

Dr.Gülgin ZENGİN*

Dr.Tülay BAŞAK**

Deri ilerleyen yaşla birlikte çok karakteristik değişikliklere uğrar. Biz bu kutanöz değişiklikleri günlük hayatta kişinin yaşını tahmin etmede kullanırız. Deri dış dünya ile direkt olarak temasımızı sağladığı gibi dış görüntümüze de güzellik vererek sosyal çevremizde kendimizi kabul ettirmede önemli bir rol oynar. Bu nedenle deride olan istenmeyen değişiklikler insanlar için üzüntü kaynağı olagelmıştır.

İnsanlar yaşlanmanın önüne geçebilmek ya da oluşan değişiklikleri gizleyebilmek amacıyla çeşitli yollara başvurmakta, bu amaçla kozmetiklere büyük miktarda para ödemektedirler.

Ciddi bir sağlık sorunu oluşturmamakla birlikte giderek artan sosyal ve ekonomik önemi nedeniyle son yıllarda deri yaşlanmasına ilgi artmış, konuyla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu makalede literatürün ışığı altında deri yaşlanmasını ele alarak yaşlanmada etkili faktörleri ve oluşan klinik ve histopatolojik değişiklikleri gözden geçirdik.

Deri Yaşlanması Üzerine Etkili Faktörler

Derinin yaşlanmasında endojen ve çevresel çeşitli faktörler rol oynar. Bunlar kronolojik etki, çevredeki toksik etkenler, solar radyasyon, beslenme ve diyet, büyüme faktörleri, steroid hormonlar, genetik faktörler ve mekanik güçler olarak sıralayabiliriz (1).

Solar radyasyonun çevresel faktörlerin en önemlisi olduğu kabul edilmektedir. Yaşla birlikte ortaya

çıkan kozmetik deri problemlerinin %90'ından solar radyasyon sorumlu tutulmaktadır (1-4). Solar radyasyon en fazla hasarı keratinosit ve melanositler üzerinde yapmaktadır. Fibroblastlar da solar radyasyondan etkilenmektedirler. Solar radyasyon hücreler üzerinde direkt etki ile serbest radikallerin oluşmasına yol açmakta ve genetik materyalde bozulmaya neden olmaktadır. İndirekt etkisi ise araşidonik asit metabolitleri ve sitokinlerin oluşması ile ilişkilidir. Bu mediatörler fibroblastlardan kollajenaz üretimini artırarak solar elastozu hızlandırır. Özellikle U V A dermişe penetre olarak elastin tarafından absorbe edilir. Böylece deri protein ve liflerinin denatürasyonunayol açar (3).

Diet ve toksik bileşikler hücre fonksiyonlarını bozan serbest radikallere kaynak oluşturarak kronolojik yaşlanmayı hızlandırır. Diet yağ dokusu miktarı üzerinde de etkili olur. Yağ dokusu aşırı olduğunda hipodermisin trabekülaları gerilir. Yaşlanma ile birlikte kilo kaybı olduğunda ise trabekülalarda elongasyon oluşur ve artık üstteki dokuyu sıkı bir şekilde tutamayacağından deride gevşeme ve sarkmalar meydana gelir.

Postmenapozal devredeki kadınlara uygulanan hormon replasmanının osteoporoz ve dermal atrofiyi engelleyebilmesi steroid hormonların deri yaşlanması üzerine ilave bir kontrol mekanizmasına sahip olduklarını düşündürmektedir (3). Konnektif dokuya uygulanan mekanik güçler ise kollajen liflerin organizasyonunu değiştirerek ve hücrelerin biosentez aktivitelerini bozarak derinin yaşlanmasında etkili olurlar. Diğer faktörlerin rolleri ise tam olarak açıklık kazanmamıştır (1,5,6).

*Ankara Numune Hast. Cildiye Kliniği Başasistanı

** Şişli Etfal Hastanesi Patoloji Kliniği Başasistanı

Yaşlanma ile Ortaya Çıkan Kutanoz Değişiklikler Makroskopik Değişiklikler

Yaşlı deri makroskopik olarak incelme, sarkma, telenjektazi, pigmentasyon ve kırışıklık oluşması ile karakterizedir. Deri eklerinde de yaşlanma ile birlikte bazı değişiklikler oluşur.

