



T.C. BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**FOLİKÜLER SAÇ GREFTİNİN  
YAŞAYABİLİRLİĞİNE TROMBOSİTTEN ZENGİN  
PLAZMANIN ETKİSİ:  
DENEYSEL ÇALIŞMA**

**DR. ÇETİN DUYGU  
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ETHEM GÜNEREN

İSTANBUL 2014

## Kabul ve Onay Sayfası

**Dr. Çetin DUYGU** tarafından hazırlanan **FOLİKÜLER SAÇ GREFTİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİNE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN ETKİSİ; DENEYSEL ÇALIŞMA** adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Ethem GÜNEREN .....  
Tez Danışmanı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik,  
Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Selma SÖNMEZ ERGÜN .....  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik  
Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Halil İbrahim Canter .....  
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Tez Savunma Tarihi: 10/03/2014

Bu tez ile Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Ethem GÜNEREN .....  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektör Yardımcısı



T.C.  
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
KARAR METNİ

SAYI: 2012/  
KONU: Sn. Prof. Dr. Ethem GÜNEREN

28.09.2012

Sayın Prof. Dr. Ethem GÜNEREN,

Başlığı "Foliküler Saç Greftinin Yaşayabilirliğine Trombositten Zengin Plazmanın Etkisi; Deneysel çalışma Çalışma" olan projeniz 26.09.2012 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Doç. Dr. Ülkan Kılıç  
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ahmet Belce  
Üye

**KATILMADI**  
Prof. Dr. Serdar Üşümez  
Üye

Prof. Dr. Erhan Aysan  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mahmut Gürkan  
Üye

**KATILMADI**  
Yrd. Doç. Dr. Ömer Uysal  
Üye

**KATILMADI**  
Uzm. Vet. Hek. Öznur İnan  
Üye

Muhsin Ceylan  
Üye

Ahmet Sivil  
Üye

## TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren Hocam Prof. Dr. Ethem GÜNEREN 'e, istatistiki verilerin yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen Ömer UYSAL' a , kan örneklerinin değerlendirilmesinde emeiği geğen Dr. Güvenç GÜVENEN ve Dr. Güven ÇETİN' e, tüm Bezmialem Deney Hayvanları Laboratuvarı çalıőanlarına, ayrıca tüm zor anlarımda hep yanımda olan hayat arkadaőım Figen DUYGU' ya teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeiği olan, Prof. Dr. Ethem GÜNEREN 'e, Doç. Dr. Selma Sönmez ERGÜN'e, Doç. Dr. Mehmet Veli KARAALTIN'a, Doç. Dr. Halil İbrahim CANTER'e, Doç. Dr. Zafer ÖZSOY'a, Doç. Dr. Aydın GÖZÜ'ye, Doç. Dr. Tayfun TÜRKAŞLAN'a, Op. Dr. Kemalettin YILDIZ'a teőekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

1. KABUL VE ONAY FORMU.....	İİ
2. ETİK KURUL ONAMI.....	İİİ
3. TEŞEKKÜR.....	İV
4. İÇİNDEKİLER.....	V
5. ŞEKİLLER.....	Vİİ
6. TABLOLAR.....	Vİİİ
7. KISALTMALAR.....	İX
ÖZET.....	1
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Folikülün Yapısı.....	5
2.2. Saçın Yapısı ve Uzama Fazları.....	7
2.2.1. Saç dökülmesinin etiyolojisi ve tipleri.....	9
2.2.2. Kellik sınıflaması.....	11
2.2.3. Tedavi seçenekleri.....	13
2.2.4. Saç ekim teknikleri.....	15
2.3. Trombositten Zengin Plazmanın Genel Tanımı ve İçeriği.....	16
2.3.1. TZP' nin içerisindeki yapıların özellikleri.....	17
2.3.2. TZP elde etme teknikleri.....	18
2.3.3. TZP' nin kullanım alanları.....	19
2.4. TZP' nin Saç Folikülleri Üzerine Olası Etkisi.....	19
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. İşlemler.....	20
3.1.1. Anestezi.....	20
3.1.2. Cerrahi.....	20
3.1.3. Postoperatif Bakım.....	22
3.1.4. Sakrifikasyon.....	23
3.2. Değerlendirme.....	24
3.2.1. Histolojik değerlendirme yöntemi.....	24
3.2.2. İstatistiksel değerlendirme tekniği.....	24

4. BULGULAR.....	25
4.1. Histolojik Bulgular.....	25
4.2. İstatistiksel Değerlendirilmesi Sonuçları.....	27
5.TARTIŞMA.....	31
6.SONUÇ.....	34
7.KAYNAKLAR.....	35

## ŞEKİLLER

Sekil 1: Folikülün yapısı.....	6
Sekil 2: Kıl folikülünün silindirik halkaları, bileşenleri (BIOLOGY OF HAIR GROWTH RANDALL& BOTCHKAREVA) .....	6
Sekil 3: Scalp'in şematik görüntüsü.....	7
Sekil 4: Norwood Hamilton erkek tipi saç kaybı sınıflaması .....	12
Şekil 5: Ludwig kadın tipi androjenik saç kaybı sınıflaması.....	13
Sekil 6: TZP' nin direk mikroskopik bakı ile birim alanda ki trombosit sayısı hesaplanarak trombosit konsantrasyonun belirlenmesi.....	21
Şekil 7: Cilt altına daha önceden yerleştirilmiş olan foliküler üniten histolojik inceleme öncesi makroskopik görüntüsü.....	22
Şekil-9 Cilt altına daha önceden yerleştirilmiş olan foliküler üniten histolojik inceleme öncesi makroskopik görüntüsü.....	23
Şekil 9: 1. ay kıl foliküllerinin yoğunluğu sırasıyla kontrol ve deney tarafı histolojik görüntüsü .....	29
Şekil 10: 2. ay kıl foliküllerinin yoğunluğu sırasıyla kontrol ve deney tarafı histolojik görüntüsü .....	29
Şekil 11: Perifoliküler damar yoğunluğunun CD31 ile gösterilmesi sırasıyla kontrol ve deney tarafı histolojik görüntüsü .....	30

## TABLÖLAR

- Tablo 1.** Birinci ayda yaşamları sonlandırılan 19 hayvanın histolojik değerlendirmesinde kıl şaftı ve CD31 ile işaretli damar sayıları.....26
- Tablo 2.** İkinci ayda yaşamları sonlandırılan 20 hayvanın histolojik değerlendirmesinde kıl şaftı ve CD31 ile işaretli damar sayıları.....26
- Tablo 3** CD31 ile işaretli damarların ve folikül sayılarının 1. ve 2. ay değerlendirilmesi: CD31 ile boyanmış damarlar 1. ve 2. ayda kontrol tarafına göre belirgin olarak deney tarafı lehine farklı bulundu. Ancak 2. ayda işaretli damarlar 1. aya kıyasla daha yüksek sayıda olduğu görüldü. 1. ay folikül sayısında belirgin bir artış görülmezken, 2. ayda folikül sayısında belirgin artış olduğu görüldü..... 28



## KISALTMALAR

FGF: fibroblast growth faktör	SHH: sonic hedgehog
TGF-B: transforming growth faktör	BMP: bone matrix protein
WNT: signaling pathway	IGF : Insulin like growth faktör
EGF: epidermal growth faktör	HGF: hepatocyte growth faktör
HOX: homeobox cluster genes	MSX: protein of MSX1 gene
PDGF: platelet derived growth faktör	IL-1: interlokin
TNF-alfa: tumor nekroz faktör	On: osteonectin
Fg: fibrinogen	Vn: vitronectin
ALP: Alkaline phosphatase	PKA(protein kinaz a)
PKC (protein kinaz b)	PTHrp: parahormon reseptör
RAR: retinoic acid reseptör	Fn: fibronectin
PDGF: platelet-derived growth faktör	TSP-1: thrombospondin-1
TGF: transforming growth faktör	IL-1: interluken-1
VEGF: vascular endothelial growth faktör	
DHEA-S: dihidroanrostenodion sülfat	
DHT: Dihidrottestesteron	
FUT: Foliküler ünit transplant	
FUE: Foliküler ünit ekstraksiyon	
PF4: platelet faktör 4	
PDAF: platelet-derived angiogenesis faktör	
PDEGF: plateletderived endothelial growth faktör	
ECGF: epithelial cell growth faktör	
Oc: osteocalcin	
BRCA-1: breast cancer type 1 susceptibility protein	
TZP: Trombositten zengin plazma	

## ÖZET

Trombositten Zengin Plazma (TZP) son yıllarda tıbbın bir çok alanında kullanılmaktadır. Saçlı deriye uygulaması hakkında sınırlı sayıda literatür bulunmaktadır. Bu çalışmada TZP'nin saç ekiminde kullanımıyla ekim alanındaki vasküler yapı ile kıl shaftı sayısında oluşabilecek değişimin deneysel bir çalışma ile gösterilmesi amaçlanmıştır

Deneysel çalışma, 40 erkek sıçan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her bir sıçanın sol tarafı deney grubu olarak, sağ tarafı ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Sıçanların her iki sırt bölgesinden eliptik 2x1 cm' lik cilt adaları eksiz edilerek punch yardımı ile saç grefti elde edilmiş ve aynı bölgedeki boşluklara yerleştirilmiştir. Sol tarafa cilt altına yerleştirilmiş olan greft üzerine inbred sıçanlardan elde edilen TZP enjekte edilmiş, sağ tarafa ise greft yerleştirilmesi dışında herhangi bir şey yapılmamıştır. 1. ayda 20 sıçan ve ikinci ayda 20 sıçan kurban edilmiş ve histolojik açıdan immünohistokimyasal CD31 boyası ile vasküler yapılar ve direk bakı ile kıl shaftı sayısı değerlendirilmiştir. Histolojik incelemede, deney tarafında kontrol tarafında göre; 1. ve 2. ay damar sayısında belirgin artış saptanmıştır. Kıl shaftı sayısında her iki tarafta da 1. ay sonunda belirgin bir artış görülmezken, deney tarafında 2. ayda istatistiksel olarak belirgin artış olduğu görülmüştür. Damar sayısındaki artış TZP içerdiği IGF, VEGF ve EGF gibi büyüme faktörlerinin anjiogenez, bazal membran şekillenmesi ve endotel diferansiyasyonundaki etkileriyle ilişkilendirilirken, kıl shaftı sayısında 2. aydaki artış ise TZP yapısında bulunan PDGF'nin mezankimal hücreler ve kök hücreler üzerine mitojen ve kemoatraktan etkisinin, revaskülarizasyon etkisine ek olarak gösterilmiş olmasıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TZP yapısında bulunan EGF, IGF, TGF-beta aynı zamanda folikül büyümesi üzerine de etkilidir. Bu verilerden yola çıkılarak saç ekimi ile birlikte TZP kullanımının, saç ekimi başarısını arttıracığı öngörülebilir.

## SUMMARY

Platelet Rich Plasma is currently used for a wide variety of medical applications. There are not much publications about its hair applications. We planned to observe the influence of Platelet Rich Plasma to the success rate and vascularization rate of hair transplantation on recipient area by this experimental study. 40 male rats used in this experiment. Control and Platelet Rich Plasma application sides are determined on the dorsal skin of the same animal. On both dorsal sides 2x1 cm skin islands are excised and punched to get out hair follicle grafts. Hair follicles were transplanted into subcutaneous dorsal pockets on right and left side. Injection of 0.2 ml Platelet Rich Plasma was made to left side. After 1 (20 rats) and 2 (20 rats) months after transplantation, skin sample including the hair follicle were removed and analyzed by immunochemical CD31 and direct microscope. After 1 month, control and Platelet Rich Plasma groups exhibited similar density of follicle shaft. But degree of capillary formation in PRP group was higher than that of the control groups. After 2 months, degree of capillary formation and follicle shaft numbers were significantly higher than that of control groups. Increase of capillaries were correlated Platelet Rich Plasma involving IGF, VEGF, EGF which are important in angiogenesis and endothelial differentiations. Increase of hair shaft number was correlated with PDGF's mitogen and chemoattractant effect to mesenchymal cells and stem cells. Also Platelet Rich Plasma involves EGF, IGF, TGF-  $\beta$ , these affect hair growth. In conclusion, Platelet Rich Plasma and hair transplantation collocation to may enhance the success of hair transplantations.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Saçların şekil, yoğunluk, renk ve uzama şekli, insanların belirgin bir karakteristik özelliğidir. Fonksiyonel açıdan ise skalpi travma, böcekler ve elektromanyetik radyasyonun etkilerinden korur. Vibrasyonu iletmesi ile çevre algısı oluşturur, ısı kaybını engeller ve salgıladığı sebumla feromon etkisi oluşturur (1). Saç kaybı etiyolojisinde; travma, hastalıklar, kullanılan ilaçlar, genetik bozukluklar, malnütrisyon, anemi, hipervitaminoz A gibi bir çok etken yanında, özellikle hormonlar (androjen, östrojen, troid, glukokortikoidler, retionidler, prolaktin, growt hormon) ve nöral faktörlerdeki değişimler etkilidir (2). Çeşitli faktörler dermal papillada büyüme sinyalleri oluşturur ve matriks hücreleri prolifer olurlar (3). Folikül proliferasyonunda ; FGF (fibroblast growth faktör), SHH (sonic hedgehog), TGF-  $\beta$  (transforming growth faktör), BMP (bone matrix protein), WNT (signaling pathway), IGF (Insulin like growth faktör), EGF (epidermal growth f faktör), HGF (hepatocyte growth f faktör), BRCA-1(breast cancer type 1 susceptibility protein), HOX (homeobox cluster genes), agouti gen, stem cell faktör, MSX(protein of MSX1 gene), P53, Amphiregulin, PDGF platelet derived growth faktör, Winged helix nude, interferon, TNF-alfa, IL-1, ALP (Alkaline phosphatase), PKA(protein kinaz a), PKC (protein kinaz b), Metallothionein, vitamin D reseptör, kalsilin, kalsinörin, PTHrp, 17- beta östradiol, östrojen reseptör, prolactin, neurotrophin, substance P bağlantı alanı, RAR (retinoic acid reseptör), androgen reseptör, aromataze cytochrome, 5 alfa reductase gibi genler, sinyaller, proteinler, enzimler ve sitokinler etkilidir (4). Mekanizma karmaşık bir yapıya sahip olmasına rağmen, belli tetik mekanizmaları ile domino taşı etkisi oluşturarak süreç folikül üretimi ile sonuçlanır.

Altta yatan nedene bağlı olarak birçok tedavi yöntemi geliştirilmiş, yarar ve etkileri açısından literatürde tartışılmıştır. Saç kaybında minoksidil, finasteride, düşük dereceli light tedavisi sayılabilirken, altın standart tedavi saç ekimidir (5). Saç ekimi yeterli bir kozmetik sonuç elde edilesi için en az 30 greft/cm<sup>2</sup> olacak şekilde ekim yapılmalıdır (5). Daha iyi sonuçların elde

edilmesi için bu rakamın arttırılması gereklidir, ancak bu durumda kısıtlayıcı faktör  $cm^2$  'ye ekilen miktar arttıkça folikül yaşayabilirliğinin azalmasıdır. Yağ greftlerinin yaşayabilirliği üzerine yapılan bir çalışmada, yağ grefti ekimi yapılan alanlardaki vaskularizasyonun ve büyüme faktörlerinin yoğunluğunun yağ yaşayabilirliğinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (6).

TZP son yıllarda bir çok dalda kullanım alanı bulmuş otolog bir üründür. Bu ürün canlının dolaşımından elde edilen kanın çeşitli yöntemlerle santrifüje edilmesi sonucu trombositlerin bir araya toplanması ile elde edilir. Kronik yaralar, maksillofasial ve spinal cerrahide özellikle kullanım alanı bulmuş olan TZP, estetik cerrahide de kullanılmaya başlanmıştır (7,8). TZP içerdiğinde 1500 den fazla protein ve büyüme faktörü bulunmaktadır (9). Özellikle trombositlerin alfa granülleri; büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, koagülasyon ve adezyon faktörlerini içerirler. Bunlardan bazıları; platelet-derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör (TGF), vascular endothelial growth faktör (VEGF), insulin like growth faktör (IGF), platelet-derived angiogenic faktör, and epithelial growth faktör (EGF)' dür (10).

TZP uygulandığı dokuda; kemotaksi, proliferasyon, diferansiyasyon, doku debrislerinin uzaklaştırılması, anjiogenez ve rejenerasyona yol açmaktadır (8). Folikül gelişmesinde etkili olan TGF-  $\beta$  , IGF, EGF, PDGF, IL-1 gibi faktörlerin aynı zamanda 20'den fazla büyüme faktörü içeren TZP' nın yapısında da yer aldığı gösterilmiştir (11). Bu verilerden yola çıkarak saç dökülmesinde altın standart olan saç ekimi tedavisinde amaç; birim alana ekilen saç folikül sayısını arttırmak ve ekilmiş olan foliküllerinin yaşayabilirliğinde artış sağlamaktır. Bu hipoteze dayanarak yapılan çalışmamız ile TZP' nın saç folikülü üzerindeki etkileri belirlenerek, klinikte saç ekimi ile kullanımının sonuçları hakkında bilgi elde edilmesi hedeflenmiştir.

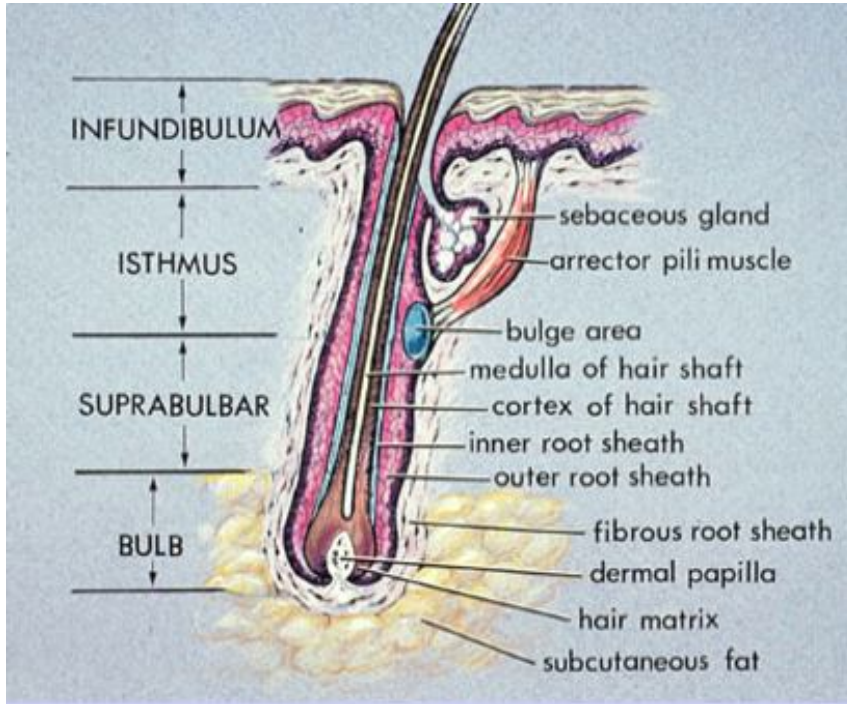
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Folikülün Yapısı

Saçlı deri, kirpik ve kaşta 100.000 kıl folikülü bulunurken, insan derisinde toplamda 5 milyon kıl folikülü mevcuttur(12). Kıl folikülleri; lanugo, vellus ve terminal olmak üzere üç tiptir (13). Lanugo fetus veya yeni doğanda bulunan, pigmente olmayan, çok ince yapıda olan, gestasyonun 5. ayında görülmeye başlayıp doğum sonrasındaki bir kaç hafta içinde kaybolan kıl folikülü tipidir. Vellus tipindeki kıllar; 2mm' den daha kısa, sebace glandlarla bağlantı içermeyen, çocukluk dönemine ait, ince, açık renkli kıllardır. Puberte ile terminal kıllara dönüşürler. Terminal kıllar kalın, uzun, koyu renkli, puberteyle sayıları artan androjenden etkilenen kıllardır (14). Saçlı deride, göğüs, karın, bacak, kol ve ayakta yoğun olarak bulunurlar.

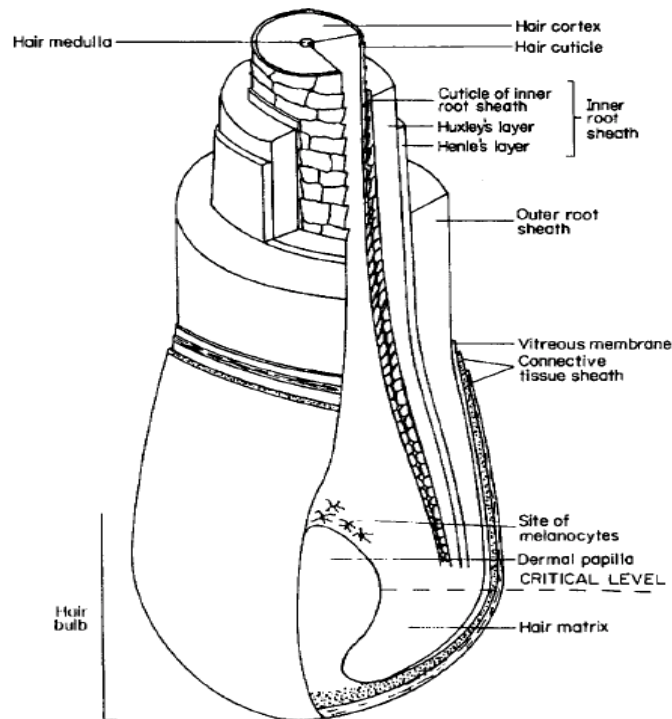
Saç folikülünün yapısı infundibulum, istmus ve inferior segment olmak üzere üç bölümden oluşur. Infundibulum cilt ve sebace gland kanalı arasında uzanırken, istmus folikülün orta bölümünden sebace glandın çıkışından erektoz pili kasına uzanır (15). Inferior segment devamlı bir yenilenme halindedir, bulbar ve suprabulbar bölgeyi içerir. Bulbar bölgede dermal papilla, medulla, korteks, kutikul, iç ve dış kök kılıfı, matriks (keratinosit ve melanositleri içerir) bulunur (16,17). İstmus bölgesinde bulunan Merkel hücreleri dokunma hissinde önemlidir.

Papilla kıl folikülü tabanında yer alır ve esas olarak bağ dokusu ve kapiller ağdan oluşur (18). Sebace glandlar sebum üretiminden sorumludur. Erektör pili kası adrenerjik sistem tarafından kontrol edilir; cilt ısısının korunması, sebumun dışarı atılması ile kıl folikülünün korunmasında etkilidir.



Sekil 1: Folikülün yapısı

(<http://www.dermweb.com/hairnailsmucousmembranes/diagram3page.htm>)



Sekil 2. Kıl folikülünün silindirik halkaları, bileşenleri (BIOLOGY OF HAIR GROWTH RANDALL& BOTCHKAREVA)

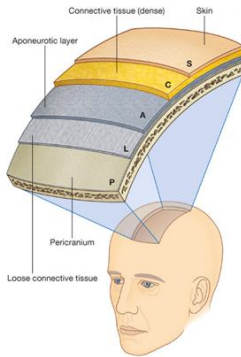
Kıl folikülünün yapısı birbirinin üzerine geçmiş silindirler halindedir, her biri epitelyal farklılaşmanın farklı bir aşamasını yansıtır. Bu silindirleri; dış kök kılıfı, iç kök kılıfının Henle ve Huxley tabakası, iç kök kılıfının kutikulu, kutikul, korteks ve medulla oluşturur (14, 19). Matriksin korteksi çevreleyen hücreleri trikositlere farklılaşarak kutikul, korteks ve medulla hücrelerine farklılaşırlar. Melanositlerden salınan melanin ise bu yapılara renk katar.

Dış kök kılıfı epidermisle bitişiktir. Dış korteks keratinositler, glikojen deposu ve kök hücreler içerir. Kıl siklusu kontrolüne aktif olarak katılmaktadır (4). Bulb bölgesi dış kök kılıfının bir parçasıdır. Erektör pili kası yapışma noktasındadır; birçok çeşit kök hücre içerir, yara iyileşmesinde önemli rol alır (19). İç kök kılıfı sebace gland kanalı çıkışı seviyesinde sonlanan, kutikul, Henle ve Huxley tabaklarından oluşur. Huxley tabakası kıl şaftının geometrik şeklini verir(12). Kutikul kıl şaftını aşınmadan korur.

Korteks keratinize trikositlerin yoğunlaşmış halidir. Etrafındaki sülfür tabakalı matriks yapısı ile çok dayanıklı bir duruş sergiler.

## 2.2 Saçın Yapısı ve Uzama Fazları

Saçlı deri scalp üzerinde yer alır ve kişiler için karakteristik yapıya sahiptir. Scalp katmanları; saçlı deri, cilt, cilt altı bağ dokusu, galea aponevrotika, loose areolar doku, periost tabakalarından oluşur.



Sekil 3. Scalp' in şematik görüntüsü



Saçlı derinin beslenmesi internal karotid arterin supratroklear ve supraorbital arterleri ile eksternal karotisten ayrılan süperfisyal temporal arter, oksipital arter, posterior avriküler arterler ile sağlanır.

İnnervasyonu trigeminal sinirin supratroklear, supraorbital, zigomatikotemporal, avrikülotemporal sinir dalları, büyük oksipital sinir, küçük oksipital sinir tarafından sağlanır.

Lenfatik drenajı pre ve postavriküler lenf nodlarına olur.

Saç foliküllerinin büyümesi üretim, duraklama ve dökülme fazlarına ayrılarak ayrıntılı olarak incelenmiştir.

**Anajen**, yani büyüme fazı iç kök kılıfı ve şaftta farklılaşan proliferatif hücreler aktifleşerek dermal papillanın gelişmesine öncülük eder. Sonra folikül matriksi içindeki melanositler ile pigmentasyon sağlanmaya başlanır. Oluşmuş olan flamantöz yapıdaki folikül subkutan dokudan epidermise doğru ilerlemeye başlar. Tüm bu süreçler sinyal üretimi yapan folikül bulbusundaki epitelyal hücreleri ve dermal papilladaki fibroblastlar arasındaki etkileşimle sağlanır. Folikül matrixindeki keratinositler B-catenin/Lef-1, c-kit, c-met, FGFR2, IGF-IR sinyal yolları ile dermal papilladan salınan Wnt3a, SCF, HGF, FGF7, IGF-1 ligantları bu fazda aktif rol oynar (20,21). Perifoliküler vaskularizasyon anajen fazda belirgin olarak artar (22,23). Bu durumun en belirgin belirleyicisi ise VEGF' dir (24). Bu dönem yaklaşık 2-6 yıl arasında sürer.

**Katajen**, yani gerileme fazında folikül matriksindeki keratinositlerde proliferasyon belirgin düzeyde geriler. Pigment üretimi durur ve folikül yapısında küçülme başlar. Gerçek boyutunun %70' ine kadar folikülde kısalma olur. En belirgin özelliklerinin başında saç folikülünün proksimal bölümünde apoptozisin belirgin olmasıdır. Yaklaşık bir yada iki hafta sürer.

**Telojen** faz, yani dinlenme fazında; foliküller çok kısadır. Pigment üretimi durmuştur, dermal papilla küçük bir top şeklinde ve kök hücrelerle temas halindedir. Büyüme faktörü uyaranları ve inhibe edicileri arasındaki dengeye bağlı olarak anajen faza geçiş olur. Bu dönem 1-3 ay arasında sürer.

Saçlı derideki foliküllerin %80'i anajen fazda, %2'si katajen fazda, %10-15' i

telojen fazdadır. Saçlı deri siklusunun tamamlanması yaklaşık 2 yılı bulmaktadır.

### **2.2.1. Saç Dökülmesinin Etiyolojisi ve Tipleri**

Saç dökülmesi hormonlar, beslenme, ilaçlar, travma, stres ve otoimmün bozukluklar gibi bir çok nedene bağlı gelişebilir. İki ana grupta alopesi sınıflandırılabilir. Bunlar skarla seyreden ve skar oluşturmayan alopesilerdir. Skar oluşturmayan alopesi örnekleri; kadın/ erkek tipi saç dökülmesi, alopesi areata, telojen effluvium, anajen effluvium, hipotroidizm, sifiliz, beslenme bozuklukları, trikotillomania, traksiyon alopesisi, monilethriks olarak sayılabilirken, skar oluşturan alopesiler; kronik kutanöz lupus eritamatozus (discoïd), liken planoplaris, folikülitis decalvans, yaygın sellülit, central centifugal cicatrical alopesi, tinia kapitis, tufted folikülitis sayılabilir (25).

Erkeklerde saç dökülmesi nedenlerinin başında androjenik alopesi gelmektedir (26). Kadınlarda ise kadın tipi saç dökülmesi sık görülür. Erkeklerde ki androjenik alopesinin oluşmasında mekanizmanın başında bulunan hormon dihidrotestesterondur (DHT). DHT, Epidermal growt faktör, fibroblast growt faktör, lymphoid enhancer faktör-1 ve sonic hedgehog gibi faktörleri kontrol ederek saç kaybına neden olur. Androjenlerin uyarısıyla vellus yapısındaki kıllar erkek ve kadında aksilla ve pubiste, erkekte ise yüzde ve scalpte terminal kıl foliküllerine dönüşürler (27).

DHEA-S ve androstenodion özellikle adrenal glandda, testesteron ve 5 alfa dihidrotestesteron ise gonadlarda sentezlenen dolaşımdaki androjenlerdir (28). Özellikle DHT en potent androjendir ve androjenik alopesiden sorumludur (29). Testesteronun DHT'a dönüşmesi 5 alfa reduktaz enzimi ile sağlanırken özellikle 5 alfa reduktaz 2, androjenik alopeside foliküllerde yoğun olarak tespit edilmiştir (30).

Bu sistem folikül hücrelerinde bulunan androjen reseptörleri ile nükleer reseptörler üzerinden transkripsiyonu kontrol ederler. Ayrıca alopesisi olan

kişilerde dermal papilla hücrelerinde androjen reseptörleri yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir(31,27).

Anajen fazın üzerine androjenik alopesinin etkileri fazın gecikmesi, foliküllerin gittikçe inceliyor kısılması şeklindedir. Ancak telojen fazda belirgin farklılık oluşmamaktadır (32,27).

30 yaşından büyük beyaz ırk erkeklerinin %54' ü androjenik alopesiden etkilenmektedir (33,27). Özellikle aile öyküsü bulunan hastalarda (anne, baba, annenin babasında alopesi bulunması) süreç daha hızlıdır.

Kadın tipi saç dökülmesi, postmenopozal kadınlarda, skar bırakmayan, giderek artış gösteren bir saç dökülmesi şeklindedir (25). Görülme sıklığı 70 yaş sonrasında %29-38 arasındadır (25). Çocukluk döneminde görülen saç dökülmeleri daha sık olarak kızlarda görülür, polikistik over sendromu ile birliktelik gösteren hormon bozukluklarını içerir (34). Sosyal ve psikolojik faktörlerinde bu durumu etkilediği bulunmuştur.

Otoimmün bozukluklardan olan alopesi areata skar bırakmaksızın saç kaybına neden olan, çoğunlukla ilk başlangıcı 20 yaş öncesinde görülen, erkek ve kadınları aynı sıklıkta etkileyen bir hastalıktır (35). Kaşıntı, yanma hissi ve ağrı ile kendini gösterebilir ancak genellikle asemptomatiktir. Yama tarzında, total ve universal alopesi areata olarak üç gruba ayrılır. Sırasıyla saçlı deride kısmi kayıp, saçlı derinin tamamında folikül kaybı ve vücudun tamamında tüm foliküllerin kaybı olmak üzere gruplar tanımlanabilir. Ayrıca otoimmün troid hastalıkları, otozomal resesif otoimmün poliglandüler sendrom(kronik hipoparatoizm, mukokutanöz kandidiasis, otoimmün adrenal yetmezlik), lupus, Sjögren sendromu, uveit, romatoid artrit, vitiligo, Down sendromu, çölyak, ülseratif kolit, myastenia gravis, pernisiyöz anemi, psöriasis, multipl sklerozis gibi bir çok hastalıkla birliktelik gösterebilir (36,37,38).

Telojen effluvium; yeme bozuklukları, ateş, kronik hastalıklar, majör cerrahi, anemi, emosyonel bozukluklar, hipotroidizm ve ilaçlar gibi etkenlerle foliküllerin erken dönemde dinlenme fazı olan telojen faza girmesidir. Foliküller inceliyor ve dökülür.

Anajen effluvium, radyasyon ve kemoterapi sonrası görülen saç kaybıdır. Trikotillomania, psikiyatrik bozukluklara bağlı kişinin kendi saçını koparması sonucu gelişen bir hastalıktır.

Monilethriks otozomal dominant görülen kırılğan ve kısa saçlarla seyreden bir hastalıktır.

Beslenmede saç dökülmesinde çok önemli bir faktördür. Hard ve arkadaşları demir eksikliğinin anemi olmaksızın saç dökülmesine neden olduğunu ispatlamıştır (39). Çinko, biotin eksikliği ve malnutrisyon durumlarında da saç döküldüğü tespit edilmiş (39).

Diğer skar bırakan hastalıklar ise inflamasyon ile seyreder ve saç kökünde fibrozis gelişmesiyle sonlanır.

Yapılan çalışmalarda androjenik alopesinin genetik yönü incelendiğinde; polisiklik over sendromlu kişilerde otozomal dominant kalıtıldığı(40), ornitin dekarboksilazdaki gen polimorfizmi (41), androjen reseptör geni kromozom Xq12 (42), ectodysplasin A2 reseptör geni (43), kromozom 20 p11(43), kromozom 3q26 (44) ile ilişkisi bulunmuştur.

### 2.2.2. Kellik Sınıflaması

Dr. James Hamilton tarafından 1950 yılında tanımlanan ve 1975 yılında Dr. O'tar Norwood tarafından tekrar düzenlenen Norwood Hamilton kellik sınıflaması, dünya genelinde yaygın olarak kullanılan erkek tipi saç kaybı sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre;

**Tip 1.** Adolesan ve juvenil dönemde doğal saç yapısıdır. Üst kaş çizgisi hizasında başlar.

**Tip 2.** Erişkinlerde doğal olarak bulunan bir parmak boyunda üst kaş çizgisinden yukarıda bulunan ve bir miktar temporal bölgede saçın geri çekilmesi ile seyreder.

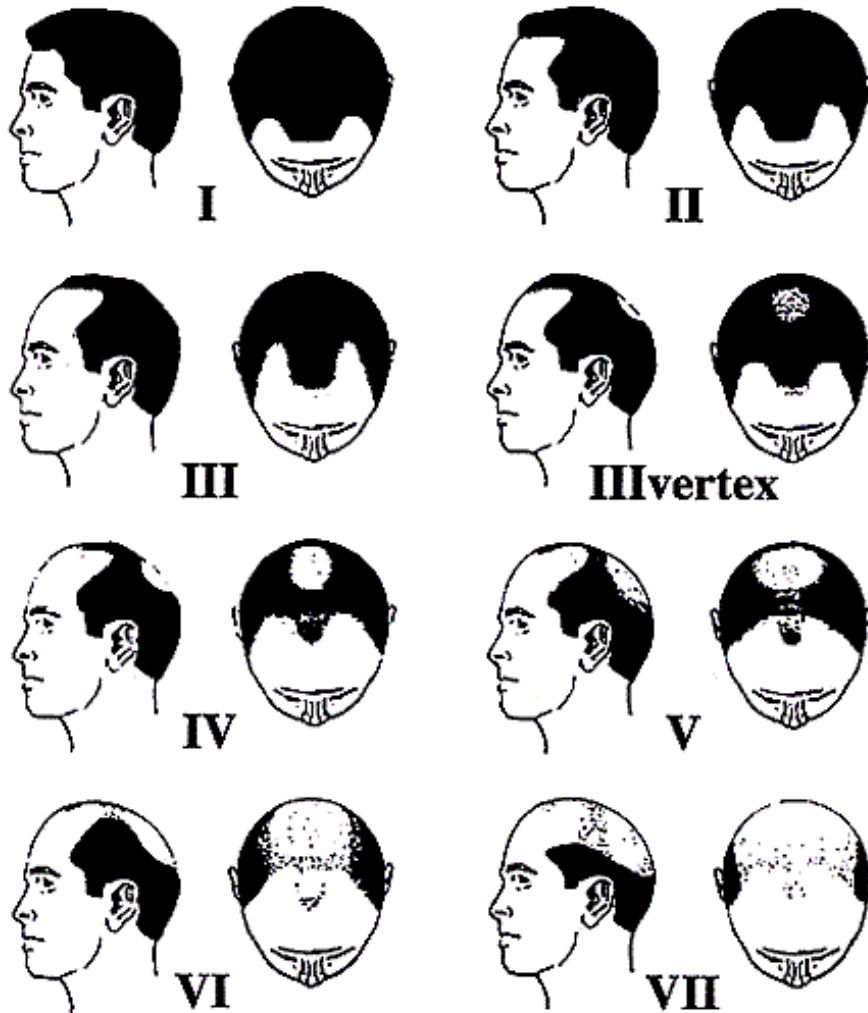
**Tip 3.** Erkek tipi saç kaybının ilk aşaması olan temporal saç bölgesinin çekilme durumudur, verteks bölgesinde başlayan erken dönem saç kaybı

**Tip 4.** Frontal saç kaybı ve verteksdeki saç kaybının genişlemesinin eşlik etmesi ile seyreden durumdur. Ancak arada bir bant dokusu mevcuttur.

**Tip 5.** Frontal ve vertex bölgesindeki saç kaybının genişlediği orta hattaki bandın kırılmaya başladığı aşamadır.

**Tip 6.** Frontal ve vertexdeki saç dökülme alanının genişlemesine bağlı orta hattaki bandın ortadan kalkması durumudur. Ancak saçların lateraldeki yüksekliği hala devam etmektedir.

**Tip 7.** Çok yaygın saç dökülmesiyle seyreden, oksipital bölgede ve laterallerde az miktarda kalmış olan saç şeridinden ibaret aşamadır.



Şekil 4. Norwood Hamilton erkek tipi saç kaybı sınıflaması  
(<http://www.themeter.net/hamilton.htm>)

Kadınlar için tanımlanmış olan androjenik kellik sınıflaması ise 1977 yılında tanımlanan Ludwig sınıflamasıdır (45). Bu sınıflamaya göre;

**Tip 1.** Fark edilebilir düzeyde santral saç kaybı gelişir.

**Tip 2.** Gittikçe incelen saç yapısı ile geniş alanda yama tarzında santral saç dökülmesi ile seyreder.

**Tip 3.** Simetrik, frontal ve temporal gerileme ile seyreden kellik durumudur.



Şekil 5. Ludwig kadın tipi androjenik saç kaybı sınıflaması (45)

### 2.2.3. Tedavi Seçenekleri

Saç dökülmesi için bir çok tedavi seçeneği denenmiştir. Ancak günümüzde kabul gören tedavi seçenekleri arasında minoksidil, finasterid, düşük dereceli lazer uygulaması ve saç ekimi olarak sayılabilir.

**Minoksidil**, antihipertansif etkisinden dolayı kullanılmış, ancak sonrasında hipertrikosis etkisi oluşturduğu tespit edilmesi üzerine, saç dökülmesinde lokal olarak kullanılmaya başlanmıştır. Etki mekanizmasını potasyum kanallarını açarak vasküler düz kasları gevşeterek kan dolaşımını artırır (46). Yan etkisi kontak dermatittir. Bu yan etki %2 solüsyonları kullanılarak azaltılmaya çalışılmıştır. Tretionin ile birlikte kullanımlarında

emiliminde artış olduğu tespit edilmiş. Kadınlarda ise %2' lik solüsyonları ile %5 solüsyonları arasında etki farkı olmadığı bulunmuş. Adölesan dönemde kullanılabilir.

**Finasterid** oral alınan kompetetiv 5 alfa redüktaz (5-AR) inhibitörüdür. Özellikle tip 2 5-AR afinitesi daha fazladır (47). Testesteronun dihidrotestesterona dönüşümünü engeller. Libidonun kaybı, erektil disfonksiyon ve jinekomasti yan etkileridir. Finasterid sadece erişkinlerde kullanılabilir.

Bir çok ilacın saç kaybında kullanılabileceği yönünde bulgular vardır. Bunlara, tip 1 ve 2 5-AR inhibitörü olan Dutasteride, kirpik ve kaş çıkmasına sebep olan glukomada kullanılan prostaglandin analogu Latanaprost, antifungal ajan olan Ketakonazol, topikal antiandrojen Naminidil, interlökin 4 inhibitörü P-45, androjen antogonisti PSK3841, fotodinamik tedavide kullanılan Lemutoporfin, anti androjenik oligonükleotit KF19418 örnek olarak verilebilir (48).

Önceleri nörojenik ağrıları geçirdiği, yara iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilen, düşük dereceli lazer tedavisi ile, saç foliküllerinin büyümesine yönelik etkileri tespit edilmiştir (49). Etki mekanizmasını, sitokrom c oksidaz üzerinden ATP sentezini arttırması ile sağladığı yönündedir.

Gen tedavisi ise, hedefe yönelik tedavi yöntemidir. Rekombinant retroviral vektörler kullanılarak hücre içi yönetilebilir (48). FGF ve WNT anajen fazın uzaması için potansiyel hedeflerdir. İlk olarak Hoffman tarafından 1995 yılında saç dökülmesinin tedavisinde gen tedavisi uygulanmış. Domasheko ve arkadaşları lipozom DNA karışımını epilasyon yapılan alana retinoik asitle birlikte uygulamışlar. Bu DNA yapılarının sadece anajen fazdaki foliküllerde bulunduğu tespit edilmiş. Diğer fazlarda yerleşimi görülmemiş (50). Adeno virüsler vektör olarak kullanılmış ve kemoterapi uygulanan sıçanlarda SHH üzerinden saç folikülleri tekrar uzamasının sağlandığı gösterilmiştir.

Cerrahi seçenekler içerisinde üç ana yöntem mevcuttur. Bunlar *alopesili alanın çıkartılması*, *saçlı deri flebi* ve *saç transplantasyonu* olarak sayılabilir. Alopesi alanı triangular, kresentrik, midline Mercedes şeklinde

eksizyonlarla sağlanabilir. Eksizyonları maksimuma çıkarabilecek birçok teknik ve yöntem tanımlanmıştır. Bunlar Frechet doku genişleticisi, Seery periosteal anchor flep, Unger geciktirilmiş akut doku genişleticisi, Nordstrom silastik sütürdür. Saçlı deri flepleri arasında ise iki kez geciktirilmiş parietooksipital saçlı deri flebi frontal saç alanını şekillendirmek için kullanılabilir. Üçlü ilerletme ve transpozisyon flebinde ise U şeklinde doku genişletici kullanılarak crown-vertex alanında ki alopesi alanında belirgin bir daralma sağlanabilir(2).

Saç dökülmesinin tedavisinde kullanılan saç ekimi ise altın standarttır.

#### **2.2.4. Saç Ekim Teknikleri**

1950'lilerde ise Orentreich, tam kalınlıkta saçlı deri greftini punch ile elde ederek modern saç ekiminin öncüleri listesinde yerini almıştır.

Saç ekiminde iki yöntem günümüzde sık olarak kullanılmakta ve birbirlerine karşı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

İlk saç ekimi 1939'larda Japonya'da uygulanmaya başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde ise Dr. Norman Orentreich tarafından 1950 yılında uygulanmıştır. Foliküler ünit terimi ise Dr. Johan Headington tarafından 1984 yılında tanımlanmıştır.

**Foliküler ünit transplantasyon (FUT)** tekniğinde, saçlı derinin arka kısmından 8-15 mm genişliğinde 18 cm' e kadar uzanan eliptik eksizyon yapılır. Bu alandan 1100 ve 2100 arasında saç grefti elde edilerek ekim yapılabilir. Saç folikülleri mikroskop altında bistüri yardımı ile 1,2,3' lü folikül içeren ünitler halinde hazırlanarak ıslak nemli gazların içerisinde muhafaza edilerek ekim alanına aktarılacak üzere bekletilir. Alıcı alanda 0.6-1.5 mm' lik iğneler kullanılarak yuvalar oluşturulur. Her alana ortalama 20-30 ünite/cm<sup>2</sup> yoğunluğunda saç eğimi uygun pozisyonda olacak şekilde ekim yapılır. Donör alan primer sütüre edilerek kapatılır. Hasta günlük aktivitesine 2-3 gün içinde dönebilir.

**Foliküler ünit extraction (FUE)** tekniği 2002 yılında ilk olarak Rassman ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır(51). Bu tekniğe göre punch yardımı ile



saçlı deride donör alanlardan saç folikülleri elde edilerek ekime hazır hale getirilir. Özellikle kısa saç modeli seven hastalarda kullanılabilir çünkü skar oranları düşüktür. Fakat bazı çalışmalarda %30 oranlarına kadar foliküllerin zarar gördüğü bildirilmiş. Greft elde edilmesi için çok daha geniş bir alana ihtiyaç vardır. Ayrıca bu greftleri elde etmede çeşitli otomatik sistemler de geliştirilmiş. Bunlar 1.0 mm' lik punch içeren dakikada 700-1500 kez dönen yapıya sahiptirler. Bu cihazlarla foliküllerin zarar görme riskinin azaldığı çalışmalarla desteklenmiştir.

FUE ve FUT yöntemlerinin uygulama ve uygulama sonrası etkileri ile ilgili bazı farkları vardır. Verici alanda FUT yönteminde çizgi şeklinde bir skar varken FUE tekniğinde ise noktasal çok sayıda belirgin olmayan izler oluşur. FUE tekniğinde greft alınırken tecrübe ve kullanılan punchın önemi daha fazladır. Greftler etraf dokudan daha fazla izole edildiklerinden dolayı daha hassas hale gelirler, kurumaya ve travmaya daha duyarlıdır. Erken zamanda yeni yerine yerleştirilmeleri gereklidir. FUT tekniğinde ise aynı prensipler geçerli iken FUE yönteminden daha az hassas bir yöntemdir. Her iki yöntemle de birim alana minimum 35-45 greft ekilebilecek şekilde 1000-5000 arasında greft elde edilebilir. FUE yönteminde yara iyileşmesi FUT yöntemine göre daha hızlı iken uygulama sonrası ağrı da daha az görülür. Ancak uygulanan greft sayısına bağlı olarak her iki teknikte de 6-8 gün arasında ödem görülür. Her iki yöntemde de 2-3. haftalarda saç ekimi yapılan alanlarda saç dökülmesi gelişirken, yeni saç üretimi 3-6 ayı bulabilir. Her iki teknikle de ekilebilecek greft sayısı toplamda aynı iken FUT ile bir seferde 4000-5000 greft sayısına ulaşılabilirken, FUE ile 3000-3500 ünit ilk seansta elde edilebilir ve daha fazla greft için ikinci bir ameliyat gereklidir.

### **2.3. Trombositten Zengin Plazmanın Genel Tanımı ve İçeriği**

Trombositler megakaryositlerden köken alan kemik iliğinde üretilen, yara iyileşmesinin başlangıcındaki hemostazdan sorumlu dolaşım elemanlarıdır. 2 mikrometre çapında, oval şekilli, kanda  $mm^3$  te 140-400 bin sayıda bulunur. Nükleusu bulunmazken organelleri mevcuttur. Yapısında

alfa, delta, lambda granüller içermektedir. Özellikle alfa granüller yapısındaki biyoaktif proteinler, sitokinler, kemokinler, koagulasyon ve adezyon proteinleri ve büyüme faktörleri gibi bileşenler açısından önem taşımaktadır(52). Trombositten zengin plazma, yoğunlaştırılmış trombositlerden oluşan, içinde 1500 farklı sitokin, büyüme faktörü ve düzenleyici protein bulunan trombosit kümeleri içerir (9). 1970 yılında Folkman tarafından trombositten zengin plazmanın rejeneratif, anjiogenetik ve inflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiştir (53). İnflamasyon alanında kemotaksis, arteriotrombosis, koagulasyon ve hücreyel farklılaşmayı uyurarak otokrin ve parakrin etkilere sebep olurlar.

### **2.3.1. TZP' nın İçerisindeki Yapıların Özellikleri**

Trombositlerin alfa granüllerinde platelet derived growth faktör (PDGF-aa bb, and ab izomerleri), transforming growth faktör-  $\beta$  (TGF-  $\beta$  ,  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2 isomers), platelet faktör 4 (PF4), interluken-1 (IL-1), platelet-derived angiogenesis faktör (PDAF), vascular endothelial growth faktör (VEGF), epidermal growth faktör (EGF), plateletderived endothelial growth faktör (PDEGF), epithelial cell growth faktör (ECGF), insulin-like growth faktör (IGF), osteocalcin (Oc), osteonectin (On), fibrinogen (Fg), vitronectin (Vn), fibronectin (Fn), andthrombospondin-1 (TSP-1) gibi bir çok etkin bileşen mevcuttur. PDGF tromboistler ve makrofajlarda bulunur, mezenkimal hücreler üzerine mitojen ve kemoatraktan etkilidir. Revaskülarizasyonu, kollajen sentezini arttırır, kök hücrelerde ve osteoblastlarda mitojen etkilidir(54). TGF- $\beta$  aynı şekilde trombosit ve makrofajlarda üretilerek geç dönem doku remodelinginde etkilidir. IGF ise proosteoblast diferansiasyonunda ve osteoblast akümülyasyonunda etkilidir. IGF, VEGF ve EGF anjiogenez, bazal membran şekillenmesinde ve endotel diferansiasyonunda etkilidir(10). Trombositler 10 dakika içinde pıhtı oluştururlar. Ancak daha önce sentezlenmiş olan büyüme faktörleri ise 1 saat içerisinde salınırlar. Fg, Fn, Vn, TSP-! Adhesiv proteinler trombüs formasyonunda önem taşıyan bazıları mitojenik olan yapıdadırlar. Ayrıca

PDGF, TGF- B ve IGF kemotaksis ve kök hücreler üzerine mitojen etkilidir(55). Trombositten zengin plazma (TZP), canlıdan elde edilen otolog trombositlerin birim alandaki sayısının, bazal seviyelerden yüksek olmasıdır. İnsanlarda ortalama 300.000 /microlitre trombosit varken 3 yada 5 kat trombosit elde edilmesi TZP için yeterli olacağı tespit edilmiş(56). Ancak 2 ila 8.5 kat trombosit elde edilerek oluşturulan TZP, çeşitli alanlarda kullanılmıştır(57). Elde edilen TZP' da 30 kat PDGF, 7 kat TGF fazla olduğu bulunmuştur.

### **2.3.2. TZP Elde Etme Teknikleri**

Food and Drug Administration tarafından kabul gören TZP elde etmek için 2 teknik mevcuttur. Bu teknikler SMARTPEP ve PCCS' dir(10). Alınacak kan antekubital ven kullanılarak elde edilir. 19 gauge iğne ucu kullanılarak 20-60 cc kan alınarak 2-7 cc citrat dextroz –A kullanılır. 2 farklı ayarda santrifüje edilir. İlk santrifüj daha güçlüdür ve trombositten fakir plazma ile kırmızı kan hücreleri ve TZP ayrılır. İkinci santrifüjde ise kırmızı kan hücreleri ve TZP ayrıştırılır. Jel yapısı elde etmek için trombin ve kalsiyum klorid kullanılabilir. Böylelikle erken dönemde büyüme faktörleri ve proteinler aktive edilmiş olur. Santrifüj sonrası tabanda kırmızı kan hücreleri birikirken, orta katmanda trombosit ve lökositler birikir (buffy coat), en üst katmanda ise plazma birikir (58). Hazırlanmış olan TZP 8 saat antikoagulan içeren solüsyonda korunabilir (59). Ayrıca FDA tarafından henüz onaylanmamış olan fakat pratikte sıkça kullanılan, 8 cc sıvı alma kapasitesi olan (16x 125 mm ) içeriğinde üstte 1 ml' de 0.1 molar sodyum sitrat solüsyonu, orta katmanda 3 gr polyeester jel ve en alt katmanda 2 ml polisakkarit/ sodyum diatrizoat solüsyonu bulunan steril hazır tüplerde mevcuttur. Bu hazır tüpler ise manuel olarak 3200 devirde 8 dakika santrifüje edilir.

### **2.2.3. TZP' nın Kullanım Alanları**

Yüz germe, boyun germe ve meme cerrahisindeki cilt fleplerine uygulanmış, ödem ve şişlikte azalma olduğu görülmüş (60,61). Kronik yaralarda ve mandibula defektlerinde kullanılmış ve yara iyileşmesinde hızlanma ve kemik dansitesinde artış gelişmiştir (62,63). Ayrıca blefaroplastide de kullanılmış ve sütüre bağlı milia oranlarında azalma görülmüş (64). Kardiyopulmoner bypass ameliyatlarında kullanılmış ve hastalarda hemostaziste etkili olduğundan ameliyat sonrası kan transfüzyon oranlarında azalma görülmüş (65). Diyabetik ayak ülserlerinde belirgin iyileşme sağladığı bulunmuş (66). Dental implant uygulanacak hastalarda mandibulaya uygulandığında kemik augmentasyonunu arttırdığı görülmüş (56). Lomber vertebra kırıklarında iyileşmeyi hızlandırdığı, cilt ülserlerinde iyileşmenin hızlandığı görülmüş (67,68). Alveolar yarık onarımında, oronazal fistül onarımında, kemik içi defektlerde, çene rekonstrüksiyonunda, sinüs askılamasında, maküler lezyonlarda, korneal epitelyal defektlerinde kullanılmaktadır (10).

### **2.4. TZP' nın Saç Folikülleri Üzerine Olası Etkisi**

Saç folikülünün gelişiminde etkili faktörler ile TZP içeriğindeki ortak faktörler PDGF, TGF-  $\beta$ , VEGF, IGF-1, FGF' dür(69). Bu büyüme faktörleri kıl folikülünü uyararak ve aynı zamanda folikül mikro çevresinde üretim kaskatını tetikleyerek damarlanma artışı dahil bir çok süreci başlatır.

### 3. GEREK ve YÖNTEM

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu onayı alınarak, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sürekli Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmada Sprague-Dawney cinsinde inbred erkek 40 adet 200-300 gr ağırlığında erişkin sıçanlar kullanıldı.

Guruplar

1. Grup: 1. Ayda yaşamı sonlandırılarak histolojik incelemeye gönderilen sıçanlar, 20 adet
2. Grup: 2. Ayda yaşamı sonlandırılarak histolojik incelemeye gönderilen sıçanlar, 20 adet

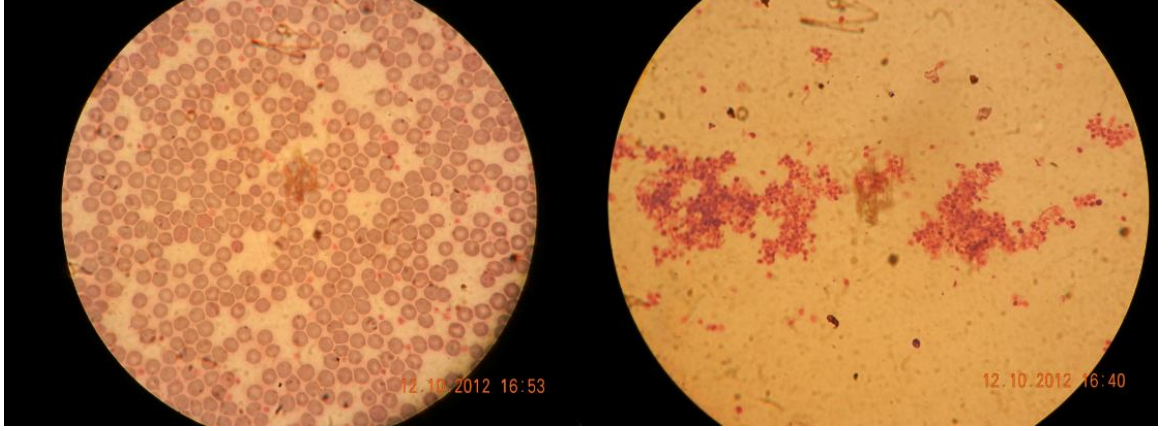
#### 3.1. İşlemler

##### 3.1.1. Anestezi

Anestezi 35 mg/kg ketamin hidroklorid (ketamin (R) Eczacıbaşı-Türkiye) i.m., 5 mg/kg ksilozin hidroklorid (rompun (R), Bayer- Türkiye) i.m. ile sağlandı. Anestezi derinliği çene ve iskelet kas tonusu ile izlendi.

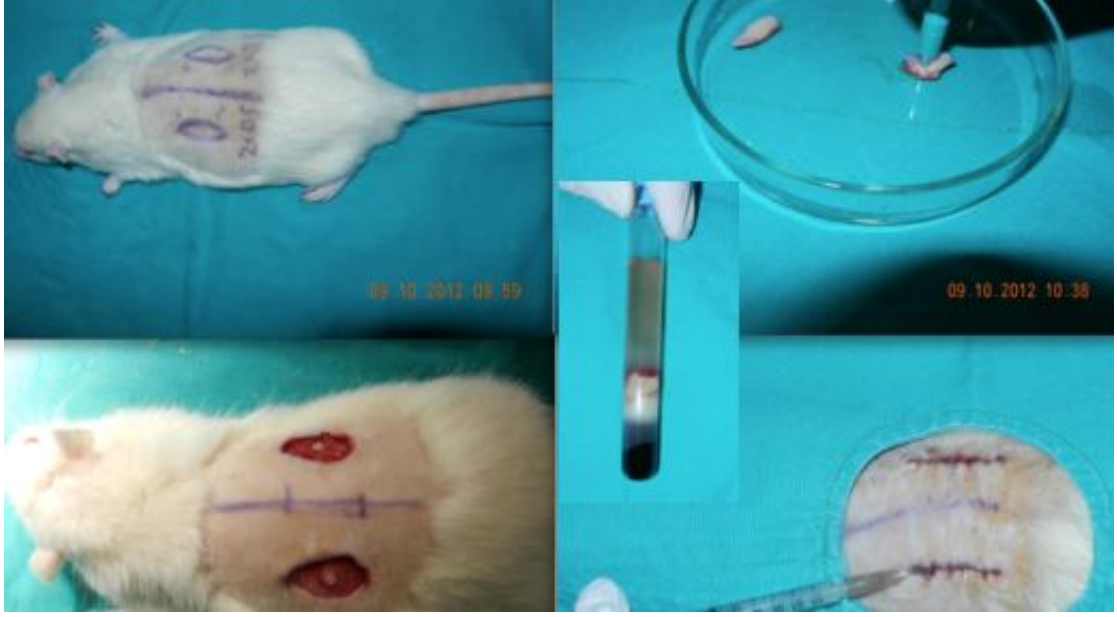
##### 3.1.2. Cerrahi

Ketamin-ksilazine anestezisi altındaki 8 sıçandan intrakardiyak olarak enjektör yardımıyla sıçan başına 8 cc kan alındı. 8 cc sıvı alma kapasitesi olan(16x 125 mm ) içeriğinde üstte 1 ml' de 0.1 molar sodyum sitrat solüsyonu, orta katmanda 3 gr polyester jel ve en alt katmanda 2 ml polisakkarit/sodyum diatrizoat solüsyonu bulunan steril tüp kullanılacak. Her bir tüpe sıçandan elde edilen 8 cc hayvan kanı eklendi. Ağız kapalı tüp 3200 devirde 8 dk. santrifüje edilerek ayrıştırıcı jel üzerinde kalan saydam tabakadan 1-1.5 cc TZP elde edildi. TZP ve tam kandaki trombositler mikroskop altında sayılarak TZP' nın trombosit konsantrasyonunun tam kandan ortalama 3 kat fazla olduğu gösterildi(şekil 6). Ayrıca Sys max 1800i model hemogram cihazı (aylık kalibrasyonu Referenzinstitut für Bioanalytic firması tarafından yapılmaktadır.) ile trombosit sayımı yapılarak tam kan ve TZP değerleri kıyaslandı, artış oranının sayısal değerleri belirlendi.



**Şekil-6** TZIP' nin direk mikroskopik bakı ile birim alanda ki trombosit sayısı hesaplanarak trombosit konsantrasyonun belirlenmesi.

40 sıçan uyutularak sırt bölgesinden, birbirine paralel ve vertebraya paralel sağ ve sol tarafta yapılan 2x1 cm lik eliptik eksizyondan elde edilen subkutan dokuyu içeren greftlerden, 4 mm' lik punch yardımı ile foliküler ünit elde edildi(şekil 7). Her iki taraftaki sırt insizyonunda oluşturulan ceplere, elde edilen saç greftleri gömülerek, sol taraftaki sırt insizyonuna 0.2 ml TZIP eklendi. Aynı hayvandaki kontrol grubu olan sağ tarafa herhangi bir şey eklenmedi. Cilt 6.0 prolenle sızdırmazlık kontünü dikildi.



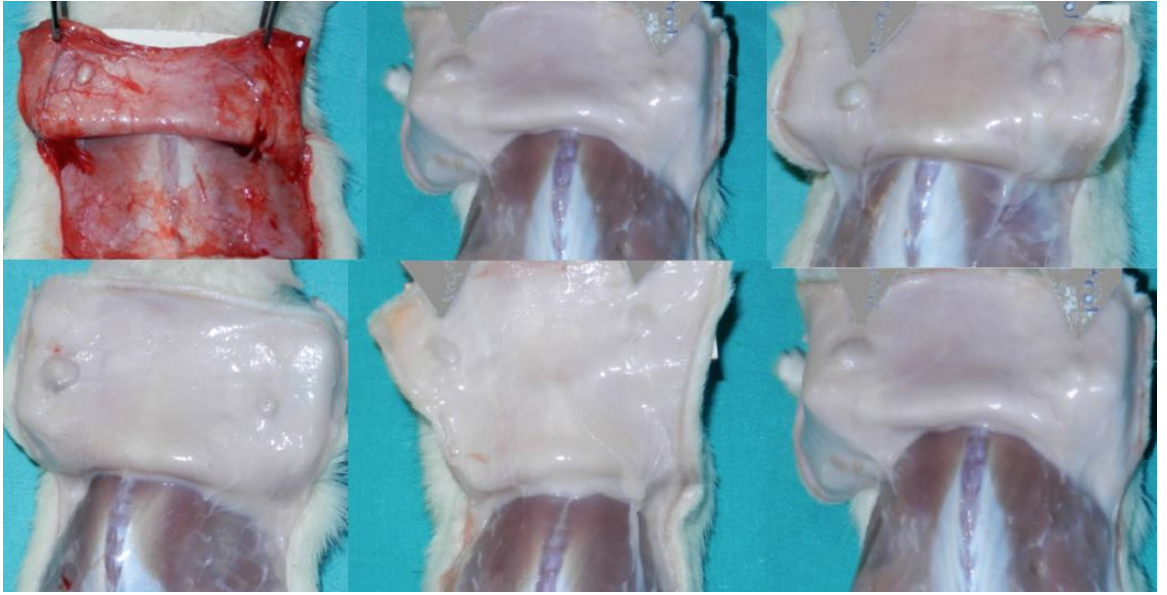
**Şekil-7** Deneyin basamakları: Sırt bölgesinde işaretlenmiş olan eksizyon alanı, eksize edilen dokudan 4 mm punch yardımı ile foliküler ünit grefti alımı, aynı hayvanda foliküler ünitelerin sırtta oluşturulmuş ceplere yerleştirilmesi, deney tarafı olan sol tarafa 0,2 ml TZP' nın enjeksiyonu, Santrifüj edilmiş sıçan tam kanından elde edilmiş TZP örneği.

### 3.1.3. Postoperatif Bakım

Tüm sıçanlar operasyon sonrasında 5' erli gruplar halinde kafeslere konuldu. Sıçanların kafeslerine etiketler konularak karışmaları engellendi. Kuyruklarına kalıcı mürekkepli kalemle işaretleme yapılarak ortalama 21 derece ısıda ve %60 nemli ortamda, 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık olan bir ortamda korundu. Yem ve suları günlük değiştirildi, her gün kafes bakımları yapıldı.

#### 3.1.4. Sakrifikasyon

30. ve 60. Günlerde (70) 20' şer adet hayvanın yaşamı, yüksek doz anestezi uygulanarak sonlandırıldı. Hayvanların sırt bölgelerindeki daha önceden yerleştirilmiş olan kıl folikül greftleri elle palpe edilerek üzerindeki 1 cm' lik cilt ile blok şeklinde eksize edildi(şekil 8). Parçalar formaldehit dolu kaba doldurularak numaralandırılmış biçimde incelenmek üzere hazırlandı.



**Şekil-8** Cilt altına daha önceden yerleştirilmiş olan foliküler üniten histolojik inceleme öncesi makroskobik görüntüsü



## **3.2. Değerlendirme**

### **3.2.1. Histolojik Değerlendirme Yöntemi**

%10'luk nötral tamponlanmış formalinle fikse edilmiş olan folikül greft örnekleri, rutin doku takibinden sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4-5 µm' lik kesitler elde edilerek hematoksil-eosin ile boyandı. Bu örneklerde kıl şaftı sayısına bakıldı. Birim alanda en yoğun kıl şaftının bulunduğu bölgelerde sayım yapılarak kontrol tarafıyla kıyaslandı.

Ayrıca perifoliküler damarlanma artış oranı immünohistokimyasal olarak uygulanan CD31 Kiti ile büyük büyütmede(x40) en yoğun olan üç alan seçilerek ortalama damar sayısı üzerinden iki grup arasında karşılaştırma yapıldı.

### **3.2.2. İstatistiksel Değerlendirme Tekniği**

İstatistiksel analiz tekniği olarak eşlenmiş T testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $P < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Histolojik Bulgular

Direk bakıda 40 büyütme ile sayılan kıl şaftı sayıları ve CD31 ile işaretli damar sayıları değerlendirildi. Hayvanlardan bir tanesinin 1. Ay' da yaşamı sonlandırılarak gruptan genel durumunun kötü olması nedeniyle çıkartıldı.

1. ay CD31 ile işaretli damar sayıları kontrol tarafında ortalama 10.2 (birim alanda CD31 ile işaretli damar sayısı 7-14)iken, deney tarafında 11.4 (birim alanda CD31 ile işaretli damar sayısı 9-16) olarak bulundu.

2. ay CD31 ile işaretli damar sayıları kontrol tarafında ortalama 8.6 (birim alanda CD31 ile işaretli damar sayısı 6-12)iken deney tarafında 14.4 (birim alanda CD31 ile işaretli damar sayısı 8-18) olarak bulundu.

1. ay kontrol tarafı kıl şaftı ortalaması 11.5 (birim alanda kıl şaftı sayısı 6-18) iken, 1. Ay deney tarafı ortalaması 10.6 (birim alanda kıl şaftı sayısı 6-16) olarak bulundu.

2. ay kontrol tarafı kıl şaftı ortalaması 10.4 (birim alanda kıl şaftı sayısı 6-20) iken, 2. Ay deney tarafı ortalaması 15.6 (birim alanda kıl şaftı sayısı 8-26) olarak bulundu.

1. ay deney tarafı kıl şaftı ortalaması 10.6 (birim alanda kıl şaftı sayısı 6-16), 2. Ay deney tarafı ortalaması 15.6 (birim alanda kıl şaftı sayısı 8-26) olarak bulundu.

1. ay	HAYVAN	Kıl şaftı sayısı		CD31 ile boyanmış damar sayısı	
		kontrol	deney	kontrol	deney
	1	16	6	12	10
	2	6	6	12	16
	3	12	8	14	16
	4	12	8	12	12
	5	18	10	11	10
	6	10	10	12	12
	7	14	6	10	12
	8	12	10	11	10
	9	10	16	9	8
	10	10	10	12	12
	11	16	8	10	12
	12	16	8	10	9
	13	8	14	8	12
	14	8	14	10	11
	15	8	16	7	12
	16	6	14	8	13
	17	16	14	9	11
	18	6	14	10	10
	19	16	10	8	9

**Tablo 1.** Birinci ayda yaşamları sonlandırılan 19 hayvanın histolojik değerlendirmesinde kıl şaftı ve CD31 ile işaretli damar sayıları

2. ay	HAYVAN	Kıl şaftı sayısı		CD31 ile boyanmış damar sayısı	
		kontrol	deney	kontrol	deney
	1	11	8	8	8
	2	6	12	10	16
	3	16	14	8	16
	4	6	14	8	16
	5	16	16	8	16
	6	10	14	8	12
	7	10	18	8	14
	8	10	18	7	14
	9	13	16	10	16
	10	7	24	8	18
	11	8	19	8	16
	12	14	26	10	18
	13	8	12	8	14
	14	8	8	6	12
	15	7	8	6	11
	16	20	18	12	14
	17	16	22	12	18
	18	4	18	8	14
	19	7	20	8	15
	20	12	8	11	11

**Tablo 2.** ikinci ayda yaşamları sonlandırılan 20 hayvanın histolojik değerlendirmesinde kıl şaftı ve CD31 ile işaretli damar sayıları

## 4.2. İstatistiksel Değerlendirme

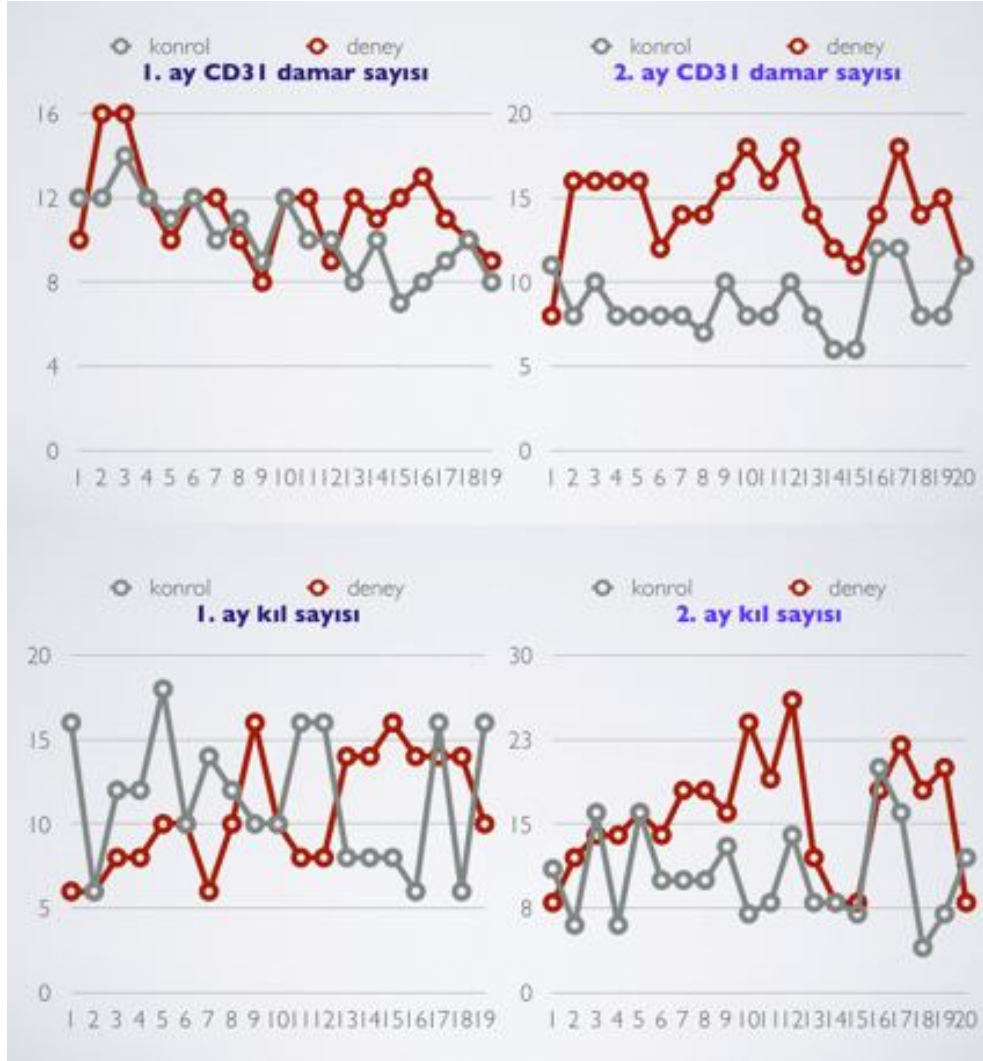
Analiz sonuçlarında direk bakıda 40 büyütme ile sayılan kıl şaftı sayısı ve CD31 ile işaretli damar sayısında 2. ay' da 1. aya göre deney tarafları kendi arasında kıyaslandığında 2. ay lehine anlamlı şekilde fark olduğu görüldü.

1. ay sonuçları kendi arasında kıyaslandığında CD31 ile işaretli damar sayısında kontrol tarafı ile deney tarafları arasında deney tarafı lehinde fark görüldü.

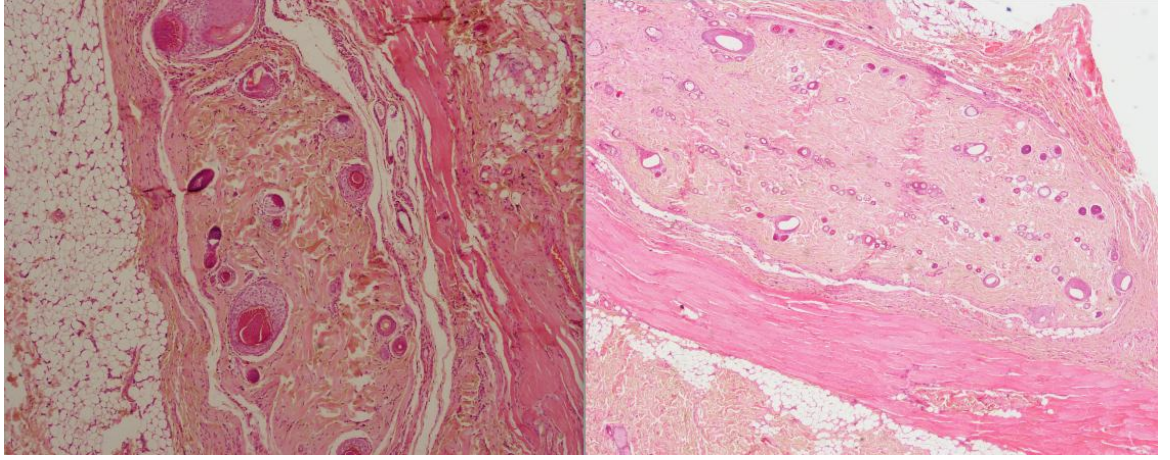
2. ay sonuçları kendi arasında kıyaslandığında CD31 ile işaretli damar sayısında kontrol tarafı ile deney tarafları arasında, deney tarafı lehinde belirgin fark görüldü.

Deney tarafları kendi arasında kıyaslandığında, 2. Ay CD31 ile işaretli damar sayılarında, 1. ay sonuçlarına göre daha fazla artış olduğu görüldü.

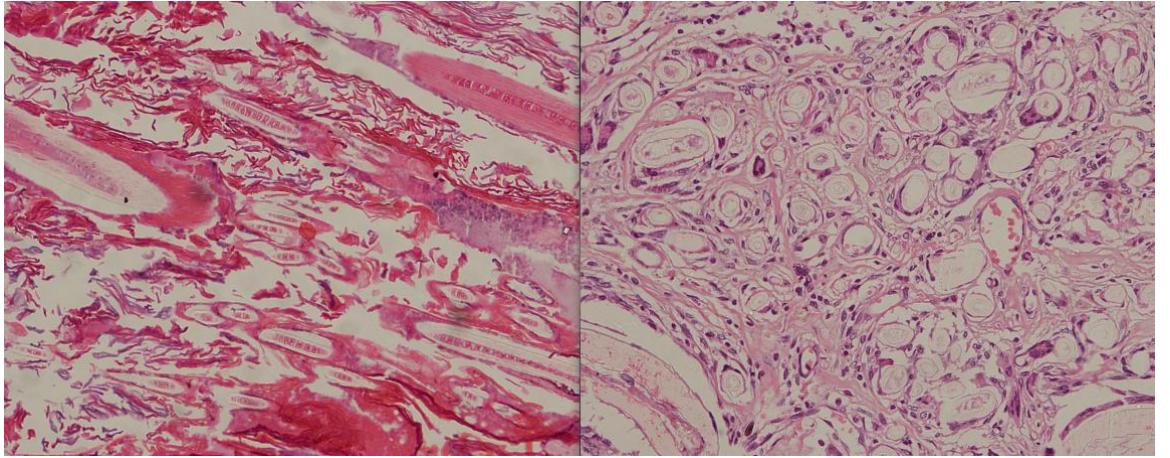
1. ay sonuçları kendi arasında kıyaslandığında direk bakı ile sayılan folikül şaftı sayısı açısından kontrol ve deney grupları arasında belirgin fark olmadığı bulunurken, 2. ay sonuçları kendi arasında kıyaslandığında direk bakı ile sayılan kıl şaftı sayısı açısından kontrol ve deney grupları arasında belirgin fark olduğu ve bu farkın deney tarafı lehine olduğu görüldü.



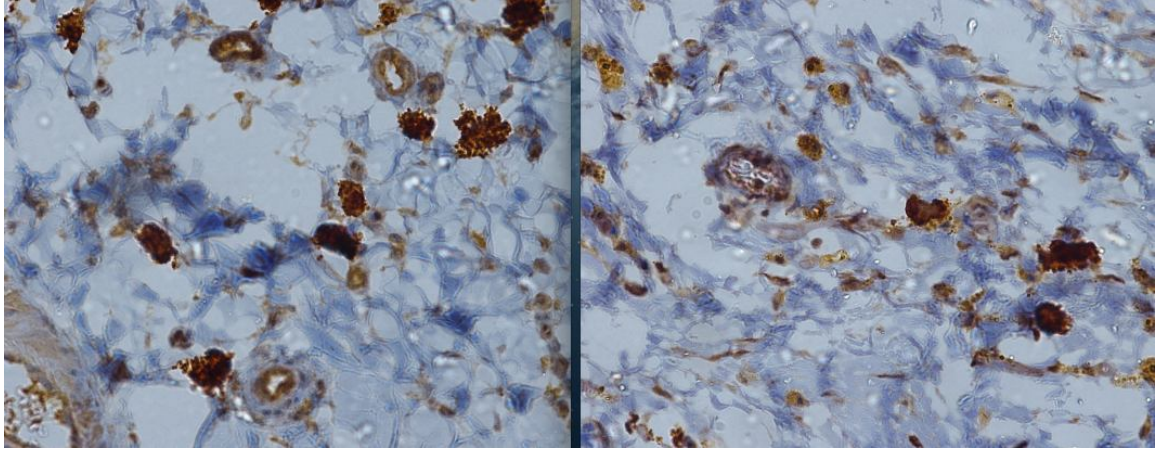
**Tablo-3** CD31 ile işaretli damarların ve kıl shaftı sayılarının 1. ve 2. ay değerlendirilmesi: CD31 ile boyanmış damarlar, 1. ve 2. ayda kontrol tarafına göre belirgin olarak deney tarafı lehine farklı bulundu. Ancak 2. ayda işaretli damarlar 1. aya kıyasla daha yüksek sayıda olduğu görüldü. 1. ay kıl shaftı sayısında belirgin bir artış görülmezken, 2. ayda kıl shaftı sayısında belirgin artış olduğu görüldü.



**Şekil-9** 1. ay kıl şaftı yoğunluğu sırasıyla kontrol ve deney tarafı histolojik görüntüsü



**Şekil-10** 2. ay kıl şaftı yoğunluğu sırasıyla kontrol ve deney tarafı histolojik görüntüsü



**Şekil-11** Perifoliküler damar yoğunluğunun CD31 ile gösterilmesi sırasıyla kontrol ve deney tarafı histolojik görüntüsü

## 5. TARTIŞMA

Deneyisel çalışmamızın sonuçlarına göre sıçanlarda TZP kullanılan deney tarafında, kullanılmayan kontrol tarafına kıyasla 1. ve 2. Ay gruplarında belirgin damarlanma artışı olduğu bulundu. Folikül şaftı ise 1. ayda belirgin bir artış olmazken, 2. ayda kontrol tarafına kıyasla belirgin bir artış olduğu görüldü.

Yukarıdaki verilerdeki damarlanma artışı, daha öncede tanımlanmış olan TZP' daki IGF, VEGF ve EGF gibi büyüme faktörlerinin anjiogenez, bazal membran şekillenmesi ve endotel diferansiyasyonundaki etkilerini düşündürmektedir (10).

Folikül şaftında ki artış ise TZP' nin yapısında bulunan PDGF'nin mezenkimal hücreler ve kök hücreler üzerine mitojen ve kemoatraktan etkisinin, revaskülarizasyon etkisine ek olarak gösterilmiş olmasıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (54). Ayrıca folikül kök hücreleri üzerinde TZP' nin diferansiyasyon etkisi de gösterilmiştir. Bu veri de çalışmamızda sıçanların 30 günde bir tekrarlanan saç döngüsünde 2. aydaki folikül şaftı sayısının artışı desteklemektedir (70).

Yapılan bir çalışmada saç ekimi sonrası erken dönemde apoptotik remodelingin geliştiği, bu durumda greft sağ kalımı açısından mikro çevredeki besleyici faktörler ve büyüme faktörlerinin yeteri kadar bulunması önem taşımaktadır (71).

TZP' nin yapısındaki PDGF, FGF, TGF-B hücre proliferasyonunu artırırken, VEGF, PDGF, EGF, TGF-B, FGF ise vaskülarizasyonu artırarak ortama yeterli miktarda besin ulaşmasını sağlayabilir (55).

Saç dökülmesinin tedavisinde birçok yöntem bulunmuş ve kullanılmıştır. Bunların içinde minoksidil, finasterid, ketakonazol, dudasteride, latanoprost, naminidil, lemuteporfin, düşük seviyeli lazer tedavisi sayılabilir. Ancak bu ilaç ve yöntemleri, yan etkileri ve etki düzeyleri hakkında hala tartışmalar devam etmektedir.

Saç ekimi, saç dökülmelerinin tedavisinde en sık kullanılan küratif tedavi yöntemidir. Saç ekiminin başarısı için saç ekimiyle orijinal saç



yoğunluğunun en az % 50' sine ulaşılmalıdır (72). Bunun içinde alıcı alanın ekime uygun olması gerektiği kadar, birim alana ekilen saç miktarının da yeterli sayıda olması gereklidir. Ekilen saç miktarı kişinin donör alanının genişliğine bağlı iken, ekilmiş olan folikül hücrelerinin yaşayabilirliği de çok önemlidir. Patwardhan ve arkadaşları saç ekimi başarısında birim alana en az 35-45 folikül ekimi yapılması gerektiğini belirterek her bir folikülün önemini belirtmişlerdir (73).

Donör alanda ise folikül greftinin alındığı yer ve alınma şekli önemlidir. Alıcı alanda skar dokusunun bulunmaması, kan dolaşımının yeterli olması, folikül greftinin kabulünü engelleyen bir durumun bulunmaması gereklidir. Jung ve arkadaşları skar dokusunda dolaşımın az olduğunu, bunda saç ekimi başarısını düşürdüğünü göstermişler (74).

Son yıllarda TZP' nin etkilerini belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Miao ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan bir çalışmada, TZP' nin uygulanmayan tarafa göre saç ekimi üzerine olumlu etkileri gösterilmiş (75).

Rastegar ve arkadaşları TZP ve bitkisel ürünlerin birleşiminin insan dermal papillasında regülatör etki gösterdiğini ERK ve Akt proteinleri ile göstermişler (76).

Trink ve arkadaşları TZP' nin alopesi areatada tekrar saç oluşumunu arttırdığını, yanma ve kaşıntı hissini azalttığını proliferasyon markeri Ki-67 ile ispatlamışlar (77).

Valente Duarte de Sousa ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada TZP' nin saç foliküllerinin, andojenik alopeside Wnt yolağının, prostaglandinler, TZP ve kök hücrelerin saç gelişiminde etkin yolları aktiflediği konusunda görüş bildirmişlerdir (78).

Li ve arkadaşları TZP' nin dermal papilla hücreleri üzerine etkilerini araştırmış ve saç foliküllerin büyümesi üzerine olan olumlu etkilerini tespit etmişlerdir (79).

Kang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada insanlarda TZP' nin saç folikülleri üzerine olan etkileri ve CD34+ hücre sayıları değerlendirilmiş. Folikül sayısı ve kalınlığında 3. ve 6. ay sonuçlarında

belirgin artış olduğu tespit etmişlerdir (80).

TZP yapısındaki PDGF, TGF-beta, EGF, bFGF, VEGF, ve IGF gibi büyüme faktörleri gibi içerdđi büyüme faktörleri ile önem taşıırken, özellikle de FGF ve VEGF anjiogenezde önemli iken, EGF, IGF, TGF-beta ise folikül büyümesini aktiflerler. TZP' nın bir çok çalışmada yara dokusu rejenerasyonunu, hücre proliferasyon ve diferansiyasyonu ile sağladđı bir çok kez tespit edilmiştir (81).

TZP' nın bu etkisinden yararlanarak saç ekiminde bir çok lokal ve sistemik faktörden etkilenmiş olan alıcı alanı güçlendirerek, greft yaşayabilirliğinde artış sağlanabilir.

## **6. SONUÇ**

Günümüzde saç ekimi, saç kayıplarının tedavisinde ilk sıradaki yerini korumaktadır. Çalışmamızda foliküler saç grefti TZP ile birlikte uygulandığında; alıcı alanda vaskülerizasyonu ve greft yaşayabilirliğini artırdığı görüldü. Böylelikle ekim alanındaki birim alan greft yoğunluğu korunmuş oldu. TZP' nın saç ekimi ile birlikte kullanılmasının, saç ekiminin başarı oranlarını artırdığı sonucuna varılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Westgate GE, Botchkareva NV, Tobin DJ. The biology of hair diversity. *Int J Cosmet Sci.* 2013 Aug;35(4):329-36.
2. Shareef Jandali, MD, and David W. Low, MD. From Surgery to Pharmacology to Gene Therapy : the past, present, and future of hair restoration. *Ann Plast Surg* 2010;65: 437–442.
3. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol.* 2002;118:216 –225.
4. Stenn, K. S., and R. Paus. Controls of Hair Follicle Cycling. *Physiol Rev* 81, 2001: 449–494,
5. Lee TS, Minton TJ. An update on hair restoration therapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Aug;17(4):287-94.
6. Nakamura S, Ishihara M, Takikawa M, Murakami K, Kishimoto S, Nakamura S, Yanagibayashi S, Kubo S, Yamamoto N, Kiyosawa T. Platelet-rich plasma (PRP) promotes survival of fat-grafts in rats. *Ann Plast Surg.* 2010 Jul;65(1):101-6.
7. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma.* 2008 Jul;22(6):432-8.
8. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Nov;118(6):147e-159e.
9. Wu CC, Chen WH, Zao B, et al. Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving proinflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis. *Biomaterials.* 2011; 32:5847--5854.
10. Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma: a literature review. *Implant Dent.* 2009 Aug;18(4):303-10.
11. Takikawa M, Nakamura S, Nakamura S, Ishihara M, Kishimoto S, Sasaki K, Yanagibayashi S, Azuma R, Yamamoto N, Kiyosawa T. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *Dermatol Surg.* 2011 Dec;37(12):1721-9.

12. Coşkun B.K, Çiçek D, Kıl Folikülünün Biyolojisi, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(52):5-12.
13. Paus R. Peker S. Biology of hair and nails. Dermatology, London: Mosby;2004,p. 1007-32.
14. Neal, Matthew; Lauren M. Sompayrac. How the Endocrine System Works. Blackwell Publishing, 2001;70-75.
15. Uksal U. Normal saçın yapısı ve bakımı. Kozmoloji 2004;5: 41-6.
16. Nutbrown M, Randall VA. Differences between connective tissue-epithelial junctions in human skin and the anagen hair follicle. J Invest Dermatol 1995; 104: 90-94.
17. De Cássia Comis Wagner R, Kiyohara PK, Silveira M, Joekes I. Electron microscopic observations of human hair medulla. J Microsc. 2007 Apr;226(Pt 1):54-63.
18. Meclenburg L, Tobin D, Muller- