

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ – EMBRİYOLOJİ (TIP) ANA BİLİM DALI

**DEĞİŞİK YAŞ GRUPLARINDA İNSAN EPİDERMİS KALINLIĞININ
HİSTOLOJİK OLARAK ÖLÇÜLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burcu GÜLTEKİN

Danışman

Prof. Dr. Aydan CANBİLEN

KONYA-2007

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR BİLGİ	4
2.1. Derinin Embriyolojisi	4
2.1.1. Epidermisin Embriyolojisi.....	4
2.1.2. Dermisin Embriyolojisi	6
2.2. Derinin Histolojisi	6
2.2.1. Epidermisin Histolojisi	7
2.2.2. Dermisin Histolojisi.....	9
2.3. Yaş İle Birlikte Deride Oluşan Anatomik Değişiklikler	10
2.3.1. Yeni Doğan Ve Çocuklarda.....	10
2.3.2. Yaşlılarda.....	10
2.4. Deri Yaşlanması	11
2.4.1. İntrinsik Yaşlanma.....	12
2.4.2. Hücresel Yaşlanma	13
2.4.3. Mutasyon	14
2.4.4. Hormonlar.....	14
2.4.5. Fotoyaşlanma.....	15
2.4.6. Sigara	16
2.5. Yaşlı Derinin İntrinsik Özellikleri.....	16
2.6. Menopoz Ve Cilt	19
2.7. Yaşlanma İle Deride Oluşan Histolojik Değişiklikler	20
2.7.1. Epidermisdeki Değişiklikler	20
2.7.2. Pigment Değişiklikleri.....	21

2.7.3. Sebase (yağ) Bez Değişiklikleri	21
2.7.4. Dermisdeki Değişiklikler.....	22
2.7.4.1. Kollajende Meydana Gelen Değişiklikler	22
2.7.4.2. Elastik Liflerde Görülen Değişiklikler	23
2.7.4.3. Ara Maddedeki Değişiklikler	23
2.7.4.4. Vasküler Yapıdaki Değişiklikler	24
2.8. Yaşlılarda Yara İyileşmesi	24
3. MATERYAL ve METOT	26
3.1. Materyal.....	26
3.2. Metot.....	26
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	44
6. ÖZET	54
7. SUMMARY	56
8. KAYNAKLAR.....	58
9. ÖZGEÇMİŞ	70
10. TEŞEKKÜR.....	71

GİRİŞ

Yaşlanma; hücrenin zayıflaması, hücre rezervlerinin azalması ve normal hücre fonksiyonlarının oluşumunda aksamayla seyreden karmaşık bir süreçtir. Bu hücresel zayıflamalar organizmayı hastalıklara daha yatkın kılar ve yaşama uyumsuzlaştırır (Balin ve Allen 1989).

Yaşlanma yaşayan organizmaların temel biyolojik bir sürecidir. Yaşlanma hızı, tüm türler ve aynı türün üyeleri arasında şaşırtıcı derecede farklılıklar gösterir (Norman ve Henderson 2003).

Deri yaşlanmaya bağlı değişikliklerin görünür olduğu en temel organdır. Vücut ile dış çevre arasında bir ara yüzey olarak faaliyet gösteren deri; onu tüm vücuda bağlayan bir çok karmaşık yapı ve mekanizma ile karışık bir organdır. Derinin yaşlanmasına intrinsik, yani genetik olarak belirlenen kronolojik yaşlanma ve ekstrinsik, yani çevresel faktörler katkıda bulunur. İntinsik yaşlanma neticesi gelişen işlevsel fonksiyonel değişiklikler yara iyileşmesinin de yavaş olmasına neden olur (Scharffetter-Kochanek 2001).

Gilhar ve ark (2004), yapmış oldukları çalışmada yaşlı deriyi; epidermisdeki incelmeye, azalmış epidermal proliferasyonla, granüler tabaka altında belirgin şekilde artmış apoptozisle ve epidermisin yenilenme süresi ile ilişkilendirmişlerdir.

Yaşlı derinin karakteristik yapısal değişiklikleri kuruluk, kabalaşma, kırışma ve gevşemeyi içermektedir. Fonksiyonel değişiklikleri ise hücre yenilenmesinde, bariyer fonksiyonunda, yara iyileşmesinde, immünolojik cevapta ve ısı kontrolünde azalmayı içerir.

Deri ve iç organlardaki epitelin düzenli çoğalması bazal membranın devamlılığına bağlıdır. Bazal membranın bütünlüğünün korunması, hücre tipinin özelliği ve kutuplaşmasını ve onarım sırasında, hücre göçü, büyümesi ve morfogenezi etkiler.

Dokuda, yaralanma sonucu yara iyileşmesi ile sonlanan organize ve karmaşık bir takım hücresel ve biyokimyasal olaylar gelişir. Yara iyileşmesi ayrı, ancak birbirleriyle iç içe geçen üç ayrı aşamadan oluşur. Bu aşamalar hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon ve maturasyondur (Witte ve Barbul 1997).

Yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasında ek hastalığı olmayan yaşlılarda bazı yavaşlamalar olur. Bunlardan en önemlisi yaraya makrofaj ve lenfosit göçünde gecikme olmasıdır. Bu gecikme ile birlikte yaradaki enfeksiyona karşı direnç ve doku yıkım artıklarının temizlenmesinde azalma gözlenebilir (Ashcroft ve ark 1997).

Proliferasyon aşamasında da belirli gecikmeler gösterilmiştir. Ancak bu konuda çelişkili kanıtlar bulunmaktadır. Yara iyileşmesinde önemli bir role sahip olan anjiogenezis, yaradaki endotel hücrelerinin proliferasyonuna bağlıdır. Yaşlı sıçanların yara endotel hücrelerinin trombosit türevi büyüme faktörü (platelet derived growth factor, PDGF) stimülasyonuna verdiği yanıt gençlere göre daha azdır (Phillips ve Stone 1994). Ancak bunun tam tersi olarak yaşlı sıçanlarda anjiogenezisin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Phillips ve Stone 1994, Ashcroft ve ark 1997).

Yara iyileşmesinin üçüncü aşaması olan maturasyonda da bazı değişiklikler saptanmıştır. İlerleyen yaşla birlikte, yaranın mekanik kuvvetinden sorumlu olan kollajen sentezinin azaldığı belirtilmiştir (Uitto 1989, Ashcroft ve ark 1997). Ancak kollajen düzeyi azalmakla birlikte ekstrasellüler matriks organizasyonunda fetal yara organizasyonundakine benzer bir gelişme saptanmıştır. Bunun da daha az iz bırakan yaraya yol açtığı düşünülmüştür (Ashcroft ve ark 1997). Holt ve ark (1992) yaptıkları bir çalışmada, ilerleyen yaşla birlikte kollajen sentezinde bir bozukluk olmadığı, ancak epitelizasyonun geciktiği vurgulanmıştır.

Yaşlanmayla beraber keratinosit sitokinlerinin azalması bağışıklık sisteminin duyarlılığını da azaltır. Melanosit sayılarının azalması da vücudun ultraviyole ışınlarına karşı koruyucu bariyerinin azalmasına neden olur ve yaşlılarda ultraviyoleye bağlı DNA harabiyetinin oluşumunu daha eğilimli kılar. Üstelik yaşlılarda DNA onarım oranı da azalmıştır ve böylece deri kanserlerinin gelişim riski artmıştır (Uitto 1989).

Bu çalışmanın amacı; yaşla beraber derinin epidermis tabakasında oluşan değişiklikleri histolojik yönden tesbit etmek ve epidermis kalınlığında oluşan değişikliklerin yara iyileşmesi beklentisinde önemini araştırmaktır.

2. LİTERATÜR BİLGİ

2.1. Deri Embriyolojisi

2.1.1. Epiderminin Embriyolojisi

Epiderminin gelişimi birinci ve ikinci trimesterler boyunca sürer ve üç aşamadan oluşur. İlk ayda, epiderminin taslağı epidermal hücrelerden oluşan tek bir tabaka tarzında belirir. İkinci ayın ortalarına doğru bu hücreler çoğalıp yassılaşılarak ince bir tabaka oluşturur. İkinci ayın ortalarında oluşan bu tabakaya periderm adı verilir. Periderm hücreleri sürekli keratinizasyona uğrayarak dökülür ve bazal tabakadan gelen hücreler bu hücrelerin yerini alır. Dökülen peridermal hücreler, gebeliğin yedinci ayından itibaren fetus derisini örten krem kıvamında beyaz yağlı bir madde olan vernix caseo'sanın parçasıdır. Vernix caseo'sa yağ bezlerinin salgıladığı sebumu da içerir ki bu da fötal hayatı boyunca fetusun derisini idrar bakımından yoğun olan amniyotik sıvının zararlarından korur. Aynı zamanda fetusa doğal kayganlığını da vererek doğumun kolay olmasını sağlar.

Epiderminin bazal tabakası ürettiği hücrelerin üst tabakadaki hücrelerle yer değiştirmesi sonucu stratum germinativum (doğurucu tabaka) adını almaktadır. Periderm hücrelerinin yenileriyle yer değiştirmeleri 21. haftaya kadar devam eder.

Daha sonra periderm yerini yavaş yavaş stratum korneum'a bırakır. Stratum korneum, stratum germinativum üzerinde yer alan hücrelerin bulunduğu sahada belirgin bir biçimde keratin birikmesi sonucu oluşur. 10. hafta civarında, stratum germinativum hücreleri çoğalarak dermise kadar yayılır ve bunun sonucunda epidermis ile dermis arasında bir sınır oluşur. Bu sınırın oluşumu 17. haftanın sonuna kadar devam eder (Moore 1988).

Erken fetal dönem boyunca nöral tepe hücreleri melanoblastlara farklılar ve melanositlere dönüşecekleri dermo-epidermal kavşağa göç ederler. Günümüzdeki çalışmalar melanositlerin, nöral taç hücrelerinin oluşum ve göçünden sonra 40-50 gün içinde görülmeye başlandığını ortaya koymuştur (Moore 1988).

Beyaz ırklarda melanositlerin hücre gövdeleri genellikle epidermin bazal tabakasında bulunur. Ancak dendritik oluşumları epidermal hücrelerin aralarına kadar yayılmıştır. Dermis içinde, melanin içeren hücre sayısı oldukça azdır. Melanositler melanin üretmeye doğumdan önce başlar ve bunları epidermal hücrelere dağıtırlar. Siyah ırkların epiderminde prenatal olarak aktif pigment aktivitesi gözlenebilir. Ancak beyaz ırkların epiderminde bu aktivite oldukça azdır. Melanin miktarındaki artış ultraviyole ışınlar bir cevap olarak ortaya çıkar. Epidermisteki farklı melanin miktarı farklı deri renklemelerine yol açar (Cormack 1997).

Yüzey ektoderminin çok katlı epidermise dönüşümü, dermisle olan devamlı indüktif etkileşimleri sonucu meydana gelir (Carlson 1996). Epidermin kalınlığı temel alınarak, deri kalın veya ince olarak sınıflandırılır.

- Kalın deri, avuç içi ve ayak tabanında bulunur; kıl folikülleri, erekteör pili kası ve yağ bezlerini içermez; fakat ter bezlerini içerir.

- İnce deri, vücudun geri kalan kısmının çoğunu örter; kıl folikülü; erekteör pili kası, yağ bezi ve ter bezleri içerir (Gartner ve Hiatt 1997).

2.1.2. Dermisin Embriyolojisi

Dermis, yüzey ektoderminin altına yerleşmiş mezodermden köken alır. Dermis'e farklılaşan mezenşimin çoğu lateral mezodermin somatik tabakasından olmasına karşın bazıları somit dermatomlarından da köken almaktadır. 11. haftayla birlikte mezenşim hücreleri kollajen ve elastik bağ doku lifleri üretmeye başlar. Dermis, epidermal sırtta benzer şekilde epidermise doğru çıkıntılar verir. Bu çıkıntılar dermal papilla adını almaktadır. Bu papillaların bir kısmından epiderminin beslenmesini sağlayan kapiller gelişir. Diğer bir kısım papillalarda da duyu sinir sonlanmaları görülür (Moore ve Munger 1989). Dermis'teki ilk kan damarları mezenşimden farklılaşır ve basit bir şekilde sıralanmış endoteller olarak görülür. Deri geliştikçe yeni kapillerler bu basit damarlardan gelişir. Bu kapillerler dermiste ilk olarak 5. haftanın sonunda görülmektedir. Bir kısım kapiller mükemmel bir tabaka kazanarak venül ve venlere dönüşür. Fötal derminin majör vasküler organizasyonu 1. trimesterin sonunda tamamlanır (Johnson ve Holbrook 1989).

2.2. Derinin Histolojisi

Deri vücudun dış yüzeyini örten, vücut ağırlığınının %16'sını oluşturan, toplam yüzeyi 1,5 – 2 m² olan bir organdır. Epidermis ve dermis adı verilen 2 tabakadan oluşur. Epidermis, ektodermal orjinli olup epitelyal yapıda ve seçici geçirgen çok katlı bir tabakadır. Dermis ise mezoderm'den gelişen bağ dokusu yapısında bir tabakadır. Daha altta bulunan subkutis ise yumuşak, lipitten zengin bir tabakadır. Bu doku panniculus adiposus adı da verilen ve içinde yağ hücrelerinin de olabileceği gevşek bağ dokusudur. Hipodermis yada subkutan doku derinin bir

parçası olarak kabul edilmez. Ancak deriyi alttaki dokulara gevşekçe bağlar ve makroskopik anatomisi süperfisial fasiya'ya benzemektedir (Junqueira ve ark 1992).

Derinin yapısında bulunan deri ekleri temel düzeydeki fonksiyonlara yardımcı görevler üstlenmiş durumundadır. Genel olarak deri her ne kadar bilateral bir simetri gösterirse de bölgeden bölgeye değişen bir heterojeniteye de rastlanır ve bunlar histolojik, sitolojik veya biyokimyasal düzeylerde tanımlanabilir. Örneğin; saçlı deri, avuç içleri ve karın derilerinden alınan örneklerde epidermal, dermal ve subkutan tabakaların histolojik yapıları farklılıklar göstermektedir. Epidermal bazal hücrelerin mitotik güçleri farklıdır ve yine ön kol ile karın bölgesinin metabolik aktiviteleri farklılıklar gösterir. Bu tür heterojenite, deri biyolojisinin ana temalarından birini oluşturmaktadır (Bloom ve Fawcett 1975).

2.2.1. Epidermisin Histolojisi

Temel görevlerinden biri kornifikasyon olan epidermis, çok katlı yassı epitel yapısındadır. Epidermis bir yandan şekil ve kalınlığını sürdürürken bir yandan da dökülme ile kendi yüzeyini temizler ve dirençli bir yüzey örtüsü oluşturarak geçirgenliğe engel olur. Epidermis bazal tabakasından çoğalmaya başlayan hücreler, stratum spinosum ve stratum granulosum tabakasına doğru ilerler. Bu hücreler en dışta bulunan stratum korneum tabakasından dökülerek atılır. Epidermis'de çok katlı yassı epitel hücrelerinin yanısıra melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri de bulunmaktadır. Epidermis hücrelerinin % 95'i keratinositlerdir. Keratinositler bazal tabakadan deri yüzeyine doğru hareketleri

sırasında çok sayıda iyi sınırlı tabakalar oluştururlar. Bu tabakalar stratum bazale veya germinativum, stratum spinozum, stratum granulosum ve stratum korneum'dur. Malpighi tabakası terimi stratum bazale ve stratum spinozum'u kapsar (Bergman ve Afifi 1996).

Epidermis en ince deri yapısıdır. İncelik ve kalınlık tayini sırasında ince deri için 75 – 150 µm ve kalın deri için 400 – 600 µm arasında değişen epidermal tabakanın kalınlığı göz önüne alınır. Toplam deri kalınlığı (dermis + epidermis) aynı zamanda bölgeye göre değişir. Örneğin; sırttaki deri 4 mm kalınlığındayken, kafatası derisi 1,5 mm kalınlığındadır (Bilingham 1963).

Genel olarak, epidermis hücrelerinin bazal tabakadan doğduğuna inanılırsa da, büyüyen hücrelerin % 30'unun suprabazal olduğu ve bunların mitotik olarak aktif olduğu tespit edilmiştir (Moore 1988).

Bazal hücrelerin homojen olmaması dikkati çeken başka bir özelliktir. Bu hücrelerin bir kısmı aktif olarak proliferer olurken, önemli bir kısmı (% 60 kadar) yavaş bir şekilde proliferer olmaktadır. Retelerin (stratum germinativum'daki ağ tabakası) tabanındaki bazal hücrelerin alt yüzeyleri düz olup pigmentlidirler, küçük ve kübik bir şekil gösterirler. Üstlerindeki hücelere oranla daha yavaş proliferer olurlar. Buna karşılık dermal papillaların üzerindeki bazal hücrelerin ise alt yüzeyleri girintili, çıkıntılı, zayıf pigmentte, uzun ve daha büyüktürler ve yavaş proliferer olurlar. Bunlar retenin gelişen hücreleridir (Junqueira ve ark 1992).

Genel olarak retenin dibindeki hücrelerin kök hücre ve epidermis'in geçici büyüyen hücreleri olduğu, buna karşılık dermal papillanın üstündeki hücrelerin en çok post mitotik hücre olduğu ve altındaki dişli kenarıyla destekleyici bir rol

oynadıkları kabul edilir. Bazal hücrelerin büyüme hızı sağlıklı bir şekilde ölçülememektedir. Kesitlerde dalgalı bir yüzey gösteren dermo-epidermal bileşkenin dermis içine doğru olan epidermis sırtları rete sırtları olarak isimlendirilir. Bu bileşke epidermis'e mekanik destek sağlar, hücre ve büyük molekül değişimini kısmen sınırlar (Moore 1988).

