

Menapoz ve Deri

MENOPAUSE AND SKIN: MEDICAL EDUCATION

Dr. Yeşim KAYMAK,^a Dr. Figen TIRNAKSIZ^b

^aMediko Sosyal Sağlık Merkezi, ^bEczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD, Gazi Üniversitesi, ANKARA

Özet

Menapoz, kadın organizmasında önemli hormonal değişikliklerin görüldüğü dönemlerden birisidir. Menapoz girme yaşı 35 ile 55 arasında değişmekle beraber, batı dünyasında menopoz yaşı ortalama 51.5'tir. Bu nedenle kadın yaşamının yaklaşık 1/3'ü menopoz sonrası (postmenapozal dönem) dönemde geçmektedir. Menapozla ilgili olarak kadın organizmasında belirgin hormonal değişiklikler oluşmakta, pek çok organ sistemi bundan etkilenmekte ve buna bağlı olarak fizyolojik değişiklikler görülmektedir. Sıcak basması, uyku bozukluğu ve depresyon en sık gözlenen menopoz belirtilerinden bazılarıdır.

Östrojen düzeyindeki azalma deri yaşlanmasını hızlandıran, derinin elastikiyet özelliğini azaltan ve kurumasına neden olan bir dizi olaya neden olmaktadır. Bunlara ek olarak saç ve ağız mukozasında da istenmeyen değişikliklerin olduğu bildirilmektedir.

Menapozla birlikte, östrojenin deriyi yaşlanmaya karşı koruyucu etkisi çok azaldığı için hormonal yaşlanma belirtileri, kronolojik yaşlanma ve çevresel yaşlanma belirtilerine eklenir. Bu nedenle menopoz ile birlikte derinin yaşlı görünümü daha da belirgin duruma gelir. Derideki yaşlanma bir süreç olup derinin incilmesi ile başlar; atrofiye olması, kuruması, daha kolay hasar görmesi ile devam eder; sonunda kırışması, kırışıklıkların artması ve derinleşmesi ile son bulur.

Östrojen eksikliğine bağlı olarak kadın cinsiyet organlarında da bazı değişiklikler oluşur. Bunlar; meme glandular dokusunun azalması, uterusun küçülmesi, endometriyumun regrese olması, vajinanın kısalıp daralması, vajina epitelinin ve dış genital organların atrofiye olması, pubik kılların azalması ve üriner sistem epitelinin incelmisidir. Özellikle menopoz döneminde vulva ve vajinadaki değişikliklerin oluşmasına bağlı olarak atrofik vulvovajinit, vulvodini, liken sklerozus gibi bazı rahatsızlıklar ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Menapoz, deri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:675-684

Abstract

Menopause is a period during which significant hormonal changes are noted in the female organism. Although the age of menopause ranges between 35 and 55, the average age is 51.5 in the western world. This means that a third of a woman's life is postmenopausal. There are many marked changes in the female organism due to menopause that affect many organs and accompany physiological changes. Some of the more frequent signs are hot flashes, sleep disorders and depression.

The decreased estrogen level leads to a sequence of events that accelerate skin aging, decrease its elasticity and increase its dryness. Other unwanted changes in the oral mucosa and the hair are also reported. Estrogen's protection of the skin against aging decreases greatly with menopause, adding hormonal aging signs to those of chronological and environmental aging. The aged appearance of the skin therefore becomes more prominent with menopause. Skin aging is a process starting with thinning of the skin, followed by the skin becoming damaged more easily and ending with wrinkling and an increased number of deeper wrinkles.

There are also changes in the female sex organs due to decreased estrogen. These are decreased breast glandular tissue, smaller uterus, regressing endometrium, shorter and narrower vagina, atrophy of the vaginal epithelium and external genital organs, decreased pubic hair and thinning of the urinary system epithelium. Atrophic vulvovaginitis, vulvodynia and lichen sclerosis can accompany these vulvar and vaginal changes in menopause.

Key Words: Menopause, skin

Menapoz, kadın organizmasında önemli hormonal değişikliklerin görüldüğü dönemlerden birisidir. Klinik açıdan menopoz, kadında menstrasyonun geri dönüşüm-

süz olarak kesilmesidir. Over fonksiyonlarının azalması sonucu, 12 aylık amenore döneminden sonra tanısı konmaktadır. Klimakterik ya da perimenapozal dönem olarak bilinen menopoz öncesi dönem, over fonksiyonlarının değiştiği, son menstural siklusların görüldüğü dönemdir.¹ Bu dönemde overlerdeki follikül sayısı azalmakta ve varolanların çoğu da fonksiyonlarını yitirmektedir. Menapoz girme yaşı 35 ile 55 arasında değişmekle beraber, batı dünyasında menopoz yaşı ortalama

Geliş Tarihi/Received: 08.03.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yeşim KAYMAK
Gazi Üniversitesi
Mediko Sosyal Sağlık Merkezi, ANKARA
yesimkaymak@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

675

51.5'tir. Bu nedenle kadın yaşamının yaklaşık 1/3'ü menapoz sonrası (postmenapozal dönem) dönemde geçmektedir. Menapoza bağlı olarak kadın organizmasında belirgin hormonal değişiklikler oluşmakta, pek çok organ sistemi bundan etkilenmekte ve buna bağlı olarak fizyolojik değişiklikler görülmektedir.²

