

Postmenapozal Kadınlarda Östrojen Replasman Tedavisinin Cilt Kalınlığı Üzerine Etkileri♦

EFFECTS OF ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY ON SKIN THICKNESS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Ali Rüştü ERGÜR*, Yusuf Ziya YERGÖK**, Aktuğ ERTEKİN***, Ercüment MÜNGEN**

* Yrd.Doç.Dr.GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

** Doç.Dr.GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

*** Uz.Dr.GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Bu çalışma postmenapozal kadınlarda östrojen replasman tedavisinin cilt kalınlığı üzerine olan etkilerini değerlendirmek üzere yapıldı.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

Materyal ve Metod: 12 ay boyunca östrojen replasman tedavisi gören 25, kontrol grubu olmak üzere de östrojen kullanmayan 25, toplam 50 postmenapozal kadın çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın başlangıç, 6. ncı ve 12. ncı aylarında her iki grupta ultrasonografik olarak cilt kalınlığı ölçüldü. Histolojik değişiklikler ise, cilt biopsileri ile çalışmanın başlangıcında ve tedavinin 12. ncı ayında değerlendirildi. Yaşam kalitesindeki değişiklikler ise, her muayenede tesbit edilerek değerlendirildi.

Bulgular: 12 aylık östrojen replasman tedavisi gören hastalarda, tedavinin sonunda sağ büyük trokanter hizasından yapılan ultrasonografiler ile cilt kalınlığında anlamlı bir artış izlendi. Bu sonuç alınan cilt biopsileri ile de desteklendi. Kontrol grubunda ise anlamlı bir farklılık izlenmedi. Östrojen kullanan grupta kontrol grubuna nazaran yaşam kalitesinde de iyileşme saptandı.

Sonuç: Alınan sonuçlar ile, östrojen replasman tedavisinin diğer sistemler üzerine olan olumlu etkilerinin benzeri cilt üzerinde de görüldü.

Anahtar Kelimeler: Cilt, Postmenapozal, Östrojen replasman tedavisi

T Klin Jinekolo Obst 1997, 7:30-33

SUMMARY

Objective: This study was done to assess the effects of estrogen replacement therapy on skin thickness in postmenopausal women.

Institution: Gülhane Military Medical Academy, Clinic of Gynecology and Obstetrics, Istanbul.

Materials and Methods: 50 postmenopausal women as 25 of them receiving estrogen replacement therapy and the rest receiving no replacement therapy for twelve months were included in this study. Skin thickness was measured by ultrasonography at the beginning, 6 and 12 months of therapy. Histologic changes were evaluated by skin biopsy at baseline and after 12 months. Changes in the quality of life were evaluated by recording them at each visit.

Results: The thickness of the skin determined by ultrasonography, and of dermis determined by skin biopsy, increased significantly as a result of estrogen replacement therapy for 12 months. No statistically significant difference was observed in the control population. Quality of life was reported to be improved in women treated with estrogen compared with those in the control group.

Conclusion: The beneficial effects of estrogen replacement therapy on skin as well as the other systems have been determined with these results.

Key Words: Skin, Postmenopausal, Estrogen replacement therapy

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:30-33

Günümüzde menapozal dönemdeki ve özellikle de 60 yaşını geçmiş kadınların nüfusu hızla artmakta, gelişmiş ve efektif nüfus planlaması yapılan ülkelere

Geliş Tarihi: 06.01.1996

Yazışma Adresi : Ali Rüştü ERGÜR
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
81327 Üsküdar / İSTANBUL

♦ 2. Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Sempozyumu, Eylül 1995 - İstanbul'da poster olarak tebliğ edilmiş ve en iyi poster yarışmasında dereceye girmiştir.

toplum içinde büyük oranlara ulaşmaktadır (1). Bu yaş grubundaki kadınlarda östrojen replasman tedavisi ve bunun iyi, kötü yönleri her geçen gün daha çok önem kazanmakta ve birçok araştırmanın esasını oluşturmaktadır. Günümüzde östrojen replasman tedavisi, değişik ülkelerde %3-32 oranlarında kullanılmaktadır (2). Gittikçe artan östrojen replasman tedavisinin kullanımı, östrojenlerin en çok kemik üzerindeki etkileri olmak üzere, diğer tüm sistemlerdeki etkilerinin de araştırılmasına sebep olmuştur. Geçmiş yıllarda menapozun osteoporotik etkisi açık olarak ortaya konmuştur (3). Östrojen replasman tedavisi menapozla bağlı kemik kaybını durdurmakta, semptomatik osteoporoz ve fraktürleri önlemektedir (4).