Kırışıklık yaşlanmanın en bariz, işaretidir. Kırışıklıkların oluşmasında dermal konnektif doku özellikle elastik lifler sorumlu tutulmaktadır. Kırışıklık genellikle bilateral ve simetrik olarak gelişir. Ancak nadiren unilateral olduğunu bildiren yayınlar da vardır (7-10). Klinik ve histopatolojik olarak derin ve yüzeysel olmak üzere iki tip kırışıklık vardır. Derin kırışıklıklar yüz ve boyun gibi açık alanlarda simetrik olarak yerleşirler. Kırışıklık hattı gerdirildiğinde kırışıklık kaybolmaz, kalıcıdır. Yüzeysel kırışıklıklar ise karın kalça gibi kapalı alanlarda oluşur. Kırışıklık hattı gerdirildiğinde kolayca kaybolurlar. Yüzeysel kırışıklıklar uzun süre solar radyasyona maruz kalırlarsa derin kırışıklıklara dönüşebilirler. Kalıcı, derin kırışıklıkların oluşmasında yüz ve boyunda derinin alttaki kasların hareketine uygun şekil alması önemli bir rol oynar. Çeşitli mimikler hep aynı yerlerde tekrarlayan hareketlerle kırışmalara neden olurlar. Kırışıklık hatları çevre dokuya göre solar radyasyondan daha iyi korunduğundan elastik doku dejenerasyonu buralarda daha az gözlenir (7,11).

Yaşlanma ile birlikte hipo ve hipermelanoz şeklinde bazı pigmenter değişiklikler ortaya çıkar. En sık gözlenen pigmenter değişiklikler özellikle açık alanlarda görülen lentigo, pigmente solar keratoz, pigmente seboeik keratoz ve pigmente epitelyomalardır. İdyopatik guttata hipomelanoz ve spontan satellit psödoskar klinik tabloları ise yaşlıda görülen hipomelanoza örnek oluştururlar (8). Yaşlanmanın en iyi göstergelerinden biri epidermis ve saçta bulunan melanin pigmentinde meydana gelen değişimlerdir. Yaşlanma ile birlikte derinin homojen renginin değişmesi melanositlerin gayrimuntazam dağılımlarına, lokal olarak yokluklarına ve keratinositlerle ilişkilerinin değişmesine bağlıdır. Yaşlanma ile birlikte melanositler sayıca azalır. 25-30 yaştan sonra her dekatta enzimatik olarak aktif melanosit sayısında %10-20 arasında azalma olur. Ancak bütün yaş dönemlerinde melanosit sayısı açık alanlarda kapalı olanların iki katı kadar olup, yaşlı deri melanositlerinin sitoplazmalarında vakuolizasyon ve

Tablo 1. Yaşlanma ile birlikte oluşan histopatolojik değişiklikler.

Epidermis	St-corneum hücrelerde büyüme hücre kon turlarında düzensizlik tonofilaman yoğunluğunda azalma intersellüler alanda genişleme bitişik bazal hücrelerde ayrılma ve mikrovilli sayısında azalma dermo-epidermal çizgide düzleşme
Langerhans hüç. Melanositler	Sayıca azalma Sayıca azalma Sitoplazmada vakuolizasyon ve büyük melanozom kompleksleri Keratinositlerden uzaklaşma Mitojenlere karşı azalmış duyarlılık
Dermis Fibroblast	Volümde azalma Sayıca azalma, sitoplazmada küçülme ve pigment granüllerinde artış ER ve GKinde atrofi
Makrofaj Elastik lifler	Sayıca azalma, sitoplazmada bol granül Sayı ve çapta azalma, terminal liflerde kalınlaşma
Kollajen lifler.	Sayıca azalma, sertleşme, uzama yeteneğinde azalma
Ära madde	Hyaluronik asit miktarında azalma, su tutma kapasitesinde düşme.
Mikrosirkülasyon	Kan akımında azalma, damarlarda disorganizasyon ve kollaps.

büyük melanozom kompleksleri izlenir. Melanositlerin keratinositlerden uzaklaşması da dikkat çekici bir diğer özelliktir. İn vitro şartlarda yaşlı deri melanositlerinin daha kısa ömürlü olduğu ve spesifik mitojenlere karşı duyarlılığın azaldığı da tespit edilmiştir (12,13).

Yaşlı deride melanosit sayısında azalma olmasına rağmen sıklıkla hiperpigmentasyon gözlenmesinin solar radyasyonun epidermal melanositik sistemi stimüle etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (8).

Saçlarda grileşme ve beyazlaşma kronolojik yaşlanma ile yakından ilgili olup her bireyde değişik derecede oluşur. Başlangıç yaşı heredite ile ilişkilidir ve toplumlara göre değişir. Kırk yaşın sonlarına doğru farkedilmeye başlanan grileşme önce şakallardan başlar sonra vertekse ve diğer kısımlara doğru yayılır. Sakal ve vücut kılları ise genellikle daha geç grileşir. Göğüs, pubik bölge ve aksilla kılları ileri yaşlarda bile renklerini koruyabilirler. Bazen 20-30 gibi çok erken yaşlarda saçların grileştiği görülebilir de bu çok yaygın değildir.

Kıllarda grileşme irreversibl bir olaydır ve çoğu araştırmacı tarafından folliküldeki melanosit sayısının

azalmasına bağlı olduğu kabul edilmiştir (1,8,13,14). Folliküler melanositler epidermal melanositlerden farklıdır. Gelişme ve rezolüsyon için genetik olarak belirlenmiş internai bir saate sahiptirler ve folliküler çevrede bazı faktörler epidemial melanositlerden daha erken ölümlerine yol açabilir (18).

Yaşlanma ile birlikte tırnaklarda da matlaşma, büyümede yavaşlama, longitudinal çizgilenmeler gözlenir (15). Ayrıca tırnak plağında Terry veya Lindsay tipinde beyaz bandlar oluşur (16).

Mikroskopik Değişiklikler

Epidermiste gözlenen değişiklikler: Yaşlanma ile birlikte epidermiste oluşan başlıca histopatolojik değişiklik uzantılarının silinmesi ve epidermin alt yüzeyinde gelişen progressif düzleşmedir. Epidermis hücrelerinin organizasyonunda da minör değişiklikler gözlenir. Keratinosillerin koni urları düzensizleşir, yavaş turn-over nedeniyle st. korneum hücrelerinin biçimleri değişir ve hacimleri büyür. St. korneum hücrelerindeki hiperkeratoz ve parakeratoza bağlı olarak deri yüzeyi kuru ve pulludur. St. korneumun kalıntı^ ise değişmez fakat fonksiyon bozukluğundan dolayı transepidermal su kaybı artmıştır.

İntersellüler alan genişlemiş ve katı bir ara madde ile dolmuştur. Tonofilomanların yoğunluğu azalmış ve düzeni bozulmuştur (1,3,6,8,10,13). Hiperkeratoz nedeniyle follikül ağızlarında biriken boyuzsu materyal senil komedonların oluşmasına neden olur.

Epidermiste keratinosit ve melanositlerde olduğu gibi Langerhans hücreleri de sayıca azalır. Yaşlı deride immünolojik yapıda gözlenen değişimin Langerhans hücrelerinde azalmaya bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (2,17,18).

Derimde gözlenen değişiklikler: Dermis başlıca fibroblast, makrofaj ve mast hücreleri ile ekstrasellüler alanda amorfjel gibi bir ara madde içinde yer alan fibröz proteinler, kollajen ve elastin liflerinden oluşmuştur (15). Yaşlanma olayında dermişin yüzeyel papiller dermis, retiküler dermis ve hipodermis diye isimlendirilen farklı kısımları farklı şiddette etkilenir. Dermis yaşlanma ile birlikte vücudun bütün alanlarında inceler, sıkı ve gergin yapısı gevşeyip çözüldüğünden deride kırışıklık ve sarkmalar oluşur. Derimde yer alan hücrelerin hacim ve sayılarında tedrici bir azalma meydana gelir. Kollajen ve elastik

liflerin çoğu da enzimlerle çözünerek ilerleyen yaşla birlikte azalır (13,19).