Menapoz temel olarak östrojen düzeyinin azaldığı bir dönemdir. Menapoza girmeden önce yani menstural siklusların aksamadığı dönemde plazma östradiol düzeyi ortalama 100 pg/mL kadar olmasına rağmen menapoz dönemiyle beraber bu miktar 25 pg/mL'ye kadar düşmektedir. Menapozda kadınların %75'inde östrojen düzeyinin azalmasına bağlı belirtiler izlenmektedir. Sıcak basması, uyku bozukluğu ve depresyon en sık gözlenen menapoz belirtilerinden bazılarıdır. Ayrıca kadınların yaklaşık %70-85'inde görülen, ani flushing atakları da önemli menapoz belirtilerinden biridir.² Bilindiği gibi bu dönemde kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz riski de artmaktadır.³ Östrojen eksikliğine bağlı olarak kadın cinsiyet organlarında da bazı değişiklikler oluşur. Bunlar; meme glandular dokusunun azalması, uterusun küçülmesi, endometriyumun regrese olması, vajinanın kısalıp daralması, vajina epitelinin ve dış genital organların atrofiye olması, pubik kılların azalması ve üriner sistem epitelinin incelmesidir.⁴ Özellikle menapoz döneminde vulva ve vajinadaki değişikliklerin oluşmasına bağlı olarak atrofik vulvovajinit, vulvodini, liken sklerozus (LS) gibi bazı rahatsızlıklar ortaya çıkmaktadır.⁵⁻⁸

Östrojen pek çok organ gibi deriyi de etkileyen bir hormondur. Bu nedenle eksikliği sonucu menapoz döneminde deride pek çok değişiklik oluşmaktadır. Kozmetik açıdan bakıldığında menapoz döneminde östrojen düzeyindeki azalma deri yaşlanmasını hızlandıran, derinin elastikiyet özelliğini azaltan ve kurummasına neden olan bir dizi olaya neden olmaktadır.⁹ Bu değişikliklere ek olarak saç ve ağız mukozasında da bazı istenmeyen değişikliklerin olduğu bildirilmektedir.^{2,9}

Bu derlemede menapozun özellikle derideki etkisi, deri yaşlanması ile menapoz arasındaki ilişki ve hormon replasman tedavisi (HRT)'nin deri üzerindeki etkileri incelenmeye çalışılacaktır.

Östrojen ve Deri

Menapoza girmemiş bir kadında östrojenin %60'ı östradiol (E2) şeklinde overlerden, %40'ı östron (E1) şeklinde ekstrasplazmatik dokulardan salgılanmaktadır. Overler dışında östrojenin sentezlendiği en önemli organ deridir. Deride östrojenin sentezinden sorumlu olan enzim aromataz enzimidir. Yağ dokusunda da mevcut olan bu enzim nedeniyle deri ve yağ dokusu androjenin östrojene dönüşebildiği bölgelerdir.¹⁰ Özellikle kilolu kadınlarda yağ dokusu ve deri, östrojen için depo görevi görürler. Bu durum yaşlanmaya karşı deride koruyucu bir etki oluşturmaktadır. Postmenapozal dönemde androjenlerin periferik organlarda (yağ ve deri dokusu) östrojene dönüşmesi ile vücutta az düzeyde östrojen sağlanmaktadır (20 pg/L'den az). Bu nedenle menapoz sırasında E1 düzeyinde belirgin değişiklik olmaksızın E2 düzeyinde ciddi azalma gözlenmektedir.¹¹

Deri hormonal değişikliğe çok duyarlı bir organdır. Bunun nedeni östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerini bulundurmasıdır.^{9,12,13} Östrojen reseptörlerinin en yoğun olarak, genital bölge ve yüz derisinde bulunduğu saptanmıştır. Bu nedenle özellikle yüz ve genital bölge derisinde, östrojen düzeyinin değişmesine bağlı olarak önemli değişiklikler gözlenmektedir.¹²

Menapozla birlikte overlerden salgılanan östrojenin miktarında çok önemli bir düşme meydana gelirken, progesteron düzeyinde de menapoz öncesi dönemde başlayan tedrici azalma devam eder. Bu sırada hem overlerden hem de adrenal korteksten salgılanan androjen üretiminde de azalma oluşmaktadır. Menapozla birlikte azalan östradiol ve progesteron, anti-androjenik etkiyi sağlayamamaktadır. Azalan östradiol cinsiyet hormonlarını bağlayan globulin miktarında azalmaya neden olur ve sonuçta serbest dolaşan testosteron miktarında artış görülür. Sonuçta menapoz dönemi ile birlikte özellikle yüz ve kafa derisindeki androjenik etkinlikte bir artış görülebilir. Bu durum, yüzde kılınma, androjenik alopesi oluşumu ya da nadiren yağlı deri, akne ve komedon oluşumu gibi yağ bezlerinin etkinliğinde değişim şeklinde kendini belli eder.²

Deri Yaşlanması

Deri, yaşlanmadan etkilenen en büyük organdır. Temel olarak deri yaşlanmasının kronolojik, çevresel ve hormonal olmak üzere 3 temel nedene bağlı olduğu kabul edilir.¹⁴ Menapozla birlikte, östrojenin deriyi yaşlanmaya karşı koruyucu etkisi çok azaldığı için hormonal yaşlanma belirtileri, kronolojik yaşlanma ve çevresel yaşlanma belirtilerine eklenir. Bu nedenle menapoz ile birlikte derinin yaşlı görünümü daha da belirgin duruma gelir. Derideki yaşlanma bir süreç olup derinin incilmesi ile başlar; atrofiye olması, kuruması, daha kolay hasar görmesi ile devam eder; sonunda kırışması, kırışıklıkların artması ve derinleşmesi ile son bulur.¹³

Deri yaşlanması, başta dermis tabakası olmak üzere tüm deri tabakalarında oluşan bazı değişiklikler sonucu temel olarak derinin kırışması ile kendini belli eden bir durumdur. Dermis derinin bağ dokusunu içeren karmaşık bir yapıya sahiptir. Bağ dokusundaki ağ yapı, dermisin ana elemanı olan kollajen (derinin kuru ağırlığının %75'i) ve elastin iplikçiklerinden oluşur. Derinin gerilmeye karşı direnç göstermesini ve esnekliğini sağlayan kollajenin %80'ini Tip 1 kollajen, %15'ini ise Tip 3 kollajen oluşturur. Dermisteki bu ağ yapının arasını ise suyu bağlayarak derinin nem içeriğinin sabit kalmasını sağlayan glikozaminoglikan (GAG)'lar doldurur. Derinin su tutma gücü dermisteki GAG'lardan kaynaklanmaktadır. Yaşın ilerlemesi ile dermiste kollajeni parçalayan enzim miktarında artış olur ve kollajenle birlikte GAG'ların miktarında da azalma gerçekleşir. Bu kayıp derinin kurumasına ve atrofiye olup kırışmasına neden olur.⁹