İskelet sistemi üzerine olumlu etkileri gibi, cilt üzerinde de yararlı etkilerinden bahsedilebilir. Östrojen replasman tedavisi'nin, cilt kalınlığını ve kollajen içeriğini artırdığı, kuruluk, elastikiyet azalması, atrofi ve bozulmuş yara iyileşmesi gibi menapozal değişiklikleri azalttığı ifade edilmiştir (5). Östrojenin önemli etkilerinin yanısıra, cilt üzerine olan etkileri ile ilgili olarak oral ve transdermal yoldan östrojen replasman tedavisi gören postmenapozal kadınlarda, östrojenin cilt kalınlığı ve histopatolojik karakterleri üzerindeki değişikliklerini araştırmak üzere bu çalışma yapıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 22 aylık bir sürede, 15'i histerektomili olmak üzere 50 postmenapozal hasta ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar normal olması gereken ağırlıklarının \pm %20'sini geçmeyen, sigara kullanmayan ve aşağıdaki kriterler ile menapozu onaylanmış kişiler idi. 1) Çalışmadan önce eksojen östrojen almamış olmak, 2) Serum FSH 40 mIU/mL < ve estradiol (E2) 25 pg/ml> olması, 2) 6 aydan daha uzun süredir sıcak basmaları, terleme gibi vazomotor semptomlar ile birlikte seyreden amenore mevcudiyeti, 3) Bilateral ooferektomi hikayesi. Ayrıca bu hastalarda histerektomi materyali veya endometrial biopsiler ile endometrial premalign veya malign lezyon olmadığı tesbit edildi.

Cildin sonografik ve histolojik değerlendirilmesinde yanlış sonuç vereceğinden, hastalarda yaygın yanık, skar veya psöriasis gibi cilt hastalıkları, cushing sendromu, kortikosteroid kullanımı, akromegali, skleroderma, lupus eritematozus, romatoid artrit, diabetes mellitus, tiroid hastalığı, kalp hastalığı gibi hastalıkların olmamasına özen gösterildi.

Yukardaki kriterlere uyan hastalar randomize olarak 25 kişilik çalışma ve 25 kişilik kontrol grubuna ayrıldılar. Her iki grupta 12 ay boyunca kontrol altında tutuldular. Bu hastalar tedavinin başlangıcında, 6. ve 12. aylarda kontrol edildiler. Hastalara çalışma işlemlerinin yanısıra başlangıç, 6. ve 12. aylarda rutin menapoz araştırmaları olan tam kan, tam idrar, FSH, LH, E2, glisemi, azotemi, kreatinemi, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, SGOT, SGPT, ALP, 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatinin ve hidroksiprolin, vajinal smear, uterus mevcut ise endometrial biopsi ve mammografi yapıldı. Östrojen replasman tedavisi gören 25 hasta ya oral konjuge östrojen + medroksiprogesteron asetat (histerektomi olanlarda konjuge östrojen 0.625 mg/gün + medroksiprogesteron asetat 2.5 mg/gün sürekli, histerektomi olmayanlarda ise 0.625 mg / 1-25 günler + medroksiprogesteron asetat 5 mg tb. / 15-25. nci günler), ya da transdermal östradiol + medroksiprogesteron asetat (histerektomi olanlarda transdermal östradiol 0.05 mg / gün + medroksiprogesteron asetat tb. 2.5 mg / gün sürekli, histerektomi olmayanlarda ise transdermal östradiol 0.05 mg / 1-25.nci günler + medroksiprogesteron asetat tb. 5 mg/15-25.nci günler) kullandı. Histerektomi olmamış hastalarda östrojenin cilt üzerindeki etkilerini daha iyi değerlendirebilmek için, her ne kadar östrojenin yan etkilerinden endometriumu korumak için sıklık 12-13

gün 10 mg medroksiprogesteron asetat kullanımı klasik olsa da, Gibbons ve ark.'nın (6) tarif ettiği üzere minimal dozda progesteron verilerek endometrium ve meme östrojen etkisinden korunmaya çalışıldı. Kontrol grubuna herhangi bir medikasyon verilmedi.

Cilt kalınlığı ise, bütün hastalarda aynı kişi tarafından olmak üzere, büyük trokanterin 3 cm kadar alt hizasından 7.5 MHz'lik lineer prob ile yapıldı. Cilt biopsileri de, ultrasonografi sonrasında gene aynı yerden punch biopsi tarzında alındı. Cilt biopsileri de aynı patoloj tarafından değerlendirildi. Sonografileri yapan kişi ile patoloj, hangi hastanın östrojen replasman tedavisi kullandığı hakkında bilgilendirilmedi.

Tüm kontrollarda, östrojen kullanımı ile yaşam standardındaki değişiklikleri saptayabilmek üzere basit bir yöntemle, hastalara bir önceki muayeneye nazaran kendilerini nasıl hissettikleri soruldu ve iyi-aynı-daha kötü olmak üzere verilen yanıtlar ile değerlendirildi.

Sonuçlar ortalama \pm standard sapma olarak verilmiş olup, gruplar arası istatistiki analizlerde X2 ve Student - t testleri kullanılmıştır. İstatistiki olarak anlamlılık için $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarının temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş, kilo ve boy açısından grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiki farklılık saptanmamıştır. Östrojen alanların menapoz süresi kontrol grubuna nazaran daha az olmakla birlikte, menapoz yaşları açısından bir farklılık izlenmemektedir.

12 ay sonrasında östrojen replasman tedavisi gören hastaların yapılan ultrasonografileri sonucunda, kontrol grubuna nazaran cilt kalınlığında belirgin bir artış izlendi ($p < 0.01$). Başlangıçta östrojen alan grupta ortalama cilt kalınlığı 2.38 ± 0.06 mm, kontrol grubunda ise 2.39 ± 0.04 mm iken, 6 ay sonrasında sırası ile 2.41 ± 0.09 mm ve 2.43 ± 0.11 mm, 12 ay sonrasında ise 2.77 ± 0.07 mm ve 2.54 ± 0.04 mm olarak saptandı (Tablo 2). Başlangıç değerleri ile 12.nci ayın sonundaki değerler karşılaştırıldığında, östrojen replasman tedavisi yapılan grupta cilt kalınlığında % 16.4'lük bir artış izlenmiştir.

Östrojen replasman tedavisi görenlerde, histolojik olarak başlangıçta dermis kalınlığı 1.37 ± 0.1 mm, 12. nci ayda 1.78 ± 0.11 mm iken, kontrol grubunda ise başlangıçta 1.51 ± 0.08 mm, 12. nci ayda 1.65 ± 0.08 mm idi. Görüldüğü üzere kontrol grubunda anlamlı bir

Tablo 1. Her iki tedavi grubundaki klinik ve antropometrik değişkenler.

	ÖSTROJEN ALANLAR	KONTROL GRUBU
YAŞ (yıl)	56.9 \pm 0.8	57.3 \pm 1.1
MENOPOZ YAŞI (yıl)	54.6 \pm 1.8	53.2 \pm 2.1
MENOPOZ SÜRESİ (ay)	18.3 \pm 9.8	26.9 \pm 13.8
AĞIRLIK (kg)	59.3 \pm 1.6	60.7 \pm 0.6
BOY (cm)	151.8 \pm 1.6	156.7 \pm 0.9

Tablo 2. Östrojen replasman tedavisinin değişik dönemlerindeki, ultrasonografi ile ölçülmüş, mm olarak cilt kalınlığı

	ÖSTROJEN ALANLAR			KONTROL		
	0	6. AY	12	0	6. AY	12. AY
CİLT KALINLIĞI	2.38±0.06	2.41±0.09	2.77±0.07	2.39±0.04	2.43±0.11	2.54±0.04

Tablo 3. Tedavinin başlangıcında ve 12. ayında, cilt biopsi materyallerinde ölçülen kalınlıklar.