Fibroblastlarda Gözlenen Değişiklikler: Fibroblastlar dermişin sellüler komponentinin önde gelen hücreleridir. Bu hücreler dermal ekstrasellüler alanda mevcut olan maddelerin çoğunu üretirler (kollajen, elastin, kompleks yapıli proteinler, glikozamino-glikanlar). Genç dermişte bol miktarda bulunan fibroblastlar yaşli dermişinde sayıca azalır. Bir haftalık bir çocuğun dermişinde büyük ve gergin endoplazmik relikulum ile yaygın golgi kompleksi taşıyan fibroblastlar vardır. Yaşli dermişin fibroblastları ise büyük bir nükleus ve dar bir sitopla/maya sahiptirler. Endopla/mik retikulum ve golgi kompleksleri çok küçük olup, sitoplazma içinde lipofuksin benzeri granüllerde artış gözlenir (20).

Gençlerden elde edilen fibroblastlar in vitro kültürlerde yaşlılardan elde edilen fibroblastlardan daha hızlı bir şekilde çoğalırlar. Kültürde yaşam süreleri donorün yaşına bağlıdır. Yaşli fibroblastların çoğalması ile oluşan yeni hücreler ise türünün değişmez ö/elliklerine sahiptirler. Bu hücre proliferasyonu üzerine in vivo intrensek ve ekstrensek faktörlerin varlığını göstermek açısından önem taşır (20,15).

Makrofajlarda Gözlenen Değişiklikler: Makrofajlar aktif endositoz yapan hücrelerdir. Dejenerasyon süreçlerinden oluşan ürünleri yeniden sıklusa sokup yeni maddelerin sentezinde kullanırlar. Normal doku turn-over'ında ve kollajen metabolizmasında rol oynayan nötral proteinaz gibi kollejenazları sentez/leyip salgırlar. Ayrıca fibroblastların fonksiyonlarına da katkıda bulunurlar. Makrofajlar genç dermişte bol miktarda mevcuttur. Yaşli dermişte ise sayıları azalmıştır ve sitoplazmalarında sindirilmeyen materyal içeren çok sayıda granül vardır. Bu granüllerin bolluğu makrofajın gençlerde olduğu kadar aktif olmaması ve yaşlıda daha çok sayıda sindirilmesi gereken materyal bulunması ile açıklanabilir (20).

Elastik ve Kollajen Liflerde Gözlenen Değişiklikler: Ara madde içinde elastin ve kollajen olmak üzere iki önemli protein lifi vardır.

Elastik lifler amorf görünümlü bir protein olan ve lifin %90'nını oluşturan elastin ile mikrofibriller komponentten oluşurlar. Mikrofibriller komponent fetus dermişinde daha bariz olup görevi elastin polipeptitlerine iskelet görevi yapmaktır. Elastik lifler kollajene göre daha düşük konsantrasyondadırlar ve

dermişin kuru ağırlığını %2-4'nü oluştururlar. Karakteristik o/ellikleri %100 uzayabilmelci ve üzerlerinden güç kalktığında eski konumlarına döncbilimleridir. Başlıca retiküler dermişte yer alan elastik lifler kollajen demetleri ile sarmal oluştururlar (13,14).

Retiküler dermişte daha kalın ve kaba yapıda olan elastik lifler epidermise doğru uzanırken defalarca bölünerek incelerler. Bazı alanlarda epidermise dikey yükselen paliazdler yaparlar. Elastik liflerin küre şeklindeki ince terminal uçları basal lamina içinde sonlanır. Elastik lif ağı bulunduğu bölgeye farklı özellikler gösterir.

. Yaşlanma olayı ile birlikte elastik liflerde önemli değişiklikler 50 yaşın üstünde oluşur. Genç insanlarda da papiller cisim içindeki elastik liflerde bazı değişiklikler oluşmaya başlar ve 20-30 yaşını geçmiş insanlarda elastik liflerin bütünlüğünde bozulmaların başladığını görmek mümkün olur.

Elastik liflerin sayı ve çapı yaşlanma ile birlikte azalır. Terminal elastik lif köprüleri progressif ve düzensiz bir şekilde kalınlaşır. Papiller dermiş içinde yer alan tüm elastik lif yapısı küçülerek geri çekilir, distal dallar epidermise uzanamaz hale gelir. Bazen ana yapıdan kopmalar meydana gelir ve epidermis tarafında kopan parçanın buraya bağlı olarak kaldığı görülür (13).