Yaşın ilerlemesi ile derideki histolojik değişikliklerin yanı sıra bazı fonksiyonlarında da azalma/gerileme olmaktadır.^{9,15} Derideki histolojik değişikliklerden biri epidermis-dermis arayüzeyinin düzleşmesidir; bu durumun derinin kolayca hasar görmesine neden olabileceği bildirilmektedir. Diğer bir değişiklik epidermal yenilenme hızının azalmasıdır. Hayatımızın 30-70'li yılları arasında bu hız yaklaşık %50 oranında azalır. Bu durumun, yara iyileşmesini yavaşlatabileceği ve deri kanseri görülme sıklığının artmasına neden olabileceği

açıklanmıştır. Yaşlanma süreci içinde 30'lu yaşlardan sonraki her 10 yıl için melanosit sayısında %8-20 oranında bir azalma olmaktadır. Bu azalma, pigmentasyon düzensizliklerine yol açarak, yaşlılık lekeleri gibi istenmeyen bazı deri lekelerinin oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca bu süreç içinde langerhans hücrelerindeki azalma nedeniyle derinin immün yanıtında da bozulmalar olabileceği belirtilmiştir.¹⁵

Deri Kalınlığı, Derinin Kollajen İçeriği, Deri Elastikiyeti

Dermisteki kollajen içeriği 20 ile 40 yaş arasında en yüksek düzeyde olup; 40 ile 60 yaş arasında ise azalmaya başlamaktadır.¹⁶ Menopoz sonrasındaki ilk yıllarda kollajen kaybının çok hızlı olduğu; kaybın ilk 5 sene içinde %30'a ulaştığı belirtilmektedir.¹⁷ Derideki kollajen miktarındaki azalmanın 2 önemli belirtisi vardır. Bunlar; deri kalınlığında ve deri elastikiyetindeki azalmadır. Dolayısıyla deri elastikiyeti ölçümleri deri kollajen düzeyi hakkında bilgi veren önemli ölçümlerdir. Bu nedenle çalışmalarda, daha kolay olması nedeniyle aletle deri elastikiyetinin ölçülmesi, biyopsi alınarak yapılan kollajen miktarı saptanmasından daha çok tercih edilmektedir. Sumino ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, deri elastikiyetinin menopozdan sonraki her sene için %0.55 oranında azaldığı saptanmıştır.¹⁶ Brincat ve ark.nın yaptığı bir çalışmada da kollajen içeriği ile derinin incilmesi arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve menopozdan sonraki her sene için, kollajen miktarında ve deri kalınlığında %1-2 oranında bir azalma olduğu tespit edilmiştir.¹⁷ Yaşla birlikte kollajen miktarındaki azalmanın bir nedeni, kollajenin parçalanmasından sorumlu olan protokollajen lizilhidroksiprolin transferaz enzim düzeyinin artmasıdır.¹⁸

Menopoz sonrasında derinin kollajen içeriğinde dolayısıyla elastikiyetindeki azalmanın doğrudan menapoza bağlı olup olmadığı da araştırılmış ve azalmanın kronolojik yaşlanmadan çok östrojen düzeyinin azalmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. Affinito ve ark.nın yaptığı bir çalışmada deri kollajenindeki azalmanın östrojen düzeyine bağlı olduğu, menopoz sonrasındaki azalmanın menopozdan önceki döneme göre istatistiksel olarak çok daha hızlı gerçekleştiği saptanmıştır.¹⁹

1940 yılında Albright ve ark., yaşlı bir kadın hastada osteoporoza bağlı kırıklarla birlikte, deride ileri derecede incelme olduğunu saptamışlardır.²⁰ Daha sonra McConkey ve ark. da, osteoporozun derideki incelme ve kollajen miktarındaki azalma ile paralellik gösterdiğini bildirmişlerdir.²¹ Sumino ve ark.nın menopoz sonrası kadınlarda yaptıkları benzer bir çalışmada da deri elastikiyeti ve kemik mineral dansitesinin negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada deri elastikiyetindeki azalmanın kemik kaybı için belirleyici bir faktör olabileceği belirtilmiştir.²²

Menapozda derideki yağ bezleri

Yaş ilerledikçe yağ bezi sayısı sabit kalırken bu bezlerin boyutları büyür, ancak sebum üretimi azalır. Yapılan çalışmalarda da kadınlarda menopoz sonrası dönemde sebum düzeyinin belirgin olarak azaldığı ve derinin kuruduğu gösterilmiştir. Bu azalmanın 60'lı yaşlara kadar %40'a ulaştığı ve yaklaşık 70 yaşından sonra sebum düzeyinde herhangi bir değişimin görülmediği bildirilmektedir. Menapoz sonrası deri kuruluğunun bir sebebi de, sebum düzeyindeki bu azalmaya bağlı olarak derinin su tutma kapasitesinin azalmasıdır.²³

Menapoz döneminde saç ve kıllar

Menapoz sonrası kadınların yüz bölgesinde kıllanma oldukça sık rastlanılan bir durumdur. Genellikle dudak üstü ve çenede kıllanma, bu durumun aksine pubik ve aksiller kıllarda incelme gözlenmektedir. Menapoz sonrası dönemdeki kıllanmanın nedeni, östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı olarak serbest testosteron düzeyinde artış olmasıdır.² Yüzdeki kıllanmadan kurtulmanın en kalıcı şekli tıbbi tedavinin yanı sıra uygun bir epilasyon tekniğinin kullanılmasıdır.²⁴