	ÖSTROJEN ALANLAR		KONTROL	
	B AŞ L A N G I Ç	12. AY	B A Ş L A N G I Ç	12. AY
DERMİS (mm)	1.37±0.10	1.78±0.11	1.51±0.08	1.65±0.08
EPİDERMİS (mm)	4.40±0.20	4.79±0.21	4.67±0.20	4.84±0.22

değişiklik olmaz iken, replasman tedavisi gören grupta yaklaşık % 29.9' luk bir artış izlendi ($p < 0.05$). Epidermis kalınlığı ise östrojen alan grupta başlangıçta 4.40 ± 0.20 mm, 12. nci ayda 4.79 ± 0.21 mm iken, kontrol grubunda ise başlangıçta 4.67 ± 0.20 mm, 12. nci ayda ise 4.84 ± 0.22 mm idi (Tablo 3).

Yaşam standardında ise, östrojen alanlarda almayanlara nazaran daha anlamlı bir iyileşme saptandı ($p < 0.05$). Tedavinin 6. ayında 25 kişilik çalışma grubunun 21 tanesi tedavinin başlangıcına göre kendini daha iyi hissettiğini, 4 tanesi ise herhangi bir değişiklik olmadığını ifade ederken, kontrol grubunda ise ilk 6 ay sonunda 12 hasta kendini daha kötü hissettiğini, 9 tanesi değişiklik olmadığını ve 4 tanesi ise daha iyi hissettiğini ifade ettiler. Tedavinin sonunda ise; çalışma grubunda 23 hasta kendini daha iyi hissederken, kontrol grubunda ise 16 hasta kendini daha kötü hissettiğini, 8 tanesi ise hiçbir değişiklik olmadığını ifade ettiler.

Yapılan diğer rutin incelemelerde ise; östrojen alan grupta östradiol düzeylerinde yükselme, kemik kaybında durma, alkalin fosfatazda belirgin azalma ve HDL-kolesterolde de anlamlı bir artış izlendi ($p < 0.01$). Yine östrojen alan grupta idrarda kalsiyum ve hidroksiprolin / kreatinin oranlarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

TARTIŞMA

Atrofi, elastisite kaybı, kuruluk ve yetersiz yara iyileşmesi gibi cilt değişiklikleri ilerleyen yaşla birlikte görülebilmektedir (5). Bu etkiler özellikle cildin güneş gören kısımlarında daha çok olmaktadır. Ciltteki bu değişiklikler tabii ki sadece ilerleyen yaş sonucu değil, aynı zamanda menapozal, düşük düzeylerdeki seks steroidleri sonucu da gelişmektedir (5). Östrojen replasman tedavisi ile sadece cilt kalitesinin artması değil, aynı zamanda da menapozal değişikliklerin bir bölümünün düzelmesi sağlanabilmektedir. Böylelikle, epidermis ve dermis kalınlığı, dermis kollajen içeriği, epidermisteki östrojen reseptörleri ve mitotik aktivite, sebace gland sekresyonu artarak, menapozal kötü etkilerden korunulmaktadır (5).

Östrojenlerin, postmenapozal kadınlarda dermal kollajen içerik ve cilt kalınlığı üzerine olan etkilerini araştırmak üzere uzun süreden beri yoğun çalışmalar

yapılmaktadır. Cilt kalınlığı ilk defa 1964 yılında Meema ve ark. (7) tarafından ölçülmüş, bu metod daha sonra Black tarafından geliştirilmiş ve cilt kalınlığının kollajen içerik ve kollajen içerik ile cilt kalınlığını birlikte etkileyen seks, yaş ve hormonal durum ile direkt ilişkili olduğu ortaya konmuştur (8). Cilt kalınlığının ultrasonografik ölçümü ise ilk defa Alexander ve Miller (9) tarafından tarif edilmiş, daha sonra Tan ve ark. (10) tarafından detaylı olarak açıklanmıştır.

Rauromo ve Punnonen (11) 1969 yılında östrojen replasman tedavisinin cilt üzerine olan olumlu etkilerinden, McConkey ve ark. da (12) dermal kollajendeki değişiklikler sonucu oluşan transparan cilt'den bahsetmiştir. 1980 de ise Brincat postmenapozal kadınlarda hormonal replasman tedavisinin cilt kollajen içeriği, cilt kalınlığı ve kemik kütlesi üzerine olan etkilerini bildirmişlerdir (3, 13). Menapozdan sonra kemik kollajen içeriğinin azalmasının kemik kaybının başlıca etkeni olduğunu ve cilt kalınlığı ile cilt kollajen içeriğinin osteoporotik kemik riski taşıyanların tesbitinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Castello-Branco ve ark. da (14) 12 aylık değişik tipte östrojen replasman tedavisinden sonra cilt kollajen içeriğinde % 1.8-5.1'lik artışa dikkati çekmişlerdir. Hormon replasman tedavisinin cilt üzerine olan etkileri üzerine yapılmış çift kör, plasebo kontrollü bir tek çalışma vardır (15). Bizde bu yaptığımız kontrol gruplu çalışma ile östrojen replasman tedavisinin cilt üzerine olan olumlu etkilerini ortaya koyduk.

Östrojenin cilt üzerine olan etkilerinin daha iyi değerlendirilmesi için, hastaların cilt ve diğer sistemik hastalıkları olmamasına ve özellikle güneş ışığı olmak üzere çevresel faktörlerden korunulmasına çalışıldı. Böylelikle, etki eden diğer faktörler olmaksızın, sadece östrojen replasman tedavisinin, cilt kalınlığı üzerine olan etkilerini değerlendirdik. Östrojen kullanan gruptan 3, kullanmayan gruptan ise sadece 4 hasta 15 günden daha az olmak üzere, güneşlenme periyodu geçirmelerine rağmen, sınırlı sayıda ve kısa süreli olmaları nedeni ile çalışma gruplarından çıkartılmadılar.

Östrojenin cilt üzerine olan etkisini daha iyi değerlendirebilmek için, gestajen eklenmeden yapılmış çalışmalar olsa bile, biz östrojenin meme ve endometrium ü-

zerine olan yan etkilerinden korunmak için, minimal dozda olmak üzere gestajenle kombine şekilde östrojen kullandık. Bu düşünce ile medroksiprogesteron dozajını yarıya düşürerek, replasman tedavisini uyguladık. Brincat ve ark. da, cilt kollajen içeriği ve kalınlığını değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarda hem yalnız östrojen hem de östrojen ve testosteron kombinasyonunu kullanmışlardır (13).

Cilt kalınlığının ultrasonografik ve histolojik değerlendirmeleri, tamamen büyük trokanter hizasından yapıldı. Biopsi alırken cilde mümkün olduğunca dik biopsi alınmaya çalışılarak, kalınlık ölçümünde hatadan uzaklaşıldı. Fakat, her zaman dikey biopsi alınması gerçekleştirilemediği durumlarda, biopsi tekrarı kaçınılmaz oldu. Biopsi yeri olarak sadece büyük trokanter hizası kullanılmamakta, tiroid ve subumbilikal de gerçekleştirilebilmektedir.

Vücut kollajeninin % 90' ından fazlası, bilindiği üzere, organik kemik matriks ve ciltde yoğunlaşmıştır. Osteoporoz, klimakterik kollajen kaybının görünmeyen yönü iken, ince, kuru, buruşuk cilt ise görünen yönünü oluşturmaktadır. Östrojen replasman tedavisi alan hastaların tedavi sonunda yapılan sonografik cilt kalınlığı ölçümü, tedavi öncesi değerlere göre anlamlı bir artış göstermiştir ($p < 0.01$). Tedavinin başlangıcında östrojen kullananlarda 2.38 ± 0.06 mm'lik cilt kalınlığı, 12 aylık tedavi sonrasında 2.77 ± 0.07 mm'ye çıkmıştır. Kontrol grubundaki minimal artış ise anlamlı değildir. Bu sonuçlar Brincat ve ark.'nın (3, 14, 16) yaptıkları çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Kollajen içeriğin artışının dolaylı delili olarak, tedavi sonunda cilt biopsilerinin mikroskop altında incelenerek epidermis ve dermis kalınlığının artışının izlenmesi de ($p < 0.05$), östrojenin tıpkı kemik matriks üzerine olan olumlu etkileri gibi ciltteki olumlu etkilerini göstermektedir. Östrojen kullanan hastalarda idrarda kalsiyum ve hidrokspirolin gibi osteoporoz göstergeçlerinde değişiklik olmaması, kollajen içeriğin sadece ciltde değil aynı zamanda kemik matrikste de arttığını ve osteoporozun engellendiğini göstermektedir.

Östrojen alan kadınlarda yaşam kalitesindeki anlamlı ve önemli değişiklik de ($p < 0.05$) bize replasman tedavisinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Çalışmamızdaki sorular yaşam kalitesindeki değişikliklerin östrojen veya sosyal orijinlerini ayırt etmek için yetersiz dahi olsa, kontrol grubu ile yapılan karşılaştırma sonucunda anlamlı görünmektedir. Bu konu ile ilgili geniş analiz formları kullanım zorluğu nedeni ile uygulanmamış, basit hasta tarafından kolay değerlendirilebilecek üç soruluk bir test ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonundaki sorulara verilen yanıtların X2 ile yapılan istatistiki analizleri ile anlamlı bir düzelmeye saptanmıştır. Östrojen kullanımı ile bütün sistemlerdeki olumlu değişiklikler, hastanın yaşam standardının artmasını da beraberinde getirmektedir.

Bu çalışmamız ile, östrojen replasman tedavisi gören grupta kontrol grubuna nazaran, dermis ve cilt kalınlığında anlamlı bir artış ve yaşam kalitesindeki düzelmeye dikkatleri çekerek, postmenapozal kadınlarda sadece cilt üzerine olan olumlu etkileri ile östrojenin önemini bir kez daha vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Diczfalusy E. Introduction: menopause, developing countries, and the 21st century. In: Mishell DR, ed. Menopause: physiology and pharmacology. Chicago: Year Book, 1987, pp 1-19.
2. Hassa H. Klinikte menapoz, değerlendirme ve yönetim. Organon Yayınları, Eskişehir, 1996, sh: 91.
3. Brincat M, Kabalan S, Studd JWW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal women. Obstet Gynecol 1987, 70: 840.
4. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 1984, 63: 759.
5. Fournet N, Judd H. Menopause overview in: Reproductive medicine and surgery. Wallach E, Zacur H. Mosby Year Book, 1995, p: 969-71.
6. Gibbons WE et al. Biochemical and biological effects of sequential estrogen/progestin therapy on the endometrium of postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1986, 154: 456.
7. Meema HE, Sheppard RH, Rapoport A. Roentgenographic visualisation and measurement of skin thickness and its diagnostic application in acromegaly. Radiology 1964, 82: 411.
8. Black MM, Bottoms E, Shuster S. Changes in skin collagen and thickness in endocrine disease. Eur J Clin Invest 1970, 1: 27.
9. Alexander H, Miller DL. Determining skin thickness with pulsed ultrasound. J Invest Dermatol 1979, 72: 17.
10. Tan CY, Statham B, Marks R, Payne PA. Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability. Br J Dermatol 1982, 106: 657.
11. Rauomo L, Punnonen R. Wirkung einer oralen östrogen-therapie mit östriolsuccinat auf die Haut kastrierter Frauen. Z Haut Geschl Kr 1969, 44: 463.
12. McConkey B, Walton KW, Carney SA, Lawrence JC, Ricketts CR. Significance of occurrence of transparent skin. A study of histological characteristics and biosynthesis of dermal collagen. Ann Rheum Dis 1967, 26: 219.
13. Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, de Trafford J, Studd JWW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. Obstet Gynecol 1987, 70 (suppl 1): 123.
14. Castello-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. Maturitas 1992, 15: 113.
15. Bologna JL, Braverman IM, Rousseau ME, Sarrell PM. Skin changes in menopause. Maturitas 1989, 11: 295.
16. Brincat et al. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. Br J Obstet Gynecol 1985, 92: 256.