2.2.2. Dermisin Histolojisi

Dermis; epidermis'in altında, vücudun değişik bölgelerine göre 0,3 - 2,4 mm kalınlıkta olan, derinin esas hacmini ve ağırlığını oluşturan tabakadır. Epidermis'in destekleyici tabakası olup, başlıca fibröz kısmı ile birlikte temel maddeden oluşmuştur. Su ve elektrolit muhtevasının yüksek olması ile önem taşır. Esas yapısında deri ekleri, derinin damar ve sinirleri bulunmaktadır. Dermis'teki temel hücreler fibroblastlardır. Esas yapıyı substantia fundamentalis adı verilen şekilsiz bir jel madde ile bu madde içinde tamamen sarılmış olarak bulunan lifler ve hücreler oluşturur. Bu bölge histolojik preparatlarda görülmez. Dermis'in yapısını teşkil eden elemanlara askı görevi görür. Bünyesinde çok miktarda su, çeşitli iyonlar, glikoz, plazma proteinleri ve asit mukopolisakkaritler ile nötral ve asit mukoproteinler bulunur. Substantia fundamentalis içinde bulunan lifler ise dermis'i oluşturan asıl elementlerdir. Bunlar bütün dermis'de yaygın olarak bulunurlar, derinin sağlamlığını ve elastikiyetini sağlarlar (Junquiera ve ark 1992).

2.3. Yaş İle Birlikte Deride Oluşan Anatomik Değişiklikler

2.3.1. Yeni Doğan ve Çocuklarda

Yeni doğanların ve çocukların epidermis'i genellikle yetişkinlerdeki ile aynı kalınlıkta olmakla beraber el ve ayak derisi istisnadır. Epidermis'in büyük bölümünü melanositler ve Langerhans hücreleri oluşturur. Dermis ise çocuklarda yetişkinlerinkine oranla çok hücreli olmakla beraber yüksek konsantrasyonda temel maddeye sahiptir. Doğumda ekzokrin bezlerin sayısı yüksek iken apokrin bezler puberteden sonraya kadar çok iyi gelişmez (Johnson ve ark 1994).

Yağ bezleri çocuklukta gelişir, fakat yağ salgısı androjen stimülasyonunun etkisi altında pubertede başlar. Yeni doğanlarda ve çocuklarda deri altı dokusundaki adipositler yetişkin adipositlere göre daha ince duvarlı ve geniştir (Pochi ve ark 1979).

2.3.2. Yaşlılarda

Atrofi beklentisi ve bir çok deri ile ilgili elemanlarda azalma yaşlılarda görülen histolojik değişikliklerdir.

Epidermis kalınlığı muhtemelen aynı ama bununla birlikte neoplasmalara gelişme eğilimi olan atipik proliferasyonlu bazal hücre tabakasından dolayı hücreler rastgele düzenlenmiştir. Melanositlerin sayısındaki azalma nedeniyle ultraviyole ışık etkileri daha fazla hasara yol açar. Temasların etkisiyle artan hasarlardan oluşmuş Langerhans hücrelerinin sayısı da azalmıştır (Patterson 1989).

2.4. Deri Yaşlanması

Yaşlanma yaşayan organizmaların temel biyolojik bir sürecidir (Norman, Henderson 2003). Yaşlanma hızı tüm türler ve aynı türün üyeleri arasında şaşkırtıcı derecede farklılıklar gösterir. Yaşlanma sürecinde tüm organ sistemlerinin yedek kapasitesinde ve maksimum fonksiyonunda azalmalar olur ki kişi hastalık ve hasara daha yatkın hale gelir (Yaar ve ark 2002).

Deri, yaşlanmaya bağlı değişikliklerin görünür olduğu en temel organdır. Derinin yaşlanmasına intrinsik, yani genetik olarak belirlenen – kronolojik yaşlanma ve ekstrinsik, yani çevresel faktörler katkıda bulunur. Kronolojik yaşlanma deride diğer organlara benzer etkiler gösterir (Scharffetter-Kochanek 2001).

Doğal yaşlanma kişinin genetik alt yapısının belirtecidir; zamana bağımlı kronolojik bir süreç olup kaçınılmazdır ve engellenemez. İntersik yaşlanma güneş gören ve görmeyen alanlarda kuruluk, laksite, ince deri çizgileri ve deri atrofisi ile karakterizedir. Ekzojen yaşlanma ise sigara, aşırı alkol kullanımı, yetersiz beslenme ve olumsuz çevre faktörlerine bağlı olarak gelişir. Ancak deride görülen değişikliklerin % 90'ından fazlası kronik güneş hasarının yol açtığı (fotoyaşlanma) çevresel etkilere bağlıdır. Çevresel etkiler yaşlanmayı hızlandırır, artırır ya da erken başlatır. Özellikle güneş gören alanlar klinik olarak ince ve kaba kırışıklıklar, kuruluk, laksite ve pigment değişiklikleri ile karakterizedir (Chung ve ark 2003).

2.4.1. İntrensik Yaşlanma

Deri yaşlanması sinisi ve progressif seyreden dejeneratif bir süreçtir. İntrensik deri yaşlanması deride belirgin morfolojik değişikliklerden çok fonksiyonel değişiklikler ile karakterizedir (Yaar ve ark 2002). Klinik ve histolojik görüntüde belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen derinin maksimum fonksiyon ve kapasitesinde yaşla birlikte belirgin azalma görülür. İntrensik yaşlanma ile sonuçlanan fonksiyonel azalmalar, keratinosit ve fibroblast proliferasyon ve sitokin salınım kapasitesindeki ve çevresel uyarana hücreler arası cevabın azalmasına bağlıdır. Bunlar sırasıyla; küçük hasarların iyileşmesinde yavaşlama, cerrahi sikatrislerin (kesi birleşme yerinde oluşan sertlik) dayanıksızlığı, iyileşmeyen ülserlere eğilim, ileri yaşta karakteristik olan kuru ve sıklıkla kaşıntılı deriye neden olur (Yaar ve Gilchrest 2001). Örneğin; yara iyileşmesi genç erişkinde yaşlı erişkinden % 50 daha hızlıdır ve hasarı takiben etkin stratum korneum'un tekrar oluşması genç erişkinde yaklaşık 3 gün, yaşlı erişkinde ise 6 günden daha fazla bir zaman gerektirir. Ayrıca bariyer fonksiyonu azaldığı için yaşlıda su kaybı genç erişkinden çok daha kolaydır (Gniadecka ve ark 1998).

Keratinositler bariyer oluşturma fonksiyonları dışında yüksek metabolik aktiviteye sahiptir. Sitokin ve büyüme faktörleri salgılayarak derideki diğer hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonunu düzenler. Bu anlamda dengeyi sağlamak ve dokudaki hasarı en aza indirmek için çok sayıda çevresel uyarıya cevap verirler (Gilchrest ve Yaar 1992). Epidermal keratinosit kaynaklı deri eklerinde de hücre poliferasyonunun azalması sonucu saç ve tırnaklarda incelme,

yavaş büyüme, holokrin bezlerin sekresyonunda azalma gibi değişiklikler meydana gelir (Yaar ve Gilchrest 2001).

Yaşlanma ile dermisteki fibroblast sayısında da azalma görülür. Bu azalma 80'li yaşlarda yeni doğan döneminin yarısı kadardır (Ma ve ark 2001).

2.4.2. Hücresel Yaşlanma

Modern hücresel ve moleküler çalışmalarda, bağ dokusu fibroblastlarının sınırlı bölünme kapasitelerinin genellikle kişinin yaşına bağlı olarak, 50 – 100 arasında bölünmeye sahip oldukları bildirilmiştir. Sınırlı sayıdaki bölünme sonrasında hücreler bölünme özelliklerini kaybederler ve büyüme faktörlerinin indüklediği proliferasyona karşı direnç gösterirler. Genç fibroblastlar iğsi görünümde ve % 10'luk buzağı fetus serumunda aktif replikasyon gösterirken, yaşlanmış fibroblastlar hücre siklusundan çıkarlar ve farklılaşmış morfolojik görüntü sergilerler (West 1994).

Deride bulunan hücrelerin yaşam sürecinde kademeli olarak ortaya çıkan, sınırlı replikasyon kapasitelerinin olduğuna inanılır. Epidermis yüksek mitotik aktivitesi olan bir dokudur ve yaşam boyunca binlerce kez bölünebilir. Dermal fibroblastlar sürekli olarak bölünemeyen hücrelerdir. Bunlar genelde dinlenme evresindedirler ve dinlenme durumunda iken her 1 – 5 yılda bir bölünürler. Ancak inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi bir uyarı ile aktive olduklarından fibroblastlar dermal matriksi yeniden yapılandırmak için hızla hücre siklusuna girerler ve ekstrasellüler gen ekspresyonu tipini değiştirirler. Tamir cevabından sonra hücreler yine sessiz konuma geçer. Yaşlanmış fibroblastlarda kollajen sentezindeki azalmaya

ek olarak kollajenaz aktivitesi de belirgin olarak artmıştır. Sonuç olarak yaşlanmış hücreler yaşla birlikte daha proteolitik hale gelir (West 1994).

2.4.3. Mutasyon

Hayat boyunca mitokondrial DNA'da meydana gelen mutasyonların yaşlanmaya yol açtığı varsayılmaktadır. Yaşlı kişilerin fibroblastlarında mitokondrial DNA'ların replikasyonu için DNA'nın kontrol noktalarındaki spesifik pozisyonlarda mutasyonlar tespit edilirken gençlerde bu gösterilememiştir (Michikawa ve ark 1999). Bu sonuçlar hayat boyu meydana gelen mitokondrial DNA'nın kümülatif hasarının yaşlanmaya katkıda bulunacağını düşündürmektedir. Bunun dışında yaşlılarda DNA tamir kapasitesi azalmıştır, bu da mutasyon riskini arttırarak deri kanserlerinin oluşumuna yol açabilir (Ly ve ark 2000).

2.4.4. Hormonlar

Menopoz sırasında over kaynaklı östrojenle birlikte progesteron ve androjen seviyelerinde azalma görülür. Aynı zamanda FSH ve LH seviyelerinde artış vardır. Kadınlarda yüzyıllardır menopoz sonrası deride ortaya çıkan değişiklikler tartışılmaktadır. Menopoz sonrasında çoğu kadın, derisinin incelendiğinden, kurduğundan, kırıştığından ve elastikiyetini yitirdiğinden şikayet eder. Her ne kadar bu değişiklikler hormonal sebeplere bağlansa da östrojen eksikliğinin deri kalınlığının azalmasında ve kurumasındaki rolü ve mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

Menopoz sonrası kadınlarda azalan deri kalınlığı histolojik olarak epidermal rete uçlarında düzleşme olarak kendini gösterir. Günümüzde yaşlanma ile birlikte görülen bu deri kalınlığındaki değişiklikler özellikle östrojenin kollajen sentez ve yıkımında rol aldığını düşündürmektedir (Wines ve Willstead 2001). Yaşlanma ile oluşan kollajen azalmasının menopozdan sonraki ilk birkaç yılda daha hızlı geliştiği bilinmektedir. Aslında ortalama 20 yıllık menopoz boyunca deri kollajeninin % 30'u menopozdan sonraki ilk beş yılda kaybolur (Brincat ve ark 1983).

2.4.5. Fotoyaşlanma

Derinin kronik fotohasarı kendini ekstrinsik deri yaşlanması (fotoyaşlanma) ve fotokarsinogenez ile gösterir. Fotoyaşlanma tekrarlayan güneş hasarına bağlı deride ortaya çıkan fiziksel ve fonksiyonel değişikliklerdir. Tekrarlayan UV ışığına maruz kalmak deride erken yaşlanmaya yol açabilir. Kronik güneş hasarına bağlı yaşlanmanın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Fotoyaşlanmanın görüldüğü deride gözlenen dermal değişiklikler temel olarak matriks metalloproteinazları (MMP) ve matriks metalloproteinazları doku inhibitörleri (TIMMP) ile regüle edilir. MMP ve TIMPP'ler fibroblast ve makrofajlarda sentezlenir (Kondo 2000).

Yaşlanmayla ilişkili ultraviyole (UV) etkili spektrumu tam olarak ayırt edilememiştir. Buna rağmen genel olarak Ultraviyole Beta (UVB)'nin daha çok epidermal hasara, Ultraviyole Alfa (UVA)'nın ise dermal değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir (Braun-Falco ve ark 2000).

2.4.6. Sigara

UV dışında deri yaşlanmasında etkisi bulunan en önemli çevresel faktör sigaradır. 20 yıllık epidemiyolojik çalışmalar sigara içenlerin içmeyenlere oranla yüzlerinde daha fazla yaşlanma belirtileri olduğunu göstermektedir (Frances 1998, Aizen ve Gilhar 2001). Karakteristik sigara içici yüzü artmış kırışıklıklar, soluk hafif kırmızı mor yada turuncu bir renk ve kuru deri görünümüdür (Smith ve Fenske 1996).

Boyd ve arkadaşları (1999), sigaranın deri üzerindeki etkileri ile güneşe maruz kalma, yaş, kilo, sosyal durum gibi faktörler arasında bir ilişkinin olmadığını, buna karşın sigaranın kullanım zamanı ve miktarının kırışıklıkların oluşumunda önemli olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bunun yanı sıra sigara içiminin deri kırışıklıkları üzerinde etkisinin az olduğunu bildiren yayınlar da vardır (O'Hare ve ark 1999). Sigara dumanı ile karşılaşan insan derisi fibroblastlarındaki MMP – 1 ve MMP – 3'ün mRNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca yeni kollajen sentezinin belirgin olarak azaldığı ve elastin liflerinde bozulmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Boyd ve ark 1989).

Sonuç olarak, deri yaşlanmasının belirleyici özelliği olduğu düşünülen kırışıklıkların gelişmesinde genetik yapı, kronolojik yaş, genlerin ekspresyonu, UV, çevresel toksisite, beslenme, büyüme faktörleri, steroid hormonlar ve mekanik faktörler etkilidir (Smith ve Fenske 1996).

2.5. Yaşlı Derinin İntrensik Özellikleri

Klinik olarak zamana bağlı kronolojik yaşlı deri kuru ve soluk görünür. İnce kırışıklıklar mevcuttur. Laksisite bir ölçüde artmış ve bir dizi iyi huylu neoplazm (tümör) oluşmuştur. Histolojik olarak bu tip yaşlanmada en önemli ve çarpıcı değişiklik ise dermo–epidermal bileşkenin düzleşmesidir. Bunun sonucu olarak dermis ve epidermis arasındaki yüzey küçülmüştür. Öyle ki, bu küçülmeden dolayı derinin her iki tabakası arasındaki iletişim ve besin maddelerinin transferi azalmıştır (Fenske ve Lober 1986).

Stratum korneumun intrensek yaşlanmada ortalama kalınlığı pek değişmemektedir. Ancak, stratum korneumun bariyer işlevini sağlayan nötral lipidlerin oluşum hızı azalmaktadır (Ghadially ve ark 1995). Ayrıca, çoğunluğu kıl foliküllerinde daha fazla olmak üzere melanosit yoğunluğu da sürekli bir düşüş göstermektedir. 50 yaş ve üzerindeki nüfusun saçlarında pigment azlığına bağlı olarak beyazlaşma da görülmektedir (Keogh ve Walsh 1965).

Son zamanlarda anajen (doku yenilenmesi) faz sırasında melanositik kök hücrelerinin gelişme ve göçlerinin kök hücre sinyal faktörlerine kuvvetle bağımlı oldukları ileri sürülmüştür (Botchkareva ve ark 2001). Diğer sitokinlerde olduğu gibi yaşlanmayla kök hücre faktörlerinin üretiminin azalacağı muhtemeldir. Böylece yeni oluşacak kıl foliküllerine yoğunlaşacak ve ulaşacak melanosit yeteneği sınırlanmış olmaktadır (Tobin ve Paus 2001).

Yaşa bağlı olan epidermal değişikliklerden bir diğeri ise epidermal Langerhans hücrelerinin sayısında bariz bir azalmayı içerir. Bilindiği gibi antijen sunan bu hücrelerin bağışıklık sisteminde de önemli rolü vardır. Geri kalan diğ

hücrelerin dendritik uzantılarında kısalmayı içeren bir dizi morfolojik anormallikler oluşur (Sauder 1986).

Ara maddenin ve kollajen üretiminin azalması ve parçalanmanın artması sonucunda oluşan miktar azalması dermiste hacim kaybına neden olur. Özellikle elastik liflerin çok fazla parçalandığı gözlenir. Ayrıca, yaşlanmayla damar duvarı kalınlığında farklılıklar oluşabilir. Bazı damarlarda kalınlaşmalar, bazılarında ise neredeyse yarısına varan incelmeler gözlenir. Bazı damar duvarlarında ise damar çevresi hücrelerinde azalma veya tamama yakın yok olma söz konusudur. Üstelik dermal papillaları dolduran kılcal damarların yatakları da kaybolmuştur. Damarsal ağdaki yaşa bağlı bu değişiklikler ekrin ve apokrin bezlerin yaşa bağlı atrofisinde rol oynarlar (Yaar ve Gilchrest 1999).

İntrinsik yaşlanma neticesi gelişen işlevsel fonksiyonel değişiklikler yara iyileşmesinin de yavaş olmasına neden olur. Çünkü keratinosit ve fibroblastların çoğalma kapasitesi azalmış, sitokin üretimi yavaşlamış, kollajen ve elastik lif sentezi düşmüş, keratinositlerin terminal (stratum korneum) farklılaşma yetenekleri azalmıştır (Gerstein ve ark 1993). Bu arada, gençlere nispeten yaşlılarda derinin bariyer fonksiyonu da kolayca bozulabilir ve yaşlılarda stratum korneum oluşumu için gereken zaman ikiye katlanır (Ghadially ve ark 1995).

Yaşlanmayla beraber keratinosit sitokinlerinin azalması bağışıklık sisteminin duyarlılığını da azaltır. Melanositlerin sayısındaki azalma vücudun ultraviyole ışınlarına karşı koruyucu bariyerin azalmasına neden olur ve yaşlıları UV'ye bağlı DNA harabiyetinin oluşumuna daha eğilimli kılar. Üstelik yaşlılarda DNA onarım oranı da azalmıştır ve böylece deri kanserlerinin gelişim riski artmıştır (Hadshiew

ve ark 1999). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, DNA harabiyetinin onarımına katılan proteinlerin seviyesinde de yařa bağlı dūřuřlerin grldėđ bildirilmiştir (Goukassian ve ark 2000). Özel olarak çekirdek onarım işlevine katılan proteinlerin seviyesi yaşlı kişilerden alınan fibroblastlarda, gençlere nazaran daha dūřuktur. Bu bulgu yaşlanmayla kanser sıklığında artış arasındaki bağlantıyı açıklamaktadır (Kricker ve ark 1993).