Saç telinin gelişimi ve büyüme hızı hormonlara bağlıdır. Östrojen varlığında östrojen reseptörleri telogen-anagen follikül gelişimini düzenler, anagen fazın ve sonuçta saç folikülünün yaşam döngüsünün uzamasına neden olur.²⁵ Menapoz sonrası dönemde ise saç telinin büyüme hızındaki azalmanın yanı sıra aşırı saç kaybı olmaktadır. Bu dönemde kadın tipi saç dökülmesi (female-pattern androgenetic alopecia) şeklinde bir saç kaybı gözlenebilmektedir. Bunun erkek tipi saç dökülmesin-

den farkı, frontal saç çizgisinin kaybolmaması ve saç dökülmesinin vertexte yaygın olmasıdır.²

Menapoz sonrasında görülen bir diğer saç dökülmesi çeşidi, ilk olarak Kossard tarafından 1994'te tanımlanmış olan frontal fibrozing alopesidir. Bu saç dökülmesinin karakteristik özellikleri; alın saç çizgisinde bant şeklinde geri çekilme, yara izine benzeyen soluk deri, saç telinin çıktığı deliklerin geri dönüşsüz olarak kaybı ve yeni çıkan saç follikülleri çevresinde eritemdir.²⁶ Bu tip saç dökülmesinin etkili tedavisinin olmadığı, oral kortikosteroidler ile antimalaryaların hastalığın gidişatını yavaşlatabileceği ve HRT'nin etkisiz olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada yeni tespit edilen olgularda topikal tacrolimusun etkili olabileceği belirtilmiştir.²⁷

Hormon Replasman Tedavisinin Deri Üzerindeki Etkileri

Östrojenin deri üzerindeki olumlu etkisi (epidermis kalınlığında artış) ilk defa 1960'lı yılların sonunda östrojen düzeyi düşük kadınlara östrojen tedavisi uygulanması sonucu tespit edilmiştir.¹³ Daha sonra yapılan çok sayıdaki çalışmada bu bulgu doğrulanmış; menopoz ve sonrasında oral, topikal, transdermal ya da implant olarak uygulanan östrojen tedavisinin deri kalınlığında, kollajen miktarında ve deri elastikiyetinde artışa neden olduğu saptanmıştır.^{13,18,25}

Sator ve ark.nın yaptığı çalışmada 6 aylık HRT sonucunda hem deri kalınlığında 0.17 mm'lik artış hem de deri elastikiyetinde artış saptanmıştır.²⁸ Deri kollajenindeki artışın, menopozla bağlı deri yaşlanmasını engelleyen önemli bir faktör olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir. HRT ile verilen östrojenin de buna bağlı olarak kırışıklıkları azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak bu olumlu etkilerin devamlı olmadığı, HRT ile kollajen miktarındaki artışın sınırlı olduğu; 1.5-2 yıllık tedavi sonunda maksimum düzeye ulaştığı ve bundan sonra sabit kaldığı saptanmıştır.²⁹

Deri kırışıklığının topikal östrojen uygulanmasından etkilenip etkilenmeyeceğini ya da nasıl etkilendiğini gösteren çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalarda östradiol ve östriol içeren kremler

kadınlara uygulanmış ve sonuçta kırışıklıkların derinliğinde, derideki gözeneklerin çaplarında, derinin elastikiyetinde anlamlı derecede bir iyileşme olduğu saptanmıştır. Creidi ve ark.nın gerçekleştirdiği çalışmada, menopoz sonrası kadınlara 6 ay boyunca her gece g Premarin krem (0.625 mg konjuge östrojen) ve kontrol krem uygulanmış; deri kırışıklığı hem klinik olarak hem de pirofilometri ile incelenerek 6 ay sonra ince kırışıklıklarda anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada derinin kalınlığının da 1.56 mm'den 1.68 mm'ye çıktığı; bu değer kontrol grubuna ve uygulama öncesi deri kalınlığına göre anlamlı farklı olduğu belirtilmiştir.⁹ Fuchs ve ark.nın yaptığı bir çalışmada da %0.01 östradiol içeren krem ile %15 glikolik asit içeren kremin ve her ikisinin kombinasyonunun yüz derisine uygulanmasının sonuçları araştırılmış; östradiol kremi kullananlarda epidermal kalınlıkta %23 oranında, glikolik asit içeren kremi kullananlarda ise %27 oranında artış olduğu tespit edilmiştir. Bu kremleri kombinasyon şeklinde kullanan grupta ise %38'lik bir artış saptanmıştır. Östradiol içeren krem uygulanan deride histopatolojik olarak; retelerde uzama, epidermal kalınlaşma, elastik fibrillerde uzama ve kalınlaşma, fragmentasyonda ise azalma gözlemlendiği bildirilmiştir.³⁰

Sigara kullanımının deri kırışıklığına etkisi ve HRT ile arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da yapılmıştır. Castelo-Branco ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sigara kullananlarda, hiç kullanmayanlara göre kırışıklık riskinin 2.57 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. İçilen paket ve yıl sayısı ile kırışıklığın derecesi doğru orantılı bulunmuştur. HRT alan ve hiç sigara içmeyen grupta, HRT almayanlara göre kırışıklık yoğunluğunun daha az olduğu ancak yoğun sigara içenlerde HRT'nin kırışıklıklara etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Sigara içilmesi derinin kapiller kan akımını azaltmakta ve kronik hipoksiye yol açmaktadır; ayrıca içindeki maddeler su tutma kapasitesi olan hiyalüronik asiti olumsuz etkilemektedir. Sonuç olarak sigara derinin daha fazla kırışmasına neden olmakta; HRT'nin de deri üzerindeki olası olumlu etkisinin görülmesini de engellemektedir.³¹

Östrojenin deri üzerindeki diğer bir olumlu etkisi de dermisteki GAG ve hiyalüronik asit konsantrasyonunu artırarak, dermisin nem içeriğinin artmasına neden olmasıdır.²⁸ HRT alan kadınlarda ayrıca sebun üretimi de artmakta ve deriden nem kaybı bu yolla da azalmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, HRT alan kadınlarda almayanlara göre deri kuruluğu yakınmalarının daha az olduğu belirtilmektedir.^{18,29}

Sonuç olarak, HRT'nin deri üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde, tedavinin uygulama şekli, uygulanan doz, tedavi süresi ve denek sayısında büyük farklılıklar olmasına rağmen, çalışmaların büyük bir kısmında östrojenin deri üzerinde olumlu etki oluşturduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların yanı sıra, bazı çalışmalarda da sistemik östrojen tedavisinin derideki bağ dokusu üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığı bulunmuştur. Bunlardan 1 tanesinde 75 mg östradiol içeren implantın 1 sene uygulanması ile derideki kollajen miktarında anlamlı bir artışın olmadığı saptanmıştır.³² Pierard ve ark. da HRT alan ve almayan kadınları karşılaştırdıkları çalışmada bilgisayar destekli 'suction' aleti ile derinin mekanik özelliklerini incelemişler; sonuç olarak tedavinin, derinin uzayabilme özelliği üzerinde sınırlı derecede etkili olduğunu; derinin viskoelastik özellikleri üzerinde ise etkili olmadığı saptamışlardır. HRT'nin bazı çalışmalarda deri üzerinde etkili olmadığı bulunmasına rağmen genel kanı, bu tedavinin deri üzerinde olumlu etki yaparak menopoz ve sonrasında derinin aşırı derecede yaşlanmasını engellediği yönündedir.³³

Menopoz döneminde yağ bezlerinde lipid sentezinin, infundibulumda biriken sebun miktarının ve stratum korneum içindeki sebun içeriğinin değişimine bağlı olarak, sebun sekresyon hızında belirgin azalma, sebunun deri yüzeyine ulaşma zamanında artma ve folliküler açıklıkların büyüklüğünde artma tespit edilmiştir. Bir çalışmada 10 senelik takip süreci boyunca oral ya da transdermal HRT alanlarda bu değişiklikler daha az belirgin olmakla birlikte, HRT almayan grupla arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sonuç olarak, HRT'nin yağ bezlerinde meydana gelen değişiklikleri belirgin derecede kontrol altına alamadığı ifade edilmektedir.³⁴

Hayvan çalışmalarında, östrojenin derideki bağ dokusunu etkilemesinin yanında, derideki kan dolaşımını da etkilediği tespit edilmiştir. Kadınlarda menstural siklus sırasında derideki kan damarlarının aktivitesinin değiştiği, özellikle menapoz ve sonrasında östrojen eksikliğine bağlı olarak bu sistemin etkilenebileceği belirtilmektedir.²⁵ Östrojen kadın derisindeki mikro-dolaşım üzerinde vazodilatasyona neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, menapoza girmemiş kadınların ve menapozla birlikte HRT alan kadınların derilerindeki vazodilatasyon, menapoz sonrasında HRT almayan kadınlardan daha fazla bulunmuştur.¹³ Ayrıca derideki kan akım hızının, östrojen eksikliğinde azaldığı; 6 ile 12 aylık HRT ile %20-30 oranında artabildiği gösterilmiştir.^{13,25} Ancak yapılan diğer bir çalışmada ise 2 seneden daha fazla HRT alan menapoz sonrası kadınların deri kan akımının, HRT almayan kadınlardan farklı olmadığını ortaya konmuştur.²⁵ Östrojenin damarlar üzerindeki bu olumlu etkisi, menapoz sonrası dönemde HRT alan kadınların sistolik ve diyastolik kan basıncının düşmesine ve kalp atım hızının azalmasına neden olmaktadır.³⁵

Östrojenin derinin sempatik sinir fonksiyonları üzerinde de etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Menapoz öncesi ve menapoz döneminde, derinin periferik sempatik sinir fonksiyonlarının aşırı duyarlı olduğu ve HRT ile sempatik sinir aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir.³⁶

Östrojenin yara iyileşmesinde de etkili olduğu belirtilmektedir. Bunun nedeni; fibroblastlarda, makrofajlarda, endotellerde ve epidermis hücrelerinde östrojen reseptörlerinin bulunması olarak açıklanmıştır. Östrojen yara iyileşmesinin inflamasyon, epitelizasyon, hücre proliferasyonu ve remodeling fazlarını olumlu yönde etkilemekte ve dolayısıyla iyileşmeyi hızlandırmaktadır.^{10,37} Ashcroft ve ark.nın yaptığı çalışmalarda topikal ve sistemik östrojen tedavisinin, sadece menapoz dönemindeki kadınlarda değil yaşlı erkeklerde de yara iyileşme hızını arttırdığı gösterilmiştir; özellikle venöz, diyabetik ve basınç ülserleri gibi kronik yaralara etkisinin akut yaralardan daha fazla olduğu bildirilmiştir.³⁷ Östrojenin akut yara üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, lazerle yüz

gerdirme ameliyatı yaptıran kadın hastalar denek olarak kullanılmıştır. Yara iyileşmesinin aşamaları ve operasyon sonrasında gözlenen eritem, ödem, ağrı, kaşıntı, kurutlanma ve purpura gelişimi açısından menopoz öncesi, menopoz sonrası, HRT kullanan gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır.³⁸

Günümüzde henüz, östrojen yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, gerek hayvan gerekse insan çalışmalarında topikal ve sistemik uygulanmasının ümit verici sonuçlar oluşturduğu kabul edilmektedir.^{9,10}

HRT'nin deriyle ilgili istenmeyen yan etkileri de olabilmektedir. Gebelikte, doğum kontrol hapı kullananlarda ve postmenapozal dönemde konjuge östrojen kullananlarda pigment değişiklikleri gözlemlendiği için, östrojen ve progesteron melazma etiolojisinde suçlanmışlardır. HRT melazma, melanositik nevüs, spider telenjektazi gibi bazı kutanöz hastalıkları indükleyebilmekte ve porfirya kutanea tardanın deri bulgularını alevlendirebilmektedir.³⁹ Bir çalışmada, 3 ay HRT kullanan 37 postmenapozal kadın hastanın yüzündeki pigmentasyon değişiklikleri kromametre kullanılarak incelenmiş, bu sürenin sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Hormon düzeyinin düşük olması ve kullanım süresinin kısa olması nedeniyle bu sonucun ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.⁴⁰

HRT oral, transdermal, vajinal ve subdermal implantlar şeklinde uygulanmaktadır. Özellikle transdermal yama şeklindeki uygulamaların topikal yan etkileri sık gözlenmektedir. %2-%25 oranında bildirilen bu yan etkiler taşıyıcı sistem olarak alkol kullanılmasına, kişisel hassasiyete ve klimakterik duruma bağlı olabilmektedir. Tropikal iklimlerde (20-40 C, %73-78 nem) nem oranının fazla olması deri reaksiyonlarını arttırmaktadır.⁴¹ Bu reaksiyonlar eritem, deskuamasyon, follikülit, miliarya gibi uygulama alanına sınırlı lezyonlar ya da eritematöz, veziküler, papüler dermatit şeklinde Tip 4 allerjik reaksiyonlar olabilmektedir.⁴² Bunun yanı sıra HRT'nin kadınlarda sistemik lupus eritematöz oluşumunu tetiklediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca östrojen tedavisinin deri kanseri tehlikesini arttırmadığı belirtilmesine

rağmen, güneş ışığına karşı hassasiyeti arttırdığı bilinmektedir.⁴³

Menapozda Sık Karşılaşılan Dermatolojik Problemler

Menapozda ve klimakterik dönemde deri üzerindeki değişimlerden dolayı, bazı dermatolojik rahatsızlıklar ortaya çıkar ya da daha sık görülmeye başlar.

Flushing

Klimakterik dönemdeki kadınların %70-85'inde tekrarlayan, geçici periyotlar halinde flushing atakları görülebilmektedir. Subkutan ve dermal papillalardaki vazodilatasyonun artışından ya da östrojen eksikliğine bağlı olarak periferel vasküler kontrolün olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yüz kızarması, boyun, göğsün üst kısmı ve epigastrik bölgeyi içine alabilmektedir. Beraberinde terleme, çarpıntı ve uyku bozuklukları sıktır. Her atak 3 ile 5 dk. sürmekte, ortam sıcaklığı, fiziksel egzersiz ya da duygusal durumla ilişkili olabilmektedir. Bu atakların ciddiyeti ile östrojen seviyesi arasında bir bağ saptanamamıştır. Bu belirtiler menopoz öncesinde ve sonrasındaki birkaç yıl sürebilmektedir.²

Keratoderma Klimakterikum

Sadece menopoz dönemine ait bir hastalık olmamakla birlikte, menopoz sonrası şişman kadınlarda daha sık gözlenen, avuç içi ve ayak tabanındaki hiperkeratozdur. Deri kalınlaşması ilk olarak plantar basınç noktalarından başlamakta ve yürümeyi zorlaştırmaktadır. Hastalar ağrılı fissürler ve kaşıntıdan yakınmaktadırlar. Histopatolojisinde ortokeratotik hiperkeratoz, akantoz, spongiyoz, perivasküler lenfositik infiltrasyon gözlenmektedir. Tedavisinde topikal kortikosteroidler etkili bulunmamıştır. Keratolitikler ve düşük doz etretinate tedavisi önerilmektedir.⁴⁴

Vulvovajinal Problemler

Vulvar, vajinal ve üriner yol epiteli çok sayıda östrojen reseptörüne sahiptir. Menapoz sonrası dönemde genital epitel incilir; vajina elastikiyetini kaybeder, kısılır ve daralır. Vajinal rugalar kaybo-

lur, fornixler oblitere olur. Bu dönemde vajinal sekresyon azalır, inflamasyon ve küçük peteşiler görülebilir. 4.0-5.5 arasında değişen vajen pH'sı 6.0-8.0'e kadar yükselince, flora değişerek enterik bakteriler çoğalır ve enfeksiyona yol açabilir.²

Atrofik vulvovajinit

Menapozda çok sık karşılaşılan durumdur ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Atrofik vulvovajinitte vajinal epitel incelmıştır, soluk renklidir, rugalar kaybolmuştur ve introital büyüklük azalmıştır. Erken evrede vajende kızarıklık izlenirken, atrofi kapiller yatağa ilerledikçe vajina düz ve parlak bir görünüm almaktadır. İncelen doku kolayca hasara uğramakta ve sekonder enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Hastalar yanma hissi, dizüri, kaşıntı, hassasiyet ve ilişki sırasında ağrıdan yakınmaktadırlar. Tanı görsel muayene ile mümkündür ancak sitolojik inceleme ile desteklenmelidir. Tedavisinde enfeksiyonlar tedavi edilmeli, tahriş edici sabunlardan kaçınılmalı, gerekirse nemlendiriciler kullanılmalıdır. Topikal östrojenler, vajinal ve üretral mukoza maturasyonunu arttırmakta, vajinal pH'yı düşürerek idrar yolu enfeksiyonu sıklığını azaltmaktadır. Atrofi 1-2 haftalık östrojen tedavisinden sonra hızla düzelmektedir.⁵

Vulvodini

Vulvodini terimi, kronik vulvar irritasyon, yanma ve ağrı hissini içine almaktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte menopoz öncesi ve sonrasında görülme oranı yüksektir. Fizik muayenede bulgu olmaksızın, hastalar kronik ağrıdan yakınmaktadır. Ağrı bilateral olabilmekte, bazı hastalarda koitus mümkün olamayabilmektedir. Bu durum hastaların yaşamlarını olumsuz etkilemekte, anksiyete ve depresyona yol açmaktadır. Vulvodininin nörolojik etiolojisinin olduğu düşünülmektedir. Tedavisinde trisiklik antidepressanlar ve bazı antikonvülzanlar etkili olmaktadır.⁶

Vulvovajinal kandidiyazis

Östrojen vajinal epitelyal hücre ve sekresyonlardaki glikojen içeriğini arttırmakta ve kandida gelişimi için gerekli karbonhidratı temin etmektedir. Bu nedenle menopozda östrojen eksikliğine bağlı olarak kandidiyazisin nadir gözlenmesi

beklenmektedir. Tedavisinde topikal ve oral antikandidal ajanlar kullanılmaktadır.⁴⁵

Vulvar LS

Her yaştaki kadını etkileyen LS'nin, en fazla görüldüğü dönem menapoz sonrası 50-60 yaşlar arasındadır. Olguların %85-95'inde anogenital bölge tutulmakta, %15 olguda uyluk iç yüzleri, göğüs altları ve üst kollarda ekstragenital lezyonlar görülebilmektedir.⁷ Anterior vulva ve klitoris çevresi sık tutulur. Vulva ve anüs çevresinde lezyonlar 8 şeklinde görülebilmektedir. Vajina tutulmamıştır. Klinik, lezyonların derecesine ve ciddiyetine bağlı olarak değişmektedir. Soluk, ince, kırışık, atrofik deri üzerinde telenjektaziler ve hemorajik büller olabilmektedir. Lezyon aşırı kaşıntılı olduğu için kaşımaya sekonder likenifikasyon ve hiperkeratoz oluşabilmektedir. Progresif skleroz normal genital yapıların bozulmasına neden olmakta; labia minora ve klitoris rezorbe olabilmekte ve introitus daralabilmektedir. Hastalar kaşıntı, dispareni ve travmatik fissürlerden dolayı defekasyon sırasında ağrıdan yakınmaktadırlar.⁸ LS'li hastalarda otoimmün hastalık görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir.⁴⁶

LS sonrası karsinoma gelişme riski %5 oranında bildirilmektedir. Tedavide topikal steroidli preparatlar (betametazon dipropiyonat, klobetazol propiyonat) önerilmektedir. Bu tedavi hastalığın ciddiyetini ve semptomlarını azaltmakta ancak malignite riskini değiştirmemektedir. Testesteron içeren kremlerle tedavisi düşünülmüş ancak etkisinin yetersiz olduğu gözlemlenmiştir.⁴⁷

Menapoz ve Sonrasında Derinin Kozmetik Bakımı

Menapoz ve sonrasında derinin belirgin şekilde yaşlanması ve saçların dökülmesi, kadınları en az menopoz ve sonrasında sıklıkla görülen deri problemleri kadar rahatsız etmektedir. Bu nedenle menopozu yaşayan her 10 kadından yaklaşık 3'ü bu belirtileri azaltmak veya daha az görünür duruma getirmek amacıyla kozmetik bakım ürünlerini kullanmakta ya da kozmetik amaçlı bazı dermatolojik uygulamaların yapılmasını istemektedir.²⁴

Daha önce de açıklandığı gibi menopoz dönemi derinin incelendiği, kolayca hasara uğrayabildiği ve kuruduğu bir dönemdir. Bu nedenle deri temizliğinde bazı noktalara dikkat edilmesi gerekir. Deri kuruluğunu alevlendirecek çok sık, uzun süreli ve sıcak banyo yapmak; temizleyicilik özelliği kuvvetli deri temizlik ürünlerini kullanmak gibi uygulamalardan uzak durulması gerekmektedir. Günde bir sefer duş şeklinde kısa süreli banyo yapmanın ve yumuşak bir temizleyici kullanılmasının yeterli olacağı bildirilmektedir. Vücut derisinin temizlenmesinde sabun molekülü içermeyen temizleyici kalıplar veya jeller, yüz cildinin temizliğinde ise temizleyici emülsiyonlar tercih edilmelidir.⁴⁸

Yüz derisinin bakımı için nemlendirici bir ürün kullanmak şarttır. Bu dönem için özellikle dış fazı yağ olan emülsiyon tarzındaki ürünler kullanılabilir. Bunlar aynı zamanda oldukça örtücü özellikte oldukları için deriden su kaybının da önüne geçerler. Vücut için de yine, özellikle kış aylarında, nemlendirici bir ürünün kullanılması gerekir. Bu amaçla değişik viskoziteye sahip emülsiyon tarzındaki ürünlerden biri kullanılabilir. Ayrıca banyodan sonra stratum korneumun çektiği suyun kaybolmaması için hemen viskozitesi düşük bir vücut yağının kullanılması kurumunun önüne geçebilir.⁴⁸

Günümüzde özellikle yüz için kullanılan nemlendirici ürünler, suyun ve bazı maddelerin derinin alt tabakalarına taşınmasını kolaylaştırabilmek amacıyla özel şekilde tasarlanmışlardır. Bunlar esasında taşıyıcı sistem olarak görev görürler ve klasik ürünlerden daha etkilidirler. Bu taşıyıcı sistemler suyun yanı sıra derinin yaşlanma belirtilerini azaltacak kollajen, elastin, seramidler, değişik protein hidrolizatları, alfa-hidroksi asitler, değişik doku ekstraktları, esansiyel yağ asitleri, anti-oksidan özellikteki maddeler gibi bazı etkin maddeleri ve kimyasal veya fiziksel etkili güneş filtrelerini içermektedir. Menapoz ve sonrası, yüz derisi için gündüz kullanılan nemlendirici ürünlerin ve renkli kozmetik ürünlerin güneş filtresi içermesi özellikle önerilmektedir.⁴⁹

Menapoz ve sonrasında yüz derisinde yaşlı görünüme neden olan belirtilerin giderilmesi için

dermatologların denetiminde bazı uygulamalar yapılabilmektedir. Bunlar: Kimyasal bir madde ya da lazer ışığı kullanılarak derinin soyulması (peeling), deriyi aşındıran tekniklerin kullanılması (dermabrazyon), kollajen ya da hiyalüronik asit enjeksiyonu, kişinin kendi dokusunun enjeksiyonu, botulinum toksini uygulamasıdır.^{48,49}

KAYNAKLAR

- Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999;353:571-80.
- Wines N, Willsted E. Menopause and the skin. *Australas J Dermatol* 2001;42:149-60.
- al-Azzawi F. Endocrinological aspects of the menopause. *Br Med Bull* 1992;48:262-75.
- Graham-Brown R. Dermatologic problems of the menopause. *Clin Dermatol* 1997;15:143-5.
- Schaffer J, Fantl JA. Urogenital effects of the menopause. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1996;10:401-17.
- McKay M. Vulvodinia. A multifactorial clinical problem. *Arch Dermatol* 1989;125:256-62.
- Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353:1777-83.
- Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:393-416.
- Hall GK, Phillips TJ. Skin and hormone therapy. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:437-49.
- Edwards L. Diseases and disorders of the anogenitalia of females. In: Freedberg IM, Eisen A, Wolff K, Austin KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999.p.1377-96.
- Carr BR, Zbradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, eds. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p.2097-115.
- Ciocca DR, Roig LM. Estrogen receptors in human non-target tissues. Biological and clinical implications. *Endocr Rev* 1995;16:35-62.
- Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: Implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:371-8.
- McCullough JL, Shull T. Reducing wrinkles and other signs of aging. *Dermatol Nurs* 2000;12:385-90.
- Timiras ML. The skin. Physiological basis of aging and geriatrics. 3rd ed. Boca Raton Florida: CRC Press; 2003.p. 397-404.
- Sumino H, Ichikawa S, Abe M, Endo Y, Ishikawa O, Kurabayashi M. Effects of aging, menopause, and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in women. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:945-9.
- Brincat M, Kabalan S, Studd JW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1987;70:840-5.
- Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, Reuben DB, Green-dale GA. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Arch Dermatol* 1997;133:339-42.
- Affinito P, Palomba S, Sorrentino C, et al. Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen. *Maturitas* 1999;33:239-47.
- Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940;55:298-305.
- McConkey B, Fraser GR, Bligh AS, et al. Transparent skin and osteoporosis. *Lancet* 1963;I:693-5.
- Sumino H, Ichikawa S, Abe M, et al. Effects of aging and postmenopausal hypoestrogenism on skin elasticity and bone mineral density in Japanese women. *Endocr J* 2004;51:159-64.
- Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:600-7.
- Lockman AR, Lockman DW. Skin changes in the maturing woman. *Clinics in Family Practice* 2002;4:45-60.
- Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000;35:107-17.
- Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol* 1994;130:770-4.
- Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: A frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:59-66.
- Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, Honigsmann H. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing. *Maturitas* 2001;39:43-55.
- Oikarinen A. Systemic estrogens have no conclusive beneficial effect on human skin connective tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:250-4.
- Fuchs KO, Solis O, Tapawan R, Paranjpe J. The effects of an estrogen and glycolic acid cream on the facial skin of postmenopausal women: A randomized histologic study. *Cutis* 2003;71:481-8.
- Castelo-Branco C, Figueras F, Martinez de Osaba MJ, Vanrell JA. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998;29:75-86.
- Holland EF, Studd JW, Mansell JP, Leather AT, Bailey AJ. Changes in collagen composition and cross-links in bone and skin of osteoporotic postmenopausal women treated with percutaneous estradiol implants. *Obstet Gynecol* 1994;83:180-3.
- Pierard GE, Letawe C, Dowlati A, Pierard-Franchimont C. Effect of hormone replacement therapy for menopause on the mechanical properties of skin. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:662-5.
- Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Postmenopausal aging of the sebaceous follicle: A comparison between women receiving hormone replacement therapy or not. *Dermatology* 2002;204:17-22.
- Manhem K, Brandin L, Ghanoum B, Rosengren A, Gustafsson H. Acute effects of transdermal estrogen on hemodynamic and vascular reactivity in elderly postmenopausal healthy women. *J Hypertens* 2003;21: 387-94.

36. Kutlar I, Yilmaz M, Balat O. Sympathetic skin response in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:181-2.
37. Ashcroft GS, Ashworth JJ. Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:737-43.
38. Batra RS, Dover JS, Hobbs L, Phillips TJ. Evaluation of the role of exogenous estrogen in postoperative progress after laser skin resurfacing. *Dermatol Surg* 2003;29:43-8.
39. Snell RS, Bischitz PG. The effect of large doses of estrogen and progesterone on melanin pigmentation. *J Invest Dermatol* 1960;35:73-82.
40. Choi SW, Roh KY, Chung KW, Kim MR. Hormone replacement therapy in women with pre-existing hyperpigmented lesions. *Maturitas* 2000;35:65-9.
41. de Cetina TC, Reyes LP. Skin reactions to transdermal estrogen replacement therapy in a tropical climate. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;64:71-2.
42. Corazza M, Mantovani L, Montanari A, Virgili A. Allergic contact dermatitis from transdermal estradiol and systemic contact dermatitis from oral estradiol. *J Reprod Med* 2002;47:507-9.
43. Mor Z, Caspi E. Cutaneous complications of hormonal replacement therapy. *Clin Dermatol* 1997;15:147-54.
44. Deschamps P, Leroy D, Pedailles S, Mandard JC. Keratoderma climactericum (Haxthausen's disease): Clinical signs, laboratory findings and etretinate treatment in 10 patients. *Dermatologica* 1986;172:258-62.
45. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med* 1997;337:1896-903.
46. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981;104:543-6.
47. Cattani P, Manfrin E, Presti F, Sartori R, Buffo L. Our experience in treating vulvar lichen sclerosus. *Minerva Ginecol* 1997;49:207-12.
48. Hekimoğlu S. Yaşlanmaya karşı kullanılan kozmetikler. Hekimoğlu S, Hıncal AA, editörler.. *Deri Yaşlanması ve Kozmetiklere Bir Bakış*. 1. Baskı. Ankara: Şafak Matbaacılık; 1997. s. 29-40.
49. Tarımcı N. Modern kozmetik taşıyıcı sistemler. Yazan Y, editör. *Kozmetik Bilimi*. 1. BaskıAnkara: Nobel Matbaacılık; 2004. s. 253-74.