Aktinik olarak hasarlanmış deride de benzer değişiklikler meydana gelir ancak daha şiddetli seyreder. Aktinik hasarın derecesi kişinin güneşe maruziyet süresine, etkilenen vücut bölgesine ve bireye göre değişir. Papiller cisim içindeki elastik liflerin kalınlaşarak kıvrıldığı ve amorf kitleler oluşturduğu gözlenir. Spesifik boyama yöntemleri ile üst dermişte elastotik materyal birikimi gösterilebilir. Erken dönemlerde papiller dermişe sınırlı olan bu değişiklikler zamanla midretiküler dermişe doğru ilerler. Aktinik olarak hasarlanmış deride elektron mikroskopik çalışmalar elastik liflerin mikrofibriler komponentinde artış olduğunu ortaya koymuştur (4,19).

Kronolojik etki ile ya da aktinik hasara bağlı olarak gelişen elastik lif değişiklikleri kendini kırışıklık ve sarkma gibi kutanöz değişikliklerle gösteren fonksiyon kayıplarına yol açarlar.

Ara madde içinde yer alan diğer protein lif kollajendir. Kollajen deri, tendon, kemik ve kırıkta bulunan protein ailesinin genel adıdır. Bilinen beş tip kollajen olup bunlardan deride tip I. kollajen

bulunur. Kollajenin temel molekülü üç polipeptid zincirinden oluşmuş tropokollojendir. f-fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajen ışık mikroskobu ile renksiz, dalgalı bandlar şeklinde görünürler. Derinin kollajen lif içeriği elastik liflere göre daha fazladır. Kollajen lifler deri kuru ağırlığının 100 gr'mda 71.9 gr iken elastik lifler 0.6 gr olarak bulunmuştur. Yaşlanma ile birlikte kollajen sentezi azaldığından derinin kollajen içeriği yaşlanmanın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Moleküldeki kovalent çapraz bağlarda da yaşla birlikte azalma olmaktadır (1,3,15,20).

Ara Maddede Gözlenen Değişiklikler: Dermişin ekstraselluler alanını dolduran ara madde protein ve polisakaritlerin büyük makromoleküller oluşturacak şekilde bağlanması ile oluşur. Ara maddenin en önemli komponenti glikozominoglikanlar diye bilinen polisakaritlerdir. Glikozominoglikanlar zincirleri kovalent bağlarla proteinlere bağlanarak proteoglikanları oluştururlar. Bu makromoleküllerin belirgin su tutma kapasiteleri vardır. Bir proteoglikan molekülü hacminin 1000 misli su tutabilir ve konnektif dokunun destekleyici matriksinde temel rol oynar. Ekstraselluler ve ekstrasfibriller alanın turgorunu sağlar. Yaşlanma olayı ara maddeyi oluşturan çeşitli makromolekülleri etkiler ve glikozominoglikon diye isimlendirilen hiyaluronik asid, kodroitin, dermatan sülfat, kondroitin sülfat-C, kondroisin sülfat A gibi moleküllerin dermişteki oranları ve miktarı değişir. Özellikle hiyaluronik acid miktarı azalır, su tutma kapasitesi düşer (15)

Neonatal deri mukopolisakaritten zengindir. Bu nedenle katı, gergin ve dolgun görünümüdür. Tersine aktinik olarak hasarlanmış deride de ana madde de artış olmasına rağmen buruşuk ve gevşek görünümündedir. Bu fibröz iskelet bozulduğunda ana maddede artışın yaran olmadığını gösterir. Yaşlı deride su içeriğini ölçmek için yapılan çalışmalar şaşırtıcı sonuçlar vermiştir. Sanıldığı gibi yaşlı deride su içeriği düşük değil hatta gençlerden yüksektir (8). Pearce ve Grimmezin yaptıkları bir çalışmada derinin su içeriği yaşlı grupta %68 gençlerde %58 bulunmuştur. Su içeriğindeki bu artış derinin diğer komponentlerinde yaşlanma ile birlikte oluşan azalmaya bağlı relatif bir artış olarak kabul edilebilir (2).

Mikrosirkülasyon

Yaşlanma ile birlikte deride mikrosirkülasyon bozulur. Özellikle kıl follikülleri ve glandların çevresinde vasküler ağ zayıflar, damarlarda disorganiza-

syon ve kollaps izlenir. Mc Clure Aldrich testinde intradermal tuzlu su enjeksiyonu yapılır, oluşan kabarıklığın ne kadar sürede kaybolduğu tespit edilir. Yaşlılarda bu süre gençlerin 2 misli bulunmuş olup azalmış sirkülasyonun bir göstergesidir. Benzer bir başka çalışma işaretli Na ile yapılmış ve yaşlılarda işaretli materyelin uzaklaştırılma süresi 13 dakika iken gençlerde 8.7 dakika olarak bulunmuştur (2,5,13,17).

Sinirler

Yaşlıda duyu algılanmasında azalma ve ağrı eşliğinde yükselme sıklıkla tespit edilir. Yaşlanma ile birlikte Meisner ve Pacnion korpusküllerinde progressif bir bozulma ve histolojik dejenerasyon görülmür. Serbest sinir uçlarında ise değişiklik tespit edilmiştir (14,19).

KAYNAKLAR

1. Bentley JP: Aging collagen. *J Invest Dermatol* 73: 80-83, 1979.
2. Ccarimdc D, Cclleno L, Serri F: Physiological changes in ageing skin. *Dermatol* 35:13-20,1990.
3. Lapiere CM: The ageing dermis: The main cause for the appearance of "old" skin. *Br J Dermatol* 122 (Suppl. 35) 5-11, 1990.
4. Roa'D WP: The skin surface and stratum corneum *Br J Dermatol* 122 (Suppl. 35): 37-41, 1990.
5. Kligman AM: Perspectives and problems in cutaneous gerontology-. *J invest Dermatol* 73:39-46, 1979.
6. Leyden JJ: Clinical features of ageing skin. *Br J Dermatol* 122 (Suppl 35): 1-3, 1990
7. Fazio M i, Olsen DR, Uitto JJ: Skin aging: Lessons from cutis laxa and elastoderma. *Cutis* 43: 437-444, 1989.
8. Ortonne JP: Pigmentary changes of ageing skin. *Br J Dermatol* 122 (Suppl. 35): 21-28, 1990.
9. Rogers GS, Gilchrest BA: The senile epidermis: Environmental influences on skin ageing and cutaneous carcinogenesis. *Br J Dermatol*. 122 (Suppl 35): 55-60, 1990.
10. Stüttgen G, Oil A: Senescence in the skin. *Br J Dermatol* 122 (Suppl 35): 4348, 1990.
11. Tsuji T, Yorufuji T, Ilayashi Y, Hamada T: Two types of wrinkles in aged person. *Arch Dermatol* 122: 22-23, 1986.
12. Hu F: Aging of melanocytes. *J Invest Dermatol* 73:70-79, 1979.
13. Montagna W, Carlisle K: Structural changes in ageing skin. *Br J Dermatol* 122 (Suppl. 35): 61-70, 1990.
14. Montogna W, Carlisle K: Structural changes in ageing skin. *J Invest Dermatol* 73:47-53, 1979.
15. Burton JL, Lbling FJG: Disorders of connective tissue In: *Textbook of Dermatology* Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion, RII, Burton JL (eds.) Fourth ed. Blackwel Scientific Publications. 1986:1787-1857.
16. Horan MA, Puxty JA, Fox RA: The white nails of old age. *J. Am, Geriatrics Soc* 30:734-737, 1982.
17. Herzberg A.I, Dinehart SM: Chronologic aging in black skin. *Am. Dermatopathol* 11:319-328, 1989.
18. Thivolet J, Nicolas JF: Skin aging and immune competence. *Br J Dermatol* 122 (Suppl 35): 77-81,1990.
19. Ivker R, et al: Structural alteration in exposed and unexposed aged skin. *J Invest Dermatol* 73:59-66,1979.
20. Carlisle KS, Montagna W: Aging model for unexposed human dermis. *J Invest Dermatol* 73: 54-58, 1979.