEREÇ ve YÖNTEM	20
2.1. Deney Hayvanları	21

2.2. Bor ve Sodyum Perborat Tetrahidrat'ın Temini	22
2.3. Fotoyaşlanma Modeli	22
2.4. Genel Analizler	23
2.4.1. Biyokimyasal Analizler	23
2.4.2. Moleküler Analizler	24
2.4.3. Cilt Analizi	24
2.5. Histopatolojik Değerlendirme	25
2.6. Kollajen İçeriğinin Belirlenmesi	26
2.7. İstatistiksel Analiz	27
3. BULGULAR	28
3.1. Biyokimyasal Sonuçlar	28
3.1.1 Serum Bor Düzeyleri	28
3.2. İnflamatuvar Yolaklar	28
3.2.1. COX-2	28
3.2.2. IL-8	28
3.2.3. NF-KB	29
3.2.4. IL-6	29
3.2.5. TNF- α	30
3.3. Deri Elastikiyetinin Değerlendirilmesi	32
3.4. Görsel Skorlama	32
3.5. Hidroksiprolin	34
3.6. Elastaz	34
3.7. Histopatolojik Bulgular	35
3.7.1. Epidermal Kalınlık	35
3.7.2. İnflamatuvar Hücre	36
3.7.3. Mikrofold	36
4. TARTIŞMA	38
5. KAYNAKLAR	49
6. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Deney Hayvanlarının Beslenme Modeli	21
Tablo 2.	Çalışma Grupları	22
Tablo 3.	Biyokimyasal ve serum bor değerleri	24
Tablo 4.	Fotoyaşlanmanın Klinik Değerlendirilme Ölçeği	25
Tablo 5.	Deri dokusu parametreleri	34
Tablo 6.	Deri dokularının Hematoksilen-eozin ile boyanmasının ardından ölçülen epidermal kalınlık, dermiste bulunan inflamatuvar hücre sayısı ve epidermal microfold sayımı sonuçları	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Crisaborole etki mekanizması	19
Şekil 2.	Çalışmanın sonunda yapılan pinch testi ve deri kırışıklığının değerlendirilmesi	25
Şekil 3.	Deri doku kesitlerinin Hematoksilen-eozin ile boyanması	26
Şekil 4.	Deri dokusunun Masson trichrome ile boyanmasına ait görsel	27
Şekil 5.	Deri Dokusunun Verhoeff elastic stain yöntemiyle boyanmasına ait görsel	27
Şekil 6.	Ratların deri dokusunda Cox-2, IL-8, NF-KB, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin Western Blot yöntemi ile analizi.	31
Şekil 7.	UVB uygulanmış ratlarda bor elementinin yapılan pinch testine göre deri elastikiyetine etkisi	32
Şekil 8.	Fotoyaşlanma oluşturulmuş ratlarda bor elementinin görsel skorlamaya etkisi	33
Şekil 9.	Çalışmanın sonunda rat derisinin makroskobik ve mikroskobik görünümü.	33
Şekil 10.	Deri dokusunun Hematoksilen-eozin ile boyanmasından sonra değerlendirilen epidermal kalınlık ölçümlerine ait grafik.	35
Şekil 11.	Deri dokularının hematoksilen ve eozin ile boyanmasından sonra değerlendirilen mm ² 'de dermal inflamatuvar hücre sayısı	36
Şekil 12.	Deri dokularının hematoksilen ve eozin ile boyanmasından sonra değerlendirilen microfold sayısına ait grafik.	37

KISALTMALAR LİSTESİ

AAS	: Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
AHA	: α -hidroksi asitler,
AMP	: Adenozin monofosfatın
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
AP-1	: Aktivatör protein-1
BUN	: Kan üre azotu
CoQ10	: Koenzim Q10
COX-2	: Siklooksijenaz-2
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GLU	: Glukoz
hsCRP	: Yüksek sensitif C reaktif protein
Hyp	: Hidroksiprolin
MAPK	: Mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz
MED	: Minimal eritem dozunu
MMP	: Matriks metaloproteinazn
NK	: Doğal öldürücü
OP	: Organofosfat bileşikleri
PGE2	: Prostaglandin E2
RA	: Romatoid artrit
SD	: Standart sapma
SDS-PAGE	: Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektroforezi
SPF	: Güneş koruma faktörü
TGF-β	: Büyüme faktörü–Beta
TK	: Tıraşlanmış kontrol
TP	: Total protein
UV	: Ultro viyole
UVB	: Ultraviyole B
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörlerindeki

1. GİRİŞ

Yaşlanma, zamanla artış gösteren, kaçınılmaz ve doğal olan bir süreçtir. İnsan yaşlandıkça; vücuttaki hücrelerin biyolojik aktivitesi azalır, yenilenme özellikleri yavaşlar, detoksifikasyon mekanizması azalır ve immün sistem daha etkisiz hale gelir (1).

1.1. Deri Yaşlanması

Deri yaşlanması moleküler ve yapısal bozulma ile birlikte derinin görüntüsünü ve fonksiyonunu etkileyen kompleks bir süreçtir ve patogenezi henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir (2). İki farklı yaşlanma türü vardır. Birincisi miras aldığımız genlerin sebep olduğu ve zamanın geçmesine bağlı olarak görülen kronolojik yaşlanma, diğer ismiyle intrinsik yaşlanma, ikincisi güneşe maruz kalma gibi çevresel faktörlerden kaynaklanan ekstrinsik yaşlanmadır (3).

1.1.1. Kronolojik (İntrinsik) Yaşlanma

İnsan derisi de diğer tüm organlar gibi kronolojik yaşlanmaya maruz kalır (4). Doğal yaşlanma süreci olarak da bilinen kronolojik yaşlanma, normal olarak yirmili yaşların ortasında başlayan sürekli bir süreçtir (3). İçsel yaşlanma, tüm ırk ve etnik grupların bireylerinde ve tüm cilt tiplerinde evrensel olarak meydana gelir. Kronolojik yaşlanma genetik programa bağlı olduğundan sonuçları bireysel farklılıklar gösterir ve esas olarak kollajen ve elastindeki biyokimyasal değişikliklere bağlıdır. Zamanla deride kollajen üretimi yavaşlar ve derideki elastinin esneme özelliği azalır. Kronolojik yaşlanmada sadece deri değil, deri ekleri, sinirler ve deri fonksiyonları da etkilenir. Bu değişiklikler genellikle yirmili yıllarda başlasa da intrinsik yaşlanma belirtilerinin gözlenmesi yıllar alır (4).

1.1.1.1. Klinik Bulgular

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 sarımsı renk değişikliğinin eşlik ettiği bir görüntü halindedir (4, 5). Düzenli bir pigmentasyon izlenen deride ayrıca benign tümör oluşum sıklığında artış vardır. Ter ve yağ bezlerinin fonksiyonları azaldığı için deri yıkandıktan sonra kuruluğa daha eğilimli hale gelir (6).

1.1.1.2. Histopatolojik Değişiklikler

Kronolojik olarak yaşlanan deride gözlenen histopatolojik değişiklikler; epidermal (stratum spinosum) atrofi, dermoepidermal bileşkede düzleşme, dermal kalınlıkta azalma, ekstraselüler matrikste atrofi, adneksiyal yapılarda ve fonksiyonlarında azalma, subkutan yağ dokuda incelmeye, serbest sinir sonlanmaları ve kutanöz mikrodamarların sayısında azalma şeklindedir. Bazal hücrelerin boyutunda, genellikle azalmış mitotik aktiviteyi gösteren heterojenlik vardır. Melanosit, Langerhans hücresi ve dermal fibroblastların sayısında da azalma gözlenir. Kollajen ve elastik lifler ince gevşek ve parçalanmıştır (7).

1.1.2. Fotoyaşlanma (Ekstresek) Yaşlanma

Ekstresek yaşlanma, başta kronik güneş maruziyeti olmak üzere sigara, alkol kullanımı, yetersiz beslenme ve çevresel faktörlere bağlı olarak gelişen yaşlanmadır. Deride oluşan hasarın %90'dan fazlası uzun süreli güneş hasarına bağlı gelişmektedir. Bu nedenle ekstresek yaşlanmaya aktinik ya da fotoyaşlanma ismi de verilmektedir. Fotoyaşlanma süreci kümülatif güneşe maruz kalma ile ilişkilidir ve tercihen daha açık ten rengine sahip bireyleri etkiler (4, 8).

Ultraviyole dalga boyuna göre 3 alt türe ayrılmaktadır; UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) ve UVC (100-280 nm).

1. UVC (200-290 nm): Atmosferdeki ozon tabakası tarafından absorbe edilerek yeryüzüne ulaşması engellenmiştir. Potent karsinojen olup daha çok sterilizasyon amacı ile kullanılır.

2. UVB (290-320 nm): Büyük kısmı atmosferik ozon ve oksijen tabakalarınca absorbe edilir. Normal koşullarda yeryüzüne ulaşan UV ışık spektrumunun %5'inden azını oluşturur. Ozon tabakasının incelmeye nedeni ile yeryüzüne ulaşan UVB miktarı artmıştır. UVB eritem ve güneş yanığının en büyük sorumlusudur. Deri yaşlanması ve deri kanserlerinin oluşumunda da önemli rolü vardır. Aynı zamanda vitamin D sentezini başlatır. UVB ışınları pencere camından geçemez. Deriye olan olumsuz etkileri nedeni ile güneşten koruyucu ürünlerde hedef ışık spektrumudur. Yoğunluğu özellikle yazın gün ortasında en yüksek olup yıllık UVB dozunun %72'si yaz aylarında alınır. Bu nedenle de UVB'den korunma için yazın UVB'nin yoğun olduğu 10:00 ile 16:00 saatleri arasında güneş temasından olabildiğince sakınmak gerekir.

3. UVA (320-400 nm): Yeryüzüne ulaşan UV ışık spektrumunun %95'inden fazlasını oluşturur. UVA, görünür ışığa en yakın spektrumdadır. UVB'nin aksine pencere camından geçer. Bazı kimyasal maddelerin daha aktif hale gelmelerine yol açarak, duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkmasında ya da tetiklenmelerinde rol oynar (Fotoallerjik reaksiyonlar gibi). UVA karsinogenezi de tetikleyici etkiye sahiptir. Fotoyaşlanmanın dermal değişikliklerinden sorumlu tutulur: Dermal tabakaya kadar penetre olarak dermiste kollajen lif degradasyonu, elastik lif düzensizliği ve fonksiyon kaybına yol açar. UVA yoğunluğu gün içinde ve yıl içinde stabil kalarak enlem ve atmosfer koşullarından daha az etkilenir (9).

Ultraviyole B, UVA'dan 1000 kat daha fazla enerji içerir. Fotoyaşlanmadan öncelikli olarak UVB sorumludur. Ancak yinelenen düşük dozdaki UVA'ya maruziyet de aynı etkiyi oluşturmaktadır. Bu nedenle derinin derin kısımlarına ulaşarak etkili olan UVA fotoyaşlanmada daha çok suçlanmaktadır (9-13).

1.1.2.1. Klinik Bulgular

Fotoyaşlanmanın etkileri en iyi yüz, boyun laterali ve ön kol ekstansörü gibi güneşe yoğun olarak maruz kalan alanlarda görülür. 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, elastozisten kaynaklı kaldırım taşı görüntüsü, aktinik purpura ile epidermal ve dermal kalınlaşma görülür (4, 8, 14).

1.1.2.2. Epidermal Değişiklikler

Kronik UV maruziyetine bağlı değişiklikler hem epidermis hem de dermiste gözlenir. Epidermis görece normal olabilir veya epidermal hiperplazi/atrofi, dermal papillaların kaybolması, bazal membranın kalınlaşması, fokal olarak sayıca artmış ve irregüler dağılım gösteren melanosit ve melanozomlar, atipik keratinositler, parakeratoz ve kalınlaşmış stratum korneum gözlenebilir. Bu epidermal değişiklikler cildin düzensiz pigmentasyonundan ve deri yüzeyinin pürüzlenmesinden sorumludur. Sonuçta UV'nin indüklediği hasar epidermal hücrelerin malign transformasyonuna neden olabilir (8, 14-16).

1.1.2.3. Dermal Değişiklikler

Fotoyaşlanmaya bağlı en göze çarpan dermal histolojik defekt aynı zamanda solar elastoz olarak da isimlendirilen üst ve orta dermiste elastotik materyal birikimidir (8, 14, 17). Elastozun nedeni, UV radyasyonuna yanıt olarak nötrofil ve dermal fibroblastlardan salınan dermal elastazın etkisiyle elastik liflerin bozulması ve bozulmaya ek olarak yeni sentezlenmiş fonksiyonel olmayan elastotik materyal depolanmasıdır (8, 14,18, 19). Fotoyaşlanmış cildin elektron-mikroskopik incelemesinde, alt dermiste nispeten normal yapıda elastik lifler gözlenir (20). Orta ve üst dermiste gözlenen diğer bulgular arasında deforme olmuş kollajen liflerinin varlığı, toplam kollajen miktarında azalma ve dilate kan damarları bulunur. Fotoyaşlanmış deride tip 3/1 kollajen oranının azaldığı gösterilmiştir. Tip 1 kollajen seviyesinin düşüklüğü ile foto hasarın derecesi arasında korelasyon mevcuttur (8, 14, 21).

1.1.2.4. Fotoyaşlanmanın Biyokimyasal Temeli

Fotoyaşlanmanın oluşumundan birçok kimyasal reaksiyon sorumlu tutulmaktadır. Fotoyaşlanma ve fotokarsinojenik mekanizmalar: UV radyasyonun indüklemesi sonucu açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, DNA hasarı, meydana gelen hücresel hasar, inflamasyon, immünsüpresyon ve ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesidir (8, 14, 15).

1.1.2.4.1. UV Radyasyonunun Etkileri

Ultraviyole radyasyonuna akut ve kronik maruziyetin ana etkileri DNA hasarı, inflamasyon ve immünsüpresyondur. Bu etkiler ROS üretimi nedeni ile doğrudan veya dolaylı olarak gözlenir. ROS özellikle diğer molekülleri dengesizleştirmesi, telomer kısalması ve bozulması, mitokondriyal hasar, membran bozulması, yapısal ve enzimatik proteinlerin oksidasyonu gibi biyomoleküllere hızla zarar veren zincir reaksiyonlarını teşvik ederek fotoyaşlanma etkisini gösterir (7, 15). UV radyasyonu, özellikle UVB, timin–timin dimerleri ve pirimidin–pirimidon dimerlerinin oluşumunu teşvik ederek DNA'yı değiştirir ve ROS üretimine neden olur (14, 22). Timin-timin dimerleri tümör baskılayıcı gen olan p53'ü etkiler ve sonuçta mutasyona uğramış p53 kronik güneş hasarı, aktinik keratoz ve cilt kanseri olan deride ortaya çıkar (23). P53 mutasyonu hücreleri

apoptoza dirençli hale getirir ve hücreler DNA onarımı yapılmadan mitoz girerler. Ayrıca ROS, p53 ten bağımsız olarak apoptotik yollara katılır (8, 24).

1.1.2.4.2. Mitokondriyal Hasar

Ultraviyole maruziyeti, hücre göçü ve bölünmesi gibi hücresel süreçleri etkileyen oksijen tüketimi ve ATP üretimi de dahil olmak üzere mitokondriyal işlevleri etkiler. Mitokondriyal DNA, UV ışığına maruz kalmayı izleyen UV kaynaklı mutasyonları biriktirir. Hücre içinde tüketilen oksijenin yaklaşık %1.5-5'i iç süreçlerle ROS'a dönüşür ve mitokondriyal DNA'yı hedef alarak mitokondri kaynaklı ROS üretimine yol açar (15, 25, 26).

1.1.2.4.3. İnflamasyon Kaskadları

Ultraviyole radyasyonu proinflatuar genleri indükler. İnflamasyon ise fotoyaşlanma ve fotokarsinogenezin önemli bir medyatörüdür. Bu inflamatuvar medyatörler keratinositler, fibroblastlar, lökositler, tümör hücreleri ve kan damarlarının endotelial yüzeyinden salınırlar. Bu medyatörler arasında plazma medyatörleri (bradikinin, plazmin, fibrin), lipid medyatörleri (prostaglandinler, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktör) ve inflamatuvar sitokinler (İL-1, İL-6 ve TNF- α) bulunmaktadır. ROS Lipid medyatörler, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin E2 (PGE2)'yi de aktive eder (27-29). İnflamatuvar süreç, DNA delesyonunu ve yeniden düzenlenmesini tetikleyen peroksinitrit üreten ROS ve reaktif azot türlerini tetikler (30, 31). Ayrıca UV radyasyonu, deri fotoyaşlanması ve tümör disseminasyonu (yayılması) için hücre dışı matriksi yeniden şekillendiren matriks metaloproteinazların (MMP) baskın regülatörü olan dönüştürücü büyüme faktörü-Beta (TGF- β) ekspresyonunu değiştirir (14, 15, 27, 32).

1.1.2.4.4. Vasküler Değişiklikler

Ultraviyole radyasyonun, kısmen vasküler endotelial büyüme faktörlerindeki (VEGF) artışlar aracılığıyla meydana gelen anjiogenez için uygun bir ortam yarattığı gösterilmiştir. Ek olarak UVB'ye maruz kalan keratinositlerde bir anjiyogenezis inhibitörü olan trombospondin-1 azalmış, platelet kaynaklı bir anjiyogenezis aktivatörü olan endotelial hücre büyüme faktörü ise artmıştır. Gen ekspresyonundaki bu

değişiklikler UV'nin indüklediği neoplazilerin oluşumunu kolaylaştırmanın yanı sıra, güneşe maruz kalan alanlarda telenjektazilerin izlenmesine de katkıda bulunur (8, 33).

1.1.2.4.5. İmmünsüpresyon

İmmünsüprese hastalar muhtemelen lokal immüno-gözetimin azalmasına bağlı olarak tümör geliştirmeye daha yatkındırlar. UV radyasyonu esas olarak hücreSEL immün cevabı azaltır, ancak humoral immün cevabı da etkiler (34). UV radyasyonu antijen sunumundaki rolleri nedeni ile hücreSEL immün yanıtın önemli araçları olan Langerhans hücrelerini tüketir. UV radyasyonu sadece Langerhans hücre sayısını azaltmakla kalmaz aynı zamanda lenf düğümlerine göç ve antijen sunumu gibi işlevlerini de bozar lenf düğümlerine göçün bozulmasına neden olur. Buradaki işleyiştten ana sorumlu tutulan olay UV radyasyonudur (15).

Ek olarak UV radyasyonu IL-10 gibi immünsüpresif sitokinlerin salınımını teşvik eder. IL-10 cis-ürokanik asit'e yanıt olarak keratinositlerden salınır. Bu sitokin sadece UV radyasyonunun neden olduğu değil, aynı zamanda melanom gibi yüksek IL-10 düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğu cilt patolojilerinde, immünsüpresyondaki rolü nedeni ile ilgi çekicidir (15, 35). Ayrıca, Langerhans hücrelerinin tükenmesi ve UV tarafından indüklenen proinflamatuvar mikroçevre, regülatuar T hücrelerini aktive eden makrofaj akışına neden olur ve Th1/Th2 oranını Th2 lehine kaydırır (31, 32).

1.1.2.4.6. Hücre Dışı Yeniden Yapılanma

Kollajen ve elastin ekstraselüler matriksin yapısal proteinleridir (36). Farklı kollajenlerin spesifik özellikleri, üçlü sarmal segmentlerin uzunluklarına, üçlü sarmaldaki kesintilere ve aminoasit modifikasyonlarına dayanmaktadır (37). Cilde gerilme, esneme özellikleri sağlayan elastin lifler; ağırlıklı olarak fibrilin mikrofibrillerle çevrelenmiş bir elastin çekirdeğinden oluşur. Uygun elastin liflerinin kaybı cildin UV radyasyonuna maruz kalması ile ortaya çıkar (7).

Matriks metalloproteinazlar ekstraselüler matriks proteinlerini parçalayabilen endopeptidaz ailesinin bir üyesidir. MMP-1, insan derisinde tip 1 ve tip 3 kollajen liflerinin parçalanmasını başlatan başlıca proteazdır. Kollajen, MMP-1 ile klevajdan sonra MMP-3 ve 9 ile daha da bozulabilir (15, 38). İnsan makrofaj metalloelastaz olarak bilinen MMP-12 ise elastin bozulmasında en aktif proteazdır (39). Chung ve ark. (40) UV radyasyonunun neden olduğu MMP-12 gen ve protein ekspresyonunun indüksiyonunun,

insan derisinde solar elastoz gelişimine katkıda bulunduğunu gösterdi. Ayrıca Imokawa ve ark. suberitemal dozlarda tekrarlayan UV radyasyonunun deri fibroblast türevi elastazı up regüle ettiğini, elastik lif konfigürasyonunun bozulmasını ve daha sonra cilt elastikiyetinin kaybını indüklediğini gösterdi (41). Solar elastoz paradoksal bir durum gibi görünen dermiste elastik liflerin artması ile karakterizedir. Fakat solar elastozda gözlenen kaba ve oryante olmayan lifler temel olarak işlevsizdir (19). Ekstraselüler matriksin proteolitik enzimleri (matriks metalloproteinaz/ elastaz) epidermal keratinositler ve fibroblastlar tarafından üretilir. Bu enzimlerin bazal seviyeleri yaşlanma, çevresel kirlenmeler ve UV radyasyonu ile artar (42).

Reaktif oksijen ürünleri yaşlı deride MMP düzeylerindeki artışın arkasındaki önemli itici güçtür. Serbest oksijen radikalleri mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) ailesini aktive eder. Bu aktivasyon MMP-1, MMP3, MMP9 ve MMP-12 nin transkripsiyonel düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan transkripsiyon faktörü olan Aktivatör protein1'i (AP-1) indükler. NF-KB serbest oksijen radikalleri tarafından aktive edilen bir diğer transkripsiyon faktörü olup UV radyasyona ve fotoyaşlanmaya verilen tepkilere aracılık eder. NF-KB dermal fibroblastlarda MMP-1 ve MMP-3 gibi MMP'lerin up regülasyonundan sorumludur (8, 14, 15, 43, 44).

Matriks metalloproteinazları artışı, eritem üretmek için gerekli dozun çok altında, sadece minimal bir UV dozundan sonra ortaya çıkabilir. Ayrıca UV ışınları ile MMP indüksiyonu arasında bir doz yanıt ilişkisi vardır (15). Artmış MMP seviyelerini korumak için gün ışığında güneşe 5-15 dakika maruz kalmaya eş değer bir dozda UV ışığına minimum tekrarlayan maruziyet yeterlidir. Sonuçta fotoyaşlanmış ciltte kollajen üretimi belirgin azalır. UV ışınlamasından sonra, prokollojen havuzu belirgin bir şekilde azalır ve in-vivo maruziyetten 24 saat sonra belirgin bir şekilde yok olur (15, 45).

1.1.2.5. Ultraviyoleye Karşı Doğal Savunma Mekanizmaları

Çok sayıda endojen mekanizma cildi UV kaynaklı hasarlardan korur. Bunlar arasında epidermal kalınlığın artması, pigment oluşumu, DNA onarım mekanizmaları, apoptoz, metalloproteinaz doku inhibitörü ve antioksidanlar yer alır. Apoptotik mekanizmalar ve endojen antioksidanların yaşla birlikte azaldığı düşünülmektedir (8, 15).

1.1.2.5.1. Epidermal Kalınlık

Ultraviyoleye maruz kaldıktan sonra epidermal kalınlıkta bir artış meydana gelir ve bu da daha fazla UV hasarından korunmaya yardımcı olur (46). Akut UV maruziyetinden yaklaşık 24-48 saat sonra epidermal ve dermal mitotik aktivitenin arttığı gösterilmiştir (8).

1.1.2.5.2. Pigment

Ultraviyoleye karşı melanin pigmentinin koruyucu rolü göz ardı edilmemelidir. Siyah deri melanozomların büyüklüğü ve sayısı ile melanositler ve keratinositler içindeki agregasyon paterni bakımından beyaz deriden farklıdır (8). Siyah deri ile karşılaştırıldığında beyaz deri UV'ye maruz kaldıktan sonra daha fazla dermal DNA fotohasar, infiltrate nötrofil, keratinosit aktivasyonu ve IL-10 ekspresyonu gösterir. MMP seviyeleri de artar (47). Bu nedenle melanin dağılımının zararlı UV ışınlarını emerek ve saçarak güneş yanığı, fotoyaşlanma ve karsinogenezden koruma sağladığı düşünülmektedir (8).

1.1.2.5.3. DNA Mutasyonlarının Onarımı ve Apoptoz

Ultraviyole ile indüklenen DNA hasarı ile p53 transkripsiyonu aktive edilir ve hücre DNA onarımına izin vermek için G1 fazında tutulur (48). Siklobutan, pirimidin dimerleri gibi UV ile indüklenen mutasyonlar, nükleotid eksizyon onarım sistemi gibi endojen mekanizmalarla onarılır (8). Oluşan hasar ciddi ise apoptoza gidilebilir (49). Apoptoza uğrayan keratinositler 'güneş yanığı hücreleri' olarak tanımlanır bu hücreler UV hasarının histolojik belirteçidir (8). Bu hücreler UV ışınlarına maruz kaldıktan 30 dakika sonra bulunabilirler. Ayrıca UV ışınlanması ile güneş yanığı hücresi indüksiyonunda yaşa bağlı bir azalma olduğu görülmüştür. Bu da apoptotik mekanizmaların yaşla birlikte azaldığını akla getirmektedir. DNA onarım mekanizmaları veya apoptoz başarısız olursa kutanöz tümör oluşumu ortaya çıkabilir (8, 50).

1.1.2.5.4. Matriks Metalloproteinazlarının Doku İnhibitörleri

Fizyolojik olarak MMP'ler, spesifik endojen MMP doku inhibitörleri tarafından regüle edilir. 4 adet MMP doku inhibitörü (TIMP) vardır (TIMP 1,2,3,4) (51). TIMP'ler, MMP'nin etkilerini düzenler. TIMP'lerin UV ışınımına tepkileri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada fibroblast kültüründe hem TIMP-1 hem TIMP-2 seviyelerinin UV dozuna bağlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (52). Bununla birlikte UV'nin in vivo olarak TIMP-1'i indüklediği gösterilmiştir (15, 53).

1.1.2.5.5. Antioksidanlar

Cilt enzimatik olan ve enzimatik olmayan kutanöz antioksidanlarla donatılmıştır. Endojen antioksidanlar arasında vitamin E, koenzim Q10, askorbat ve karotenoidler bulunur. Enzimatik antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz bulunur (54). Bunlar normal hücrel metabolizma sırasında üretilen ROS'lara karşı koruma sağlar. UV radyasyonuna aşırı maruz kalmanın bu antioksidan kaynağını alt ettiği ve tükettiği böylece oksidatif stres durumuna yol açtığı düşünülmektedir (8). Bazal hücreli karsinom gibi kutanöz malignitelerde karotenoid konsantrasyonlarının daha düşük bulunması antioksidanların cildin UV radyasyonuna ve fotokarsinogeneze karşı savunmasında önemli olduğunu desteklemektedir (55).

1.2. Fotoyaşlanmanın İyileştirilmesi ve Tedavisine Yönelik Yaklaşımlar

1.2.1. Önleyici Tedbirler

1.2.1.1. Güneş Koruyucular

Fotoyaşlanmanın önlenmesine yönelik birincil strateji güneşten korunmadır. Güneşten korunmada önerilen önlemler arasında gölgede durmak, koruyucu kıyafet giymek, şapka/güneş gözlüğü takmak ve güneş koruyucu kullanmak sayılabilir. Gerçekte ise güneş koruyucular genellikle güneşten korunma stratejilerinin temelini oluşturur (56, 57). UV maruziyeti için pik zamanlar sabah 10 ile akşam 4 arasındadır ve bu süre içinde güneşten kaçınılması teşvik edilmelidir (8).

Güneş koruyucular UV ışığının belirli fotonlarını absorbe eden kimyasal ajanlar ve UV radyasyonu yansıtan veya dağıtan fiziksel ajanlar olmak üzere ikiye ayrılır. UVB absorbe eden güneş kremleri arasında p-aminobenzoik asit ve esterleri, sinamatlar ve

salisilatlar bulunur. UVA güneş koruyucuları titanyum dioksit ve çinko oksit içerir (57). Çinko oksitin UVA ya karşı titanyum dioksitten daha iyi koruma sağladığı gösterilmiştir (58).

Güneş koruma faktörü (SPF), güneş kremlerinin etkinliğinin değerlendirildiği uluslararası kabul görmüş bir standarttır. SPF in belirlenmesi, güneş simülasyonlu radyasyonun minimal eritem dozuna ve dolayısıyla esas olarak UVB aracılı eritemin önlenmesine dayanır. Fotoyaşlanmada UVA'nın daha çok rolü olduğu için güneş koruyucuları SPF terimi ile tanımlanmak fotoyaşlanmaya karşı korunma yeteneğini gösterme bakımından zayıf bir rehber olabilir (56,57).

2011 yılında FDA kritik dalga boyu yöntemini kullanarak UVA korumasını ve dolayısıyla geniş spektrum korumasını değerlendirme konusunda kılavuz ilkeler yayınlamıştır (59). Haziran 2012'de yürürlüğe giren yeni kural uyarınca, güneş koruyucu güneş ışığının 'geniş spektrum' olarak etiketlenmesi için kritik dalga boyunun 370 nm veya daha büyük olması gereklidir (57).

Hem UVA, hem de UVB koruması içeren güneş koruyucular yüksek SPF'ye (>20) sahip olsa ve önerilen dozda (2mg/cm²) uygulansa bile UVA kaynaklı serbest radikal üretiminin %50'sine kadar izin verebilir (60). Daha yüksek UVA engelleme veya absorbe etme yeteneğine sahip güneş koruyucular foto hasarlara karşı daha iyi bir koruma sağlayabilir (8).

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında güneş koruyucuların foto hasarı önlediği ve onarımına izin verdiği gösterilmiştir (61). Güneşten koruyucuların düzenli ve uygun şekilde kullanıldıkları takdirde UV ışınlarının akut ve kronik zararlı etkilerine karşı koruma sağladıkları gösterilmiştir. Bu ürünlerin etki spektrumları ve absorpsiyon miktarlarına göre etkinlikleri de değişmektedir. UV koruması yüksek, geniş spektrumlu koruyucuların fotoyaşlanmanın neden olduğu klinik ve histopatolojik değişiklikleri önlediği hatta oluşan hasarı azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (62, 63).

1.2.2. Medikal Tedavi

1.2.2.1. Retinoidler

Retinoid ailesi vitamin A (retinol), retinaldehit, retinoik asit ve retinil ester gibi doğal türevlerinin yanı sıra çok sayıda sentetik türev içerir. Retinoidler yıllardır fotoyaşlanmanın önlenmesinde ve tedavisinde dayanak noktası olmuştur (64).

Tretinoin'in fotoyaşlanma tedavisinde etkinliği ilk olarak Kligman ve ark. tarafından bir hayvan yaşlanma modeli kullanılarak gösterilmiştir. Bu çalışmada fotoyaşlanma modeli oluşturulan fare cildinin 10 hafta boyunca tretinoin ile tedavisinin, papiller dermiste yeni bir kollajen onarım bölgesi ile sonuçlandığını ve bunun da kırışıklığı giderme ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu ilginç gözlem pek çok araştırmacıyı fotoyaşlanma tedavisinde tretinoinin potansiyelini araştırmaya yöneltti (64).

Yapılan kontrollü klinik çalışmalarda tretinoinin fotoyaşlanmanın klinik belirtilerini iyileştirdiği gösterilmiştir (8, 64). Tretinoin kullanımının önündeki en büyük engel eritem, soyulma ve yanma-batma şeklinde gözlenen irritasyondur. Bu etkiler kullanmaya devam ettikçe azalma gösterir (8, 57, 65).

1.2.2.2. Antioksidanlar

Khlebnikov ve ark. antioksidanları 'serbest oksijen radikallerini doğrudan yok eden veya dolaylı olarak antioksidan savunmalarını up regüle eden veya serbest oksijen radikallerinin üretimini inhibe eden herhangi bir madde' olarak tanımlamıştır (66). Genel olarak antioksidanlar endojen yani vücut tarafından üretilen veya eksojen, yani diyetten elde edilenler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Endojen olan grup kendi içinde enzimatik olan ve olmayan, eksojen antioksidanlar ise sentetik ve doğal antioksidanlar olmak üzere ayrılabilir. Antioksidanların fotoyaşlanmayı önleme veya tersine çevirme özelliklerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (67)

1.2.2.3. Topikal Vitamin C

Güçlü bir antioksidan olan vitamin C'nin deride UV'ye maruziyet sonrası oluşan eritem ve güneş yanığı hücresi oluşumunu önlediği gösterilmiştir (68). Vitamin C ayrıca insan derisinde kollajen ve TIMP sentezini arttırabilir (69). Topikal bir vitamin C bileşiğinin fotoyaşlanmayı önlemesini inceleyen 6 aylık, çift kör, randomize bir çalışmada optik profilometre yöntemi ile yapılan ölçümlerde deride kırışıklıklarda önemli bir azalma olduğu bulunmuştur (70). Vitamin C aynı zamanda pigmentasyonu engelleme özelliği olduğu için renk açıcı olarak da kullanılmaktadır. Bununla birlikte suda eridiğinden dolayı topikal vitamin C preparatlarında solüsyonda stabilizasyon güçlüğü vardır. Bu nedenle deriye yeterli penetrasyonunda formülasyon güçlüğü bulunur (71). Son yıllarda askorbik asidin stabil ve hidrofobik, düşük pH'da noniyonize moleküler formları da geliştirilmiştir (72).

1.2.2.4. Vitamin E

Transepidermal su kaybını azaltan vitamin E'nin bu doğal nemlendirici özelliği nedeniyle, asetat ve linoleat formu; nemlendirici maddeler, saç bakım ürünleri ve güneş koruyucuların içerisinde yaygın olarak kullanımı söz konusudur (73). Topikal bir tedavi olarak α -tokoferolün, UV kaynaklı eritemin azaltılmasında ve güneş yanığının önlenmesinde yardımcı olduğu çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (68). Vitamin E'nin tüm insan derisinde herhangi bir fotokoruma sağlayabilmesi için vitamin C, selenyum veya tiyoller gibi diğer antioksidanlarla kombinasyonu gereklidir (73).

1.2.2.5. Koenzim Q10

Mitokondriyal elektron taşıma zincirinin bir bileşeni olan Koenzim Q10 (CoQ10), deride antioksidan olarak görev yapmaktadır. CoQ10 epidermiste dermise göre 10 kat daha yüksek düzeyde bulunur (74). CoQ10'nun fotoyaşlanma üzerine etkisini araştıran 6 aylık pilot bir çalışmada UV'nin klinik olarak önemli bir göstergesi olan deride kırısklık oluşumu optik profilometri yöntemi ile değerlendirilmiş ve CoQ10'nun kırısklık ölçümlerinde önemli bir azalma sağladığı belirlenmiştir (75).

1.2.2.6. Alfa-Lipoik Asit

Alfa-Lipoik asitin NF-KB gibi transkripsiyon faktörlerinin üretimini azalttığı ve inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu dolaylı olarak etkileyerek antioksidan ve anti-inflamatuvar bir ajan olduğu belirtilmiştir (8). Alfa-Lipoik asit ile tedavi, lazer profilometrisi de dahil olmak üzere fotoyaşlanmanın klinik ve objektif ölçümlerinde önemli iyileşmelere yol açmıştır (76).

1.2.2.7. Polifenoller

Polifenoller bitkilerde doğal olarak yer alan, antioksidan özellikleri bulunan çok çeşitli bileşiklerdir. Polifenoller potansiyel anti-aging olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda polifenol içeren çok sayıda bitkinin UV ye bağlı eritemi azalttığı gösterilmiş, bu etkiyi muhtemelen NF-KB üretimini azaltarak gösterdiği vurgulanmıştır (15, 77, 78).

1.2.2.8. Karotenoidler

Karotenoidler antioksidan özelliklere sahip oldukları bilinen bitki pigmentleridir (79). Yaygın karotenoidler likopen, lutein ve beta-karotendir. Karotenoidlerin deriyi fotooksidatif hasardan koruyucu etkileri bilinmektedir. Plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir çalışmadan likopen açısından zengin domates besin kompleksi ve lütein ile oral takviyenin insan cildini UVA ve UVB radyasyonlarına karşı koruduğu gösterilmiştir (67, 80).

Luteinin insan cildi üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada, oral ve topikal tedavilerin kombinasyonunun tek başına oral ve tek başına topikal tedaviye göre daha iyi antioksidan koruma sağladığı bulunmuştur. Bununla birlikte tek başına topikal tedavinin etkinliği oral uygulamadan daha düşük bulunmuştur (81).

1.2.3. Deri Yenileme

1.2.3.1. Kimyasal Peeling

Akne, akne izleri, fotohasar ve benekli hiperpigmentasyonu tedavi etmek için α -hidroksi asitler (AHA), salisilik asit, triklorasetik asit ve fenol dahil olmak üzere çeşitli kimyasal soyucu ajanlar kullanılmaktadır. Kimyasal peelingler deride oluşturdukları hasarın derinlikleri ile ilişkili olarak yüzeysel, orta ve derin olarak sınıflandırılırlar (82). Peeling sonucu deride oluşan hasar sonrası kontrollü bir yara iyileşmesi, reepitelizasyon ve rejenerasyon ile cildin gençleşmesi sağlanır (8).

Pratikte en çok kullanılan peeling ajanı olan glikolik asitin, aktinik keratoz sayısını ve derideki ince kırışıklıkları azalttığı, stratum corneum ve epidermisi inceltip dermal kollajen kalınlığını arttırarak anti-aging etkisinin olduğu gösterilmiştir (80, 83).

1.2.3.2. Dermabrazyon

Mikrodermabrazyon minimal invaziv bir epidermal yüzey yenileme prosedürü olup daha çok cilt tonunu düzenleme ve melazma tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda papiller dermis kalınlığında ve dermal kollajende artışa neden olduğu bunun yanı sıra hiperpigmentasyonu da iyileştirdiği gözlenmiştir (84-86).

1.2.3.3. Lazer

Ablatif ve ablatif olmayan lazer sistemleri fotohasar ve kırışıklıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Lazerler anti-aging etkilerini derideki kırışıklıkları gidererek, fibroblastlar tarafından yeni kollajen üretimini arttırarak gösterirler (87).

1.2.3.4. Botulinum Toksin Enjeksiyonu

Botulinum toksin-A lokal nöromuskuler iletimi önleyen Clostridium botulinum tarafından üretilen doğal olarak oluşan bir ekzotoksindir. 2002 yılında FDA tarafından glabellar çizgiler için kozmetik kullanımı onaylanmıştır. Botulinum toksin-A her ne kadar fotohasarın neden olduğu ekstraselüler matriksteki değişiklikleri geri çevirmese de, deri kırışıklıklarını azaltarak daha genç bir görünüme neden olmaktadır (8, 88).

1.2.3.5. Dolgu Maddeleri

Dolgu maddeleri yaşlanmaya eşlik eden subkutan atrofiyi hedef alarak dizayn edilmişlerdir. Dolgu maddesi olarak en çok tercih edilen hyaluronik asittir. Dolgu maddeleri yaşla birlikte özellikle yüzde oluşan hacim kaybını yerine koymak ve kırışıklıkları gidermek amacıyla kullanılmaktadır (8).

1.3. Bor

1.3.1. Bor Oluşumu, Kaynağı ve Tarihçesi

Bor atom numarası 5, atom kütlesi 10.811g/mol ve kimyasal sembolü B olan periyodik tablodaki grup 13'de yer alan bir metaldir. Bor bileşikleri yüzyıllardır bilinmesine rağmen, ilk olarak Sir Humphry Davy, Gay-Lussac ve Thenard tarafından 1808 yılında bir element olarak tanımlanmıştır (89).

Bor bitki, hayvan ve insan sağlığı için gerekli ve önemli bir elementtir. Düşük konsantrasyonlarda biyolojik sistemler üzerinde geniş bir fizyolojik etkiye sahip olan bu element, yüksek konsantrasyonlarda toksiktir. Borun biyolojik etkileri ve toksisitesi hakkında birçok çalışma olmasına rağmen etki mekanizmasını anlamak için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (89).

Bor doğada saf bir formda mevcut olmayı doğal olarak kayalarda, toprakta ve suda bulunur. Diyetteki borun temel kaynağı başlıca sebze, meyve ve fındık olmak üzere

bitkilerdir. Canlı organizmalarda bor organoboron kompleksleri şeklinde, yaklaşık %96'sı yüksüz borik asit ve az miktarda borat anyonu olarak bulunur (89).

Borik asit ve borun sodyum tuzları (boraks, disodyum tetraborat) yaygın olarak antiseptik, bakterisit, sabun ve deterjan gibi temizleme maddesi, koruyucu, yangın geciktirici, gübre, insektisit ve herbisit olarak kullanılır. Bor ayrıca cam, fiberglas izolasyon, porselen emaye, metal alaşımları dahil olmak üzere birçok endüstriyel uygulamada kullanılmaktadır (90, 91). Dünya bor yataklarının büyük kısmı Türkiye ve ABD olmak üzere Arjantin, Şili, Rusya, Çin, Peru, Mısır, Irak, Libya, Fas ve Suriye de bulunur (89). Türkiye'de borat üretimi 1865 yılında kalsiyum borat madenciliği ile başlamıştır. Bu dönemde Nevada ve Kaliforniya'daki Death Valley'de bazı borat rezervleri de keşfedilmiştir (92). Türkiye bugün dünyanın en büyük bor rezervine sahip ülkesidir (89, 92).

1.3.2. Borun İnsanlardaki Rolü

Son zamanlarda bor elementinin hayvan ve insan sağlığı için gerekli olduğu bilinmektedir. Bor çeşitli reaksiyonların sentezinde ve metabolizmasında rol oynayan hidroksilasyon reaksiyonlarına katılıyor gibi görünmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük bor profilinin, zayıf bağışıklık fonksiyonu, artmış mortalite riski, osteoproz ve bilişsel bozulmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak optimal düzeydeki borun büyümeyi arttırdığı, merkezi sinir sisteminde iyileşme yaptığı, bağışıklığı arttırdığı, karaciğer metabolizmasında olumlu değişiklikler yaptığı, kemik yoğunluğu embriyolojik gelişimi ve yara iyileşmesini desteklediği, kanser tedavisinde bor nötron yakalama sistemleri ile önemli faydalar sağladığı gösterilmiştir (92).

1.3.2.1. Bor ve Kemik Gelişimi

Bor kemiklerin gelişiminde önemlidir çünkü metabolizmada ve kemiklerin rejenerasyonunda faydalıdır (93). Borun kemik metabolizmasında önemli rol oynayan magnezyum, vitamin D ve kalsiyum ile etkileşime girerek kemiklerin çoğalması, mineralizasyonu ve rejenerasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (92). Borun, yaşlanma ile birlikte kemiklerde oluşan osteoporozu, kalsiyum ve magnezyum seviyesini etkileyerek önlediği gösterilmiştir (94). Kemikteki bor konsantrasyonu; kemik metabolizması, mineralizasyonu ve rejenerasyonu için uygun olabilecek tüketilen element miktarına bağlıdır. Bor eksikliği mineral değişiklikleri ile ilişkilidir, bu da borun

kemik büyümesini ve osteoblast aktivitesinin korunmasını desteklemede rol oynadığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar borun zayıf kemikler için önemli ve etkili bir tedavi olduğunu, bu nedenle kemiğin oluşumu ve bakımı için gerekli olduğunu göstermektedir. Optimum bor seviyesini belirlemek için farklı hayvanlarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (92).

1.3.2.2. Bor ve Hormonal Etkiler

Bor steroid hormonların, özellikle seks hormonlarının metabolizmasını etkiler. Erkeklerde düşük testosteron düzeylerini ve menopozdaki kadınlarda östrojen düzeylerini artırır. Bor menopozal kadınlarda östrojen üretimini artırabilir. Vücuttaki doğal seks hormon seviyesini yükselterek farmasötik solüsyonlara veya hormon replasman tedavisine olan ihtiyacı azaltır. Bor genellikle menapoz ilişkili olan gece terlemeleri ve sıcak basması gibi belirtileri baskılayabilir. Bor takviyesinin, hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda 17 β -estradiol seviyesini de artırdığı bildirilmiştir (92, 95).

1.3.2.3. Bor ve Yara İyileşmesi

Geçmişte borik su antimikrobiyal ajan olarak biliniyordu. Günümüzde %3 borik asit çözeltisinin derin yaraları iyileştirdiği bildirilmiştir (96). Son günlerde boratlar çok düşük konsantrasyonlarda değişik yaraların tedavisinde kullanılmaya başlandı. Borun yara iyileşmesindeki etki mekanizması belirsizdir, ancak bazı çalışmalar protein, kollajen ve proteoglikan senteziyle ilgili olduğunu ortaya koymuştur (92, 97).

Bor keratinosit göçünü artırarak yara iyileşmesinde reepitelizasyonda rol oynayabilir. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar ayrıca bor hidrojel formülasyonunun yanık yaralarını başarılı bir şekilde iyileştirebileceğini göstermektedir. Bu borat formülasyonu, hücre migrasyonunun uyarımı, vaskülarizasyon, inflamatuvar yanıt ve büyüme faktörünün ekspresyonu gibi karmaşık mekanizmalarla yanık yara iyileşme sürecini teşvik ettiği düşünülmektedir (92, 98). Radyolojik, klinik ve histolojik inceleme aynı zamanda lokal borik asit uygulamasının kırıkların iyileşme sürecini uyarabileceğini göstermektedir (99). Bütün bunların ışığında, yara iyileşmesinde borun etki mekanizmasını daha da açıklamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır ve yaraların tedavisinde borun rolünü araştırmak için kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

1.3.3. Bor ve Oksidatif Stres

Bor uygulamasının, oksidanları nötralize eden glutatyon rezervlerini arttırarak oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir. Bor elementi ayrıca hücre içi ROS ve Ca²⁺ iyon seviyelerini azaltarak antioksidan kapasite seviyesini arttırdığı ve sonuçta apoptozu önlediği düşünülmektedir (92).

Organofosfat bileşikleri (OP), gıda tedarikinde böcek ilacı olarak kullanılmakta olup hem insanlar hem de hayvanlar rutin olarak bunlara maruz kalırlar. OP bileşikleri, çok sayıda hücre zarı bileşenine zarar vererek, özellikle ROS oluşumunda toksik etkiler meydana getirirler. Bor uygulanmasının, OP uygulanan farelerde oksidatif stres ve enzim aktivitesinin tersine çevirdiği, antioksidan savunma mekanizmasını geliştirdiği ve organları restore ettiği gösterilmiştir (100).

1.3.3.1. Borun Antiinflamatuvar ve İmmün Yanıt Etkisi

Ek bor alımının, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinin ve T hücrelerinin proliferasyonunun arttırılmasını içeren bariz immüno-uyarıcı etkileri vardır. Yakın tarihli bir çalışma, borun bağışıklık sisteminin organlarında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bor uygulanmasından sonra deney hayvanlarında immünitinin arttığına dair belirgin işaretler gösterilmiştir (101).

Timus omurgalılarda önemli bağışıklık sistemi organlarından biridir. Timus hücrel bağışıklığa aracılık eder ve T lenfositlerinin olgunlaşmasını destekler. Uygun bor takviyesi sıçanlarda timik gelişimi, makrofaj Fc reseptörünün ve IL-6 salgılanmasını teşvik edebilir, ayrıca hücrel bağışıklık fonksiyonunu geliştirebilir ve dolaşımdaki NK hücrelerinin sayısını arttırabilir (92, 102).

Bor elementinin anti-inflamatuvar veya bağışıklık yanıtı çeşitli mekanizmalara atfedilmiştir. Bunlar beyaz kan hücreleri tarafından salınan serin proteazların inhibisyonunu, lökotrien üretiminin baskılanmasını, oksidatif stresin azaltılmasını ve T hücresi aktivitesinin ve antikor konsantrasyonlarının düzenlenmesini içerir (102).

1.3.3.2. Bor Ve Kanser Tedavisi

DeneySEL ve epidemiyolojik çalışmalar, borik asidin insan prostat kanser hücreleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Borik asidin konsantrasyona bağlı olarak kanser hücrelerinde NAD üretimini ve kalsiyum salınımını değiştirerek anti

kanserojen etkinlik sağladığı gösterilmiştir. Kanser hücrelerindeki proliferasyonunun boratlar tarafından %30-97 oranında engellendiği bildirilmiştir (103). Ayrıca epidermal nötronların, boron-10 ile nükleer yakalama reaksiyonunu kullanan boron nötron yakalama terapisi, lokalize bir nükleer bölünme reaksiyonu ve ardından hücre ölümü ile sonuçlanmıştır (104).

1.3.4. Borun Farmakokinetiği

Bor hayvanlarda ve insanlarda bağırsak epiteli ve gözler, ağız ve üriner sistem gibi mukoza dokularından kolayca emilir. Hunt, hayvanların ve insanların diyetteki inorganik borun %100'ünü absorbe ettiklerini belirtmiştir (105) Bor esas olarak idrarla, %2 dışkı ile daha az olarak ise ter, nefes ve safra ile atılır (106). Dokulardaki bor konsantrasyonları genellikle renal sekresyon yolu ile homeostatik bir mekanizma ile sabit tutulur ve daha yüksek bor alımları plazma seviyelerini önemli ölçüde arttırmaz. Normal diyet veya ek seviyelerde bor alımının zaman içinde dokularda biriktiğine dair kanıt yoktur. Fazla bor alımının hızlı bir şekilde ortadan kaldırılmasıyla doku homeostazı korunur. Diyetle bor alımı arttıkça, idrar atılımı ve dışkı atılımı da artmaktadır. Üriner bor atılım hızı, bor alımının değişmesiyle hızla değişir, bu da böbreğin vücuttaki bor regülasyonu için ana organ olduğunu düşündürmektedir (92, 106) .

1.3.5. Bor Bazlı İlaçların Klinik Uygulaması

Bor yara iyileşmesinin desteklenmesi, kemik büyümesi ve antioksidan enzimlerin artırılması dahil olmak üzere, çeşitli faydalı rolleri olan temel bir besindir. Borun benzersiz özellikleri, onu ilaç tasarımı umut verici yeni bir unsur haline getirmektedir (107, 108). Bor içeren bileşikler, karbon içeren bileşiklerle yaklaşık olarak aynı boyutta olmalarından dolayı çeşitli enzim hedeflerinin aktif bölgelerini işgal etmelerinden dolayı enzim inhibitörleri olarak kullanılmaktadır. Çünkü bor ve karbon atomları benzer boyutlara ve yapıya sahiptir (107).

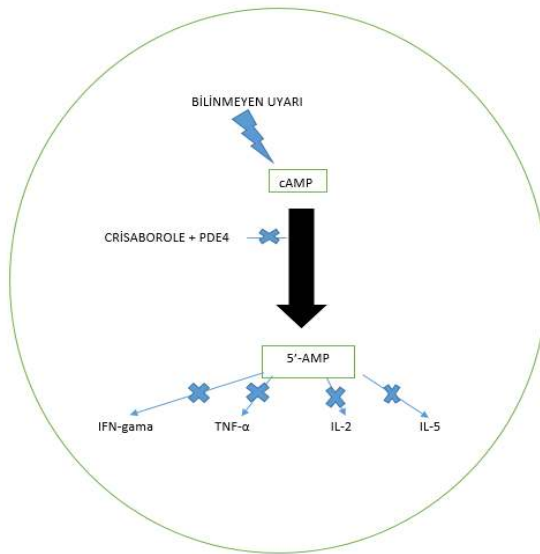
Bor içeren bileşikler sağlık alanında son zamanlarda popülerlik kazanmıştır. 26S proteozomunu geri dönüşümlü olarak inhibe eden modifiye edilmiş bir dipeptil boronik asit olan Bortezomib, böbrek nakli reddini önlemede, hafif zincir birikim hastalığı ve multiple myelomu tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir (109-111).

1.3.5.1. Crisaborole

Atopik dermatit kronik inflamatuvar kutanöz bir hastalıktır. Atopik dermatit tedavisinde nemlendiriciler, topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri yer almaktadır. Son zamanlarda ortaya çıkan yeni gelişmeler arasında hafif-orta atopik dermatit tedavisi için bir fosfodiesteraz tip-4 inhibitörü olan crisaborole bulunmaktadır. Aralık 2016'da FDA tarafından 2 yaş ve üzerinde atopik dermatit tedavisi için onaylanan ilk topikal PDE-4 inhibitörüdür (107, 112).

PDE4 ün ihhibisyonu, siklik adenosin monofosfatın (AMP), 5p-AMP'ye dönüşümünü bloke ederek IFN-gama, TNF- α , IL-2 ve IL-5 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınmasını önler (107, 113). Crisaborole tarafından proinflamatuvar sitokinlerin inhibe edilmesinin, atopik dermatit tedavisinde klinik olarak da iyileşme sağladığı gösterilmiştir. (114). Ayrıca crisaborole pruritusta erken ve sürekli bir azalma gösterir, bu da yaşam kalitesini iyileştirir ve potansiyel enfeksiyon ve skar riskini azaltır (115).

Crisaborole molekülünün küçük boyutu etkili deri penetrasyonuna izin verirken kan dolaşımındaki hızlı metabolizması ise topikal kortikosteroid ve topikal kalsinörin inhibitörlerinin aksine uzun süreli kullanımı ile ilişkili olan sistemik maruziyeti sınırlar. Sürekli kullanımda potansiyel olumsuz yan etkileri olan topikal kortikosterodlerin ve topikal kalsinörin inhibitörlerinden farklı olarak crisaborole umut verici bir güvenlik profili gösterir (116).



Şekil 1. Crisaborole etki mekanizması

1.3.5.2. Tavaborole

Bor bileşiklerinin anti bakteriyel, antifungal etkileri önceki çalışmalarda gösterilmiştir (117). Onikomikoz, küresel popülasyonun %10-30'unu etkileyen ve dermatoloji uygulamalarında görülen tüm tırnak bozukluklarının yaklaşık yarısını oluşturan bir mantar enfeksiyonudur. Şu anda hem topikal hem de oral çeşitli antifungaller mevcuttur. Oral ilaçlar onikomikozun altın standardı olmasına rağmen yan etki profili ve ilaç-ilaç etkileşimleri birçok hastayı sınırlandırmaktadır (118). Bu nedenle etkili topikal ilaçlar hem hastalar hem de ilaç sağlayıcılar tarafından yoğun bir şekilde aranmaktadır.

Topikal antifungallerin en yeni sınıfı, oksaborole adı verilen bor içeren bileşiklerin yeni bir ilaç sınıfıdır. Temmuz 2014 te FDA onayını alan bu ilaç sınıfındaki ilk molekül, ayak tırnağı onikomikozunun tedavisi için %5 topikal çözelti olarak formüle edilen tavaboroledür (119). Bor bazlı bir mantar sitoplazmik lölil tRNA sentetaz inhibitörü olan Tavaborole, onikomikozun ana nedeni olan *Trichophyton rubrum* dahil olmak üzere çok sayıda mantara karşı antifungal aktiviteye sahiptir (107, 120). Lölil tRNA sentetazın inhibisyonu, mantar protein sentezini önler. Daha önce başka antifungaller tarafından hedeflenmemiş olan bu kritik enzimin inhibisyonu, mantar enfeksiyonlarının tedavisinde faydalı olabilir. Onikomikoz tedavisi tipik olarak haftalar ile aylar süren uzun bir rejim gerektirdiğinden, daha basit bor bazlı antifungaller gibi daha uygun maliyetli bir seçenek antifungal tedavide ideal olabilir. Tavaborole insan versiyonuna kıyasla mantar lölil tRNA sentetaz için 1000 kat daha fazla bir affiniteye sahiptir (119, 120).

Tavaborole un düşük moleküler ağırlığı (terbinafin ve efinaconazole gibi çoğu antifungal ajanın yaklaşık yarısı) mevcut antifungal ilaçlardan daha üstün tırnak plağı penetrasyonuna izin verir (119). Sikloproks ile başa baş yapılan bir çalışmada, ex-vivo kadavra tırnak plağına nüfuz eden %5 tavaborole çözelti miktarı, %8 sikloproks çözeltisinden 14 günlük uygulamadan sonra 250 kat daha yüksek bulunmuştur (119, 121).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada toplamda 49 adet, 8 haftalık dişi, kiloları ortalama 250-300 gram arasında değişen Wistar albino rat kullanıldı. Deney hayvanları, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı alınarak (117 karar nolu, 2019/73 protokol numaralı), Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden temin edildi.

Ratlar, Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu'na uygun olarak, Fırat Üniversitesi'ndeki laboratuvar hayvanı araştırma merkezinde barındırıldı. Ratlar, deneme süresince, kontrollü sıcaklık ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$), nem (% 55 ± 10), otomatik aydınlatma (herhangi bir ultraviyole emisyonu olmaksızın 12 saatlik aydınlık ve karanlık dönemleri) altında muhafaza edilerek, su ve yem *ad libitum* olarak standart rat yemi ile beslendi (Tablo 1).

Tablo 1. Deney Hayvanlarının Beslenme Modeli

Yem Hammaddeleri	%
Mısır	30.22
Arpa	10.07
Soya Fasulyesi Küşpesi	38.28
Ayçiçeği Tohumu Küşpesi	6.04
Buğday Kepeği	10.08
Melas	3.02
Kireç Taşı	1.51
Tuz	0.08
DL-Metiyonin	0.30
Dikalsiyum Fosfat	0.20
Vitamin-Mineral Premiksi*	0.20
Besin Madde Bileşimi	
Ham Protein %	24.00
Metabolik Enerji (kcal/kg**)	3100
Ham Yağ %	3.40
Ham Selüloz %	6.90
Kül %	8.10
Kalsiyum %	1.30
Fosfor %	0.90

*Vitamin-mineral karışımının kilogramı; 1.8 mg tüm-*trans* retinil asetat (A vitamini), 0.025 mg kolekalsiferol (D Vitamini), 12.5 mg tüm *rac*-alfa-tokoferol asetat (E vitamini), 1.1 mg menadion sodyum bisulfit (K3 Vitamini), 1.1 mg tiyamin (Vitamin B1), 4.4 mg ribolavin (Vitamin B2), 35 mg niyasin (Vitamin B3), 10 mg kalsiyum pantotenat (B5 vitamini), 2.2 mg Vitamin B6, 0.02 Vitamin B12, 0.55 mg folik asit, 0.1 mg d-biyotin, 40 mg Mn (MnO), 12.5 mg Fe (FeSO₄), 25 mg Zn (ZnO), 3.5 mg Cu (CuSO₄), 0.3 mg I (KI), 0.15 mg Se (Na₂SeO₃), 175 mg kolin klorit (C₅H₁₄CINO).

**Metabolik enerji National Research Council (NRC, 139) göre hesaplandı

Deneysel çalışmaların öncesinde 49 rat rastgele her bir grupta 7 rat olacak şekilde 7 gruba ayrılarak 1 hafta adaptasyon uygulandı (Tablo 2). Deneyin başlangıcında ratların dorsal kılları (2 cm genişlik x 6 cm uzunluk), anestezi altında tıraş edildi.

Tablo 2. Çalışma Grupları

Grup 1	Kontrol
Grup 2	Tıraşlanmış Kontrol
Grup 3	Tıraşlanmış + UVB
Grup 4	Tıraşlanmış + UVB+Topikal %2 Dermobor
Grup 5	Tıraşlanmış + UVB+ Topikal %5 Dermobor
Grup 6	Tıraşlanmış + UVB+2.00 mg Elemental B (SPT) /kg CA
Grup 7	Tıraşlanmış + UVB+4.00 mg Elemental B (SPT)/kg CA

UVB: Ultraviyole B, B:bor, SPT: Sodyum perborat tetrahidrat, CA: Canlı ağırlık

2.2. Bor ve Sodyum Perborat Tetrahidrat'ın Temini

Çalışmada kullanılan bor dozları literatürde bulunan çalışmalara göre belirlendi. Dördüncü ve beşinci gruba topikal olarak kullanılan bor (dermabor) Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendisliği Bölümü'nden temin edildi. Dördüncü gruba %2'lik, beşinci gruba ise %5'lik konsantrasyonda bor günde iki defa sırttaki tıraşlanmış alana topikal olarak uygulandı. Çalışmada altıncı ve yedinci gruba oral gavaj ile günde bir defa uygulanan sodyum perborat tetrahidrat da yine Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendisliği Bölümü'nden temin edildi. Altıncı gruba 2 mg elementel bor, yedinci gruba 4 mg elementel bor içerecek şekilde günde bir defa gavaj yolu ile uygulandı. Gavajlar UVB uygulamasından 2 saat önce, krem ise 30 dk önce uygulandı.

2.3. Fotoyaşlanma Modeli

Fotoyaşlanma deneysel modelini uygulamak için ratlara, 290 ile 320 nm (310–315 nm'de tepe noktası) arasında bir emisyon spektrumu ile birlikte önceki araştırmalarda tarif edildiği gibi UVB uygulandı (122). Başlangıçta UVB uygulanacak 5 grup ratın her biri için minimal eritem dozunu (MED) hesaplamak adına ratların sırt bölgesinde 2X2 cm ebadında 6 alana (toplamda 24 cm²) giderek artan dozlarda UVB 20, 30, 40, 60, 80, 100 (mj/cm², yaklaşık %40 lık doz artışı) uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra kabul edilebilir en az eritem reaksiyonuna neden olan (kenarları net olarak seçilebilen) doz MED olarak değerlendirilerek tüm ratların MED değerinin ortalaması alınarak (ortalama MED) başlangıç değeri olarak uygulamaya başlandı. UVB maruziyeti sırasında, ratlar

küvöz içinde, UVB lambası altında 20-30 cm mesafe uzaklıkta bulunmaktaydı. UVB uygulaması haftada beş kez yapıldı. İlk maruziyet dozu ilk hafta boyunca 1 MED (ortalama MED değeri), 2. hafta yine 1 MED, daha sonraki haftalarda 0.2 MED artacak şekilde (3. hafta 1.2 MED, 4. hafta 1.4 MED, 5. hafta 1.6 MED, 6. hafta 1.8 MED dozunda) haftalık olarak artırılarak 10 hafta süreyle uygulandı. Işınlanmamış kontrol grupları UVB lambaları kapatılarak aynı şekilde muamele edildi. UVB maruziyetinden iki saat önce ratlara sodyum perborat tetrahidrat oral gavaj ile verildi ve 30 dakika önce dermobor krem topikal olarak uygulandı.

2.4. Genel Analizler

2.4.1. Biyokimyasal Analizler

Deneme sonunda hayvanlara ötenazi uygulanarak kan ve deri doku örnekleri alınarak örnekler analiz edilinceye kadar Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Analiz Laboratuvarında bulunan -80°C derin dondurucu (Hettich, Almanya) içerisinde muhafaza edildi.

Serum biyokimyasal parametreleri (GLU, ALT, AST, BUN, ALB, GGT, TBIL, Total Protein) Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Analiz Laboratuvarında bulunan ve ticari kitler ile çalışan Otoanalizör cihazı (Samsung Labgeo PT10V, Korea) ile ölçüldü.

Serum bor düzeyleri, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Yem Analiz Laboratuvarında yer alan alevli sistem Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS, Perkin-Elmer, Analyst 800, Norwalk, CT)'de uygun yöntemler kullanılarak ölçüldü (Tablo 3).

Tablo 3. Biyokimyasal ve serum bor değerleri

	Kontrol	TK	UVB	D2	D5	SPT2	SPT4	--p--
GLU, (mg/dl)	101.57±5.83	102.67±8.78	104.17±4.36	102.29±6.21	101.43±4.35	104.50±6.83	103.33±6.06	0.958
BUN, (mg/dl)	28.57±3.38	30.68±5.70	30.35±2.05	29.43±2.49	29.33±2.22	30.53±3.3	31.02±0.75	0.789
TP, (g/dl)	6.94±0.43	6.92±0.43	6.92±0.33	6.89±0.20	6.91±0.11	6.95±0.32	6.98±0.31	0.999
ALB, (g/dl)	3.63±0.30	3.62±0.41	3.57±0.12	3.61±0.18	3.64±0.17	3.62±0.23	3.67±0.22	0.997
GLOB, (g/dl)	3.93±0.31	3.82±0.28	3.67±0.22	3.80±0.34	3.71±0.43	3.75±0.39	3.87±0.33	0.831
ALT, (U/L)	90.36±17.21	87.33±14.45	91.81±3.20	94±9.42	94.64±7.17	90.95±8.74	97.00±2.83	0.745
AST, (U/L)	130.74±22.19	128.25±11.3	134.82±14.22	131.44±7.88	133.06±8.98	130.05±10.16	142.83±8.30	0.546
ALP, (U/L)	117.14±13.68	119.17±23.34	113.17±11.34	116.14±10.82	120.71±12.71	117.17±13.83	119.33±16.66	0.982
TBIL, (mg/dl)	0.27±0.02 ^{ab}	0.28±0.04 ^a	0.22±0.04 ^b	0.27±0.03 ^{ab}	0.24±0.02 ^{ab}	0.24±0.06 ^{ab}	0.25±0.02 ^{ab}	0.019
Bor, (ng/mL)	16.89±1.57 ^{ab}	16.95±2.33 ^{ab}	16.32±1.05 ^a	16.79±1.97 ^{ab}	16.65±2.00 ^{ab}	18.77±2.03 ^b	22.40±3.15 ^c	<0.05

TK; Tıraşlanmış kontrol, UVB; Ultraviyole B, D2; %2 dermobor krem, D5; %5 dermobor krem, SPT2; 2 mg elementel sistemik bor, SPT4; 4 mg elementel sistemik bor, GLU; Glukoz, BUN; Kan üre azotu, TP; Total protein. Veriler Ortalama±standart sapma olarak verilmiştir, (a–b), grup anlamına gelen farklılıkları işaret eder (p <0.05).

2.4.2. Moleküler Analizler

Moleküler mekanizmaları araştırmak için, bu ajanların deri izlerinde bildirilen anahtar sinyalizasyon yolları incelendi: Hedef dokularda NFkB, TNF α , COX-2, IL-6, IL-8 proteinlerinin düzeyleri Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Analiz Laboratuvarında bulunan Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) ve Western blot metotları ile belirlenmiştir.

2.4.3. Cilt Analizi

Fotoyaşlanmanın görsel görünümünün değerlendirilmesi Kong ve ark. (123) nın tanımlarına göre tarafsız bir gözlemci tarafından belirlendi (Tablo 4) (Şekil 2). Cilt esnekliğini test etmek için Tsukahara ve ark. (124) nın değiştirilmiş protokolüne göre pinch testi yapıldı. Bu uygulamada anestezi uygulanmış ratların orta hattındaki dorsal deri, ratın alt uzuvları hemen hemen zeminden uzakta olana kadar mümkün olduğunca parmak ile çekilerek serbest bırakıldı ve derinin normale dönüş süresi hesaplanarak cilt esnekliği değerlendirildi (Şekil 2).

Tablo 4. Fotoyaşlanmanın Klinik Değerlendirilme Ölçeği (122)

Derece	Değerlendirme kriterleri
0	Kırışıklık veya gevşeklik olmayan pürüzsüz cilt
1	Ince çizgiler
2	Bir kaç yüzeysel kırışıklık
3	Çarpazlaşan yüzeysel kırışıklıklar
4	Derin ve kaba kırışıklıklar ve deri gevşekliği
5	Artmış derin kırışıklıklar
6	Belirgin şiddetli kırışıklıklar ve lezyonların gelişimi (tümör)

0: normal deri, 6: ciddi foto-hasarlı deri.

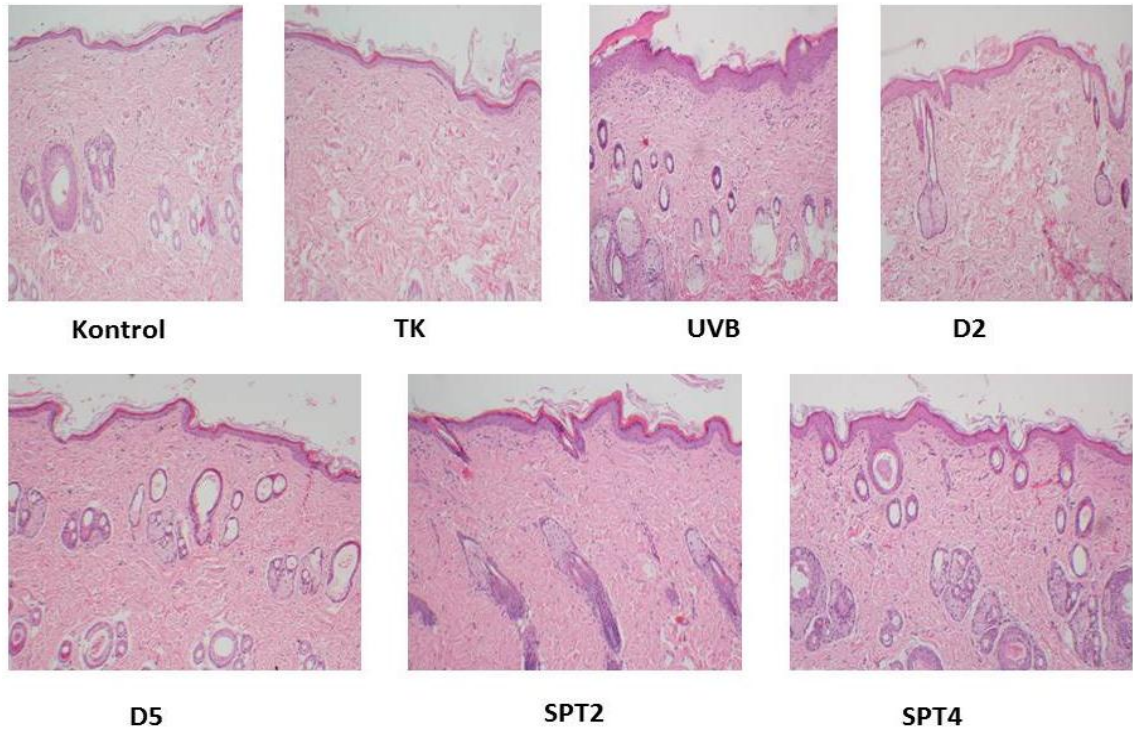


Şekil 2. Çalışmanın sonunda yapılan pinch testi ve deri kırışıklığının değerlendirilmesi

2.5. Histopatolojik Değerlendirme

Literatürde belirtildiği şekilde (125), dorsal deri örnekleri (yaklaşık 1x0.4 cm) 10. hafta sonunda hızlı bir şekilde ayrılarak, % 10 tamponlu formalinde fixe edilerek, parafine gömüldü ve 5 mm kalınlığında kesitler elde edildi. Bu numuneler, dokudaki rutin incelemeler ve epidermal hiperplazi ölçümü için Hematoksilen-eozin (H & E) (Şekil 3) ile ve cilt elastikiyetini değerlendirmek için Masson trichrome and Verhoeff elastic stain yöntemiyle boyandı (Şekil 4,5). Epidermal hiperplazi ölçmek için, epidermis kalınlığı Olympus DP73 kamera altında fotoğraflandı. Bir optik mikroskop (Olympus BX53) kullanılarak slayt başına 10 rastgele seçilmiş yerlerde ölçüm yapılarak değerlerin

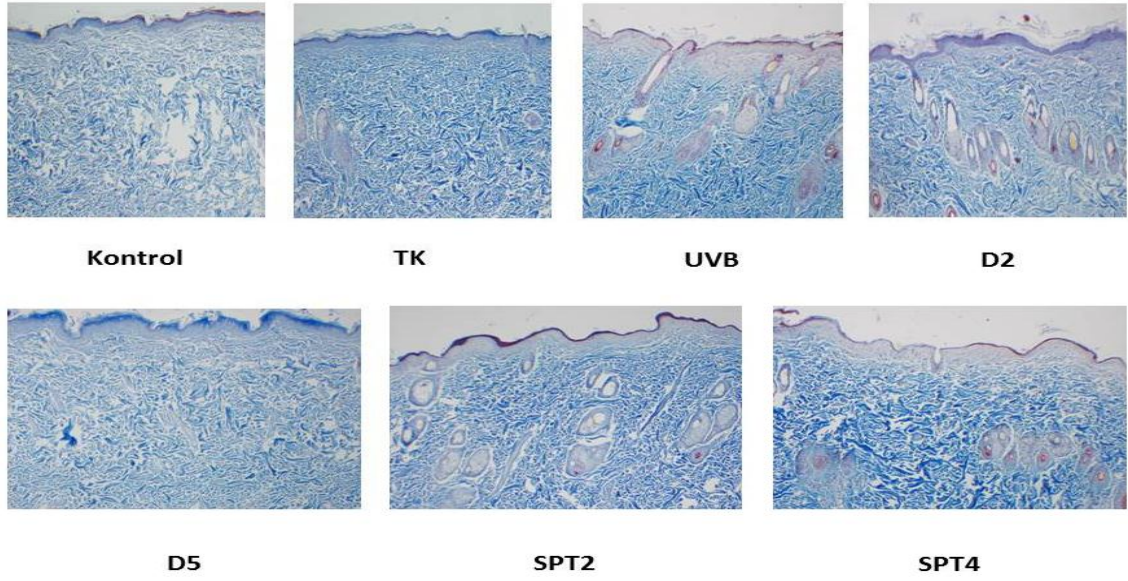
ortalaması alındı. Foto yaşılanmanın en önemli bulgularından deride kırışıklık oluşumunu makroskopik görünümünün yanında mikroskopik olarak dokularının Hematoksilen-eozin ile boyamada mm de microfold (wrinkles) oluşumlarını ölçerek belirlendi. Fotoyaşılanmanın en önemli histopatolojik bulgularından birisi de solar elastoz denilen dermal kollajende bozulma kabalaşma ve elastine benzer şekilde mavimsi boyanma ve inflamatuvar hücrelerin dermal infiltrasyonudur. Kollajendeki bu değişimi Masson trichrome ve Verhoeff elastic stain yöntemiyle boyayarak incelendi (Şekil 3). İnflamatuvar hücrelerin yoğunluğunu mm² de hücre sayısı olarak sunuldu.



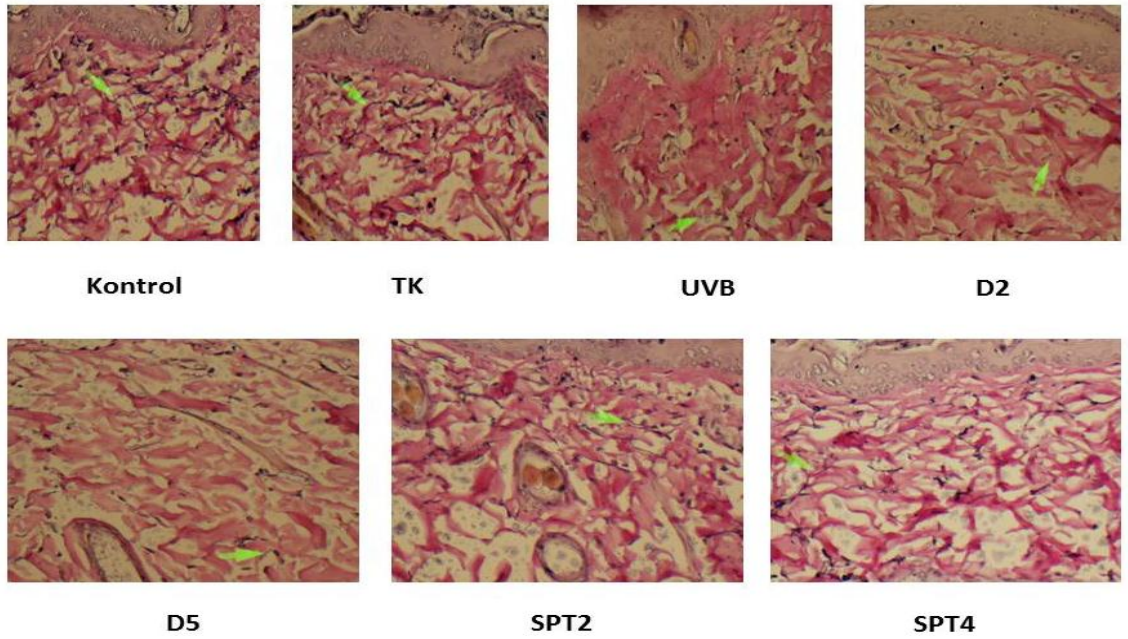
Şekil 3. Deri doku kesitlerinin Hematoksilen-eozin ile boyanması (H&E 100X).

2.6. Kollajen İçeriğinin Belirlenmesi

Sıçanların deri dokularındaki hidroksiprolin (Hyp) ve kollajen içeriğinin belirlenmesi için rata özgü olan kitler üreticinin talimatlarına (Jiancheng Inst Biyoteknoloji, Nanjing, Çin) göre ELISA kiti kullanılarak (ELISA Okuyucu ve Yıkayıcı Sistem Biotek, Amerika) ölçülmüştür.



Şekil 4. Deri dokusunun Masson trichrome ile boyanmasına ait görsel



Şekil 5. Deri Dokusunun Verhoeff elastic stain yöntemiyle boyanmasına ait görsel

2.7. İstatistiksel Analiz

Veriler SAS paket programında (X₂) PROC GLM prosedürü kullanılarak analiz edilmiştir. Tüm sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak sunuldu. Gruplar arası farklılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile belirlenirken grup içi farklılıklar post hoc Tukey testi ile belirlenmiştir. İstatistiki anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Biyokimyasal Sonuçlar

Çalışmaya alınan hayvanlar ve tedavi grupları Tablo 2’de biyokimyasal veriler tablo 3’de sunulmuştur. Gruplar arasında serum glukoz, BUN, total protein, albümin, globülin, ALT, AST, alkalen fosfataz değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Total bilirubin değeri ise UVB grubunda diğer gruplara göre düşük olmasına rağmen bu sonuçlar klinik olarak normal aralıklarda seyretmiştir (Tablo 3).

3.1.1 Serum Bor Düzeyleri

Serum bor düzeyi değerlendirildiğinde SPT4 grubunda diğer tüm gruplara kıyasla, SPT2 grubunda UVB grubuna kıyasla serum bor düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). SPT2, D2, D5 tedavi grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında bor düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 3).

3.2. İnflamatuvar Yolaklar

3.2.1. COX-2

Fotoyaşlanma sürecinde muhtemel inflamatuvar parametrelerden COX-2 proteinini UVB uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla artış göstermiştir. Sadece UVB uygulanan grupta deri dokusunda COX-2 düzeyi tüm gruplar içinde en yüksek düzeyde seyretmiş ve kontrol grubuna kıyasla 2.9 kat artmıştır (Şekil 6, Panel A; $p<0.05$). Topikal ve sistemik bor uygulanan gruplarda serum COX-2 düzeyindeki yükselme kısmen engellenerek özellikle %5 dermobor krem uygulanan D5 grubunda kontrol grubuna benzer düzeyde kalmıştır (Şekil 6, Panel A; $p>0.05$). Diğer tedavi grupları incelendiğinde COX-2 düzeyi D2, SPT2 ve SPT4 gruplarında kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 1.7, 2.2 ve 2.7 kat artmıştır (Şekil 6, Panel A; $p<0.05$). SPT4 grubunda COX-2 protein düzeyindeki artış diğer tedavi gruplarından daha fazla olup UVB grubuna benzer düzeyde seyretmiştir (Şekil 6, Panel A; $p>0.05$). Topikal bor uygulanan D2 ve D5 gruplarında deri dokusunda COX-2 protein düzeyi sistemik bor uygulanan SPT2 ve SPT4 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Şekil 6, Panel A; $p<0.05$).

3.2.2. IL-8

Fotoyaşlanma sürecinde etkili olduğu bilinen sitokinlerden birisi olan IL-8 UVB uygulanan tüm gruplarda artış göstermiştir. Sadece UVB uygulanan grupta deri dokusunda IL-8 düzeyi kontrol grubuna kıyasla 2.7 kat artmıştır (Şekil 6, Panel B; $p<0.05$). Topikal ve sistemik bor uygulanan gruplarda IL-8 düzeyindeki yükselme kısmen engellenerek özellikle %5 dermobor krem uygulanan D5 grubunda kontrol grubuna benzer düzeyde kalmıştır (Şekil 6, Panel B; $p>0.05$). Diğer tedavi grupları incelendiğinde IL-8 düzeyi D2, SPT2 ve SPT4 gruplarında kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 1.4, 1.8 ve 2.1 kat artmıştır (Şekil 6, Panel B; $p<0.05$). Topikal bor uygulanan D2 ve D5 gruplarında deri dokusunda ölçülen IL-8 düzeyi sistemik bor uygulanan SPT2 ve SPT4 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Şekil 6, Panel B; $p<0.05$).

3.2.3. NF-KB

Deri dokusunda NF-KB düzeyi UVB uygulanan tüm gruplarda artış göstermiştir. Sadece UVB uygulanan grupta NF-KB düzeyi kontrol grubuna kıyasla 2.0 kat artmıştır (Şekil 6, Panel C; $p<0.05$). Topikal ve sistemik bor uygulanan gruplarda NF-KB düzeyindeki yükselme kısmen engellemiştir. Özellikle %5 dermobor krem uygulanan D5 grubunda NF-KB düzeyi kontrol grubu ile hemen hemen aynı düzeyde kalmıştır (Şekil 6, Panel C; $p>0.05$). Diğer tedavi grupları incelendiğinde deri dokusunda ölçülen NF-KB düzeyi D2, SPT2 ve SPT4 gruplarında kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 1.2, 1.5 ve 1.7 kat artmıştır (Şekil 6, Panel C; $p<0.05$). Sistemik bor uygulanan SPT2 ve SPT4 gruplarındaki artış benzer düzeyde seyrederken (Şekil 6, Panel C; $p>0.05$), topikal bor uygulanan D2 ve D5 gruplarında NF-KB düzeyi sistemik bor uygulanan SPT2 ve SPT4 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Şekil 6, Panel C; $p<0.05$).

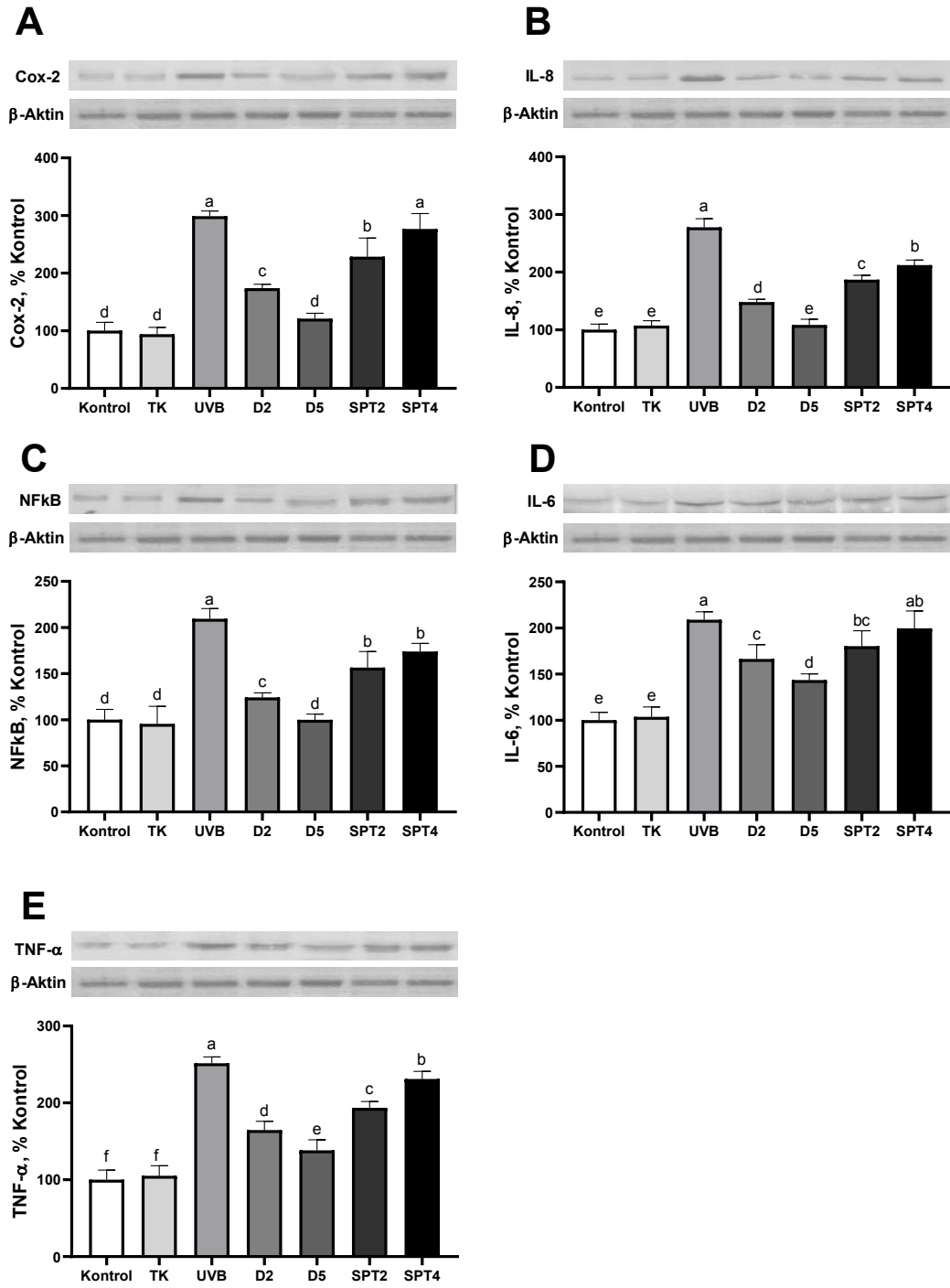
3.2.4. IL-6

Fotoyaşlanma sürecinde etkili olduğu bilinen en önemli sitokinlerden birisi olan IL-6 düzeyi UVB uygulanan tüm gruplarda artış göstermiştir. Deri dokusunda ölçülen IL-6 düzeyi UVB, D2, D5, SPT2 ve SPT4 gruplarında kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 2.0, 1.6, 1.4, 1.8 ve 1.9 kat artmıştır (Şekil 6, Panel D; $p<0.05$). Bu artış en yüksek oranda UVB grubunda gözlenmiştir. SPT4 grubunda IL-6 düzeyindeki artış diğer tedavi gruplarından daha fazla olup UVB grubuna benzer düzeyde seyretmiştir (Şekil 6, Panel D; $p>0.05$). Tedavi uygulanan tüm gruplarda UVB grubuna kıyasla IL-6 düzeyindeki

yükselme kısmen engellense de hiçbir grupta kontrol grubu düzeyine ulaşmamıştır. Özellikle D5 grubunda IL-6 düzeyindeki yükselmenin en alt düzeyde olduğu belirlenmiştir (Şekil 6, Panel D; $p<0.05$). Topikal bor uygulanan D2 ve D5 gruplarında IL-6 düzeyi sistemik bor uygulanan SPT2 ve SPT4 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak belirlenmiştir (Şekil 6, Panel D; $p<0.05$).

3.2.5. TNF- α

Deri dokusunda ölçülen TNF- α düzeyi UVB uygulanan tüm gruplarda artış göstermiştir. Sadece UVB uygulanan grupta TNF- α düzeyi tüm gruplar içinde en yüksek düzeyde seyretmiş ve kontrol grubuna kıyasla 2.5 kat artmıştır (Şekil 6, Panel E; $p<0.05$). TNF- α düzeyi diğer tedavi gruplarından D2, D5, SPT2 ve SPT4 gruplarında kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 1.6, 1.3, 1.9 ve 2.3 kat artmıştır (Şekil 6, Panel E; $p<0.05$). Tedavi uygulanan tüm gruplarda UVB grubuna kıyasla deri dokusunda TNF- α düzeyindeki yükselme kısmen engellense de hiçbir grupta kontrol grubu düzeyine ulaşmamıştır. Özellikle D5 grubunda TNF- α düzeyindeki yükselmenin en alt düzeyde olduğu belirlenmiştir (Şekil 6, Panel E; $p<0.05$). Topikal bor uygulanan D2 ve D5 gruplarında TNF- α düzeyi sistemik bor uygulanan SPT2 ve SPT4 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Şekil 6, Panel E; $p<0.05$).



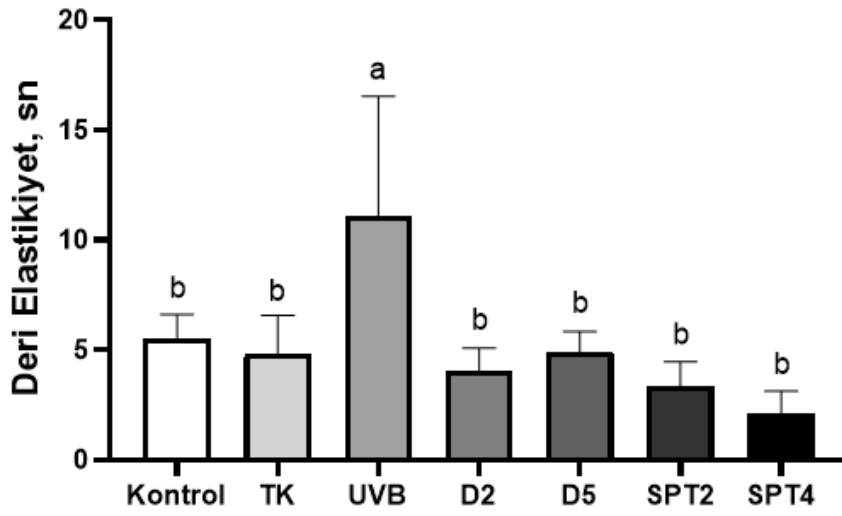
Şekil 6. Ratların deri dokusunda Cox-2, IL-8, NF-KB, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin Western Blot yöntemi ile analizi.

Kuantitatif analizin normal kontrolü olarak β -Aktin kullanılmıştır. Bandlar üç kez tekrarlanmıştır. Değerler $\pm$ SD anlamına gelir. Veriler kontrol değerlerinin yüzdesidir. Her çubuğun üstündeki farklı üst simge (a – f), grup anlamına gelen farklılıkları işaret eder ($p < 0.05$).

3.3. Deri Elastikiyetinin Değerlendirilmesi

Fotoyaşlanmaya bağlı oluşan deride elastikiyet kaybı pinch testi ile değerlendirildiğinde en uzun süre UVB alan grupta gözlenmiş olup istatistiksel açıdan diğer gruplardan anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. En kısa süre SPT4 grubunda gözlenmiş olup onu SPT2 izlemiştir. Ancak tedavi grupları ve kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak bu gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 7).

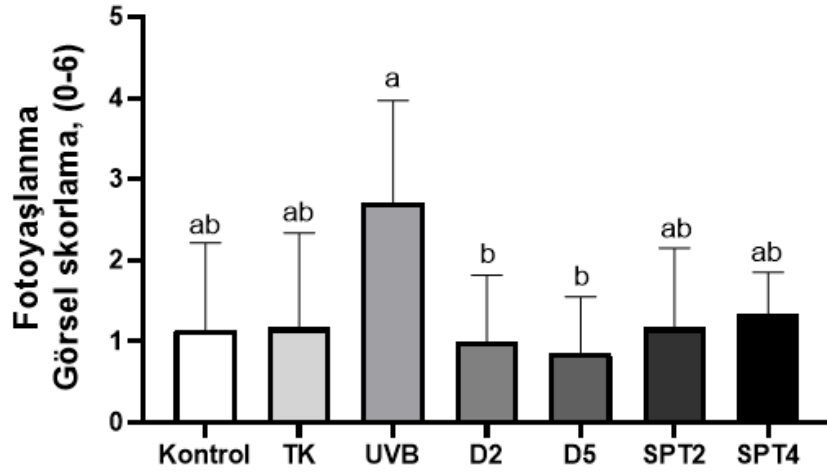
B



Şekil 7. UVB uygulanmış ratlarda bor elementinin yapılan pinch testine göre deri elastikiyetine etkisi

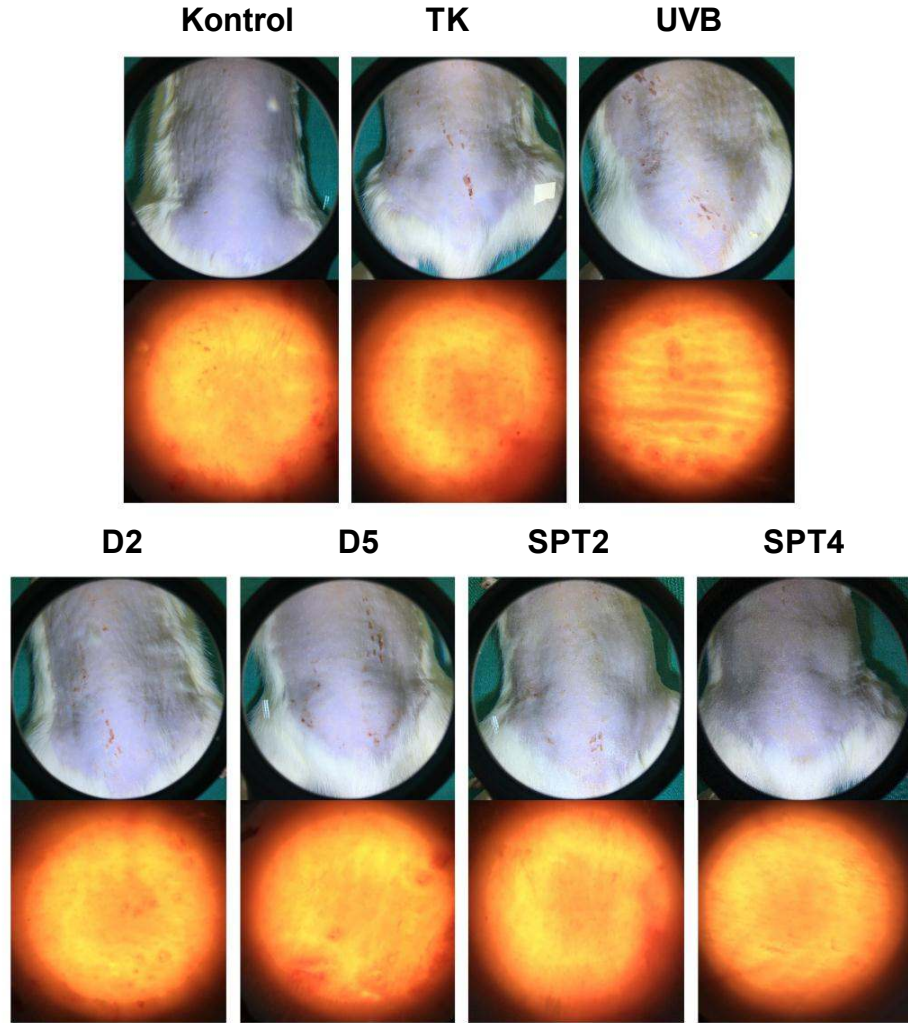
3.4. Görsel Skorlama

Fotoyaşlanmanın en önemli görsel bulgusu olan deride kırışıklık artışı en fazla UVB alan grupta saptanmıştır. Topikal bor uygulanan D2 ve D5 grupları UVB grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha az kırışıklık gözlenmiştir. D2, D5, SPT2, SPT4 tedavi grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında kırışıklık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 8).



Şekil 8. Fotoyaşlanma oluşturulmuş ratlarda bor elementinin görsel skorlamaya etkisi

A



Şekil 9. Çalışmanın sonunda rat derisinin makroskobik ve mikroskobik görünümü.

3.5. Hidroksiprolin

Hidroksiprolin, fotoyaşlanma sürecinde etkili olan ve derideki kollajen miktarını yansıtan önemli bir parametredir. Çalışmamızda deri dokusunda ölçülen hidroksiprolin düzeyi UVB uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla azalma göstermiştir (Tablo 5, $p<0.001$). Topikal bor uygulanan D2 ve D5 gruplarında doku hidroksiprolin düzeyi sistemik bor uygulanan SPT2 ve SPT4 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Sistemik bor uygulanan SPT2 ve SPT4 gruplarında doku hidroksiprolin düzeyi UVB grubuna benzer düzeyde seyretmiştir ($p>0.05$).

3.6. Elastaz

Çalışmamızda fotoyaşlanma sürecinde indüklenen bir enzim olan elastazın doku düzeyi incelenmiştir. UVB uygulanan tüm gruplarda doku elastaz düzeyleri artış göstermiştir (Tablo 5, $p<0.001$). Bu artış en yüksek olarak sadece UVB uygulanan grupta gözlenmekle birlikte, UVB ile SPT2 ve SPT4 grupları arasında doku elastaz düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. D2 ve D5 gruplarında doku elastaz düzeyi sistemik bor uygulanan SPT2 ve SPT4 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Deri dokusu parametreleri

Grup	Hpr, (pg/ml)	Elastaz, (ng/L)
Kontrol	292.09±24.81 ^a	362.99±43.63 ^{bc}
TK	278.87±20.49 ^a	343.43±20.76 ^c
UVB	163.42±6.83 ^c	582.99±53.64 ^a
D2	220.38±9.46 ^b	405.01±53.91 ^{bc}
D5	232.61±12.83 ^b	427.83±66.90 ^b
SPT2	185.42±11.44 ^c	512.70±31.53 ^a
SPT4	171.56±20.85 ^c	548.20±45.38 ^a
--p--	0.0001	0.0001

TK; Tıraşlanmış kontrol, UVB; Ultraviyole B, D2; %2 dermobor krem, D5; %5 dermobor krem, SPT2; 2 mg elementel sistemik bor, SPT4; 4 mg elementel sistemik bor, Hpr; Hidroksiprolin. Veriler standart sapma olarak verilmiştir, (a–c), grup anlamına gelen farklılıkları işaret eder ($p<0.05$).

3.7. Histopatolojik Bulgular

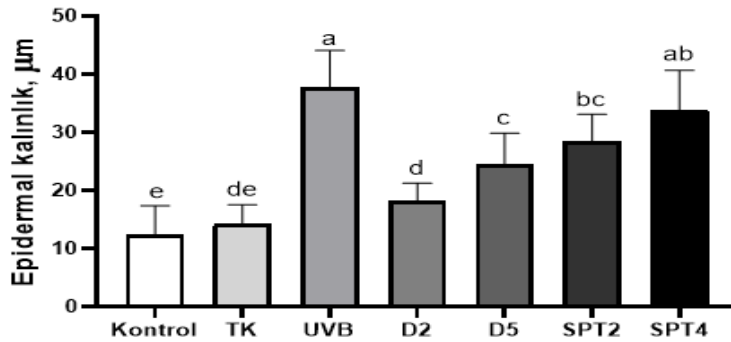
3.7.1. Epidermal Kalınlık

Çalışmanın sonunda elde edilen deri dokularının hematoksilin-eozin ile boyanmasının ardından epidermal kalınlıklar ölçülmüştür (tablo 6). UVB uygulanan tüm gruplarda epidermal kalınlık artmıştır ($p<0.05$, Şekil 10). Sadece UVB uygulanan grupta epidermal kalınlık diğer tüm gruplara kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.05$). UVB'nin etkilerinden biri olan epidermal kalınlık artışı, en fazla D2 grubunda engellenmiş olmakla birlikte D5 ve SPT2 gruplarında da kısmen engellenmiştir. Ancak yine de hiçbir tedavi grubunda kontrol grubu değerlerine ulaşamamıştır (Şekil 10).

Tablo 6. Deri dokularının Hematoksilin-eozin ile boyanmasının ardından ölçülen epidermal kalınlık, dermiste bulunan inflamatuvar hücre sayısı ve epidermal microfold sayımı sonuçları

	Epidermal Kalınlık	İnflamatuvar hücre sayısı	Epidermal microfold
Kontrol	12.39±4.975	7.429±1.512	6.143±0.8997
TK	14.17±3.354	7.857±1.345	6.286±1.113
UVB	37.79±6.302	214.6±11.37	18.71±1.604
D2	18.21±3.015	39.71±3.817	10.86±1.574
D5	24.50±5.342	51.14±10.56	12.86±1.676
SPT2	28.46±4.620	71.43±7.231	14.14±2.673
SPT4	33.89±6.738	81.29±5.155	15.29±2.138
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001

TK; Tıraşlanmış kontrol, UVB; Ultraviyole B, D2; %2 dermobor krem, D5; %5 dermobor krem, SPT2; 2 mg elementel sistemik bor, SPT4; 4 mg elementel sistemik bor. Veriler ortalama epidermal kalınlık ölçümleri ± standart sapma olarak verilmiştir.

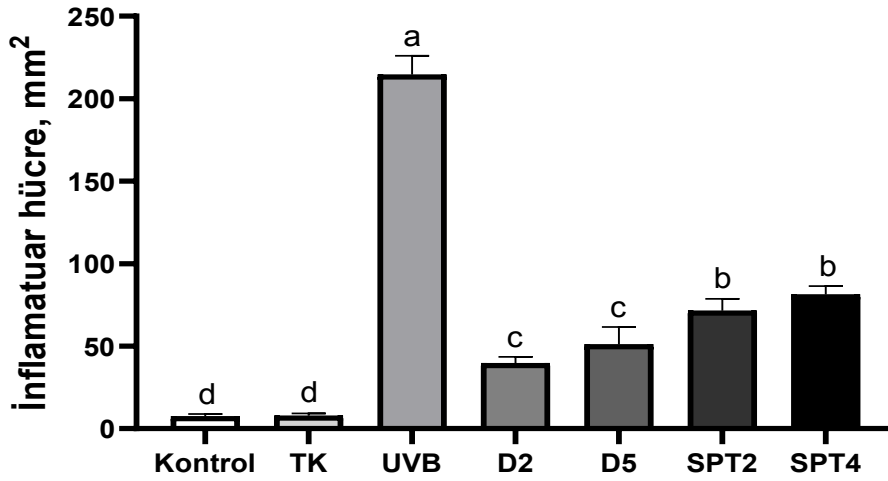


Şekil 10. Deri dokusunun Hematoksilin-eozin ile boyanmasından sonra değerlendirilen epidermal kalınlık ölçümlerine ait grafik.

Her çubuğun üstündeki farklı üst simge (a – e), grup anlamına gelen farklılıkları işaret eder ($p<0.05$).

3.7.2. İnflamatuvar Hücre

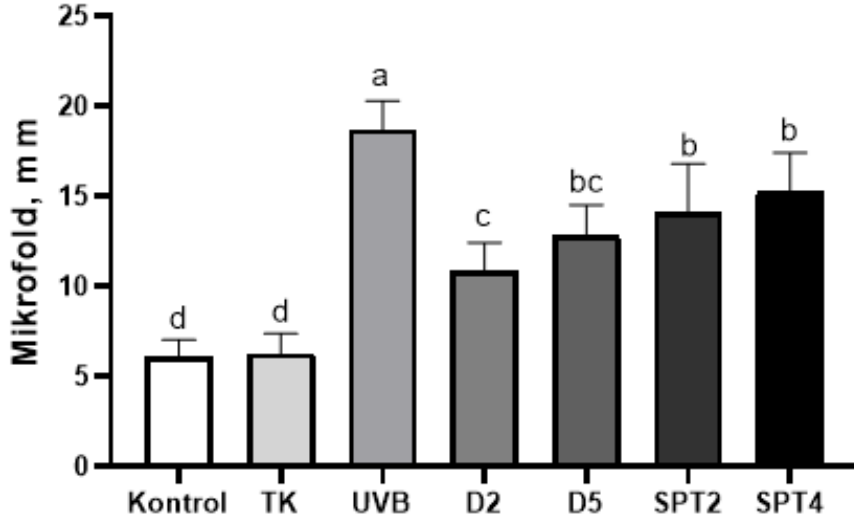
Çalışmanın sonunda elde edilen deri dokuları mm²'de dermal inflamatuvar hücre sayısı açısından değerlendirilmiştir (Tablo 6, Şekil 11). UVB uygulanan tüm gruplarda inflamatuvar hücre sayısında artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Sadece UVB uyguladığımız grup 3'de inflamatuvar hücre sayısı, diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olmuştur (Şekil 11). UVB'nin tetiklediği dermal inflamatuvar hücre sayısındaki artış, en fazla D2 grubunda engellenmiş olmakla birlikte tüm tedavi gruplarında kısmen engellenmiştir. Ancak hiçbir tedavi grubunda kontrol grubu değerlerine ulaşamamıştır.



Şekil 11. Deri dokularının hematoksilen ve eozin ile boyanmasından sonra değerlendirilen mm²'de dermal inflamatuvar hücre sayısı

3.7.3. Mikrofold

Çalışmanın sonunda elde edilen deri örnekleri epidermal microfold sayısı açısından değerlendirildiğinde UVB uygulanan tüm gruplarda epidermal microfold sayısı artmış olarak bulunmuştur (Tablo 6, $p<0.05$). Sadece UVB uyguladığımız grup 3'de epidermal microfold sayısı, diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olmuştur ($p<0.05$, Şekil 12). Tüm tedavi gruplarında UVB nin neden olduğu epidermal microfold sayısındaki artış kısmen engellenmiş olsa da hiçbir grupta kontrol grubu seviyesine ulaşamamıştır. Epidermal microfold sayısındaki artış en fazla D2 grubunda engellenmiştir.



Şekil 12. Deri dokularının hematoksilen ve eozin ile boyanmasından sonra değerlendirilen microfold sayısına ait grafik.

Her çubuğun üstündeki farklı üst simge (a – d), grup anlamına gelen farklılıkları işaret eder ($P < 0.05$).

4. TARTIŞMA

İnsan derisi diğer tüm organlar gibi zamanın ilerlemesinin bir sonucu olarak doğal yaşlanma sürecine girer. Buna ek olarak derimiz diğer tüm organlardan farklı olarak UVR gibi çevresel faktörlerden zarar görür. Nedenlerine bağlı olarak kutanöz yaşlanma; iç yaşlanma olarak da bilinen kronolojik (doğal) ve dış yaşlanma olarak da bilinen fotoyaşlanma olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki süreçte kümülatiftir ve fotoyaşlanma doğal yaşlanmanın üzerine biner (126).

Kronolojik yaşlanma ve fotoyaşlanmanın temel klinik ve histolojik özellikleri farklıdır. Kronolojik yaşlanmanın klinik belirtileri arasında incelmış deri, ince kırışıklıklar, kseroz, deride gevşeme, senil anjiyomlar gibi iyi huylu vasküler oluşumlar ve seboreik keratoz gibi iyi huylu büyümeler bulunur. Fotoyaşlanmada gözlenen klinik özellikler ise dispigmentasyon, gevşeklik, sarı renk değişikliği, telenjektazi, ince ve derin çizgilenme/kırışıklıklardır (8, 57).

Histolojik olarak kronolojik yaşlanmanın en tutarlı göstergesi dermoepidermal bileşkenin düzleşmesidir. Ayrıca epidermal atrofi, melanosit ve langerhans hücre yoğunluğunda azalma, dermiste ise hücre dışı matrikste azalma, fibroblastlar ve vasküler ağda kayıp gözlenir (127).

Fotoyaşlanmış cildi karakterize eden histolojik özellikler epidermal kalınlık heterojenliği (başlangıçta kalınlaşma, sonra incelme), melanositlerin bazal tabakada düzensiz olarak yerleşmesi, kronolojik yaşlanmanın hiposelüler doğasından farklı olarak mast hücreleri, eozinofiller ve mononükleer hücreler gibi inflamatuvar hücrelerin sayısında artış gözlenmesidir. Fotoyaşlanmış deride görülen ana histolojik değişiklik ise papiller dermiste anormal, amorf elastik materyalin birikmesidir (dermal elastoz). Dermiste kollajenin dejenerasyonu, artmış işlevsiz glikozaminoglikan ve proteoglikan seviyeleri, kalın duvarlara sahip dilate damarlar fotoyaşlanmada gözlenen diğer dermal histolojik değişikliklerdir (57, 128). Kollajen ve elastin ekstraselüler matriksin yapısal proteinleridir. Fotoyaşlanma sürecinde artan MMP'lara bağlı kollajen ve elastin parçalanır ve bu durum klinik olarak deride kırışıklık oluşumu, kabalaşma ve elastikiyet kaybı ile kendini gösterir (19, 36).

Bor bitkilerin, hayvanların ve insanların büyümesi için gerekli olan, çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynayan bir elementtir. Son birkaç yılda yapılan çalışmalarda borun farklı türlerinin çeşitli hastalıklarda etkinliğinin gösterilmesi bilim adamlarını bor üzerine çalışmaya sevk etmiştir (92). Daha önce yapılan çalışmalarda borun kemik gelişimini uyardığı, yara iyileşmesini arttırdığı, bilişsel fonksiyonların korunmasına destek olduğu, vücudun östrojen, testosteron ve vitamin D kullanımını faydalı bir şekilde etkilediği gösterilmiştir (108).

Çalışmamızda 10 hafta boyunca giderek artan dozlarda UVB uyguladığımız ratlarda fotoyaşlanmanın en önemli klinik bulgularından biri olan deride çizgilenme artışı elde edilerek makroskopik düzeyde gerçek bir fotoyaşlanma modeli oluşturulmuştur. Çizgilenme artışı en fazla sadece UVB uygulanan saptanmıştır. Topikal ve sistemik bor uygulanan gruplarda çizgilenme artışı nispeten engellenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı azalma sadece topikal uygulama yapılan D2 ve D5 gruplarında gözlenmiştir. Bu çalışmada bor elementi hem farklı dozajlarda hem de uygulama farklılıklarının fotoyaşlanma üzerine olan etkinliği araştırılmıştır. Topikal bor uygulamasının sistemik uygulamadan daha başarılı olması fotoyaşlanma modelinde beklenen bir durumdur ancak, sistemik tedavinin de kısmen etkili olduğu bu çalışmada gösterilmiştir.

Ciltte kırışıklık oluşumu mekanizmaları; azalmış seramid, hyalürin ve su içeriği ile ilgilidir. UVB'nin cildin transepidermal su kaybında artışa ve cildin dehidrasyonuna neden olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (129). Pyun ve ark. (130) 2012 yılında UVB'ye maruz kalan beş haftalık dişi tüysüz farelerde oral kollajen tripeptitin fotoyaşlanma ve epidermal cilt bariyeri üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, sadece UVB uygulanan grubun cilt hidrasyonunun kontrol grubuna kıyasla %51.7 oranında azaldığını belirlemişlerdir. Ancak kollajen tripeptit ile tedavi edilen gruplarda transepidermal su kaybı kısmen engellenerek cilt hidrasyonundaki azalma kısmen giderilmiştir. Kollajen tripeptit takviyesinin transepidermal su kaybını azaltarak ve cilt hidrasyonunu artırarak cildin bariyer fonksiyonunu geliştirdiği ve ciltteki kırışıklıkları azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda topikal olarak %2 ve %5 bor uyguladığımız D2 ve D5 gruplarında UVB grubuna göre kırışıklık oluşumunda anlamlı bir azalma gözlenmiş olması topikal olarak uygulanan bor elementinin deri hidrasyonunu artırmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Elastin toplam dermal proteinin sadece %2'sine karşılık gelmesine rağmen kutanöz homeostaz için oldukça önemlidir. Cilde gerilme ve esneme özellikleri sağlayan elastin lifleri ağırlıklı olarak fibrillin mikrofibrilleri ile çevrili elastin çekirdeğinden oluşur. Deride UV maruziyetine cevap olarak elastik lif bütünlüğünün bozulması, cilt elastikiyetinde belirgin bir azalmaya yol açar (15). Çalışmamızın sonunda fotoyaşlanmanın klinik bulgularından birisi olan elastikiyet kaybı pinch testi ile değerlendirildiğinde en uzun süre, sadece UVB uygulanan grupta gözlenmiş olup bu süre istatistiksel açıdan diğer gruplardan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Fotoyaşlanma sonucunda deride oluşan elastikiyet kaybı buna bağlı olarak da derinin çekildikten sonra tekrar eski halini alması için gereken sürenin uzaması beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda tedavi gruplarında özellikle de sistemik bor uygulanan gruplarda elastikiyet kaybı daha az saptanarak UVB'nin neden olduğu deri elastikiyetinde azalma bor uygulaması ile engellenmiştir. Bu çalışmada ilginç olarak sistemik uygulama elastikiyet kaybını azaltmada topikal uygulamadan daha başarılı bulunmuştur.

Aşırı UV'ye maruz kalmak erken fotoyaşlanma ile sonuçlanan, reaktif oksijen türlerinin kronik olarak üretimine neden olur. Bu süreçte MMP'lerin artışı eşlik eder ve bunun sonucunda kollajen ve elastin gibi ekstraselüler matriks biyomoleküllerinin bozulmasını içeren bir dizi fizyolojik ve patolojik süreç gözlenir. Bu nedenle elastaz (MMP 12) ve kollajenaz (MMP 1) enzimlerinin inhibisyonu fotoyaşlanmanın etkilerini engelleyebilir. Hidroksiprolin, toplam kollajenin %13.4'ünü oluşturan kollajene özgü amino asitlerden biridir. Daha önce yapılan çalışmalarda UV maruziyetinin hidroksiprolini azalttığı gösterilmiş ve dermisteki kollajen içeriğini göstermesi açısından indirekt bir marker olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (131). Çalışmamızın sonunda deri dokusunda kollajen içeriğini tahmin etmek için hidroksiprolin düzeyi ölçüldüğünde en düşük hidroksiprolin düzeyi sadece UVB uyguladığımız grupta gözlenmiştir. Tüm tedavi gruplarında hidroksiprolin düzeyi kontrol grubundan daha düşük seviyelerde saptanmıştır. Ancak UVB'nin kollajeni miktarını azaltıcı bu etkisi sistemik bor uygulaması ile giderilememiş, bu grupta hidroksiprolin düzeyi UVB grubuna benzer düzeyde kalmıştır. Oysa topikal uygulama yapılan grupta hidroksiprolin düzeyi UVB grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunarak, topikal uygulama, sistemik uygulamadan daha başarılı bulunmuştur. Fotoyaşlanmada UVB etkisiyle matriks metalloproteinazlar artarak kollajende yıkıma neden olmaktadır (8). Bor elementinin kollajeni koruyucu

etkisinin muhtemelen MMP seviyesini veya aktivitesini azaltarak kollajen yıkımını engellemesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda literatürde çalışma bulunmamaktadır ve bor elementinin kollajen yıkımını azaltıcı etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için UVB ile indüklenen MMP'lerin seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son zamanlarda fotoyaşlanma mekanizmalarının daha iyi anlaşılmış olması, fotoyaşlanma karşıtı etkisi araştırılan maddelerin elastaz enzim düzeyine etkilerinin daha fazla araştırılmaya başlanmasına neden olmuştur. 2019 yılında kafeinin kollajenaz, elastaz ve tirozinaz enzimleri üzerine inhibitör etkisini değerlendiren bir çalışma yapılmış ve çalışmanın sonunda kafeinin kollajenazı güçlü bir şekilde inhibe ettiği takiben elastaz ve haftalık konsantrasyona bağlı olarak tirozinazı inhibe ettiği bu nedenle fotoyaşlanmada etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (132).

Tsukahara ve ark. (124) 2005 yılında 6 haftalık dişi, tüysüz toplam 40 adet fare üzerinde UVA radyasyonun indüklediği deri elastaz aktivitesine güneş koruyucunun etkisini araştırdıkları bir çalışma yapmışlar. Çalışmanın sonunda kontrol grubuna kıyasla UVA uygulanan grupta deri elastaz aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. UVA ile birlikte güneş koruyucu uygulanan grupta elastaz aktivitesi UVA uygulanan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha düşük seviyede bulunmuş, ancak kontrol grubu düzeylerine ulaşamamıştır. Bu çalışmanın sonucunda güneş koruyucunun fotoyaşlanmanın etkilerini hafiflettiği ancak UV'ye maruz bırakılmamış grupla aynı seviyeye kadar fotoyaşlanmayı engelleyemediği vurgulanmıştır.

Kim ve ark. (133) tarafından 2013 yılında UVB ile fotoyaşlanma oluşturulan 6 haftalık toplam 40 adet erkek tüysüz fare üzerinde aktif sarımsak bileşiklerinin kırışıklık karşıtı etkilerinin araştırıldığı bir çalışma yapılmış. Çalışmanın sonunda aktif sarımsak bileşiklerinin; kırışıklık oluşumunu, kollajen liflerin tahribatını ve elastaz aktivitesini azalttığı bulunmuştur. Bu bulgular ışığında aktif sarımsak bileşiklerinin UVB'nin neden olduğu cilt hasarına karşı potansiyel koruyucu etkiye sahip olabileceği sonucuna varılmıştır.

Philips ve ark. (134) tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada niasin ve türevlerinin hem ışınlanmamış hem de UVA ile ışınlanmış fibroblastlarda elastin, fibrillin-1 ve fibrillin-2 ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı, MMP ve elastaz

aktivitesini doğrudan inhibe ettiği bulunmuş. Niasinin bu etkileri nedeni ile yaşlanma karşıtı potansiye sahip olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda UVB uygulanan tüm gruplarda doku elastaz miktarı artmış olarak bulundu. En yüksek elastaz düzeyi ise sadece UVB uygulanan grupta bulundu. UVB'nin neden olduğu elastaz artışı borun topikal olarak uygulandığı D2 ve D5 gruplarında oldukça engellenerek kontrol grubu ile benzer düzeyde kalırken, sistemik uygulama yapılan gruplarda UVB grubuna benzer düzeyde kalmıştır.

Ultraviyole radyasyonuna kronik maruziyetin, epidermiste vücuttaki antioksidan savunma sistemlerini tahrip eden ve nihayetinde oksidatif strese neden olan reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini indüklediği bilinmektedir (15). Endojen reaktif oksijen radikalleri, sitokin ve büyüme faktör reseptörlerini aktive ederler. Oluşan aktivasyon sonucunda transkripsiyon faktör aktivatör protein 1 (AP-1) ve NF-KB uyarılmış olur. AP-1'in uyarılması MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'un uyarılmasına neden olur. MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'un kombine etkisi kollajenin (en sık tip 1 ve tip 3) yapısını bozar. AP-1 aynı zamanda prokollajen üretimini uyarıcı sitokin olan TGF-beta'nın (dönüştürücü büyüme faktörü) aktivitesini bloke eder (135). Serbest oksijen radikalleri tarafından aktive edilen bir diğer transkripsiyon faktörü olan NF-KB; interlekin-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 ve çeşitli adhezyon molekülleri gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu sağlar (130).

Çalışmamızda fotoyaşlanmada inflamasyon belirteçlerinden olan COX-2, NF-KB, IL-8, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ölçülmüş ve tüm marker'ların sadece UVB uygulanan grupta anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. UVB'nin serbest oksijen radikallerini uarması ile başlayan ve artan inflamatuvar yanıt sonucunda bu durum sadece UVB uygulanan grupta beklenen bir durumdur. Bor elementinin sistemik olarak uygulandığı gruplarda inflamasyonda kısmi bir baskılanma gözlenirse de özellikle COX-2 ve IL-6 sitokinleri UVB grubu ile benzer düzeyde yüksek seyretmiştir. Ancak IL-8, NF-KB ve TNF- α düzeyleri daha fazla baskılanarak sadece UVB uygulanan gruptan anlamlı düzeyde daha düşük seyretmiştir. Bor elementinin topikal olarak uygulandığı gruplarda ise uygulanan bor konsantrasyonu ile ilişkili olarak inflamatuvar parametrelerde baskılanma gözlenmiştir. Özellikle %5 bor uygulanan grupta COX-2, IL-8 ve NF-KB doku düzeyi kontrol grup ile benzer düzeyde seyretmiş, IL-6 ve TNF- α düzeyi ise diğer tedavi gruplarına oranla anlamlı düzeyde düşük kamıştır. %5 bor uygulanan grupta ise

tüm inflamatuvar sitokinler kontrol grubundan yüksek olsa da sadece UVB uygulanan gruptan anlamlı düzeyde düşük seyretmiştir. Topikal bor uygulanması inflamatuvar süreçleri sistemik uygulamaya kıyasla önemli ölçüde baskılamıştır ve bu baskılanma doz artışı ile korelasyon göstermiştir. Bu sonucun bor elementinin anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkisinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Fotoyaşlanmanın reaktif oksijen radikalleri ve onların tetiklediği inflamasyon aracılı bir süreç olması nedeni ile bu konuda yapılan çalışmalar antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliği olan ya da olduğu düşünülen maddeler üzerine yoğunlaşmıştır. Literatür araştırması yaptığımızda bor elementinin fotoyaşlanma üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Ancak literatürde çeşitli hastalıklarda ve hayvan deneylerinde borun anti-inflamatuvar ve antioksidan etkisi olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Literatürde bor elementinin anti-inflamatuvar etkisi incelendiğinde özellikle artrit ile ilgili yapılan çalışmalar göze çarpmaktadır. 2009 yılında Miljkovic ve ark. (136) tarafından kalsiyum fruktoboratın osteoartrit semptomları üzerine olan etkisinin araştırıldığı hafif, orta ve şiddetli osteoartrit semptomları olan 20 hastanın dahil edildiği pilot bir çalışmada kalsiyum fruktoborat uygulamasının osteoartrite bağlı ağrıyı etkili bir şekilde azalttığı, eklem sertliğinin kaybolduğu, eklem hareketliliği ve esnekliğinin düzeldiği gözlenmiş ve bu durumun kalsiyum fruktoboratın anti-inflamatuvar özelliğinin bir sonucu olduğu vurgulanmıştır.

Irak'ta Hussein ve ark. (137) tarafından 2016 yılında etanercept kullanan 80 romatoid artrit (RA) hastasının dahil edildiği çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hastalar rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 220 mg/gün kalsiyum fruktoborat, ikinci gruba 55 mg/gün sodyum tetraborat, üçüncü gruba ise plasebo verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların venöz kanında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), yüksek sensitif C reaktif protein (hsCRP), IL-1 α , IL-6 ve TNF- α düzeyleri ölçülmüştür. Yine tedavi öncesi ve sonrası hastalar klinik hastalık aktivite skoru ile değerlendirilmiştir. Altmış gün süren çalışmanın sonunda her iki bor tipinin de ESR, hsCRP, IL-1 α , IL-6 ve TNF- α serum seviyelerinde önemli bir azalma sağladığı ve hastalık aktivite skorunu önemli oranda iyileştirdiği bulunmuştur. Kalsiyum fruktoboratın bu etkisinin diğer iki gruba kıyasla olağanüstü bir biçimde daha fazla olduğu da bildirilmiştir.

Literatürde bor elementinin, kronik inflamasyonun önemli rol oynadığı dermatolojik hastalıklardan olan psöriazis ve atopik dermatit tedavisinde etkinliği üzerine yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bu çalışmalar sonucunda etken madde olarak bor içeren, selektif olarak fosfodiesteraz-4'ü bloke eden crisaborole IL-2, IL-5, IFN- γ ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinleri baskılayarak anti-inflamatuar etki göstermiş ve atopik dermatit tedavisinde etkili bulunmuştur. Crisaborole 2016 yılında FDA tarafından hafif ve orta şiddette atopik dermatit tedavisinde onaylanmıştır.

Literatürde bor elementinin antioksidan etkisini belirleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Çoban ve ark. (100) 2014 yılında subkronik olarak malatyona maruz kalan ratlar üzerinde bor elementinin koruyucu etkinliğini araştırdıkları çalışmalarına 48 rat dahil etmişler ve rastgele 6 gruba ayırdıkları ratların 3 grubuna farklı dozlarda bor elementini gastrik gavaj yolu ile uygulanmışlardır. Çalışmanın sonunda borun doza bağlı bir şekilde kullanıldığında malatyona bağlı oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan savunma sistemlerini geliştirdiği bulunmuştur. Ayrıca borun karaciğer, böbrek ve beyin dokularında malasyon ile indüklenen histopatolojik değişikliklere karşı koruyucu etkisi olduğu da bu çalışmada gösterilmiştir.

Ayhancı ve ark. (138) ise 2019 yılında borun siklofosfamide bağlı mesane hasarı ve oksidatif stres üzerine koruyucu etkilerini araştırmışlar ve borun antioksidan özellikleri nedeni ile siklofosfamide bağlı oluşan mesane hasarına karşı koruma sağladığını belirlemişlerdir.

Türkez ve ark. (139) tarafından 2007 yılında yapılan bazı bor bileşiklerinin periferik insan kanı üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmada ise düşük dozlarda çeşitli bor bileşiklerinin antioksidan enzim aktiviteleri üzerine yararı olduğu saptanmıştır.

Çeşitli bor bileşiklerinin bugün için anti-inflamatuar ve antioksidan etkili olduğu bilinmektedir ancak hangi mekanizmalarla bu etkileri gösterdikleri henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bu nedenle bor ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu açıktır.

Fotoyaşlanmada gözlenen histopatolojik değişiklikler kronolojik yaşlanmadan oldukça farklıdır. Fotoyaşlanmada epidermal tabakalarda düzensiz kalınlaşma ile karakterize epidermal hiperplazi (önce kalınlaşma sonra incelme), mikrofollarda artma, kollajende parçalanma, artmış glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar, artmış

inflamatuvar hücreler (mast hücreleri, eozinofiller, mononükleer hücreler) gözlenmektedir (19, 57, 140, 141).

Son zamanlarda fotoyaşlanma üzerine yapılan çalışmalarda herhangi bir maddenin etkinliği araştırılırken histopatolojik değerlendirme de sık olarak yapılmaktadır. Kang ve ark. (142) 2017 yılında kurutulmuş nar suyu konsantre tozunun, tüysüz farelerde UVB ile indüklenen fotoyaşlanma üzerine etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada fotoyaşlanma modelinin makroskopik ve mikroskopik bulgularından: deride kırışıklık, derinin su içeriği, kollajen içeriği, inflamatuvar sitokinlerin düzeyini incelemişlerdir. Bu çalışmada hayvanların dorsal deri örneklerinden hazırlanan histolojik preparatlarda epidermal kalınlık, dermal inflamatuvar hücre sayısı ve epidermal microfold sayısının sadece UVB uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır.

Misawa E. ve arkadaşları 2017 yılında UVB ile fotoyaşlanma oluşturulmuş 8 haftalık dişi tüysüz fareler üzerinde, aktif bileşen olarak aloe vera dan elde edilen aloe sterollerinin etkinliğini araştırdıkları bir çalışma yapmışlar. Çalışmanın sonunda yaptıkları histopatolojik incelemede aloe sterollerinin UV'nin neden olduğu epidermal kalınlaşmayı azalttığı, dermal kollajen liflerinin dejenerasyonunu ve kutanöz apoptotik hücrelerin oluşumunu bastırdığı bulunmuş (143).

Bizim çalışmamızda deri dokularının histopatolojik incelemesinde UVB uyguladığımız tüm gruplarda kontrol gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde epidermal kalınlık, microfold sayısı ve inflamatuvar hücrelerin sayısında artma saptanarak makroskopik düzeyde olduğu gibi mikroskopik düzeyde de fotoyaşlanma modeli oluşturuldu. Tüm tedavi gruplarında bu parametrelerdeki artışlar kısmen engellenmiş olarak bulundu. Ancak hiçbir tedavi grubunda microfold sayısı, epidermal kalınlık ve inflamatuvar hücre sayısı kontrol grubu düzeylerine geri döndürülemedi. Detaylı olarak incelediğimizde epidermal kalınlığın en iyi düzeyde topikal bor uygulanan gruplarda özellikle de %2 bor uygulanan grupta korunduğu gözlenmiştir. Sistemik uygulama sonuçları topikal uygulamaya kıyasla epidermal kalınlıktaki korunmada kısmi bir korunma sağlanmıştır. Benzer şekilde dermal inflamatuvar hücre sayısı tüm tedavi gruplarında kısmen engellenmiş olarak belirlendi. Özellikle topikal bor uygulamaları tıpkı inflamatuvar süreçleri sistemik uygulamaya kıyasla önemli ölçüde baskıladığı gibi inflamatuvar hücre sayısındaki artışı daha başarılı bir şekilde engellediği tespit edilmiştir.

Yine fotoyaşlanmanın önemli bir bileşeni olan mikrofoid artışının ki bu artış makroskopik çizgilenme/kırıxıklığa karşılık gelmektedir, en fazla topikal uygulamalar ile engellendiğı saptanmıştır. Sistemik uygulamalar makroskopik düzeyde olduğı gibi mikroskobik düzeyde de mikrofoid artışını engelleme konusunda topikal tedavinin gerisinde kalmıştır.

Fotoyaşlanmanın en önemli histopatolojik bulgularından birisi de solar elastoz denilen dermal kollajende bozulma kabalaşma ve elastine benzer şekilde mavimsi boyanma ve elastinde azalmadır (57, 124, 140). 2014 yılında Lee KO ve arkadaşları tüysüz fareler üzerinde UVB ile fotoyaşlanma modeli oluşturularak siyah, beyaz ve yeşil çayın su özlerinin kırıxıklık üzerine etkinliğini araştırdıkları bir çalışma yapmışlar. Çalışmaya 7 haftalık dişi tüysüz 42 fare dahil edilerek rastgele altı gruba ayrılmış ve çalışmanın sonunda etkinlik cilt nem kapasitesi, eritem indeksi, transepidermal su kaybı, kırıxıklık ve histopatolojik parametreler kullanılarak değerlendirilmiş. Sadece UVB uygulanan grupta dermisteki kollajen lifler hem sayı olarak azalmış hem de düzensiz olarak dizilmişken çay özü uygulanan tüm gruplarda kollajen lifleri düzenli ve sağlam olarak gözlenmiş. Sadece UVB uygulanan grupta orta derecede bir elastoz gözlenmiş olmasına rağmen çay özü uygulanan gruplarda solar elastoz neredeyse ortadan kalkmış olarak bulunmuş. Çay özü ile tedavi edilen gruplarda sadece UVB uygulanan gruba göre histopatolojik incelemede azalmış epidermal kalınlık ve dermal inflamatuvar hücre sayısı gözlenen diğere bulgular olmuştur. Bu çalışmada değinilen bir başka bulgu ise ilginç bir şekilde beyaz çay ve siyah çayın kırıxıklık karşıtı aktivitesinin yeşil çaydan daha fazla olmasıdır (144).

Çalışmamızın sonunda kollajendeki değişimi Masson's trichrome boyama ile incelediğimizde özellikle sadece UVB uygulanan grupta kollajende düzensiz ve kaba bir görünüm olduğunu saptadık. Tedavi uyguladığımız gruplar içerisinde kollajendeki düzensizleşme (solar elastoz oluşumu) en az topikal uygulama gruplarında özellikle de %2 bor uygulanan grupta gözlendi. Sistemik uygulama gruplarında solar elastoz oluşumu kısmen engellense de topikal uygulama bu konuda daha başarılı idi. Yine solar elastoz oluşumuna neden olan en önemli faktör doku elastaz düzeyindeki artış ve sonuçta elastindeki azalma en az topikal uygulama gruplarında özellikle de %2 bor uygulanan grupta gözlendi. Bizim çalışmamızda sistemik uygulama gruplarında solar elastoz oluşumu kısmen engellense de topikal uygulamaya kıyasla elastindeki azalma daha fazla idi.

Çalışmamızın sonunda elde ettiğimiz makroskobik ve mikroskobik bulguları beraber değerlendirdiğimizde klinik olarak en fazla kırıxıklık oluşumu gözlenen sadece UVB uyguladığımız grupta aynı zamanda epidermal microfold sayısı da en fazla gözlenmişti. Fotoyaşlanmada inflamasyonun göstergelerinden olan COX-2, IL-6, TNF- α , IL-8, IL-6 ve NF-KB en yüksek olarak UVB grubunda bulunduğu gibi benzer şekilde histopatolojik incelemede dermal inflamatuvar hücre sayısı da bu grupta en yüksek düzeyde seyretmekteydi. Çalışmamızda gözlenen bu makroskobik ve mikroskobik bulgular ratlar üzerinde gerçek bir fotoyaşlanma modeli oluşturduğumuzu göstermektedir. Klinik olarak tedavi grupları içerisinde en az kırıxıklık gözlenen gruplar topikal uygulama yapılan gruplarda gözlenmiş, yine benzer şekilde bu gruplarda microfold sayısı da sistemik tedavi gruplarından daha düşük düzeyde seyretmişti. Yine topikal tedavi uygulanan gruplarda doku inflamasyon marker'ları ve dermal inflamatuvar hücre sayısı sistemik tedavi gruplarına kıyasla daha düşük seviyede bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar fotoyaşlanmanın çok yönlü bir süreç olduğunu ve makroskobik ve mikroskobik bulguların yapılan çalışmalarda beraber değerlendirilmesinin daha sağlıklı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak UVB ışınları kullanarak gerçek bir fotoyaşlanma modeli oluşturduğumuz ratlar üzerinde topikal ve sistemik borun etkinliğini biyokimyasal, klinik, moleküler ve histolojik olarak değerlendirdik. Çalışmamızın sonunda tüm bulguları birlikte değerlendirdiğimizde fotoyaşlanmada topikal bor uygulamasının sistemik bor uygulamasından daha etkili olduğu sonucuna vardık. Bunun nedeni sistemik bor uygulamasının topikal uygulamaya göre deri dokusuna daha az nüfuz etmesi ya da uyguladığımız sistemik bor konsantrasyonun foto-koruma için yeterli gelmemiş olması olabilir. Ancak bu durumun tam olarak aydınlatılabilmesi için yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Artan yaşlı nüfus ve artan kozmetik kaygılar nedeni ile ilerleyen dönemlerde fotoyaşlanma ile ilgili daha fazla çalışma yapılması beklenen bir durumdur. Bor elementinin daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiş anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkileri ile fotoyaşlanmada etkili olabileceğini düşünüyoruz. İlerleyen dönemde bor elementi UVB'nin neden olduğu fotoyaşlanmada fonksiyonel koruyucu bir ajan olarak geliştirilebileceği ve güneş koruyucu sistemlere dahil edilebileceğini öngörmekteyiz.



5. KAYNAKLAR

1. Dziechciaz M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: Bio psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med*. 2014; 21(4): 835-838.
2. Tüzün Y, Dolar N. Fotoyaşlanma ve Kronolojik Yaşlanma Arasındaki Farklar. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005; 1(17): 1-6.
3. Sjerobabski-Masnec I, Šitum M. Skin aging. *Acta Clinica Croat* 2010; 49(4): 515-518.
4. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138(11): 1462-1470.
5. Habib MA, Salem SAM, Hakim SA, Shalan YAM. Comparative immuno-histochemical assessment of cutaneous cyclooxygenase-2 enzyme expression in chronological aging and photoaging. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2014; 30(1): 43-51.
6. Yetkin H, Ceyhan AM, Yıldırım M. Deri yaşlanması ve tedavisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 16(2): 32-68.
7. Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol* 2007; 157(5): 874-887.
8. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(1): 1-19.
9. Gül Ü. Güneş, sıcak ve derimiz. *Ankara Medical Journal* 2015; 15(3): 145-152
10. Han A, Chien AL, Kang S. Photoaging. *Dermatol Clin* 2014; 32(3): 291-299.
11. Baron ED, Suggs AK. Introduction to photobiology. *Dermatol Clin* 2014; 32(3): 255-266.
12. Liebel F, Kaur S, Ruvolo E, Kollias N, Southall MD. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. *J Invest Dermatol* 2012; 132(7): 1901-1907.

13. Schieke SM, Schroeder P, Krutmann J. Cutaneous effects of infrared radiation: from clinical observations to molecular response mechanisms. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2003; 19(5): 228-234.
14. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci* 2019; 20(9): 2126.
15. Bosch R, Philips N, Suárez-Pérez JA, Juarraz A, Devmurari A, Chalensouk-Khaosaat J, et al. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals. *Antioxidants* 2015; 4(2): 248-268.
16. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(15): 1475-1485.
17. Matsuta M, Izaki S, Ide C, Izaki M. Light and electron microscopic immunohistochemistry of solar elastosis: a study with cutis rhomboidalis nuchae. *J Dermatol* 1987; 14(4): 364-374.
18. Öztürkcan S, Havlucu DY. Erken deri yaşlanması nedenleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005; 1(17): 23-26.
19. Weihermann A, Lorencini M, Brohem C, de Carvalho C. Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *Int J Cosmet Sci* 2017; 39(3): 241-247.
20. Braverman IM, Fonferko E. Studies in cutaneous aging: I. The elastic fiber network. *Journal of Investigative Dermatol* 1982; 78(5): 434-443.
21. Yaar M. Clinical and histological features of intrinsic versus extrinsic skin aging. *Skin Aging*: Springer, 2006: 9-21.
22. Nishigori C. Cellular aspects of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol Sci* 2006; 5(2): 208-214.
23. Einspahr JG, Alberts DS, Warneke JA, Bozzo P, Basye J, Grogan TM, et al. Relationship of p53 mutations to epidermal cell proliferation and apoptosis in human UV-induced skin carcinogenesis. *Neoplasia (New York, NY)*. 1999; 1(5): 468.

24. Shindo Y, Hashimoto T. Ultraviolet B-induced cell death in four cutaneous cell lines exhibiting different enzymatic antioxidant defences: involvement of apoptosis. *J Dermatol Sci* 1998; 17(2): 140-150.
25. Shimmura S, Tsubota K. Ultraviolet B-induced mitochondrial dysfunction is associated with decreased cell detachment of corneal epithelial cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(3): 620-626.
26. Gragnani A, Mac Cornick S, Chominski V, de Noronha SMR, de Noronha SAAC, Ferreira LM. Review of major theories of skin aging. *Advances in Aging Research*. 2014; 3: 265-284.
27. Fisher GJ, Shao Y, He T, Qin Z, Perry D, Voorhees JJ, et al. Reduction of fibroblast size/mechanical force down-regulates TGF- β type II receptor: implications for human skin aging. *Aging Cell* 2016; 15(1): 67-76.
28. Lephart ED. Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. *Ageing Research Reviews*. 2016; 31: 36-54.
29. Wang D, DuBois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006; 55(1): 115-122.
30. Maeda H, Akaike T. Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer. *Biochemistry (Mosc)* 1998; 63: 854-865.
31. Coussens LM, Werb Z. Inflammatory cells and cancer: think different! *J Exp Med* 2001; 193(6): 23-26.
32. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF- β signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Gen* 2001; 29(2): 117-129.
33. Yano K, Kajiya K, Ishiwata M, Hong Y-K, Miyakawa T, Detmar M. Ultraviolet B-induced skin angiogenesis is associated with a switch in the balance of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression. *J investigative dermatology*. 2004; 122(1): 201-208.
34. Ullrich SE. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005; 571(1-2): 185-205.

35. Krüger-Krasagakes S, Krasagakis K, Garbe C, Schmitt E, Hüls C, Blankenstein T, et al. Expression of interleukin 10 in human melanoma. *Br J Cancer* 1994; 70(6): 1182-5.
36. Wondrak GT, Roberts MJ, Cervantes-Laurean D, Jacobson MK, Jacobson EL. Proteins of the extracellular matrix are sensitizers of photo-oxidative stress in human skin cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121(3): 578-86.
37. Callaghan T, Wilhelm KP. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part 2: Clinical perspectives and clinical methods in the evaluation of ageing skin. *Int J Cosmet Sci* 2008; 30(5): 323-32.
38. Brennan M, Bhatti H, Nerusu KC, Bhagavathula N, Kang S, Fisher GJ, et al. Matrix metalloproteinase-1 is the major collagenolytic enzyme responsible for collagen damage in UV-irradiated human skin. *Photochem Photobiol* 2003; 78(1): 43-48.
39. Ryu J, Park SJ, Kim IH, Choi YH, Nam TJ. Protective effect of porphyra-334 on UVA-induced photoaging in human skin fibroblasts. *Int J Mol Med* 2014; 34(3): 796-803.
40. Chung JH, Seo JY, Lee MK, Eun HC, Lee JH, Kang S, et al. Ultraviolet modulation of human macrophage metalloelastase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2002; 119(2): 507-512.
41. Imokawa G, Ishida K. Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging I: reduced skin elasticity, highly associated with enhanced dermal elastase activity, triggers wrinkling and sagging. *Int J Mol Sci* 2015; 16(4): 7753-7775.
42. Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol* 2007; 211(1): 19-26.
43. Kim J, Lee CW, Kim EK, Lee SJ, Park NH, Kim HS, et al. Inhibition effect of *Gynura procumbens* extract on UV-B-induced matrix-metalloproteinase expression in human dermal fibroblasts. *J Ethnopharmacol* 2011; 137(1): 427-433.
44. Choi YJ, Moon KM, Chung KW, Jeong JW, Park D, Kim DH, et al. The underlying mechanism of proinflammatory NF- κ B activation by the mTORC2/Akt/IKK α pathway during skin aging. *Oncotarget* 2016; 7(33): 52685.

45. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, Li XY, Quan T, Chung JH, et al. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest* 2000; 106(5): 663-670.
46. Soter NA. Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. *Semin Dermatol* 1990; 9(1): 11-15.
47. Rijken F, Bruijnzeel PL, van Weelden H, Kiekens RC. Responses of black and white skin to solar-simulating radiation: differences in DNA photodamage, infiltrating neutrophils, proteolytic enzymes induced, keratinocyte activation, and IL-10 expression. *J Invest Dermatol* 2004; 122(6): 1448-1455.
48. Huang LC, Clarkin KC, Wahl GM. Sensitivity and selectivity of the DNA damage sensor responsible for activating p53-dependent G1 arrest. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(10): 4827-4832.
49. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195(3): 298-308.
50. Young LC, Hays JB, Tron VA, Andrew SE. DNA mismatch repair proteins: potential guardians against genomic instability and tumorigenesis induced by ultraviolet photoproducts. *J Invest Dermatol* 2003; 121(3): 435-440.
51. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006; 69(3): 562-573.
52. Oh JH, Chung AS, Steinbrenner H, Sies H, Brenneisen P. Thioredoxin secreted upon ultraviolet A irradiation modulates activities of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in human dermal fibroblasts. *Arch Biochem Biophys* 2004; 423(1): 218-26.
53. Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997; 337(20): 1419-1428.
54. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol* 2013; 2013: 930164.

55. Hata TR, Scholz TA, Ermakov IV, McClane RW, Khachik F, Gellermann W, et al. Non-invasive raman spectroscopic detection of carotenoids in human skin. *J Invest Dermatol* 2000; 115(3): 441-448.
56. Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Nayak UY. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. *Adv Pharm Bull* 2019; 9(3): 348-359.
57. Poon F, Kang S, Chien AL. Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31(2): 65-74.
58. Egambaram OP, Kesavan Pillai S. Materials Science Challenges in Skin UV Protection: A Review. *Photochem Photobiol* 2019; Online ahead of print.
59. Food, Drug Administration HHS. Labeling and effectiveness testing; sunscreen drug products for over-the-counter human use. Final rule. *Fed Regis* 2011; 76(117): 35620.
60. Haywood R, Wardman P, Sanders R, Linge C. Sunscreens inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin: implications for skin aging and melanoma? *J Invest Dermatol* 2003; 121(4): 862-868.
61. Kligman LH, Akin FJ, Kligman AM. Prevention of ultraviolet damage to the dermis of hairless mice by sunscreens. *J Invest Dermatol* 1982; 78(2): 181-189.
62. Cole C, Appa Y, Ou-Yang H. A broad spectrum high-SPF photostable sunscreen with a high UVA-PF can protect against cellular damage at high UV exposure doses. *Photodermat Photoimmunol Photomed* 2014; 30(4): 212-219.
63. Boyd AS, Naylor M, Cameron GS, Pearse AD, Gaskell SA, Neldner KH. The effects of chronic sunscreen use on the histologic changes of dermatoheliosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(6): 941-946.
64. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Int Aging* 2006; 1(4): 327-332.
65. Riahi RR, Bush AE, Cohen PR. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(3): 265-276.

66. Khlebnikov AI, Schepetkin IA, Domina NG, Kirpotina LN, Quinn MT. Improved quantitative structure–activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids in chemical, enzymatic, and cellular systems. *Bioorganic Med Chem* 2007; 15(4): 1749-1770.
67. Petruk G, Del Giudice R, Rigano MM, Monti DM. Antioxidants from plants protect against skin photoaging. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 1454936.
68. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(6): 866-874.
69. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A, Colige AC, Haftek M, Lambert CA, et al. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol* 2001; 116(6): 853-859.
70. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapiere C, Nusgens B, Richard A, et al. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Exp Dermatol* 2003; 12(3): 237-244.
71. Chiu A, Kimball A. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. *Br J Dermatol* 2003; 149(4): 681-691.
72. Türsen Ü. Deri Yaşlanmasının Topikal Ajanlarla Önlenmesi. *Dermatose* 2006; 4: 267-283.
73. Lazarus MC, Baumann LS. The use of cosmeceutical moisturizers. *Dermatol Therapy* 2001; 14(3): 200-207.
74. Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Inves Dermatol* 1994; 102(1): 122-124.
75. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(1): 1-19.

76. Beitner H. Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% alpha-lipoic acid related to photoageing of facial skin. *Br J Dermatol* 2003; 149(4): 841-849.
77. Russo GL, Spagnuolo C, Russo M, Tedesco I, Moccia S, Cervellera C. Mechanisms of aging and potential role of selected polyphenols in extending healthspan. *Biochem Pharmacol* 2020; 173: 113719.
78. Ray S, Belch JJ, Craigie AM, Khan F, Kennedy G, Hill A, et al. Can antioxidant-rich blackcurrant juice drink consumption improve photoprotection against ultraviolet radiation? *Br J Dermatol* 2016; 174(5): 1101-1103.
79. Palombo P, Fabrizi G, Ruocco V, Ruocco E, Fluhr J, Roberts R, et al. Beneficial long-term effects of combined oral/topical antioxidant treatment with the carotenoids lutein and zeaxanthin on human skin: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20(4): 199-210.
80. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Stahl W, Krutmann J. Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: results from a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Br J Dermatol* 2017; 176(5): 1231-1240.
81. D'Souza G, Evans GR. Mexoryl: a review of an ultraviolet a filter. *Plas Reconstr Surg* 2007; 120(4): 1071-1075.
82. Kauvar AN, Dover JS. Facial skin rejuvenation: laser resurfacing or chemical peel: choose your weapon. *Dermatol Surg* 2001; 27(2): 209-2012.
83. Kaidbey K, Sutherland B, Bennett P, Wamer WG, Barton C, Dennis D, et al. Topical glycolic acid enhances photodamage by ultraviolet light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19(1): 21-27.
84. Freedman BM, Rueda-Pedraza E, Waddell SP. The epidermal and dermal changes associated with microdermabrasion. *Dermatol Surg* 2001; 27(12): 1031-1034.
85. El-Domyati M, Hosam W, Abdel-Azim E, Abdel-Wahab H, Mohamed E. Microdermabrasion: a clinical, histometric, and histopathologic study. *J Cosmet Dermatol* 2016; 15(4): 503-513.

86. Shah M, Crane JS. Microdermabrasion. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC 2020.
87. Vedomurthy M. Antiaging therapies. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006; 72(3): 183-186.
88. Vartanian AJ, Dayan SH. Facial rejuvenation using botulinum toxin A: review and updates. Facial Plast Surg 2004; 20(01): 11-19.
89. Uluisik I, Karakaya HC, Koc A. The importance of boron in biological systems. J Trace Elem Med Biol 2018; 45: 156-162.
90. Woods WG. An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. Environ Health Perspect 1994; 102: 5-11.
91. Moore JA, Committee ES. An assessment of boric acid and borax using the IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. Reprod Toxicol 1997; 11(1): 123-1260.
92. Khaliq H, Juming Z, Ke-Mei P. The physiological role of boron on health. Biol Trace Elem Res 2018; 186(1): 31-51.
93. Uysal T, Ustdal A, Sonmez MF, Ozturk F. Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. Angle Orthod 2009; 79(5): 984-990.
94. Naghii MR, Torkaman G, Mofid M. Effects of boron and calcium supplementation on mechanical properties of bone in rats. Biofactors 2006; 28(3-4): 195-201.
95. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. FASEB J 1987; 1(5): 394-397.
96. Blech M, Martin C, Pichon M, Borrelly J, Hartemann P. Clinical and bacteriologic course of wounds as a function of various protocols of local antisepsis. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1990; 76(1): 55-61.

97. Nzietchueng RM, Dousset B, Franck P, Benderdour M, Nabet P, Hess K. Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing. *J Trace Elem Med Biol* 2002; 16(4): 239-244.
98. Demirci S, Doğan A, Karakuş E, Halıcı Z, Topçu A, Demirci E, et al. Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing. *Biol Trace Elem Res* 2015; 168(1): 169-180.
99. Gölge UH, Kaymaz B, Arpacı R, Kömürcü E, Göksel F, Güven M, et al. Effects of boric acid on fracture healing: an experimental study. *Biol Trace Elem Res* 2015; 167(2): 264-271.
100. Coban FK, Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Hazman O. Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem Toxicol* 2015; 38(4): 391-399.
101. Xiao K, Ansari AR, Rehman ZU, Khaliq H, Song H, Tang J, et al. Effect of boric acid supplementation of ostrich water on the expression of Foxn1 in thymus. *Histol Histopathol* 2015; 30(11): 1367-1378.
102. Li S, Zhu H, Wang J, Jin G, Gu Y, Liu D. Effect of environmental estrogen boron on microstructure of thymus in rats. *J Anhui Sci Technol Univers* 2009; 6: 1-5.
103. Barranco WT, Kim DH, Stella Jr SL, Eckhert CD. Boric acid inhibits stored Ca²⁺ release in DU-145 prostate cancer cells. *Cell Biol Toxicol* 2009; 25(4): 309-320.
104. Hosmane NS, Maguire JA, Zhu Y. Boron and gadolinium neutron capture therapy for cancer treatment: World Scientific 2012.
105. Hunt CD. Regulation of enzymatic activity. *Biological trace element research*. 1998; 66(1-3): 205-225.
106. Samman S, Naghii M, Wall PL, Verus A. The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66(1-3): 227-235.
107. Jackson DG, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Utility of boron in dermatology. *J Dermatol Treat* 2020; 31(1): 2-12.
108. Pizzorno L. Nothing boring about boron. *Integr Med (Encinitas)* 2015; 14(4): 35.

109. Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim M-G, Im HJ, Jeon HJ, et al. Desensitization using bortezomib and high-dose immunoglobulin increases rate of deceased donor kidney transplantation. *Medicine* 2016; 95(5): 2635.
110. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood. J Am Soc Hematol* 2016; 127(6): 713-721.
111. Wada Y, Iyoda M, Saito T, Arai-Nunota N, Iseri K, Tomita E, et al. Light-chain deposition disease successfully treated with bortezomib in an elderly patient: a case report and review of the literature. *Int Med* 2015; 54(22): 2893-2898.
112. Woo TE, Kuzel P. Crisaborole 2% ointment (Eucrisa) for atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 2019; 24: 4-6.
113. Moustafa F, Feldman SR. A review of phosphodiesterase-inhibition and the potential role for phosphodiesterase 4-inhibitors in clinical dermatology. *Dermatol Online J* 2014; 20(5): 22608
114. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(3): 494-503.
115. Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, Fowler J, Hebert AA, Spellman M, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(4): 641-649.
116. Hoy SM. Crisaborole Ointment 2%: A Review in Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18(6): 837-843.
117. Gülerim AS, Şahin MF. Development of antimicrobial gelatin films with boron derivatives. *Turk J Biol* 2019; 43(1): 47-57.
118. Ghannoum M, Hajjeh R, Scher R, Konnikov N, Gupta A, Summerbell R, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(4): 641-648.

119. Jinna S, Finch J. Spotlight on tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6185.
120. Rock FL, Mao W, Yaremchuk A, Tukalo M, Crépin T, Zhou H, et al. An antifungal agent inhibits an aminoacyl-tRNA synthetase by trapping tRNA in the editing site. *Science* 2007; 316(5832): 1759-1761.
121. Elewski BE, Tosti A. Tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(10): 1439-1448.
122. Fan Y, Jeong JH, You GY, Park JU, Choi TH, Kim S. An experimental model design for photoaging. *J Craniofac Surg* 2015; 26(6): 467-471.
123. Kong SZ, Chen HM, Yu XT, Zhang X, Feng XX, Kang XH, et al. The protective effect of 18 β -Glycyrrhetic acid against UV irradiation induced photoaging in mice. *Exp Gerontol* 2015; 61: 147-155.
124. Tsukahara K, Moriwaki S, Hotta M, Fujimura T, Sugiyama-Nakagiri Y, Sugawara S, et al. The effect of sunscreen on skin elastase activity induced by ultraviolet-A irradiation. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(12): 2302-2307.
125. Kong L, Wang F, Si J, Feng B, Zhang B, Li S, et al. Increasing in ROS levels and callose deposition in peduncle vascular bundles of wheat (*Triticum aestivum* L.) grown under nitrogen deficiency. *J Plant Inter* 2013; 8(2): 109-116.
126. Quan T, Fisher GJ. Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging: a mini-review. *Gerontology* 2015; 61(5): 427-434.
127. Zhang S, Duan E. Fighting against skin aging: the way from bench to bedside. *Cell Transplant* 2018; 27(5): 729-738.
128. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. Neuroendocrine aspects of skin aging. *Int J Mol Sci* 2019; 20(11): 2798.
129. Kambayashi H, Otake Y, Takada K, Funasaka Y, Ichihashi M. Involvement of changes in stratum corneum keratin in wrinkle formation by chronic ultraviolet irradiation in hairless mice. *Exper Dermatol* 2003; 12: 22-27.

130. Pyun HB, Kim M, Park J, Sakai Y, Numata N, Shin JY, et al. Effects of collagen tripeptide supplement on photoaging and epidermal skin barrier in UVB-exposed hairless mice. *Prev Nutr Food Sci* 2012; 17(4): 245.
131. Zhang N, Zhao Y, Shi Y, Chen R, Fu X, Zhao Y. Polypeptides extracted from *Eupolyphaga sinensis walker* via enzymic digestion alleviate UV radiation-induced skin photoaging. *Biomed Pharmacother* 2019; 112: 108636.
132. Eun Lee K, Bharadwaj S, Yadava U, Gu Kang S. Evaluation of caffeine as inhibitor against collagenase, elastase and tyrosinase using in silico and in vitro approach. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2019; 34(1): 927-936.
133. Kim SR, Jung YR, An HJ, Kim DH, Jang EJ, Choi YJ, et al. Anti-wrinkle and anti-inflammatory effects of active garlic components and the inhibition of MMPs via NF- κ B signaling. *PloS one* 2013; 8(9): 73877.
134. Philips N, Chalensouk-Khaosaat J, Gonzalez S. Simulation of the Elastin and Fibrillin in Non-Irradiated or UVA Radiated Fibroblasts, and Direct Inhibition of Elastase or Matrix Metalloproteinases Activity by Nicotinamide or Its Derivatives. *J Cosmet Sci* 2018; 69(1): 47-56.
135. Maraşoğlu Çelen Ö, Kutlubay Z, Ergin B, Tüzün Y. Fotoyaşlanma ve biyokimyasal temeli. *Dermatoz* 2015; 6(3):1-6.
136. Miljkovic D, Scorei RI, Cimpoişu VM, Scorei ID. Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition. *J Diet Suppl* 2009; 6(3): 211-226.
137. Hussain SA, Abood SJ, Gorial FI. The adjuvant use of calcium fructoborate and borax with etanercept in patients with rheumatoid arthritis: Pilot study. *J Intercult Ethnopharmacol* 2017; 6(1): 58-64
138. Ayhancı A, Heybeli N, Sahin İK, Cengiz M. Myelosuppression and Oxidative Stress Induced by Cyclophosphamide in Rats: The Protective Role of Selenium. *Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 2019; 9(2): 252-265.
139. Türkez H, Geyikoğlu F, Tatar A, Keleş S, Özkan A. Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Z Naturforsch C J.* 2007; 62(11-12): 889-896.

- 140.** Kong SZ, Li DD, Luo H, Li WJ, Huang YM, Li JC, et al. Anti-photoaging effects of chitosan oligosaccharide in ultraviolet-irradiated hairless mouse skin. *Exp Gerontol* 2018; 103: 27-34.
- 141.** Helfrich YR, Sachs DL, Voorhees JJ. Overview of skin aging and photoaging. *Dermatol Nurs* 2008; 20(3): 177-181.
- 142.** Kang SJ, Choi BR, Kim SH, Yi HY, Park HR, Song CH, et al. Beneficial effects of dried pomegranate juice concentrated powder on ultraviolet B-induced skin photoaging in hairless mice. *Exp Therapeutic Med* 2017; 14(2): 1023-1036.
- 143.** Misawa E, Tanaka M, Saito M, Nabeshima K, Yao R, Yamauchi K, et al. Protective effects of Aloe sterols against UVB-induced photoaging in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2017; 33(2): 101-11.
- 144.** Lee KO, Kim SN, Kim YC. Anti-wrinkle effects of water extracts of teas in hairless mouse. *Toxicol Res* 2014; 30(4): 283-289.

6. ÖZGEÇMİŞ

10.10.1991 tarihinde Elazığ'da doğdum. 2009 yılında Elazığ Kaya Karakaya Fen Lisesin den mezun oldum ve aynı yıl Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2015 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2016 Mayıs ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları bölümünde göreve başladım ve hala aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