Yaşlanmayla insan epidermisinde azalan bir önemli endokrinolojik fonksiyon da D vitamininin üretimidir. Normalde güneş işınları epidermisteki D vitamininin prekürsörlerini aktifleyerek onları daha sonra D3 (7 dehidro kolesterol) vitaminine dönüşecek olan provitamin D3'e dönüştürür. Yaşlanmayla epidermisteki prekürsör vitamin D3 miktarı düşer, bu da yaşlılarda D3 vitamininin azalmasına neden olur (Holick ve ark 1989).

2.6. Menopoz ve Cilt

Menopoz, overin fonksiyonlarının kaybı ile ortaya çıkan menstruasyon olayının bitmesidir ve normal yaşlanma işlevinin doğal bir sonucudur (Speroff ve ark 1999). Menopoz yaşı genetik olarak belirlenmiştir ve ülkemizde ortalama 48 – 49'dur. Irk ve beslenme durumu ile ilişkisi görülmektedir (Kişnişci 1996). Menopoz doğum yapmamış kadınlarda, sigara içenlerde ve histerektomi geçirenlerde erken görülür (Jonathan 1998).

Menopozla birlikte vücudun en büyük organlarından biri olan ciltte değişiklikler olmaktadır. Son zamanlara kadar bu değişiklikler yaşlanma işlevinin bir parçası olarak kabul edilmekteydi. Hormon tedavisi gören hastalarda cildin daha

sağlıklı hale geldiğinin anlaşılması ile bu görüş değişmiştir (Brincat 1986). Postmenopozal dönemde epidermis incelmekte, dermisteki elastin ve kollajen azalmaktadır. Bunun sonucu olarak da yaşlılıkta cilt elastisitesi azalmaktadır. Ciltteki östrojen reseptörleri, derinin vaskülarizasyonunu ve su içeriğini arttırmaktadır. Hormon tedavisi ile cildin kalınlığı ve elastisitesi artmaktadır. Altı ay sonunda kollajen içeriği artmaktadır. Ancak cilt kalınlığı için daha uzun bir süreye ihtiyaç vardır, ve cilt kalınlığı ile kollajen içeriği arasında bağlantı kurulamamıştır (Jean 1994).

2.7. Yaşlanma İle Deride Oluşan Histolojik Değişiklikler

2.7.1. Epidermisdeki Değişiklikler

Epidermin kalınlığı yaşla azalmaktadır (Lavker 1979), ancak bunun aksini gösteren bildiriler de bulunmaktadır (Whitton ve Everall 1973). Yaşlanmış deride bazal tabaka hücrelerinin büyüklüklerinde ve morfolojik görüntülerinde değişiklikler gösterilmiştir. Hücrelerin büyüklük, şekil ve boyanma özellikleri düzensiz hale gelir. Benzer değişiklikler aktinik (ışınsal hasara bağlı) yaşlanmanın bulunduğu deride daha belirgindir (Gilchrest ve Yaar 1992). İntrinsik yaşlanmada stratum korneum nispeten normal görülür. Ancak korneositlerin yüzey alanlarının artış gösterdiği ve bu nedenle kimyasal maddelerin atılımında gecikme olduğu bildirilmektedir. Bu sebeple de kontakt dermatit görülme sıklığı artar (Yaar ve Gilchrest 2001).

Derma-epidermal bileşkenin (DEB) girintili çıkıntılı olması deriyi mekanik etkilerden korur. Histolojik olarak deri yaşlanmasında DEB’de düzleşme ve dermal

papillalar ile epidermal rete çizgilerinde silinmeye bağlı iki bölge arasında kalan yüzey alanında azalma olur. DEB'deki bu alan kaybı deri frajilitesinde ve dermis ile epidermis arasındaki besin geçişinde azalmaya sebep olabilmektedir (Yaar ve Gilchrest 2001).

2.7.2. Pigment Değişiklikleri

Melanin üretimi klasik olarak UV ışığın etkisi ile artar. Ayrıca termal yanık ve mekanik travmadan sonra da melanin üretimi artmaktadır. Pigment sisteminde tek başına intrinsik yaşlanmaya bağlı değişiklikler minimaldir (Yaar ve Gilchrest 2001). Yirmibeş – otuz yaşından sonra her 10 yılda bir dihydroxyphenylalanine (DOPA) pozitif melanositlerde % 20 azalma görülür (Gilchrest ve ark 1979). Melanin üretim kapasitesindeki kayıp yaşlı deride solukluğa neden olur. Bu solukluk vaskülarite azalmasına da bağlanabilir. Yaşlanmış deride melanositler daha büyük ve morfolojik olarak daha heterojendir. Melanositlerin yaşla birlikte azalmasına bağlı olarak UV'ye karşı korunmaları azalır ve yaşlılar UV'nin yol açtığı epidermal DNA hasarına karşı daha hassastırlar.

Doğumdan ergenlik dönemine kadar melanositik nevus sayısı artar bunu uzun süren sessiz bir dönem izler. Melanositik nevuslar 50 yaşından sonra azalır ve 80 yaşından büyük kişilerde nadiren tespit edilir (Castaret ve Ortonne 1997).

2.7.3. Sebace Bez Değişiklikleri

Sebace bez sekresyonu yeni doğanlarda yüksektir ancak doğumdan birkaç hafta sonra azalarak çocukluk dönemi boyunca düşük seyreder. Çocukta böbrek üstü bezinin herhangi bir sebeple aşırı salgısı sonucu erken oluşan ergenlik

işaretleri, adrenarşın başlaması ile bir kez daha dehydroisoandrosterone (DHEA) üretimi ile ilişkili olarak sebum üretimi artmaya başlar ve puberte boyunca artmaya devam eder. Bu artış gençlerde maksimum düzeye ulaşır. Bu süreç menopoz / klimakteryum dönemine kadar değişiklik göstermez. Sebace bezlerin sayısı yaşla birlikte çok az değişiklik gösterir ancak hiperplazi gelişir. Yaşlılarda sebum üretimi gençlerden farklılık gösterir yani bezin büyüklüğü ile paralel değildir (Zouboulis ve Boshnakow 2001). İleri yaşlarda sebace bez aktivitesi cinsiyete bağlı olarak değişir (Jacobsan ve ark 1985). Erkeklerde sebum üretiminde 80’li yaşlara kadar bir değişiklik gözlenmez ve genellikle sebum üretimi genç erkeklerle aynıdır. Östrojenin yerine koyulmadığı kadınlarda sebum seviyeleri yavaş olarak düşmeye başlar. Genel olarak kadınlardaki ortalama sebum seviyesi erkeklerdekinden daha azdır (Fenske ve Lober 1986).

2.7.4. Dermisdeki Değişiklikler

Burada yaşlanma ile ilgili en dikkat çekici değişiklikler kollajen, elastin ve glikozaminoglikanlarda görülür.

2.7.4.1. Kollajende meydana gelen değişiklikler

Yaşlanmış deride kollajen fibriller kalınlaşmış ve halat benzeri demetler halinde dizilmişlerdir. Histolojik olarak kronik güneş hasarına bağlı yaşlanmış deri olgun dermal kollajenin kaybı ve kollajende farklı bir bazofilik görünüm (bazofilik dejenerasyon) ile karakterizedir (Gilchrest ve Yaar 1992). Genç deride % 80 tip I, % 15 tip III kollajen bulunurken yaşla birlikte tip I kollajen azalır (Gniadecka ve ark

1998). Tip IV kollajen DEB'deki temel kollajen olup mekanik etkileşim için büyük önem taşımaktadır. Kırışıklık bölgelerinde tip IV kollajeninde azalma tespit edilmiştir (Contet-Audonneaus ve ark 1999). DEB'in stabilizasyonunu sağlayan tip IV kollajen içeren bağlayıcı fibriller azalmış ve buna bağlı olarak da fotohasarlanmış deride kırışıklık oluşumu derinin mekanik hasarlara karşı hassas olabileceğini düşündürmüştür (Craven ve ark 1997).

2.7.4.2. Elastik Liflerde Görülen Değişiklikler

Yaşlanma ile dermiste kollajen liflerinde düzensizleşme ile anormal elastin içeren madde birikimi görülmektedir (Fisher ve ark 1997). İntrinsik yaşlanma elastin lif yapısının 30'lu yaşlarda başlayıp 70'li yaşlarda derinleşen progresif yıkımıdır. Fotoyaşlanmanın histolojik temel bulgusu ise solar elastoz olarak adlandırılan, dermisin üst ve orta tabakalarında yoğun elastotik madde birikimidir. Bu solar elastotik materyal elastin, fibrilin ve diğer ekstrasellüler matriks komponentlerinden oluşur (Ma ve ark 2001).

2.7.4.3. Ara Maddede Değişiklikler

Dermisin hücreler arası maddesi başlıca tip I kollajen, daha az miktarda tip III kollajen, elastin, proteoglikanlar ve fibronektin içerir (Kondo 2000). Dermiste immünohistokimyasal yöntemlerle distrofik elastotik madde ve glikozaminoglikan birikimi gösterilmiştir (Ma ve ark 2001). Yaşın ilerlemesi ile birlikte glikozaminoglikanlarda özellikle dermisteki hiyaluronik asitte azalma görülür.

Ayrıca proteoglikan kaybına bağı olarak kollajen liflerinin daha kompakt hale geldiği bildirilmiştir (Lavker ve ark 1987).

2.7.4.4. Vasküler Yapı

Yaşlanan dermisin yapısı immünohistokimyasal yöntemlerle incelendiğinde vasküler yapılarda zamanla değişiklikler izlenir (Fenske ve Lober 1986). Yaşla birlikte papiller dermis vaskülaritesinde azalma görülür. Dermal damarlanmanın azalması deride solukluğa ve ısının azalmasına yol açar ve dermal damarlardaki destek dokusunun progresif kaybı yaşla birlikte ekimozların artışına yol açar (Toyoda ve ark 2001).

2.8. Yaşlılarda Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, yaralanma sonucu organizmada gelişen son derece kompleks bir biyokimyasal olaylar zinciridir. Yara iyileşmesi, kabaca hemostaz ve inflamasyon, poliferasyon ve maturasyon olarak adlandırılan ayrı ama birbirleriyle iç içe olan üç aşamadan oluşur. Bu aşamalardan herhangi birindeki bozukluk yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Yaşlanma sürecinde vücuttaki genel fizyolojik değişiklikler çerçevesinde bu aşamalarda da bazı farklılıklar ortaya çıkar. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Mevcut olan bilgiler genel olarak değerlendirildiğinde ise yaşlılarda yara iyileşmesi, eşlik eden bir hastalık olmadığı sürece, fazla etkilenmemektedir (Van de Kerkhof ve ark 1994).

Yaşlanma ile birlikte özellikle hareketsizlik ve kadınlarda postmenopozal östrojen hormonu yetersizliği ile birlikte osteoporoz sık olarak gözlenmektedir. Bu

nedenle klinikte kemik kırıkları iyileşmesinde sorunlar yaşanmaktadır. Kemik iyileşmesinin deneysel olarak değerlendirildiği yaşlı sıçanlarda geç dönemde (80. gün) kemik iyileşmesinde azalma olmaktadır. (Bak ve Andreassen 1989). Ancak bu olumsuz etki büyüme hormonu verilerek giderilebilmektedir (Bak ve Andreassen 1991).

3. MATERYAL ve METOT

3.1.MATERYAL

Deri Materyali: Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalında ameliyat edilen değişik yaş gruplarından oluşan 10 kadın ve 10 erkek olmak üzere toplam 20 hastanın ameliyat sonrası artık abdominal bölgesine ait deri örnekleri kullanıldı.

3.2. METOT

Alınan deri örnekleri %10 luk formalinde tespit edildi ve histolojik olarak rutin takipleri yapıp bloklandı. Bloklanan dokulardan rotary mikrotomu yardımıyla 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan bu kesitler Hematoksilen-Eosin (H&E), Periodic Acid Schiff (PAS), Toluidin mavisi ve Gümüş nitrat boyaları ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu ile incelenerek okuler mikrometre yardımıyla epidermis kalınlıkları ölçüldü. Epidermis kalınlığının ölçümünde, bazal membrandan epitel yüzeyine doğru yükseklik ölçümü yapıldı (Chiang ve ark 1998) ve ölçümler not edildi. Daha sonra kalınlıklar arası farkın istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı

Epidermisin bazal tabakasına yerleşmiş olarak bulunan melanosit hücrelerini daha net görebilmek için Gümüş nitrat (Masson Fontana metodu) boyası uygulandı (Johnson 1992). Işık mikroskobu yardımıyla her preparat için 10 farklı saha seçilip melanositler sayılarak not edildi. Daha sonra sayılmış olan melanositlerin her saha için ortalaması alınıp istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Varyans Analiz testi

yapıldı. Ayrıca pigment granüllerinden arınmış boş melanosit hücrelerini göstermek amacıyla melanin bleach metodu (Johnson 1992) uygulandı.

Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu (Olympus, BH-2) ile x10, x20, x40 ve x100 büyütmelemlerde incelenerek gerekli görülen bölgelerin aynı mikroskoba takılı fotoğraf makinesi ile fotoğrafları çekildi.

Masson Fontana Metodu

%10' luk gümüş nitrat solüsyonu

Gümüş nitrat	10 gram
Distile su	100 mililitre

%5' lik sodyum thiosülfat

Sodyum thiosülfat	5 gram
Distile su	100 mililitre

%1' lik nötral kırmızı1

Nötral kırmızı1	1 gram
Distile su	100 mililitre

Fontana gümüş nitrat stok solüsyonu

%10' luk gümüş nitrat	95,0 mililitre
-----------------------	----------------

%10'luk gümüş nitrat solüsyonuna yavaş yavaş amonyum hidroksit damlatılarak daha berrak bir renk alması sağlandı.

Melanin Bleach Metodu

%0,25' lik Potasyum permanganat solüsyonu

Potasyum permanganat 0,25 gram

Distile su 100 mililitre

%5' lik Oksalik asit solüsyonu

Oksalik asit 5 gram

Distile su 100 mililitre

4. BULGULAR

Mikroskopik İncelemeler:

Değişik yaş ve cinsiyet gruplarından alınan insan abdominal bölgesine ait deri numunelerinin rutin histolojik takipleri yapıldı. Daha sonra çeşitli boyalarla boyandıktan sonra mikroskopik incelenmesi yapıp fotoğrafları çekildi. Elde edilen bulgular resim üzerinde not edildi.

Deri örnekleri ışık mikroskopunda incelendiğinde epidermisin en üst tabakası olan stratum korneum tabakası bütün preparatlarda görüldü. Bu tabakanın hücre sınırlarının belirsiz olduğu ve keratinize oluşumlardan meydana geldiği izlendi. Stratum korneum tabakası, çekirdeklerini kaybetmiş ve asidofil özellikte yassılaştırmış olarak görüldü (Resim 1-2).

Bu çalışmadaki preparatlarda yaş ilerledikçe en dikkat çekici histolojik değişiklik dermal papillalarda izlendi. Derma-epidermal bileşkede düzleşme ve dermal papillaların sayısında azalmalar görüldü (Resim 3-5).

Yapılan çalışmalar sonucu epidermisin çok sayıda iyi sınırlı tabakalardan oluştuğu gözlemlenmiştir. Dermisden dışa doğru epidermis, keratin üreten beş hücre (keratinosit) tabakasından meydana gelir. Bu tabakalar stratum bazale veya germinativum, stratum spinozum, stratum granülozum, stratum lusidum ve stratum korneum'dur. Bizim çalışmamızda da incelenen preparatlarda epidermisin tabakaları not edildi (Resim 6).

Farklı cinsiyetlerden oluşan yaşlı ve genç bireylerde derinin genel görünümü gösterildi (Resim 7-9). Değişik yaş gruplarından oluşan deri örneklerinin epidermis kalınlığı ölçüldü. Yaş ilerledikçe epidermis kalınlığında azalmalar tesbit edildi.

Yaşlı bireye ait deride epidermis kalınlığı (Resim 10) ve genç bireye ait deride epidermis kalınlığı (Resim 11) gösterilmiştir

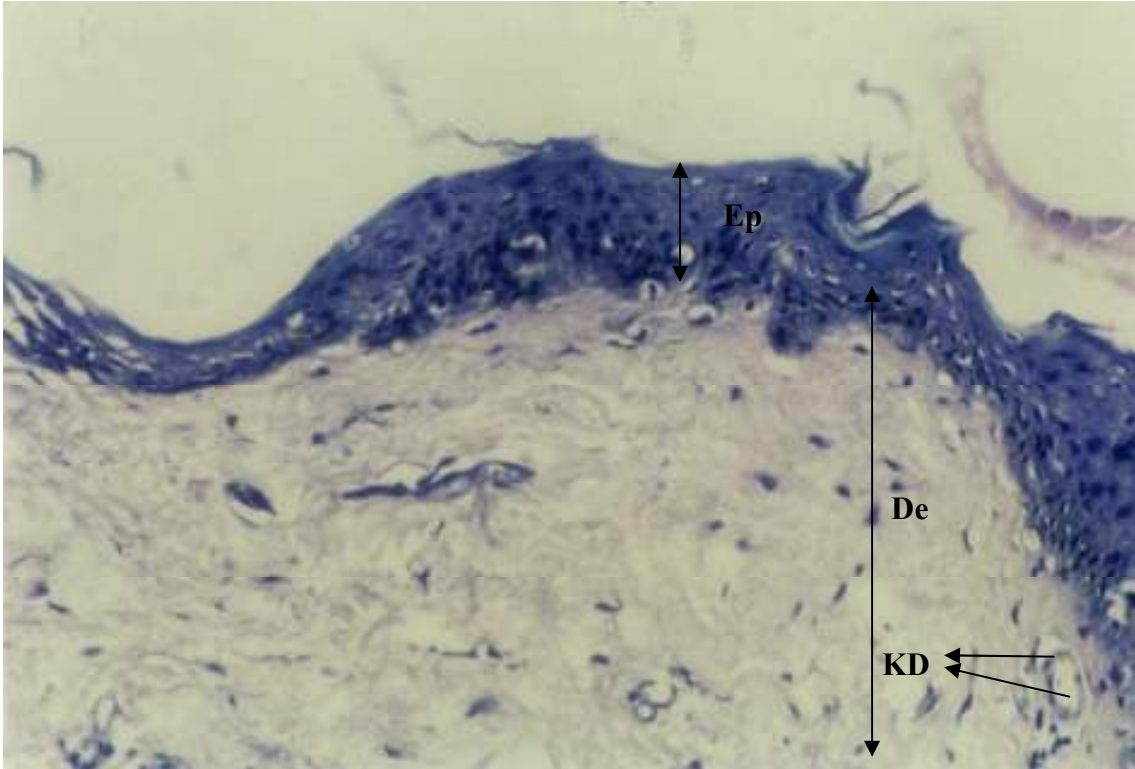
10 farklı sahada birim alana düşen melanositler sayıldı ve yaş ilerledikçe melanositlerin sayılarında azalma görüldü (Resim 12-13). Melanosit sayısı ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunmadı. Masson-Fontana metoduyla boyanan preparatlarda melanositler epidermisin bazal tabakasında ve kahverengi renkte görüldü (Resim 14). Toluidin blue ile boyanan preparatlarda ise melanositler bazal tabakada yeşile boyanmış olarak izlendi (Resim 15). Melanin bleach metoduyla hazırlanan preparatlarda melanositler bazal tabakada pigment granüllerinden arınmış boş melanosit hücreleri olarak görüldü (Resim16). Ayrıca melanositlerden uzaklaştırılan melanin pigmentinin epidermisin üst tabakalarına doğru yayıldığı görüldü (Resim 17).



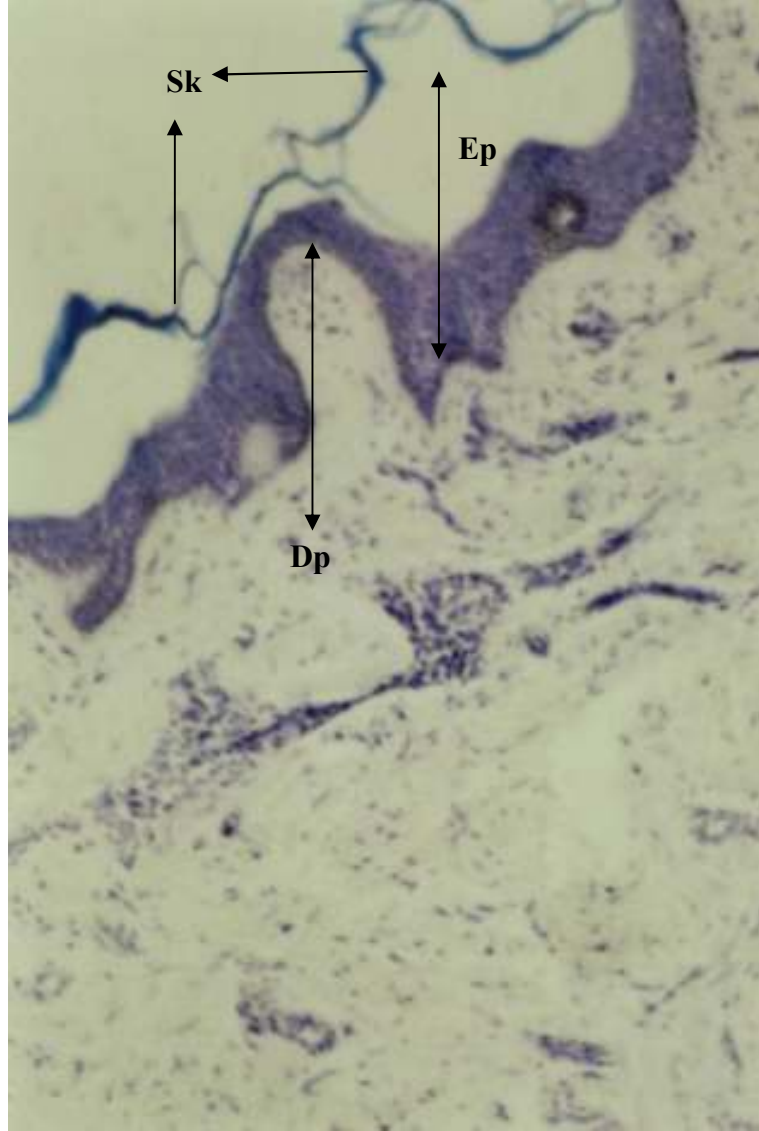
Resim 1: 41 yaşındaki erkek bireyden alınan deri kesitinde stratum korneum tabakasının H&E boyası ile genel görünümü. Sk: Stratum korneum Ep: Epidermis De: Dermis Foto Mikroskopik Büyütme (FMB): x132



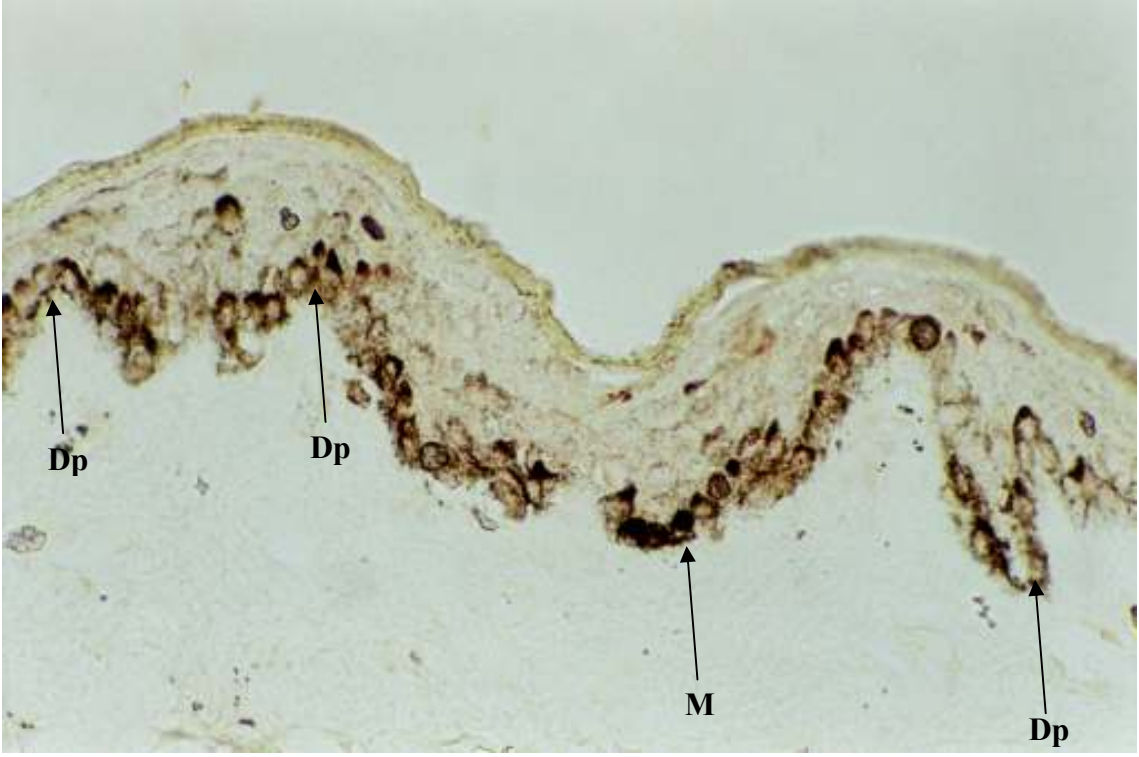
Resim 2: 35 yaşındaki kadın bireyden alınan deri kesitinin Toluidin blue ile boyanması sonucu stratum korneum tabakasının genel görünümü. Sk: Stratum korneum Ep: Epidermis De: Dermis FMB: x132



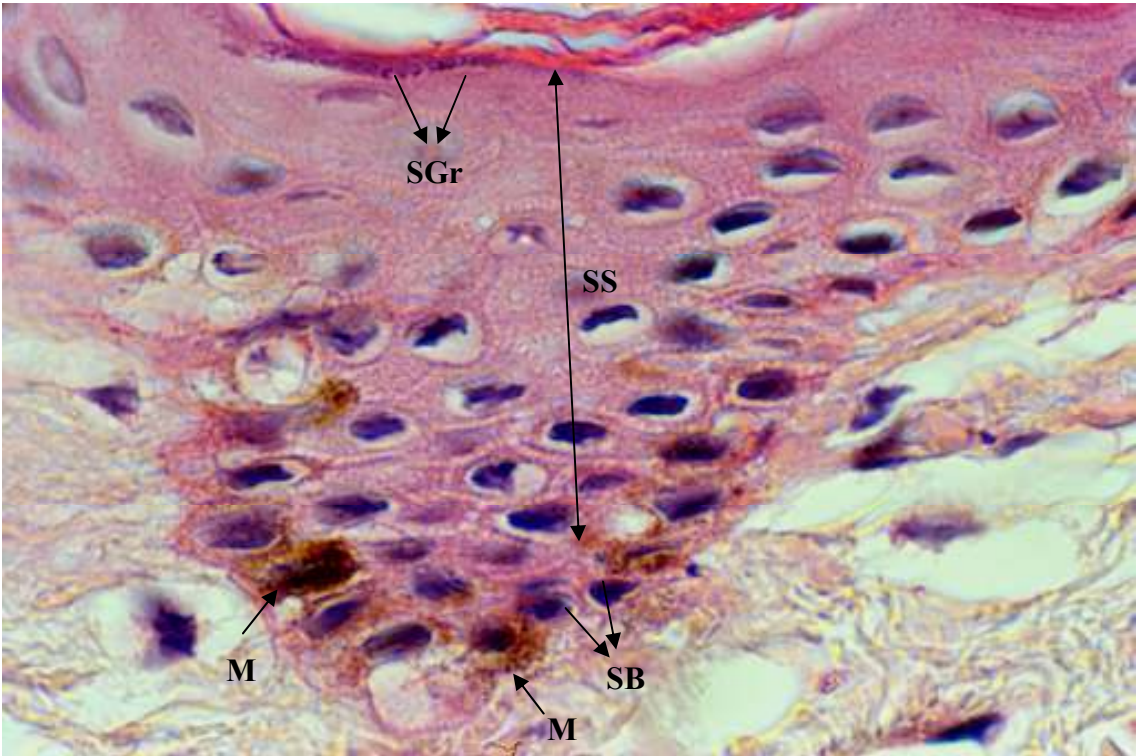
Resim 3: 70 yaşındaki kadın bireyden alınan deri kesiti Toluidin blue boyası ile boyanmış dermal papillaların sayısı azalmış ve dermo-epidermal bileşkede düzleşme olmuştur.
Ep: Epidermis De: Dermis KD: Kan Damarı FMB: x66



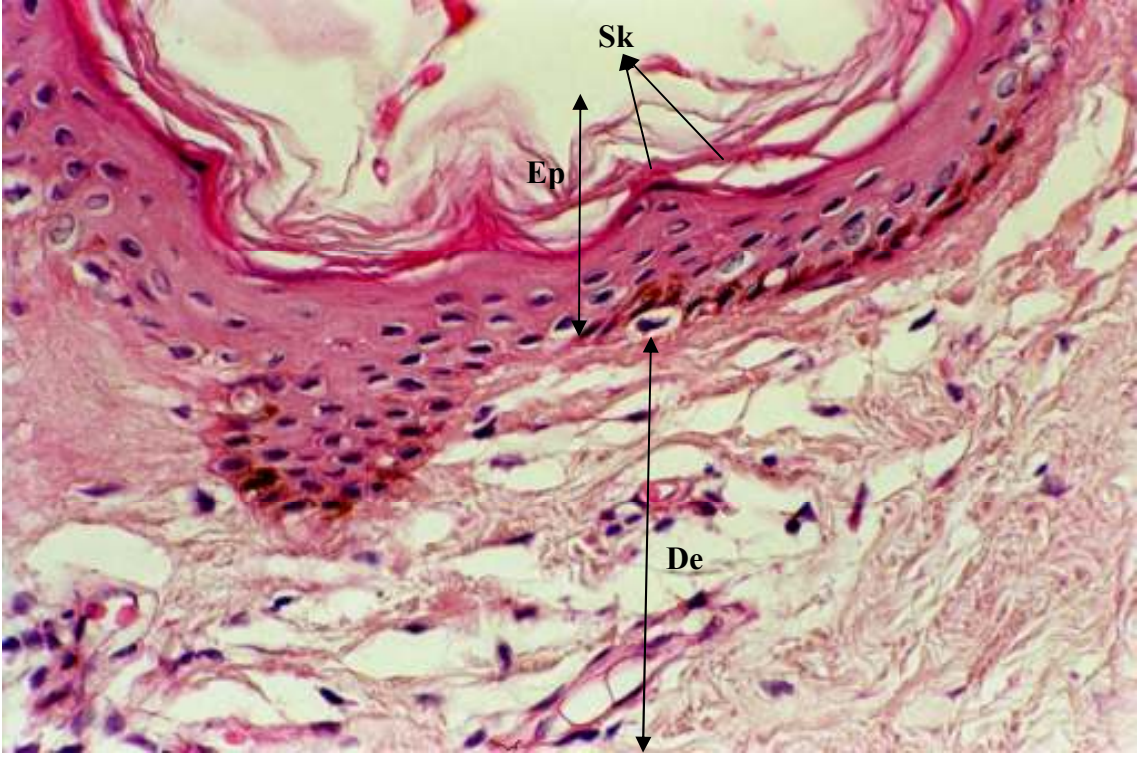
Resim 4: 52 yaşındaki kadın bireyden alınan deri kesiti Toluidin blue boyası ile boyandıktan sonra dermal papillaların görüntüsü.
Sk: Stratum korneum Ep: Epidermis Dp: Dermal papilla FMB: x66



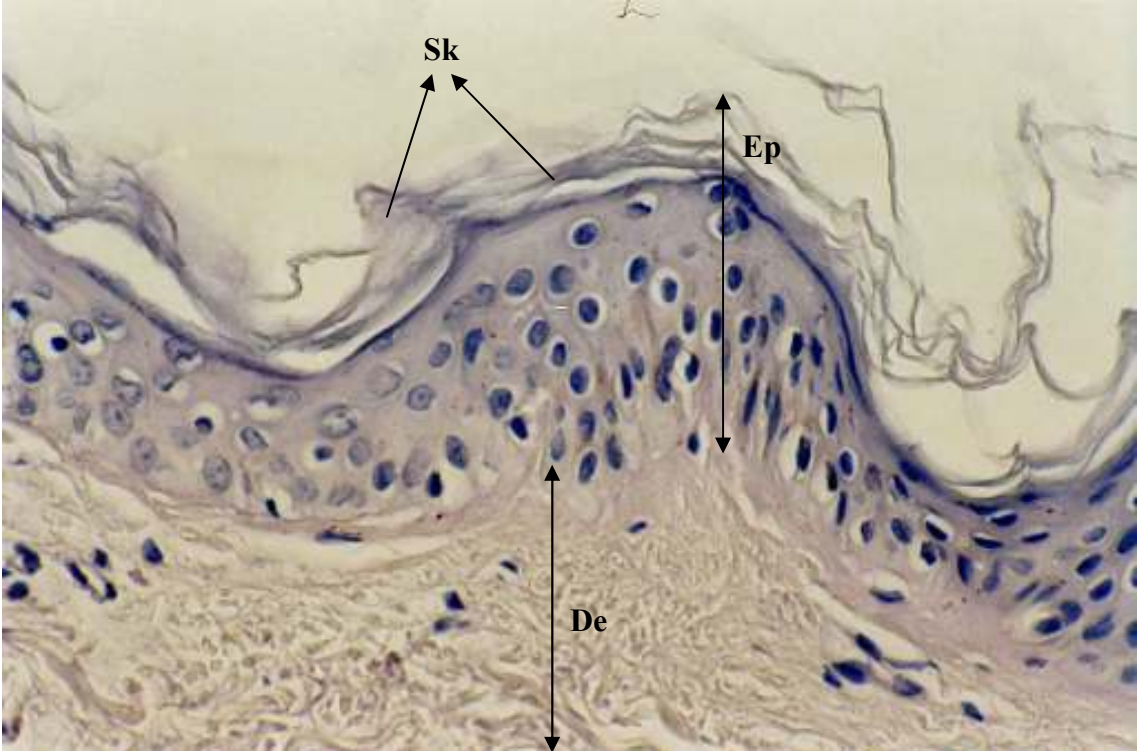
Resim 5: 20 yaşındaki kadın bireyden alınan deri kesitine Masson-Fontana metodu uygulandıktan sonra dermal papillaların ve dermo-epidermal bileşkenin görüntüsü.
 M: Melanosit Dp: Dermal Papilla FMB: x132



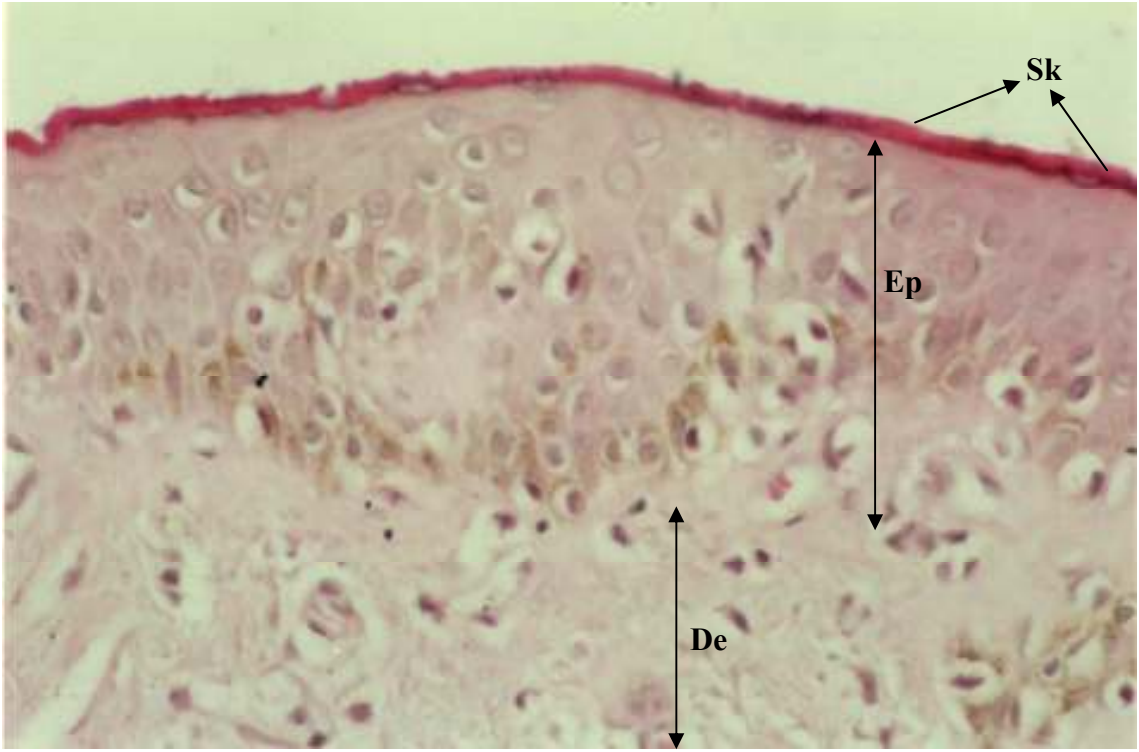
Resim 6: 70 yaşındaki kadın bireyden alınan deri kesitinin H&E ile boyanması sonucu derinin genel görünümü. SGr: Stratum Granulosum SS: Stratum Spinosum
 SB: Stratum Bazale M: Melanosit FMB: x330



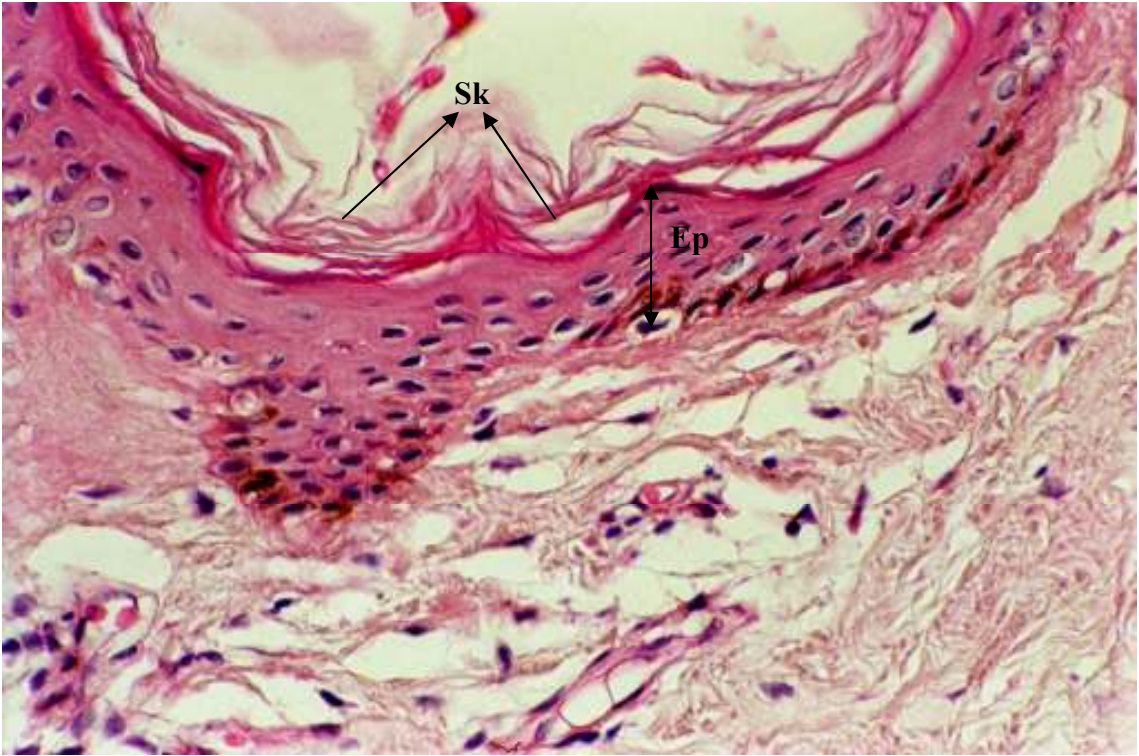
Resim 7: 70 yaşındaki kadın derisi kesitinin H&E ile boyanması sonucu genel görünümü. Sk: Stratum korneum Ep: Epidermis De: Dermis FMB: x132



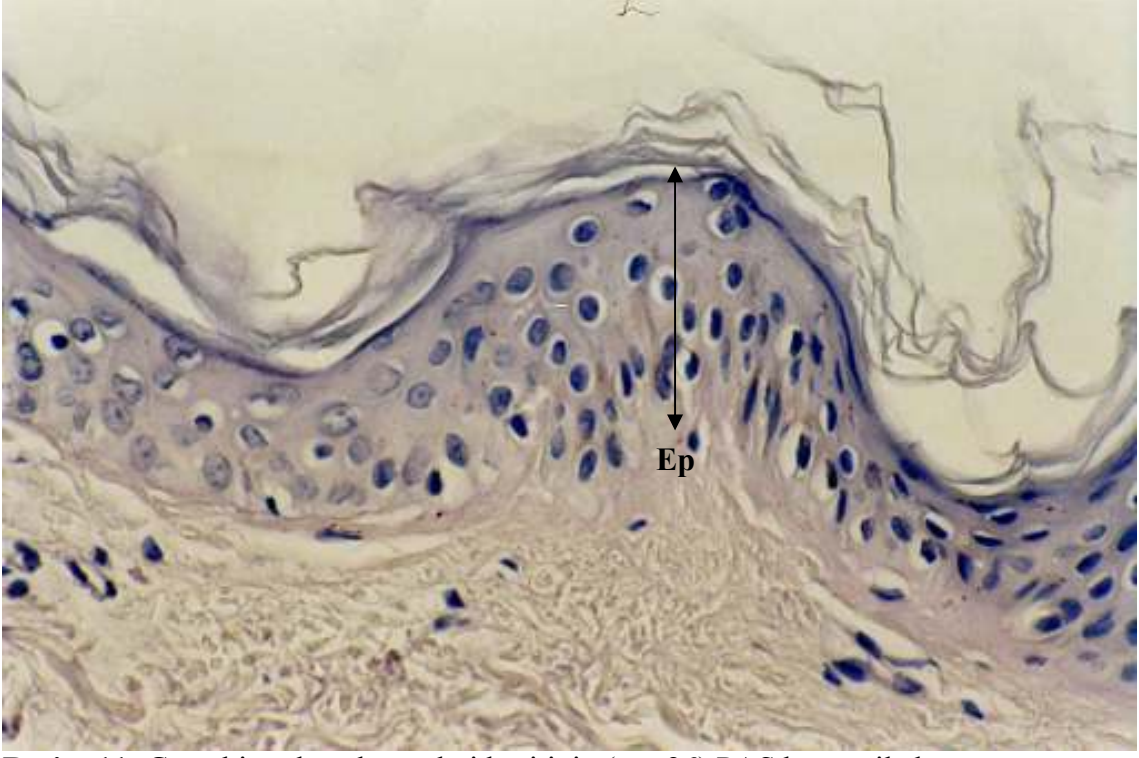
Resim 8: 26 yaşındaki genç kadın derisinin PAS boyası ile boyanması sonucu genel görünümü. Sk: Stratum korneum Ep: Epidermis De: Dermis FMB: x132



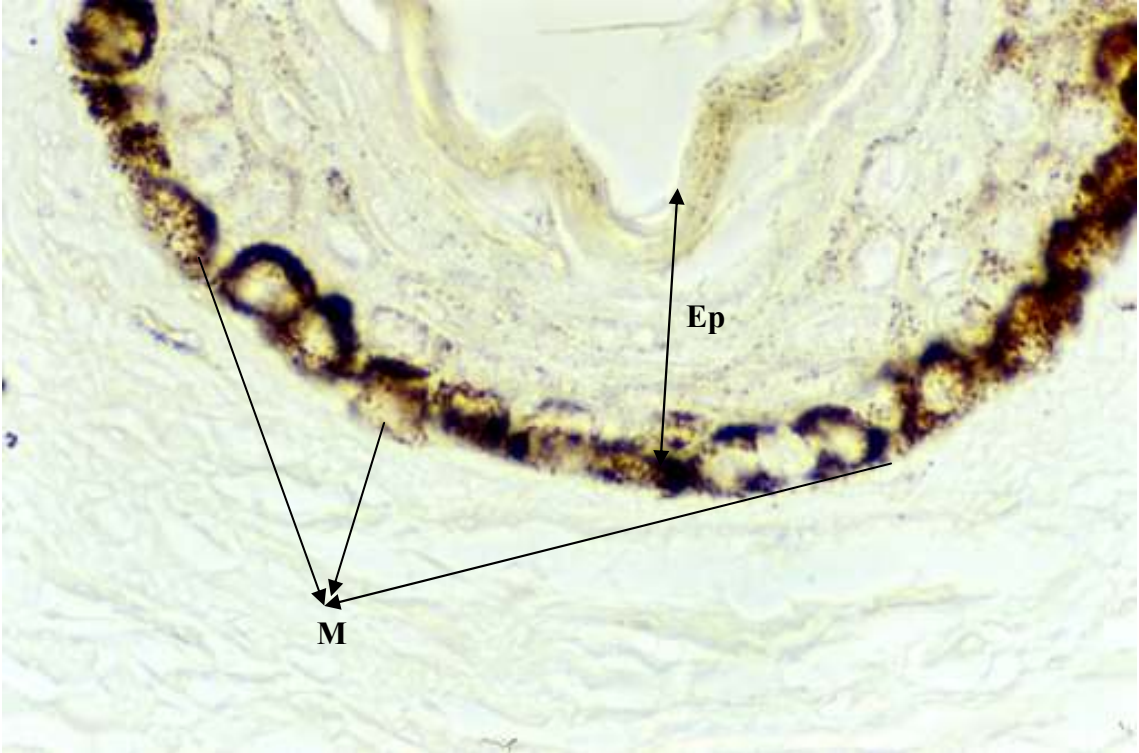
Resim 9: 41 yaşındaki erkek bireyden alınan deri kesitinin H&E boyası ile boyanması sonucu genel görünümü. Sk: Stratum korneum Ep: Epidermis De: Dermis FMB: x132



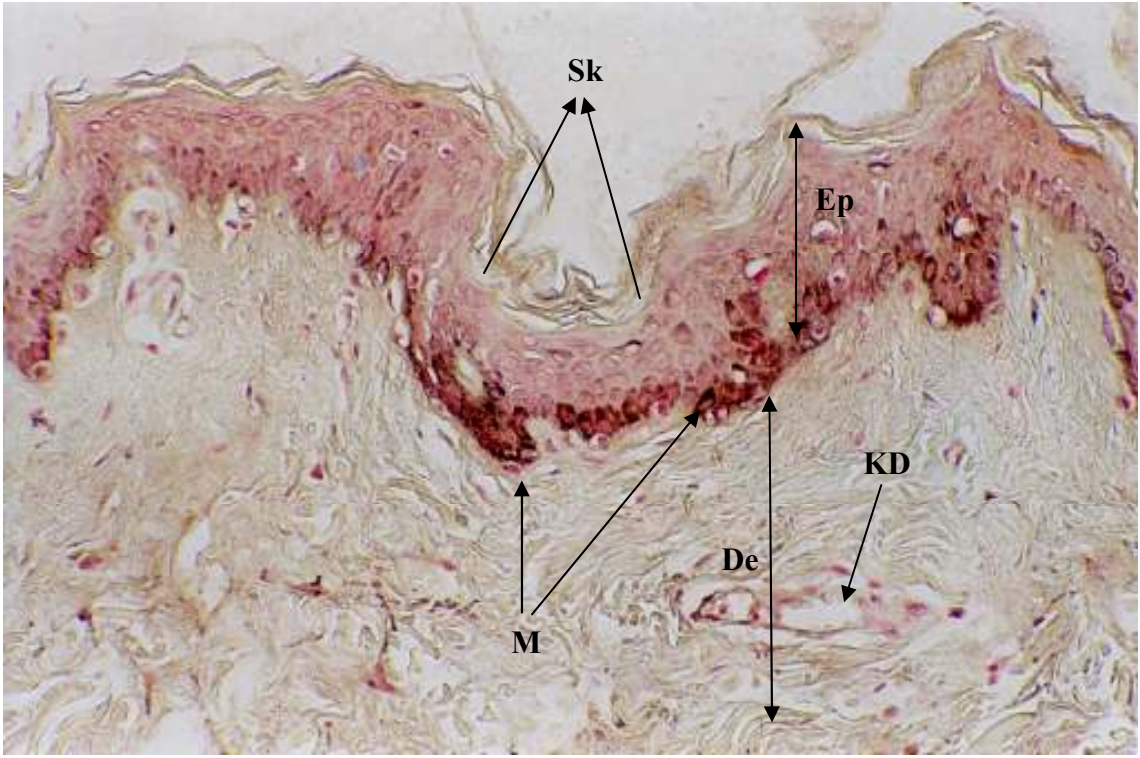
Resim 10: Yaşlı deri kesitinin (70 yaş) H&E ile boyanması sonucu epidermis kalınlığının görünümü. Sk: Stratum korneum Ep: Epidermis FMB: x132



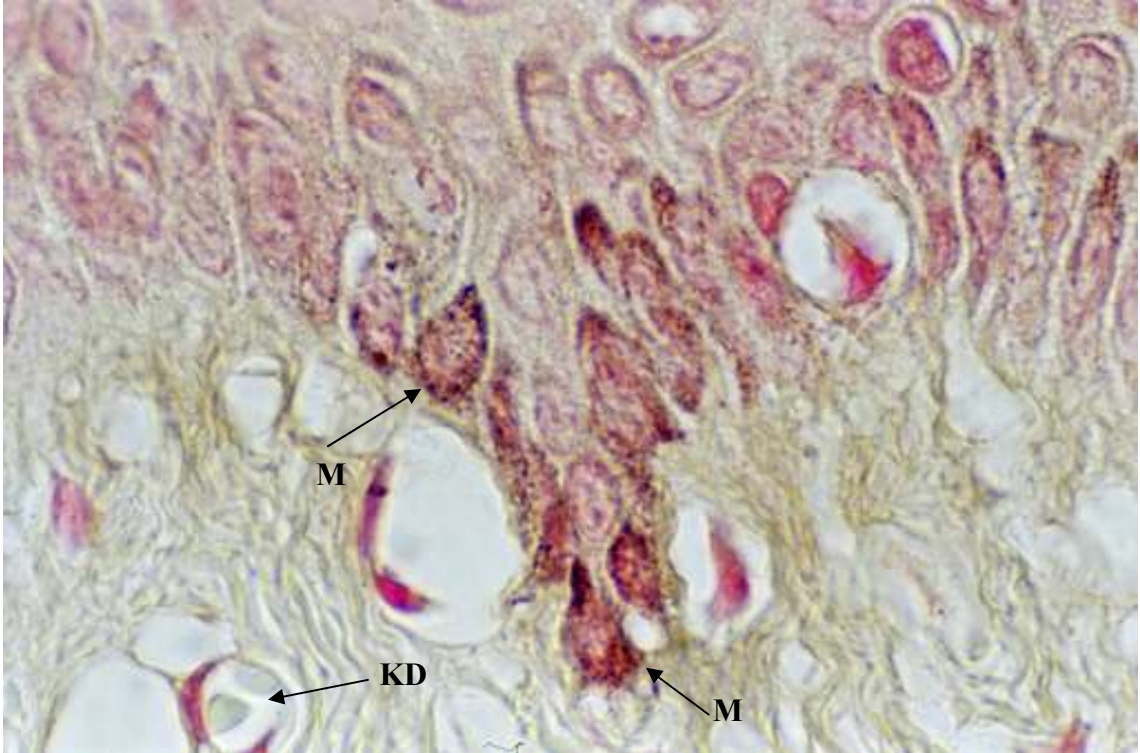
Resim 11: Genç bireyden alınan deri kesitinin (yaş 26) PAS boyası ile boyanması sonucu epidermis kalınlığının görüntüsü.Ep: Epidermis FMB: x132



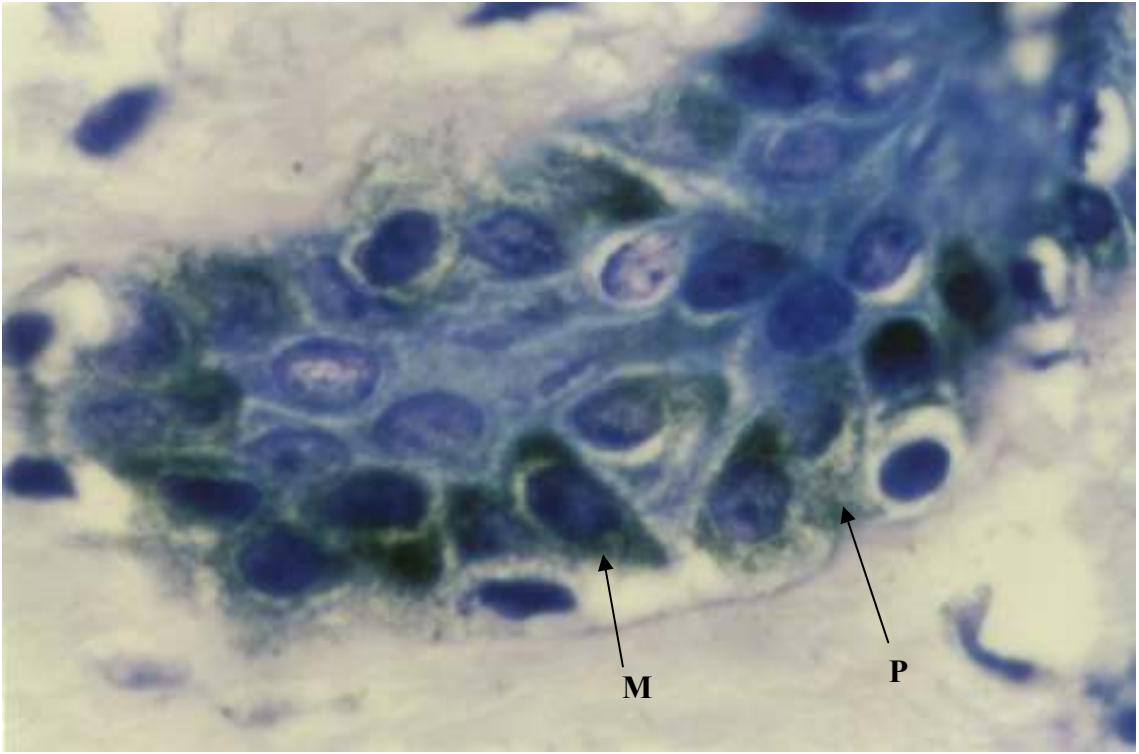
Resim 12: 28 yaşındaki kadın bireyden alınan deri kesitinde Masson-Fontana metodu ile gösterilen melanosit hücreleri.Ep: Epidermis M: Melanosit Hücreleri FMB: x330



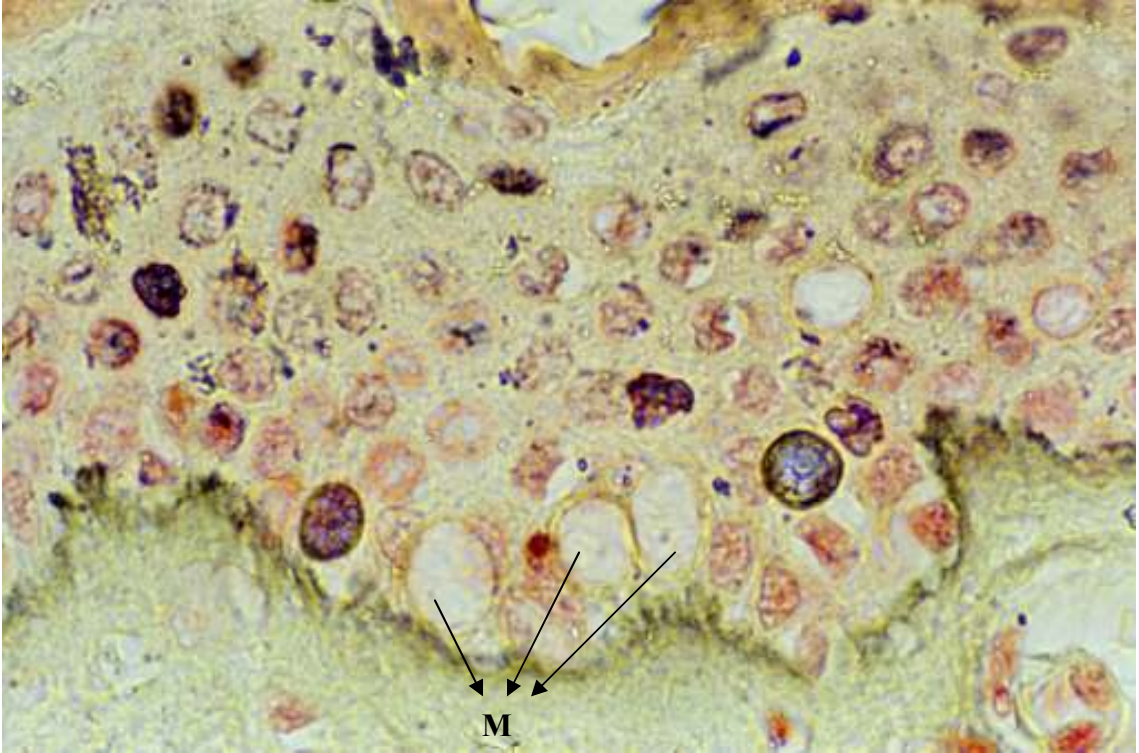
Resim 13: 70 yaşındaki kadın bireyden alınan deri kesitinin Masson-Fontana metoduyla boyanması sonucu melanositlerin görünümü. Sk: Stratum korneum
Ep: Epidermis De: Dermis M: Melanosit KD: Kan Damarı FMB: x132



Resim 14: Mason-Fontana metodu uygulanan deri kesitinde melanosit hücrelerinin genel görünümü. M: Melanosit KD: Kan Damarı FMB: x330



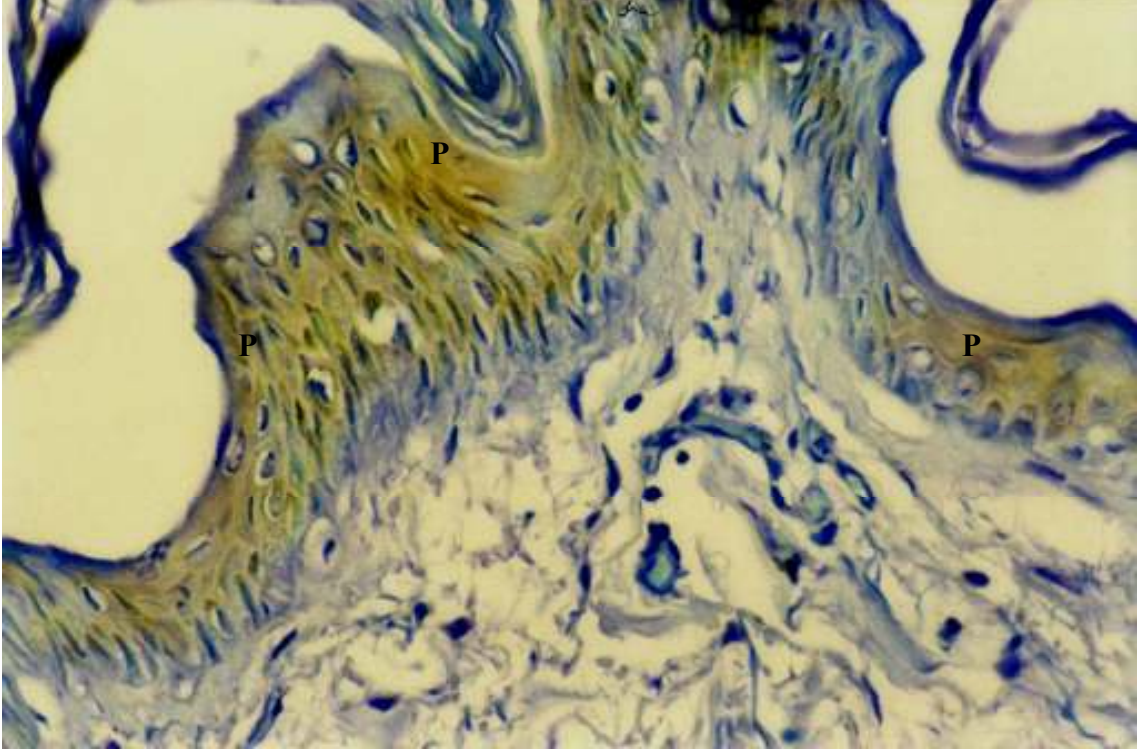
Resim 15: Toluidin blue boyası ile boyanmış deri kesitlerinde bazal tabakaya yerleşmiş melanosit hücrelerinin genel görünümü. M: Melanosit hücresi P: Pigment FMB: x330



Resim 16: Masson-Fontana metodu ile Melanin-Bleach metodu uygulanmış deri kesitlerinde pigment granüllerinden arınmış boş melanosit hücreleri.

M: Melanosit

FMB: x330



Resim 17: Melanin-Bleach metodu ile beraber Toluidin Blue metodu uygulanan deri kesitinde melanin pigmentinin epidermisin üst tabakalarındaki görüntüsü.
P: Pigment FMB: x132

Ölçüm Sonuçları:

40 yaş üstü erkek ve kadınlardan alınan abdominal bölgeye ait deri örneklerinin histolojik tespitleri yapıp, boyandıktan sonra hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunda incelendi. 6 farklı alanda epidermis kalınlıkları oküler mikrometre ile ölçüldü ve not edildi. Çalışmaya dahil edilen vakaların yaş, cinsiyet, deri kalınlıkları ve ortalamaları Tablo 4.1’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Değişik yaş ve cinsiyetteki insan deri numunelerinin epidermis kalınlıkları ve ortalamaları

Sıra	Yaş	Cinsiyet	1.Ölçüm	2.Ölçüm	3.Ölçüm	4.Ölçüm	5.Ölçüm	6.Ölçüm	Ortalama
1	65	1	60	70	50	65	90	40	62,5
2	59	1	75	70	45	30	80	65	60,8
3	55	1	55	95	75	45	40	60	61,7
4	72	1	55	70	35	40	33	25	43,0
5	47	1	80	70	55	75	35	60	62,5
6	82	1	57	35	28	26	20	25	31,8
7	77	1	35	30	40	25	55	45	38,3
8	44	1	65	85	60	80	50	70	68,3
9	72	1	50	45	30	55	25	35	40,0
10	41	1	90	70	50	60	68	75	68,8
11	70	2	55	30	65	50	60	35	49,2
12	40	2	60	80	65	70	38	50	60,5
13	37	2	55	65	70	60	51	75	62,7
14	52	2	55	35	60	90	75	50	60,8
15	42	2	80	67	70	63	59	75	69,0
16	51	2	52	65	80	72	50	60	63,2
17	56	2	45	48	35	80	50	55	52,2
18	60	2	30	40	35	45	27	50	37,8
19	71	2	40	35	30	20	47	25	32,8
20	44	2	60	80	65	75	90	55	70,8

Cinsiyet 1: Erkek bireyler Cinsiyet 2: Kadın bireyler

Sonuçlar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Buna göre, epidermis kalınlığı ile yaş arasında negatif bir korelasyon ($r = -0,85$) bulundu, ancak epidermis kalınlıkları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlam ifade etmediği görüldü ($p = 0,104$).

Epiderminin bazal tabakasına yerleşmiş olarak bulunan melanosit hücreleri ışık mikroskobu altında x100'lük büyütmede 10 farklı sahada sayıldı ve not edildi. Çalışmaya dahil edilen vakaların yaş, cinsiyet, 10 farklı sahadaki melanosit sayıları ve ortalamaları Tablo 4.2' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Değişik yaş ve cinsiyetteki insan deri numunelerindeki 10 farklı sahada birim alana düşen melanosit sayıları ve ortalamaları

CİNS.	1,SAHA	2,SAHA	3,SAHA	4,SAHA	5,SAHA	6,SAHA	7,SAHA	8,SAHA	9,SAHA	10,SAHA	top	ort
1	13	12	15	7	6	4	7	3	5	6	78	7,8
1	16	4	7	4	6	3	8	6	5	7	66	6,6
1	11	5	6	10	11	8	12	7	4	6	80	8,0
1	8	10	11	9	11	3	6	7	8	5	78	7,8
1	7	5	2	4	5	4	6	3	2	3	41	4,1
1	4	5	7	6	5	3	2	6	3	7	48	4,8
1	12	8	10	9	6	5	8	7	3	2	70	7,0
1	3	6	8	5	4	2	6	3	3	2	42	4,2
2	8	10	3	5	4	3	5	6	7	3	54	5,4
2	12	14	11	9	6	4	7	8	3	9	83	8,3
2	5	6	5	3	4	7	6	2	5	8	51	5,1
2	11	8	10	13	12	6	4	5	9	10	88	8,8
2	14	12	10	5	15	8	6	5	9	7	91	9,1
2	13	10	11	7	6	8	9	10	7	9	90	9,0
2	14	16	13	10	20	7	9	8	7	15	119	11,9
2	12	9	10	7	8	9	6	7	5	8	81	8,1
2	8	10	11	9	10	7	8	5	6	9	83	8,3
2	10	7	8	9	7	10	9	5	8	10	83	8,3
2	18	17	10	12	9	8	9	7	10	6	106	10,6
2	8	9	7	5	6	8	7	9	10	5	74	7,4

Cinsiyet 1: Erkek bireyler Cinsiyet 2: Kadın bireyler

Sonuçlar Varyans Analiz testi ile değerlendirildi. Buna göre melanosit sayısı ile yaşı arasında negatif yüksek bir korelasyon ($r = -0,94$) görüldü. Melanosit sayısı yaşı ilerledikçe azalmakta ($p = 0,000$), ancak cinsiyetle değişmemektedir ($p = 0,362$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Deri, uzun yıllardan beri pek çok araştırmacı tarafından çeşitli yönleri ile incelenmiş ancak hala tam anlaşılmayan yönleri olan bir organdır. Vücudumuzun savunmasında, sosyal ve seksüel iletişimde, hormonların kimyasal olarak değişiminde rol aldığı gibi vücudumuz için de bir örtü görevi üstlenmiştir.

Temel görevlerinden biri kornifikasyon olan epidermis, çok katlı yassı epitel yapısındadır. Çok katlı yassı epitel belirgin mukoza tiplerinde bulunur (örneğin; vajina, ağız ve deri) ve vücudu dış etkilerden koruyan en önemli bariyerdir (Fawcett 1986). Bu bariyer fonksiyonu, ekstrasellüler matriks ve epitel hücrelerinin kimyasal kompanzasyonuna ve tabii ki epitel kalınlığına bağlıdır (Ghadially 1998 ve Cartlidge 2000).

Tipik yüzey epiteli çok sayıda hücre tabakasından oluşur. Hücreler yüzeyde yassıdır ve bazal membrana doğru gittikçe daha kübiktir (Briggaman 1982 ve Gartner 1994).

Bu çalışmada, yaş ve cinsiyetin insan derisinin epidermis bölgesi üzerindeki etkileri araştırılmış ve elde edilen bulgular daha önce bu konuda çalışmış olan diğer araştırmacıların bulguları ile karşılaştırılmıştır.

Sauermann ve ark (2002), yaşın neden olduğu değişiklikleri tespit için 18-25 yaş arası ve 65 yaş üstü gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada, epidermisin minimum kalınlığı, granüler tabakadaki hücrelerin büyüklüğü, boynuzsu tabakanın kalınlığı ve her bir alandaki dermal papilla sayısı gibi parametreleri ölçmüşlerdir. Genç grupla yaşlı grup karşılaştırıldığında, yaşlı gönüllülerin minimum epidermis kalınlığında belirgin artış, boynuzsu tabaka kalınlığında belirgin olmayan

değişiklik, dermal papilla ve bazal tabaka kalınlığında belirgin azalma ve granüler tabakadaki hücrelerin büyüklüklerinde artış olduğunu gözlemlemişlerdir.

Gilhar ve ark (2004) yaşlı deriyi, epidermisteki incelmeye, azalmış epidermal proliferasyonla, granüler tabaka altında belirgin artmış apoptozisle ve epidermal faz ekspresyonu ile ilişkilendirmişlerdir.

Lee ve Hwang (2002) yaşla ilişkili olarak epidermis ve abdominal deride belirgin atrofi olduğunu, yaşlı deride epidermin ince olduğunu, insan derisi ve epidermis kalınlığının vücuttaki lokalizasyona bağlı olarak değiştiğini bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada, tipik yüzey epitelinde çok sayıda hücrelerin varlığı gözlemlendi. Epidermis hücrelerinin yüzeyde yassı, bazal membrana doğru gittikçe kübik olduğu tespit edildi.

Kurban ve Bhawan (1990) hücrel heterojenite ve atrofinin meydana gelmesi ile dermal epidermal bileşkedeki düzleşmeyi deri yaşlanması ve epidermal değişikliklerle bağdaştırmışlardır.

Derideki kalınlık farklarının temeli onun anatomik konumu, cinsiyet ve yaş farklılıklarına bağlıdır. Erkek derisi kadın derisinden daha kalın oluşu ile karakterizedir. Çocuklardaki deri nispeten incedir. Bu incelik aslında dermal değişiklik ile kaybolan elastik fibriller, epitelyal uzantı ve temel maddeden kaynaklanmaktadır (Revis 2004).

Gilhar ve ark (2004) yaptıkları çalışmada, insan epidermal yaşının apoptozis süresiyle etkilendiğini belirtmişlerdir. Epidermal sürecin ve apoptozisin insan deri yaşıyla arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca epidermis tabakasındaki inceliği, azalan

epitelyal proliferasyonu, granüler tabakadan aşağıya doğru önemli bir şekilde artan apoptozisi ve epidermal süreci yaşlı deri ile ilişkili bulmuşlardır.

Moragas ve ark (1998), derideki biomekaniksel değişiklikleri yaş ile ilişkili bulmuşlar ve bu değişikliklerin temel morfolojinin sağlamlık ve dayanıklılığını etkilediğini ileri sürmüşlerdir.

Derinin en önemli fonksiyonları koruma, salgı, boşaltım, absorpsiyon, ısı regülasyonu, pigmentasyon, duyuşsal algı ve immünolojik yolla düzenlemeyi kapsamaktadır. Cerimele ve ark (1990) yaptıkları çalışmada, ilerleyen yaşla beraber derinin bu fonksiyonel özelliklerinin %50-60 arasında azaldığını ve yapısal değişiklikler geçirdiğini tespit etmişlerdir. Bu fizyolojik değişikliklerin, epidermal hücrelerin dönüşüm hızında azalma, keratinositlerin ve fibroblastların sayısında azalma, saç köklerinde ve bezlerdeki vasküler ağ partiküllerinde azalma ve bariyer fonksiyonunda bozulma olduğunu bildirmişlerdir. Bu değişikliklere bağılı olarak da deride fibrozis ve atrofi meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

Lock-Andersen ve ark (1997), deri pigmentasyonu ve epidermal kalınlıkta önemli etkileri olan ultraviyole (UV)'nin insanlardaki hassasiyetini dikkate almışlardır. Epidermal kalınlığın deri tipinden bağımsız olduğunu ve deri pigmentasyonu ile bağılantısının olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca sağlıklı insanlar ve kanser hastalarının derileri karşılaştırıldığında, stratum korneum tabakasının kalınlığının istatistiksel olarak değişmediğini, cinsiyet ve yaşa bağımlı olmadığını ancak epidermis kalınlığının yaşla birlikte azaldığını ileri sürmüşlerdir.

Genç bireylerde, dermisin kontraksiyonu (kasılması) nedeniyle epidermal hücreler bir araya toplanır bu da genç epidermisin daha kalın görünmesine neden

olur. Bundan farklı deneyler de bu bulguları doğrular niteliktedir (Kurban ve Bhawan 1990). Whitton ve Everall (1973) yaptıkları çalışmada ise artan yaşla beraber epidermis kalınlığında bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Shuster ve ark (1975), 12-93 yaşları arasında 107 bayan ve 90 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada, erkeklerde ilerleyen yaşla birlikte aşamalı deri incelmesi bayanlarda ise 50 yaşına kadar kalın daha sonra yaşla gelen incelme olduğunu tespit etmişlerdir.

İnsan epidermisi yaşla beraber karışık fakat anlamlı yapısal değişiklikler geçirmektedir. 30 ve 80 yaş arasında epidermisde %10-50 arasında kapsamlı bir incelme olmaktadır (Sams ve Moragas 1993).

Poulsen ve ark (2003) yaptıkları çalışmada, epidermal kalınlığa yaşın, cinsiyetin, deri tipinin, pigmentasyonun, kanlanmanın, sigara alışkanlığının ve vücut bölgesindeki yerinin dermatolojik etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada hedefi koruyabilmek için materyali dar yaş aralığından seçmişler (20-68) bununla beraber ayrı yaşlarda hem stratum korneum hem de hücresel epidermis kalınlığına bakmışlardır. 3 değişik vücut bölgesinden 71 tane insan biopsisi almışlar ve epidermis hücrelerinin kalınlığını mikroskop yardımıyla ölçmüşlerdir. Stratum korneum'un kalınlığının pigmentasyonla pozitif ($p=0,0008$) ancak sigara içme yılıyla negatif korelasyon ($p<0,0001$) gösterdiğini bulmuşlardır. Epidermis tabakasında bulunan hücrelerin kalınlığının kanlanmayla pozitif korelasyon ($p=0,028$) gösterdiğini, erkeklerde bu hücrelerin kalınlığını kadınlardan daha büyük bulmuşlardır ($p<0,0001$). Ayrıca epidermal kalınlığın yaşla veya deri tipiyle korelasyon göstermediğini tesbit etmişlerdir.

Ya-Xian ve ark (1999) yaptıkları çalışmada, stratum korneum'da hücre tabakalarının sayısında cinsiyete bağlı bir değişiklik bulamamışlardır.

Epidermal atrofi çoğunlukla spinoz hücre tabakasını etkilemekte, buna karşın stratum korneum ve stratum granulozum'un ise etkilenmediği görülmektedir. Büyük belirgin değişiklikler bazal hücre tabakasında yer alan germinative (doğurucu) hücrelerin yoğun olarak bulunduğu alanlarda meydana gelmektedir. Yüzeydeki temas alanının azalması sonucu DEB'de yassılaşıma meydana gelmektedir (Sams ve Moragas 1993).

Bazal tabaka keratinositlerindeki intradermal villusların sitoplazmik çıkıntıları deri yaşı ile kaybolmaktadır (Lavker ve ark 1987)

Histolojik olarak yaşlanma sonucu epidermiste gözlenen en önemli ve çarpıcı değişiklik DEB'nin düzleşmesidir. Bunun sonucu olarak, dermis ve epidermis arasındaki yüzey azalmıştır. Öyle ki bu küçülmeden dolayı derinin her iki tabakası arasındaki iletişim ve besin maddelerinin transferi azalmıştır (Fenske ve Lober 1986).

Stratum korneum'un ortalama kalınlığı yaşla beraber pek değişmemektedir. Ancak stratum korneum'un bariyer işlevini sağlayan nötral lipidlerin oluşum hızı azalmaktadır (Ghadially ve ark 1995).

Mauck ve ark (1999) epitel kalınlığının kısmen hormonlar tarafından etkilendiğini bildirmişlerdir. Vajina mukozasının kalınlığı menstrual sıklusa ve ovaryumların fonksiyonel durumuna bağlıdır (Owen 1973, Sjöberg ve ark 1988) ve menopozdan sonra incelik (Acartürk ve Robinson 1996).

Son zamanlardaki çalışmalarda oral kontraseptiflerin kullanımlarının vaginal mukozayı kalınlaştırdığı tespit edilmiştir (Miller ve ark 2000). Lokal steroid tedavisinin ise derinin epitel kalınlığını azalttığı bilinmektedir (Hunter ve ark 1990).

Brincant (2002) yaptığı çalışmada menopozun, derinin temel anatomik yapısı üzerinde önemli etkileri olduğunu bulmuştur. Çoğu tip I kollajen olan bağ dokusuna östrojenin önemli etkisi olduğunu bildirmiştir. Tip I kollajenin dayanıklılığı ve azalan elastikiyetiyle deriye göreceli bir sabitlik verdiğini ve bunun da onun fiziksel bütünlüğünü koruduğunu ileri sürmüştür. Menopozun hem epidermal hem de dermal deri tabakalarında hücrenel ve bağ dokusu elemanlarının üzerinde önemli etkilerinin olduğunu bildirmiştir. Çalışmanın sonucunda menopozu takiben epidermal kalınlıkta azalma olduğunu gözlemlemiştir.

Maheux ve ark (1994), 51-71 yaşları arasındaki kadınlara 12 aylık östrojen terapiyi uygulamışlar ve östrojenin deri kalınlığını etkilediği ve deride kalınlaşma olduğunu göstermişlerdir.

Castella ve Gonzales (1992) yapmış oldukları çalışmada, 118 post menopozal kadın ve değişik yaş gruplarından 76 kadından deri biyopsileri almışlardır. Post menopozal kadınlara değişik yollarla replasman tedavileri (östrojen terapiyi) uygulamışlardır. Deri kollajeninin özellikle östrojen uygulanan grupta belirgin olarak yüksek olduğunu, ayrıca deri kollajeninin kronolojik yaşla, menopozal yaştan daha çok korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Deri kalınlığı ve kollajen miktarının kronolojik yaş ve menopozal yaş ile negatif korelasyon

gösterdiğini, kronolojik yaş ile olan korelasyonun daha kuvvetli olduğunu bildirmişlerdir.

Chappart ve ark (1991) da, deri kalınlığı ile kronolojik yaş arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Smeet ve ark (1994) ise deri kalınlığı ile kronolojik yaş ve menopoza yaş arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Bütün bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere yaşın epidermis kalınlığına etkileri üzerine çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada, yaşın deri kalınlığı üzerine etkisi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,104$) ancak yaşla beraber epidermis kalınlığında negatif bir korelasyon gözlemlendi ($r= -0,85$). Kadın hastaların anamnezlerine ulaşamadığı için, çalışmada menopozun deri üzerine etkisi ile ilgili değerlendirilme yapılamadı.

Coll (2003) çalışmasında, derideki her bir birim alandaki melanositleri saymış ve yaşlılara göre gençlerde melanositleri önemli derecede yüksek bulmuştur. Ancak kadın ve erkeklerde epidermal melanosit sayısında dikkat çekici bir fark bildirmemiştir.

30 yaşından sonra melanositlerin sayısı % 8-20 arasında azalmakta, morfolojilerinde ve fonksiyonel özelliklerinde önemli farklılıklar gelişmektedir (Gilchrest ve ark 1979).

Epidermal ya da dermal melanosomlar bir takım işlemler ve azaltılmış ajanlar kullanılarak gösterilebilir. Deri kesitlerindeki melanositler en iyi şekilde gümüş nitrat boyası ile tesbit edilir (Montagna ve Carlisle 1990).

Birkaç özel boya, melanositlerin ve ürünlerinin ışık mikroskop görüntüsünü kolaylaştırır. Gümüş boyalar, hem arjirofilik (gümüşle boyanabilir, gümüş tuzlarını

tutabilir) hem de arjentaflin (gümüş ve krom tuzları ile boyanabilir) olan melaninin varlığını belirtir. Melanin arjentaflin olduğu için, amonyaklı gümüş nitrat, melanindeki fenolik gruplarla, siyah gümüş çökelek oluşturarak indirgenebilir (Masson-Fontana metodu). Bununla birlikte, bu metotların hiçbiri, tamamen melanine özgü değildir. Melanin, daha spesifik tanımayı sağlayan bir metot olan hidrojen peroksit veya potasyum permanganat gibi kuvvetli oksitleyici ajanlarla ağartılabilir (Pearse 1972).

Bu çalışmada, Hematoksilen-Eosin , Toluidin blue ve gümüş nitrat boyaları ile boyanmış preparatlarda epidermin bazal tabakasına yerleşmiş melanositler görüldü. Gümüş nitrat ile boyanmış preparatlarda melanositler sayıldı. Yapılan istatistiki değerlendirmeler sonucu melanositlerin sayısının yaşla beraber azaldığı ($p= 0,00$ ve $r= -0,94$) ancak cinsiyetle değişmediği görüldü ($p= 0,362$).

İntrinsik yaşlanma neticesi ile gelişen işlevsel fonksiyonel değişiklikler yara iyileşmesinin de yavaş olmasına neden olur. Çünkü keratinosit ve fibroblastların çoğalma kapasitesi azalmış, sitokin üretimi yavaşlamış, kollajen ve elastik lif sentezi düşmüş ve keratinositlerin terminal farklılaşma yetenekleri azalmıştır (Gerstein ve ark 1993).

Gençlere oranla yaşlılarda derinin bariyer fonksiyonu da kolayca bozulabilmekte ve yaşlılarda stratum korneum oluşumu için gereken zaman ikiye katlanabilmektedir (Ghadially ve ark 1995).

Yaşlılarda stratum korneum yenilenmesindeki uzama ile birlikte epidermal dönüşüm hızı da %30-50 arasında azalmaktadır. Bu durum muhtemelen yaşlılarda yara iyileşmesinde kötü rol oynamaktadır (Grove 1982).

Yaşlılarda yara iyileşmesi zordur. Bunun başlıca nedenleri olarak yaranın kanlanmasının iyi olmaması, ek hastalık ve beslenme bozukluğu sayılabilir (Regan ve ark 1993).

İskemik olan doku yavaş iyileşir. Ayrıca bu dokunun infekte olma riski de fazladır. Arterial kandaki parsiyel oksijen basıncı kollajen sentezini etkileyen önemli bir faktördür. Doku oksijeni arttıkça kollajenin gerilme kuvvetinin arttığı gösterilmiştir (Holt ve ark 1992).

Epitel dokusundaki yaranın kapanmasının hızlı olabilmesi için onun bariyer fonksiyonunu süratle yeniden kurması gerekir (Laplante ve ark 2001).

Hücre yenilenmesi yaşlılıkta azaldığından bazı araştırmacılar hücre yenilenme evrelerine katılan genlerin ekspresyonundaki değişiklikleri incelemişlerdir. Bu çalışmaların neticesi hücre yenilenme sürecinde gerekli olan mekanizmaların ve düzenli gen diziliminin yaşlılıktaki hücre faaliyetleri esnasında bozulduğunu düşündürecek niteliktedir. (Yaar ve Gilchrest 1999)

Yaşlanma sürecinde vücuttaki genel fizyolojik değişiklikler çerçevesinde yara iyileşmesi aşamalarında bazı farklılıklar ortaya çıkar. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar verilmiştir. Mevcut olan bilgiler genel olarak değerlendirildiğinde ise yaşlılarda yara iyileşmesi, eşlik eden bir hastalık olmadığı sürece, fazla etkilenmemektedir (Van de Kerkhof ve ark 1994).

Sonuç olarak; yaşlara göre kesit alıp boyadığımız preparatlar mikroskopta incelendiğinde, yaşın ilerlemesi ile birlikte epidermis tabakasında histolojik olarak bir takım değişikliklere rastlandı. Bunlar DEB'de düzleşme, dermal papillaların

sayısında azalma olarak not edildi.Yaşla beraber epidermis kalınlığında istatiksels olarak bir fark görölmedi ($p>0,05$).

Gümüş nitratla boyanan preparatlarda melanositler bazal tabakada çok net olarak seçildi. Her bir birim alandaki melanositler sayıldığında yaşlı bireylerden alınan kesitlerden oluşmuş preparatlarda gençlere oranla melanositlerin sayılarında azalmalar tesbit edildi ($p<0,05$). Fakat; melanosit sayısı ile cinsiyet arasında istatiksels açıdan bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

6. ÖZET

S.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji Embriyoloji (TIP) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA – 2007

Hazırlayanın adı soyadı: Burcu Gültekin

Danışmanın adı soyadı: Prof. Dr. Aydan Canbilen

Değişik Yaş Gruplarında Epidermis Kalınlığının Histolojik Olarak Ölçülmesi

Bu çalışmada, yaşın epidermis kalınlığına ve melanosit sayısına olan etkilerini histolojik yöntemler yardımıyla belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada değişik yaş gruplarından oluşan 10 erkek ve 10 kadından alınan deri numuneleri %10'luk formalin solüsyonunda tesbit edildi. Deri numunelerine rutin histolojik yöntemler uygulandı ve parafine gömüldü. Mikrotom yardımıyla 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Dokular, Hematoksilen-Eosin (H&E), Toluidin Blue, Periyodik Acid Schiff (PAS) ve Gümüş nitrat boyaları ile boyandı. Mikroskoba takılı oküler mikrometre yardımıyla epidermis kalınlıkları ölçüldü. Epidermis kalınlığının ölçümünde, dermal papilladan epidermis yüzeyine doğru 5 farklı bölgede yükseklik ölçümü yapılmıştır. Ayrıca, değişik yaş ve farklı cinsiyetten oluşan deri preparatlarında 10 farklı sahada birim alana düşen melanositler sayılmıştır. Daha sonra bu ölçümler istatistiki açıdan karşılaştırılmıştır.

Yaşla birlikte insan epidermisi karışık fakat anlamlı yapısal değişiklikler geçirmektedir. Epidermisdeki yaşa özel en önemli buluş dermo-epidermal bileşkede yassılaşıma ve dermal papillaların sayısında azalmadır. Ayrıca, yaşla beraber epidermisdeki melanositlerin sayılarında azalmalar bulundu. Melanosit sayısına cinsiyetin etkisinin bulunmadığı tesbit edildi.

Çalışma sonucunda epidermis kalınlığı ile yaş arasında istatistiki açıdan önemli bir fark bulunamamıştır ($p=0,104$). Fakat epidermis kalınlığı ile yaş arasında yüksek negatif bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0,85$). Melanosit sayısı ile yaş arasında önemli yüksek negatif bir korelasyon görülmüştür ($p=0,000$, $r=-0,94$). Ancak melanosit sayısı ile cinsiyet arasında önemli bir fark çıkmamıştır ($p=0,362$).

7. SUMMARY

S.Ü. Institute of Health Sciences

Department of Histology – Embriyology (Medicine)

Master Thesis / KONYA 2007

Burcu GÜLTEKİN

The Different Age Group Related Changes of Human Epidermis Thickness with Histologic Technical

In this light microscopic study, the effects of age and sex on the thickness of epidermis and the number of melanocytes were determined in human skin samples by using histological methods.

Skin samples from a group of various ages including 10 men and 10 women were fixed on the board was stored in 10 % formaldehyde solution. The formalin fixed skin samples were processed using routine histologic procedures and embedded in parafin. Five micrometer sections were cut using a microtome. The specimens were stained with Hematoxyline-Eosin (H&E), Toluidin-Blue and Periyodic Acid Schiff (PAS) and Silver nitrate. Skin thickness was measured under a microscope at ocular micrometer strength. The epidermis was measured ten times from the free magrin of skin to the dermal papillae and epidermal ridge. In addition to this , the number of melanocytes were counted in 10 different fields per unit area from skin specimens of people with various age and sex. Then these results are compared from the statistical point of view.

Human epidermis undergoes subtle but significant structural alterations during aging. In this study, the most consistent results are in the epidermis of aging individuals is flattening of the dermo-epidermal junction and a decrease number of dermal papilla. However, it was found that numbers of melanocytes in epidermis decreased with age but not changed with sex.

Consequently, there is no significant statistical difference between epidermis thickness and age ($p= 0,104$). However, a high negative correlation was determined between epidermis thickness and age ($r= -0,85$). Also, there is a significant ($p= 0,000$) and high negative correlation between the number of melanocytes and age ($r= -0,94$). In addition to this, there is no significant difference between the number of melanocytes and sex ($p= 0,362$).

8. KAYNAKLAR

- Acartürk F, Robinson JR (1996)** *Vaginal permeability and enzymatic activity studies in normal and ovariectomized rabbits*, *Pharmaceutical Research* 13, 779–783.
- Aizen E, Gilhar A (2001)** *Smoking effect on skin wrinkling in aged population*, *Int J Dermatol*, 40, 431–433.
- Ashcroft GS, Horan MA and Ferguson MW (1997)** *Aging is associated, with reduced deposition of specific extracellular matrix components, an upregulation of angiogenesis, and an altered inflammatory response in a murine incisional wound healing model*, *J Invest Dermatol*, 108, 430–437.
- Bak B, Andreassen TT (1989)** *The effect of aging on infacture healing in the rat*, *Calcif Tissue Int*, 45, 292-297.
- Bak B, Andreassen TT (1991)** *The effect of growth hormone on fracture healing in old rats*, *Bone*, 12, 151–154.
- Balin AK, Allen RG (1989)** *Molecular bases of biologic aging* In “Clinics in Geriatric Medicine” Ed. by BA Gilchrest, 1, W.B Saunders Company Philadelphia.
- Bergman AR, Afifi KA, Heidger MP (1996)** *Integument* In “Histology” 156-173, W.B Saunders Company Philadelphia.
- Billingham RE, Silvers WK (1963)** *The origin and conservation of epidermal specificities*, *N Engl J Med*, Mar 7, 268, 539-545.
- Bloom W, Fawcett DN (1975)** *Skin* In “A Text book of Histology” 563-594, W.B Saunders Company Philadelphia.

- Bolognia JL (1995)** *Aging skin*, Am J Med, Jan 16, 98(1A), 99– 103.
- Botchkareva NV, Khlgation M, Longley BJ, et al (2001)** *SCF/c-kit signaling is required for cyclic regeneration of the hair pigmentation unit*, Faseb J, 15, 645 – 658.
- Boyd AS, Stasko T, King LE, et al (1999)** *Cigarette smoking- associated elastotic changes in the skin*, J Am Acad Dermatol, 41, 23 – 26.
- Braun–Falco O, Plewing G, Wolff HH and Burgdorf WHC (2000)** *Dermatology*, Springer, Verlag, Berlin, 770 – 772.
- Briggaman RA (1982)** *Epidermal – dermal interactions in adult skin*, J Invest Dermatol, 79(1), 21– 24.
- Brincat M, Moniz CF, Studd JW, et al (1983)** *Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women*, Br Med J, 287, 1337 – 1338.
- Brincat M (1986)** *A modern approach to the perimenopausal years* In “Skin and The Menopause” Ed. by RB Greenblatt, 57, Walter de Gruyter, Berlin.
- Brincat MP (2002)** *Skin and sensory organs in the menopause* In “Hormone Replacement Therapy and The Skin” 155-169, Parthenon Publishing London.
- Carlson BM (1996)** *The skin and its derivatives* In “Patten’s Foundations of Embryology” 6 th ed, 355-385, McGraw-Hill New-York.
- Cartlidge P (2000)** *The epidermal barrier*, Seminars in Neonatology 5, 273–280.
- Castaret J, Ortonne JP (1997)** *Pigmentary changes in aged and photoaged skin*, Arch Dermatol, 133, 1296–1299.

- Castella M, Gonzales M (1992)** *Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy*, *Maturitas*, 15, 113–119.
- Cerimele D, Celleno L and Serri F (1990)** *Physiological changes in ageing skin*, *Br J Dermatol*, 122(35), 13- 20.
- Chappart D, Alexandre C, Robert J and Riffat G (1991)** *Relationships between bone and skin atrophies during aging*, *Acta, Anat* 141, 239–244.
- Chiang HY, Huang IT, Chen WP, Chien HF, Shun CT, Chang YC and Hisieh ST (1998)** *Regional difference in epidermal thinning after skin denervation*, *Exp Neurol*, 154, 137 – 145.
- Chung JH, Hanf VN and Kang S (2003)** *Aging and photoaging*, *J Am Acad Dermatol*, 49, 690 – 697.
- Coll J (2003)** *Microscopic analysis of epidermal melanocytes in human abdominal skin*, *Physicians Surg Pak Feb*, 13(2), 79 – 81.
- Contet – Audonneaus JL, Jeanmaine C and Pauly G (1999)** *A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun – exposed areas of face, with or without wrinkles and sunprotected areas*, *Br J Dermatol*, 140, 1038 – 1047.
- Cormack HD (1997)** *The integumentary system* In “Essential Histology” 255-268, Lippincott Raven Publishers Philadelphia.
- Craven NM, Watson RE, Jones CJ, et al (1997)** *Clinical features of photodamaged human skin are associated with a reduction in collagen VII*, *Br J Dermatol*, 137, 344 –350.

- Fawcett DN (1986)** *Skin* In “A text Book of Histology” Ed. by W Bloom, DN Fawcett, 11 th ed, 543-578, W.B Saunders Company Philadelphia.
- Fenske NA, Lober CW (1986)** *Structural and fucntional changes of normal aging skin*, J Am Acad Dermatol, 15, 571.
- Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, et al (1997)** *Pathophysiology of premature skin aginig induced by ultraviolet light*, N Engl J Med, 37, 1419 – 1427.
- Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolff K, Freedberg IM and Austen KF (1993)** *Aging of skin* In “Dermatology in General Medicine”, 4 th ed, 150-155, McGraw Hill New York.
- Frances C (1998)** *Smoker’s wrinkles: epidemiological and pathogenic considerations*, Clin Dermatol, 16, 565-570.
- Gartner LP (1994)** *Oral anatomy and tissue types*, Seminars in Dermatology 13, 68-73.
- Gartner LP, Hiatt JL (1997)** Color Text book of Histology, 269-283, W.B Saunders Company Philadelphia.
- Gerstein AD, Phillips TJ, Rogers GS and Gilcrest BA (1993)** *Wound healing and aging*, Dermatol Clin 11, 749.
- Ghadially R, Brown BE, Sequeira – Marth SM, et al (1995)** *The aged epidermal permeability barrier, structural, functional and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model*, J Clin Invest, 95, 2281 – 2290.
- Ghadially R (1998)** *Aging and the epidermal permeability barrier: implications for contact dermatitis*, Am J Contact Dermat, 9, 162–169.

- Gilchrest BA, Blog FB and Szabo G (1979)** *Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin*, J Invest Dermatol, 73(2), 141-143.
- Gilchrest BA, Yaar M (1992)** *Aging and photoaging of the skin: observations at the molecular level*, Br J Dermatol, 127(41), 25–30.
- Gilhar A, Ulman Y, Karry R, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S and Kalish RS (2004)** *Aging of human epidermis reversal of aging changes correlates with reversal of keratinocyte fas expression and apoptosis*, J Gerontol S A, Biol Sci Med Sci, 59(5), 411-415.
- Gniadecka M, Nielsen OF, Wessel S, et al (1998)** *Water and protein structure in photoaged and chronically aged skin*, J Invest Dermatol, 111, 1129–1133.
- Goukassian D, Gad F, Yaar M, et al (2000)** *Mechanism and implications of the age – associated decrease in DNA repair capacity*, Faseb J 14, 1325–1334.
- Grove GL (1982)** *Age related differences in healing of superficial skin wounds in humans*, Arch Dermatol Res 272, 381-385.
- Hadshiew I, Eller M and Gilchrest BA (2000)** *Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair*, Am J Contact Dermat, Mar, 11(1), 19-25.
- Holick MF, Laughlin JA, Parrish JA and Anderson PR (1983)** *The photochemistry and photobiology of vitamin D3* In “The Science of Photomedicine” Ed. by JD Regan, JA Parrish, 195, Plenum Press New York.
- Holick MF, Matsuoka LY and Wortsman J (1989)** *Age, vitamin D and solar ultraviolet*, Lancet 2, 1104.

- Holt DR, Kirk SJ, Regan MC, Hurson M, Lindblad WJ and Barbul A (1992)** *Effects of age on wound healing in healthy human beings*, *Surgery*, 112, 293-297.
- Hunter JA, Savin JA and Dahl MV (1990)** *Clinical dermatology*, 272, Blackwell Scientific Publications Oxford.
- Jacobsen E, Billing JK, Frantz RA, Kinney CK, et al (1985)** *Age related changes in sebaceous wax ester secretion rates in men and women*, *J Invest Dermatol*, 85, 483–485.
- Jean C (1994)** *Skin care and abnormal lesions comprehensive management of menopause*, Springer, Verlag, 351.
- Johnson CL, Holbrook KA (1989)** *Development of human embryonic and fetal dermal vasculature*, *J Invest Dermatol*, Aug, 93(2), 10-17.
- Johnson FB (1992)** *Pigments and Minerals* In “Laboratory Methods in Histotechnology” Ed. by, EB Prophet, B Mills, JB Arrington, LH Sobin, 183-188, American Registry of Pathology, Washington.
- Johnson BL, Honig PJ and Jaworsky C (1994)** *Pediatric Dermatopathology*, 82, Newton, Butterworth Heineman.
- Jonathan S (1998)** *Novak’s Gynecology*, MMSc 6 th ed, 981-1011, McGraw-Hill California.
- Junquiera C, Carneiro J, Kelley RO (1992)** *Basic Histology*, 357, Appleton Lange Pres London.
- Keogh EV, Walsh RJ (1965)** *Rate of greying of human hair*, *Nature*, 207, 877–878.

- Kirk SJ, Hurson M, Regan MC, Holt DR, Wasserkrung HL and Barbul A (1993)** *Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings*, *Surgery* 114(2), 155–160.
- Kişnişci HA (1996)** “*Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*”, 1319-1352, Güneş Kitapevi, Ankara.
- Kricker A, Armstrong BK and Parkin DM (1993)** *Measurement of skin cancer incidence*, *Health Rep* 5, 63.
- Kondo S (2000)** *The roles of cytokines in photoaging*, *J Dermatol*, 23(1), 30 – 36
- Kurban RS, Bhawan J (1990)** *Histologic changes in skin associated with aging*, *J Dermatol Surg Oncol* 16, 908-914.
- Laplante AF, Germain L, Auger FA and Moulin V (2001)** *Mechanisms of wound reepithelialization: hints from a tissue- engineered reconstructed skin to long – standing questions*, *Faseb J*, 15, 2377–2389.
- Lavker RM (1979)** *Structural alterations in exposed and unexposed aged skin*, *J Invest Dermatol*, 73, 59-66.
- Lavker RM, Zheng PS and Dong G (1987)** *Aged skin: a study by light transmission electron and scanning electron microscopy*, *J Invest Dermatol* 88(3), 44–51.
- Lee Y, Hwang K (2002)** *Skin thickness of Korean adults*, *Surg Radiol Anat*, Aug-Sep, 24(3-4), 183-189.
- Lock–Andersen J, Therkildsen P, De Fine Olivarius F, Gniadecka M, Dahlstrom K, Poulsen T and Wolf HC (1997)** *Epidermal thickness, skin*

pigmentation and constitutive photosensitivity, Photodermatol, photoimmunol and photomed, Aug, 13(4), 153–158.

Ly DH, Lockhart DJ, Lerner RA and Schultz PG (2000) *Mitotic misregulation and human aging*, Science, Mar 31, 287(5462), 2486–2492.

Ma W, Wlaschek M, Tantcheva – Poor I, et al (2001) *Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue*, Clin Exp Dermatol, 26, 592–599.

Maheux R, Naud F, Rioux M, et al (1994) *Randomized double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness*, Am J Obstet Gynecol, 170, 642-649.

Mauck CK, Callahan MM, Baker J, Arbogast K, Veazey R, Stock R, Pan Z, Morrison CS, Chenmok M, Archer DF and Gabelnick HL (1999) *The effect of one injection of depo-provera on the human vaginal epithelium and cervical ectopy*, Contraception 60, 15–24.

Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, et al (1999) *Aging – dependent large accumulation of point mutations in human mDNA control region for replication*, Science, Oct 22, 286(5440), 774–779.

Miller L, Patton DL, Meier A, Thwin SS, Hooton TM and Eschenbach DA (2000) *Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium*, Obstetrics and Gynecology 96, 431-439.

Montagna W, Carlisle K (1990) *Structural changes in ageing skin*, Br J Dermatol, Apr, 122, Suppl 35, 61-70.

- Moore KL (1988)** *The integumentary system* In “The Developing of Human” 5 th ed, 421-435, W.B Saunders Company, Philadelphia.
- Moore KL, Munger BL (1989)** *The early ontogeny of the afferent nerves and papillary ridges in human digital glabrous skin*, *Dev Brain Res* 48, 119.
- Moragas A, Garcian–Borafe M, Sams M, Toran N, Hugvet P and Martin–Plata C (1998)** *Image analysis of dermal collagen changes during skin aging*, *Anal Quant Cytol Histol* Dec, 20 (6), 493–499.
- Norman RA, Henderson JN (2003)** *Aging: an overview*, *Dermatol Ther*, 16(3), 181–185.
- O’Hare PM, Fleischer AB, D’Agostino RB, et al (1999)** *Tobacco smoking contributes little to facial wrinkling*, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 12, 133–139.
- Owen JR (1975)** *Physiology of the menstrual cycle*, *American Journal of Clinical Nutrition*, 28, 333-338.
- Patterson JAK (1989)** *Structural and physiologic changes in the skin with age* In “Aging and clinical practice: skin disorders, diagnosis and treatment” 174, Igaku-Shoin, Medical Pub, Newyork.
- Pearse AGE (1972)** *Histochemistry: theoretical and applied*, In“Histochemistry” 3th ed, 530, Churchill Edinburgh.
- Philips GD, Stone AM (1994)** *PDGF – BB induced chemotaxis is impaired in aged capillary endothelial cells*, *Mech Ageing Dev*, 73, 189–196.
- Philips GD, Stone AM (1994)** *Proliferation of wound derived capillary endothelial cells: young versus aged*, *Mech Ageing Dev*, 77, 141–148.

- Pochi PE, Strauss JS and Downing DT (1979)** *Age related changes in sebaceous gland activity*, J Invest Dermatol, 73, 108–111.
- Poulsen T, Sandby-Moller J, Wulf HC (2003)** *Epidermal thickness at different body sites: relationship to age gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking*, Acta Derm Venereol, 83, 410-413.
- Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Leslie H and Sobin MD (1992)** Laboratory methods in histotechnology, Ann Dermatol Venereol 119, 137-138.
- Regan MC, Kirk SJ, Hurson M, Sodeyama M, Wasserkrug HL and Barbul A (1993)** *Tumor necrosis factor- α inhibits in vivo collagen synthesis*, Surgery 113(2), 173-177.
- Revis DR (2004)** *Skin grafts, split-thickness*, e-Medicine, Online Medical Textbook
- Sams M, Moragas A (1993)** *Mathematical morphologic analysis of the aortic medial structure*, Biochemical implications, Anal Quant Cytol Histol, 152, 93-100.
- Sandby – Moller J, Poulsen T and Wolf HC (2003)** *Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits*, Acta Derm Venereol 83(6), 410–413.
- Sauder DN (1986)** *Effect of age on epidermal immune function*, Dermatol Clin 4, 447.
- Scharffetter-Kochanek K (2001)** *Skin aging*, Clin Exp Dermatol, Oct, 26(7), 561.
- Shuster S, Black MM and McVitie E (1975)** *The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density*, Br J Dermatol 93, 639-643.

- Sjöberg I, Cajander S and Rylander E (1988)** *Morphometric characteristics of the vaginal epithelium during the menstrual cycle*, Gynecologic and Obstet Invest 26, 136-144.
- Smeet AJ, Kuiper JW, Kuijck C, et al (1994)** *Skin thickness does not reflect bone mineral density in postmenopausal women*, Osteoporosis Int 4, 23–35.
- Smith JB, Fenske NA (1996)** *Cutaneous manifestations and sequences of smoking*, J Am Acad Dermatol, 34, 717-732.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG, et al (1999)** *Postmenopausal hormone therapy* In“ Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility” 6 th ed, 583-649, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore.
- Sauermann K, Clemann S, Jaspers S, Gambichler T, Altmeyer P, Hoffmann K and Enen J (2002)** *Age related changes of human skin investigated with histometric measurements by confocal laser scanning microscopy in vivo*, Feb, 8(1), 52-56, Hamburg.
- Tobin DJ, Paus RG (2001)** *Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit*, Exp Gerontol, Jan, 36(1), 29–54.
- Toyoda M, Nakamura M, Luo Y, et al (2001)** *Ultrastructural characterization of microvasculature in photoaging*, J Dermatol, 27 (1), 32–41.
- Uitto J (1989)** *Connective tissue biochemistry of the aging dermis, age associated alterations in collagen and elastin*, Clin Geriatr Med, 127–147.
- Van de Kerkhof PCM, Van Bergen B, Sprsijt K and Kviper JP (1994)** *Age related changes in wound healing*, Clin Exp Dermatol, 19, 369.

- West MD (1994)** *The cellular and molecular biology of skin aging*, Arch Dermatol, 130, 87–95.
- Whitton JT, Everall JD (1973)** *The thickness of the epidermis*, Br J Dermatol, 89, 467–476.
- Wines N, Willsted E (2001)** *Menopause and the skin*, Australas J Dermatol, Aug, 42(3), 149–158.
- Witte MB, Barbul A (1997)** *General principles of wound healing*, Surg Clin N Amer, 77, 509–528.
- Ya-Xian Z, Suetaka T and Tagami H (1999)** *Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin: relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters*, Arch Dermatol Res, 291, 555-559.
- Yaar M, Gilchrest BA (1999)** *Aging of skin* In“Dermatology in General Medicine” Ed.by IM Freedbeng, AZ Eisen, K Wolff, KF Austen, LA Goldsmith, SL Katz, TB Fitzpatrick, 1967, McGraw-Hill Newyork.
- Yaar M, Gilchrest BA (2001)** *Aging and photoaging of keratinocytes and melanoceytes*, Clin Exp Dermatol, 26, 583–591.
- Yaar M, Eller MS and Gilchrest BA (2002)** *Fifty years of skin aging*, JID Symposium Proceeding, 7, 51–58.
- Zouboulis CC, Boshnakow A (2001)** *Chronological ageing and photo ageing of the human sebaceous gland*, Clin Exp Dermatol, Oct, 26, 600–608.

9. ÖZGEÇMİŞ

Burcu Gültekin 1978 yılında Konya’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Konya’da tamamladı. 1997 yılında Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliğini kazandı ve 2000 yılında mezun oldu. 2003 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Histoloji - Embriyoloji laboratuvarına uzman olarak atandı. 2003 yılında açılan sınavı kazanarak Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Histoloji – Embriyoloji (Tıp) Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. Halen Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Histoloji - Embriyoloji laboratuvarında uzman olarak görev yapmaktadır.

10. TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanmasında ve tüm Yüksek Lisans eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Histoloji – Embriyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hasan Cüce'ye,

Danışman Hocam Prof. Dr. Aydan Canbilen'e, Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Selçuk Duman, Prof. Dr. Serpil Kalkan ve Doç. Dr. T. Murad Aktan'a,

İstatiksel çalışmalardaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Sait Bodur ve Prof. Dr. K. Tahir Şahin'e,

Materyal temini aşamasındaki sonsuz yardımları için Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Faruk Aksoy'a,

Çeviri aşamasındaki yardımlarından dolayı canım arkadaşım Dr. Tomris Uğur'a,

Ayrıca bütün tahsil hayatım boyunca maddi ve manevi yardımlarıyla bana her zaman destek olan anneme ve babama,

Sonsuz sabırla hep yanımda olan eşim ve kızıma,

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.