

Deri Yaşlanması

Doç.Dr.Lale DÖNDERİCİ, Prof.Dr.Atif TAŞPINAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

Deri yaşlanması iki farklı fenomeni kapsar. Bunlardan birincisi geçen zamana bağlı spontan yaşlanma (intrensek yaşlanma, gerçek yaşlanma); diğeri ise ultraviyole ışınlarının etkisiyle olan foto yaşlanma, (ekstrensek yaşlanma, aklirik yaşlanmadır (Tablo 1). Hücre-sel ve moleküler düzeydeki araştırmalarla gerçek yaşlanmayla foto-yaşlanma arasındaki farklar gösterilebilir.

Deri yaşlanmasının başlangıç yaşı nedir? Bu soruya yanıt bulmak oldukça güçtür. Genetik, metabolik, endokrin faktörler ve dış etkiler öylesine karmaşık bir kompleks oluşturur ki, yaşlanma olgusunun başlangıç ve seyri her birey için farklılık gösterir.

SPONTANYAŞLANMA

Epidermis

Yaşlanan deride en sık görülen yapısal değişiklik dermoepidermal bileşimdeki yassılaşımadır. Rete çıkıntıları 60 yaşın üstüne çıkıldığında giderek azalır. Bu düzleşme sonucu epidermis-dermis arasındaki bağlantı zayıflar. Minör travmalarla yüzeysel sıyrıklar hatta veziküller ve büller oluşabilir (1).

Yaşlanan deride bir başka değişiklik de melanositlerde görülmektedir. Kapalı alanlarda yaşamın her 10 yılı için melanositler %10 azalırken güneş gören bölgelerde muhtemelen melanositlerin reaktif hiperplazisine bağlı olarak düzensiz pigmentasyon gelişir. Melanin azalması pigmentasyon değişikliklerinden başka aktinik nedenlerle oluşan neoplazmların da daha kolay ortaya çıkışına neden olur. Zira melaninin kanserojenik ultraviyoleyi absorbe ettiği ileri sürülmektedir (2,3,4).

Mikroskopik olarak, yaşlanan deride bazal hücrelerin büyüklük, şekil ve boya tutma yetenekleri olağüstü değişimler gösterir. Selüler heterojenitenin bu

denil artışı, yaşlılarda genel olarak anaplazye doğal eğilimi; dolayısıyla hem benign hem de malign epidermal neoplazmlara yatkınlık sağlar.

Yaşlı deride epidermal hücrelerin hacimleri dikey planda azalır yatay planda artar. Stratum korneum hücrelerinin de çapları artmış ve aralarındaki bağlar azalmıştır. Ayrıca stratum korneum katının nem oranı da azalmaktadır. Yaş ilerledikçe turne-over'in uzaması hücrelerin deride daha uzun süre kalmasına ve çaplarının artmasına neden olur (1,2).

Klinik olarak kuru ve kaba bir deri gözlenir. Muhtemelen burada bu yapısal değişimlere ek olarak ektrin ve sebace bezlerin azalmasının da rolü söz konusudur. Ancak kuru deri etyopatogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Benzer şekilde Langerhans hücre popülasyonu da anlamlı olarak azalmıştır. Langerhans hücrelerinin sayısının genç erişkinlikten yaşlılığa %50 kadar azaldığı bildirilmektedir. Bu kayıp deri maligniteleri ve enfeksiyon riskinde artma, buna karşılık allerjik kontakt dermatitte azalmayla sonuçlanmak üzere yaşlılarda sellüler immün yanıtı bozar (1). Yaşlı epidermisteki değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Dermis

Dermisin yapısı 30 yaşa doğru değişmeye ve gerilemeye başlar. Derinin yaşlanmasıyla birlikte dermişin kalınlığı da giderek azalır. Normal dermişin yapısında elastik lifler, fibroblastlar ve "ground-substance" bulunur.

Kollajen lifler üst dermişte yoğun olup orta ve derin dermişte daha az kompakt bir yapı gösterirler. Papiller dermişteki bu sık ve birbirine paralel düzenlenme ışık mikroskopunda da görülecek şekilde belirgindir.

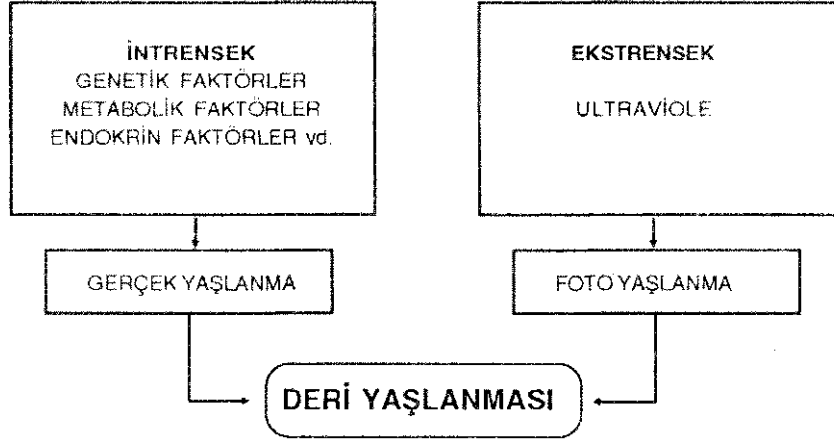
Elastik lifler üst dermişte bol miktarda bulunur ve dallanmalar göstererek dermo-epidermal bileşime doğru dik olarak yükselirler. Yapılarında az miktarda elastin vardır ve yapısal glikoproteinler taşırlar. Daha aşağıda retiküler dermişte durum biraz farklıdır. Elastik liflerin

Geliş Tarihi: 08.10.1993

Kabul Tarihi: 09.11.1993

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Lale DÖNDERİCİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

Tablo 1, Deri yaşlanması tipleri



yapısı burada elastinden daha zengindir ve glikoprotein yapıları daha belirgindir. Ayrıca fibriller birbirleriyle ağlar yapacak biçimde düzenlenme gösterirler ve dizilişleri bazal membran yüzeyine belirgin bir paralellik gösterir. Elastik lifler genelde kollagen liflerin arasına girmiş şekilde bulunurlar.

Fibroblastlar aktif, sekretuar, hacimli, dallanmalar yapan hücrelerdir. Hücrelerin sitoplazmaları organelden zengin çok sayıda endoplazmik retikülüm, ribozom ve serbest polizornları vardır.

Yaşlanan deride dermişin de inceldiği, hücre ve damarların azaldığı gözlenir.

Kollajen lifler yılda ortalama %1 oranında azalır. Kollajenin toplam miktarının yanı sıra kollajenin yan bağları da azalarak karşılıklı dirençte eksilme ortaya çıkar (6,7,8).

Yaşlı derinin esneklik kaybındaki en önemli rol elastik lif ağının yapısal gerilemesinin üzerindedir. Elastik liflerdeki yapısal gerileme hem derin, hem de üst dermişte birlikte ortaya çıkar. Bu yapısal bozukluğun klinik sonucu derinin pörsümesi ve kol, kalça gibi bölümlerde kırışıklık ve sarkmalar şeklinde kendisini gösterir. Subkutan dokudaki atrofi de bu sarkmaları ve kırışıklıkları destekler (5,9,10).

Son yapılan araştırmalarla, elastik liflerin doğum sonrası dinamik bir düzenlenme içinde oldukları gösterilmiştir. Distorsiyona uğrayan, bozulan, düzeni değişen elastik liflerin yeniden ve yeni düzene uygun biçimde bir yapılanma gösterdikleri: bu gerçekleşmezse, uzun süren yapısal bozukluğun yerleştiği ve kırışıkların bu şekilde oluştuğu kabul edilmektedir. Elastik liflerin herhangi bir pozisyonda katılaşması, yeni düzene uyum sağlamasını güçleştirmektedir (6,11,12,13,14).

Fibroblastlar endoplazmik retikülümleri gevşeyerek, vezikülleri kaybolarak inaktif hale geçerler. Dallan-

Tablo 2. Yaşlı deride yapısal değişiklikler: Epidermis

Yapısal Değişiklik	Klinik
Dermoepidermal Birleşimde Düzleşme	Vezikül oluşumuna yatkınlık
Melanositlerde Azalma	İrregüler Pigmentasyon
Fokal Melanosit Kümelenmesi	Lentigo Senil
Bazal Hücrelerde Heterojenite	Benign/Malign Epidermal Neoplazmlar
Langerhans Hücrelerinde Azalma	Benign/Malign Epidermal Neoplazmlar

ma şeklinde uzantıları azalır veya tümüyle kaybolur. Kollajenlerle sıkı ilişkileri zayıflar ve ortadan kalkar (7,11).

Yaşlı dermişte genç dermişe göre %50 kadar daha az mast hücresi vardır. Mast hücrelerinin azlığı erken aşırı duyarlık reaksiyonlarını azaltır. Ayrıca yaşlı dermişte damar duvar kalınlığıyla birlikte vaskülerite azalmıştır. Klinik olarak avaskülaritenin kozmetik ve fizyolojik sonuçları vardır. Kozmetik olarak ilerleyen yaşlarda cilt solgun görülür. Fizyolojik olarak ise en ufak ısı değişikliklerinde bile yaşlı deri hipo ve hipotermiye yatkınlık gösterir. Subkutan dokunun yaşlılarda azalması bu sorunu daha da artırır. Gövde ısısının azaltılmasında terin temel proçes olması nedeniyle, ekrin ter bezlerinin sayısında azalma ve yapısal değişiklikler de hipotermi riskine katkıda bulunur (3,14).

Temelde dermaton sülfat ve hiyalüronik asitten oluşan dermal "ground-substance" da yaşlanmaya azalır. Bu azalma ve dermiş vaskülaritesinin azalması, yaşlı derinin yabancı materyelleri temizlemesindeki

Tablo 3. Yaşlı deride yapısal değişiklikler: Dermis

Yapısal Değişiklik	Klinik
Dansite Azalması	Zayıf Koruyuculuk
Kollajen Fibrillerin Çapraz Bağ- larında ve Hacımlarında Artma	Yalıtım Kapasitesinde Azalma
Elastik Fibrillerin Kaybı	Yüzeysel Deri Gevşekliği, Kırışıklıklar
Vaskülante Azalması	Solukluk, Dermal Klirens, Azalması
Azalmış "Ground Substance"	Termoregülasyon Bozukluğu

Tablo 4. Normal ve yaşlı dermis arasındaki farklar

	Normal deri	Yaşlı deri
Elastik fibriller	+++	—
Kollajen fibriller	Yoğun	Dağınık
Fibroblastlar	Aktif	Inaktif
	Dağınık görünümlü	Demet oluşturmüş
	Kollajenle kontakt (+)	Kollajenle kon takt (-)
	Bol fibronektin	Seyrek fibronektin

Tablo 5. Yaşlı derinin histolojik özellikleri

EPİDERMİS

- Dermoepidermal birleşimde düzleşme
- Kalınlıkta azalma
- Hücre büyüklüğü değişikliği
- Hücre şeklinde değişiklik
- Seyrek nükleer atipi
- Daha az melanosit
- Langerhans hücrelerinde azalma

DERMİŞ

- Atrofi
- Fibroblastlarda azalma
- Mast hücrelerinde azalma
- Kan damarlarında azalma
- Kapiller luplarda kısalma
- Anormal sinir sonlanmaları

DERİ EKLERİ

- Depigmente kıl
- Kıl azalması
- Terminal kılların vellusa dönüşümü
- Bezlerde azalma
- Tırnak anomalisi

tembelliğini açıklar. Bu durumun klinik yansıması yaşlılarda kontakt dermatit süresinin uzaması şeklinde ortaya çıkar. Benzer şekilde urtika şeklindeki lezyonlar ve vezikül-bül formasyonları da yaşlılarda gençlere oranla çok daha yavaş gelişir ve yavaş kaybolur (1,3,14).

Güneş hasarlı deride ekimoz yatkınlığı bilinen bir gerçektir. Ancak yaşlılarda güneşten korunmuş deri alanlarında da ekimoz yatkınlık gözlenmektedir. Bu

durum birincil olarak kan damarı duvarlarının inceliğine bağlıdır. Ayrıca çevredeki dermal kollajen, elastin, glikozamin glikan ve proteoglikan gibi polisakaritlerdeki değişiklikler de ekimoz nedeni olarak düşünülmektedir.

Yaşlı derimışteki değişiklikler Tablo 3'de, normal ve yaşlı derimış arasındaki farklar Tablo 4'de gösterilmiştir. Yaşlı derinin histolojik özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Der» Ekle»

Yaşlı deride ekrin bezlerin sayısında veya salgısının da; ya da her ikisinde birden azalma olduğu kanısı yaygındır. Aslında sekretuar hücrelerde küçülme vardır. Yine apokrin bezlerin salgısında da azalma dikkat çekicidir. Bu şekilde yaşlılarda vücut kokusunda azalma meydana geldiği sanılmaktadır. Apokrin bezlerdeki bu fonksiyonel azalmanın sistemik androjen azlığına bağlı olduğuna inanılmaktadır (1,3).

Yağ bezlerinin ise sayıları değişmemekle birlikte büyüklükleri artmıştır. Bu durum klinikte yüzde ışık harabiyeti görülen bölgelerde sarı renkli, 1-5cm çaplı, deriden kabarık lezyonlar şeklinde kendisini gösterir ve "sebase glandların hiperplazisi" adını alır (3,5,15).

Sebase glandların artmış çapına rağmen paradoksal olarak yağ salgılanması azalmaktadır. Bu durum apokrin ter bezlerinde olduğu gibi endojen androjen miktarının azalmasına bağlanabilir. Yine hücre turnover'nin uzaması da bu duruma neden olarak gösterilmektedir.

Stratum korneumdaki yapısal değişikliklerle birlikte sebum ve ekrin ter bezlerindeki azalmış salgının genel olarak yaşlılarda görülen deri kuruluğuna ve sertliğine neden olduğu düşünülmektedir (6).

Tırnaklar yaşlanmayla birlikte inceliyor kolay kırılabilir bir hal alırlar. Yaşlanan tırnaklar opaklaşmış olup lunula kaybolmuştur ve tırnaklarda pembemsi bir renk göze çarpar. Zamanla longitudinal çizgilenmeler başlar ve yaşlı tırnak fragil bir hal alıp en ufak bir travmayla dahi çatlar ve kırılır (4,10,13).

Kıllarda oluşan değişiklikler daha dikkat çekicidir. Terminal kılların hem sayısı, hem de kalınlıklarında azalma vardır. Açık renkli ince vellus kılları koyu renkli kaba terminal kıllara dönüşmektedir. Bu durum erkeklerde çoğunlukla burun, kaş, kulak aurikülasında olurken kadınlarda ise üst dudak ve çenede görülmektedir. Ayrıca kıl bulbusunda melanosit kaybı nedeniyle saç ve diğer kıllarda ağarma olur. Saçlarda ağarma anagen ve telogen fazlar oranının fazla olması nedeniyle diğer kıllara göre daha erken olur. Saçlardaki ağarmanın herediter yönü de unutulmamalıdır (11,13,15).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte derinin innervasyonunda da azalma gözlenir. Paccini ve Meisner korpüskülleri basınç ve dokunma hissinin alınmasından sorumlu-

Tablo 6. Deri eklerindeki değişiklikler

Yapısal Değişiklik	Klinik
Ter bezlerinde azalma/ fonksiyon kaybı	Kserozis, hipertermi
Sebase gland hiperplazisi	Yüzde küçük, sarı papüller, kistler ve komedonlar
Tırnak kalınlaşması ve incelmesi	Pembe, frajil tırnaklar
Terminal kıllarda sayı ve kalınlık azalması	Yaygın kıl dökülmesi
Vellüs kılların terminal kıllara dönüşmesi	Kaba kıllar
Kıl bulbusunda melanosit kayı	Saç ağarması
Innervasyonda azalma	Yanık, yara oluşumuna eğilim, el beceri kaybı

Tablo 7. Subkutis

Yapısal Değişiklik	Klinik
Dokuda genel atrofi	Kronik ayak bozuklukları, hipotermi

durlar. Bu korpüsküllerin 20 yaşından sonra azalmaya başladıkları ve ileri yaşlarda 1/3 oranında kayboldukları kabul edilmektedir. His kaybı yaşlılarda termal yanıkların fazlalığından sorumludur (13,15). Yaşlı deride deri eklerindeki değişiklikler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Subkutis

Subkutiste yaşlanmayla birlikte yaygın atrofi ortaya çıkar. Subkutan atrofının belirgin olduğu bölgeler yüz, eller, ayaklar ve krurisin ön yüzüdür. Bu şekilde alttaki dokular travmaya karşı daha hassas bir hale gelir (4). İleri yaşlarda kalori alımı değişirse, hatta azalsa bile yaşlı kişilerin kalça ve bel bölgelerinde genişleme görülmektedir. Aşırı miktarlar her iki cinstede karın bölgesinde toplanmaktadır (Tablo 7).

Yaşlanma ilgili fonksiyonel değişiklikler

a. Proliferasyon ve tamir: Derinin turne-over zamanı 50 yaştan sonra belirgin bir biçimde uzar. Bu uzama yaklaşık iki kat kadardır. Bu yüzden dermabrazyonu izleyerek reepitelizasyon zamanı genç bir insana göre iki kat uzundur. Buna bağlı olarak da enfeksiyon riski fazladır. Ayrıca yaşlı deride fibroblast migrasyonu da gecikmiştir. Bu da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (4,14,15).

b. Anaplazi: Derinin hem benign hem de malign neoplazmlarının sıklığı yaşla belirgin olarak artar. Seborik keratoz, verrüköz anjiomlar yaşlı deride en sık görülen benign neoplazmlardır (4).

Epidermal malignensi yaşlı derideki çeşitli entrensek değişikliklere bağlıdır. Hücre yapısındaki düzensizlik,

ilk entrensek sebeptir. Bu entrensek sebeplerden ikincisi ise Langerhans hücrelerinin sayı ve fonksiyon kaybı sonucu, yabancı antijen ve tümör hücrelerine karşı bozulmuş İmmünojenik kontrolüdür. Langerhans hücrelerindeki bu bozukluğun ultraviyole ışınlarına maruziyetle ortaya çıktığı ya da arttığı kabul edilmektedir (4,13). Malignensi kuşkusunda bir diğer önemli neden de azalan melanositlerin ultraviyole ışınlarını absorbe edici etkilerinin yeterli olmayışındır.

c. Dermal temizlik: Kimyasal maddelerin dermal temizliği yaşlı deride azalmıştır. Dermal dolaşım ve dermal yapı değişikliği bu gecikmeden sorumludur. Bu durum uzun süren kontakt dermatitlerin sebebinin oluşturdu (4,13).

d. immüno-regülasyon: Yaşlı kişilerde immün yanıt genellikle baskılanmıştır. T hücrelerinin hem oranları, hem de mutlak sayıları azalmıştır. T hücreleri selektif fonksiyonel kapasitelerini yitirir ve sonuç olarak spesifik antijenlere cevap azalabilir (5,13,14).

Yaşlılarda B hücre disfonksiyonu sonucu IgA ve IgG düzeyleriyle otoantikorlarda artma gözlenmektedir. Makrofajların fagositik özelliklerinde ise azalma saptanmaktadır. Bu değişikliklerden dolayı yama testinde reaksiyonlar daha yavaş gelişir ve daha hafiftir.

Tablo 8. Yaşlanma ile ilgili fonksiyonel değişiklikler

Fonksiyonel Değişiklik	Klinik
PROLİFERASYON VE TAMİR	
Epidermal törnoverda azalma	Yara iyileşmesinde gecikme
Yara metabolizmasında yavaşlama	
ANAPLAZİ	
Epidermal hücre yapısında düzensizlik	Benign ve malign epidermal neoplazmlar
Melanositlerde ve Langerhans hücrelerinde azalma	
DERMAL TEMİZLİK	
Azalmış kimyasal temizlik	Kontakt dermatit süresinin uzaması
Azalmış enflamatuvar cevap	Cevapsız eksfoliyatif dermatit
İMMÜNOREGÜLASYON	
T Hücre kaybı/disfonksiyonu	Neoplazmlar ve enfeksiyonlarda (virüs, bakteri) artma
	Azalmış sıklıkta kontakt dermatit ve uzun devam süresi
»	
B hücre disfonksiyonu	Otoantikor bozuklukları Daha önce immünite gelişmiş enfeksiyonların tekrar görülmesi
D VİTAMİNİ ÜRETİMİ	
Azalmış epidermal 7-dehidrokolesterol	Artmış osteomalazi ve kırıklar

Tablo 9. Yaşlanan deride azalan fonksiyonlar

Hücre yenilenmesi	Duyu azalması	Termoregülasyon
Yaralanmaya cevap	Mekanik korunma	Ter yapımı
Barier fonksiyonu	immün cevap	Sebum yapımı
Kimyasal temizlenme	Vasküler cevap	D vitamini sentezi

Tablo 10. Aktinik yaşlanma bulguları

Klinik bulgu	Histolojik Bulgu
Kuruluk	Minimal stratum korneum düzensizliği
Aktinik keratoz	Nükleer atipi, düzensiz epidermal hiper/hipoplazi
Düzensiz pigmentasyon	Az sayıda, kuvvetli dopa (+) melanositler
Lentiginos	Rete çıkıntılarında uzama, melanositlerde sayı ve melanizasyon artışı
Kırışıklıklar	
Elastozis	Papiller dermiste fibröz, Amorf Materyalin
Nodüler birikimi	
Elastikiyet kaybı	Elastotik dermiş
Telenjektazi ve venöz gölcük	Duvarları atrofik damar ektazileri
Purpura	Eritrosit ekstrasvazasyonu
Komedon	Pilosebace follikülde yüzeyel ektazi
Sebace hiperplazi	Sebace gland hiperplazisi

Hipersensitivite cevabında azalma yaşlı **popülasyon**da gözlenen virüs ve mantar **enfeksiyonları** kadar **neoplazmlara** olan yatkınlığı da **göstermektedir**.

e, D vitamini üretimi: **Epidermal 7-dehidrokolesterol** miktarı 20-30 yaştan **itibaren** aşağı **yukarı** %75 oranında azalır, **işte bu azalma yaşlılardaki spontan kırıklardan sorumlu faktörlerden biridir** (15,16). **Yaşlanma**yla ilgili fonksiyonel değişiklikler **Tablo Ö'de, yaşlanan deride azalan fonksiyonlar Tablo 9'da gösterilmiştir**.

FOTO-YAŞLANMA

Vücudun güneş gören **bölgelerinde ultraviyolenin etkisiyle spontan yaşlanmadan tümüyle farklı dermişe ait değişiklikler** ortaya çıkar. Erken **yaşlanma** denebilecek bu tablo deri kuruluşu, alkali sabunlar, **yanlış kozmetik uygulamalar** gibi farklı **etkenler** zemininde **ultraviyolenin etkisiyle oluşmaktadır**. Foto-yaşlanma **aktinik yaşlanma veya ekstresek yaşlanma olarak da söylenir** (16).

Epiderminin altında yaşa bağlı değişikliklerin bulunduğu bir bant ve onun altında da daha kalın fibrillerden oluşmuş bir bölüm bulunur. Bu bölümde, **20 yaşın altında güneşe maruz deride elastik lifler muntazam lif yapılarıyla dikkati** çekerken daha ileri yaşlarda **bu dü-**

zenli yanını kaybaldığı **ve** onun yerine amorf kitlelerin alanı doldurduğu gözlenir (8,9,16). **Bu şekilde** aktinik dejeneresansın yüzlek dermişte **olduğu** kadar derin dermişte de spontan yaşlanma yanında daha erken dönemde değişiklikler oluşturduğu ve ağırlığın erken dönemde elastik liflerin destrüksiyonu üzerinde olduğu gözlenmektedir. Bu dejenerasyonun kaynağı henüz belli değildir. Bazı araştırmacılara göre aktive fibroblastlardan ultraviyole **ışınları etkisi** altında norma elastik bir madde salgılanmaktadır (1,16).

Gerek spontan, gerekse foto-yaşlanma tablolarının aynı histoşimik ve dokusal reaksiyonlara rağmen görünüşleri farklıdır. Spontan yaşlanmanın genel **karakteri deri** atrofisidir. Foto-yaşlanma her ne kadar **spontan yaşlanmayla benzerlik gösterirse** de genel karakter olarak deride kalınlaşma, kabalaşma ve kaba kırışıklıklar **ön** plandadır. Bu değişikliklere bağlı olarak klinikte **ortaya** çıkan ve ağırlıklı olarak aktinik yaşlanmaya bağlı bulgular **Tablo 10'da** gösterilmiştir.

SONUÇ

Vücudun **korunmasında** ortalama %50'ye varan kayba rağmen **sağlıklı yaşlı deri** kendisinden beklenen koruma **görevini tam anlamıyla yerine** getirebilecek kapasite göstermektedir. Çünkü deri tek başına yaşlanmamaktadır. **Yaşlanma olayı** bütün organizmada aynı şekilde bazen **%70-80'lerin** üstüne çıkan fonksiyon kaybıyla **gerçekleşmektedir**.

Yaşla oluşan birçok değişikliklere rağmen deri göreceli olarak intakt kalacak **ve** vücudun internal komponentleriyle çevre arasında etkili bir bariyer oluşturmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Fenske NA, Conard CB. Aging skin. AFP 1988; 38:219-30.
2. Raab WP. The skin surface and stratum comeum. Br J Dermatol 1990; 35:37-41.
3. Richey ML, Rickey HK, Fenske NA. Aging-related skin changes: Development and clinical meaning. Geriatrics 1988; 43:49-59.
4. Ortonne JP. Pigmentary changes with aging. Br J Dermatol 1990; 35:21-8.
5. Branche! MC, Boisnic S. Skin thickness changes in normal aging skin. Gerontology 1990; 36:28-35.
6. Lavker RM. Structural alterations in exposed and unexposed aged skin. J Invest Derm 1979; 73:59-66.
7. Boussou H, Pieraggi M, Julian M. Les aspect anatomo-physiologiques du vieillissement. Bulletin d'esthétique dermatologique et de cosmetologie 1987; 13-20.

8. Vitto J. Connective tissue biochemistry of the aging dermis: Age-related alterations in collagen and elastic. *Dermatol Clin* 1986; 4:433-46.
9. Godeau G Selective staining technique for identification of human skin elastic fiber. *Pathol Biol* 1984; 32:215-6.
10. Frances C, Brachet MC, Boisnic S, Lesty C, Robert L. Elastic fiber in normal human skin variation with age: a morphometric analysis. *Archs Gerontol Geriatr* 1990.
11. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15(1):571-85.
12. Braverman İM, Fonferco E. Studies in cutaneous aging. *J Invest Dermatol* 1982; 78:444-8.
13. Imayama S, Braverman IM. A hypothetical explanation for the aging of the skin. *Am J Pathol* 1989; 134:10)9-25.
14. Balin AK, Pratt LA. Physiological consequences in human skin aging. *Cutis* 1989; 43:431-6.
15. Soyuer Ü, Eken A. Deri yaşlanması ve buna yönelik tedaviler. *Dermatolojide Gelişmeler*, İstanbul, 1991.
16. Holick MF, Maclaghlin JA. Aging significantly decreases the capacity of human epidermis to produce vitamin D₃. *Clin Res* 1981; 29:408.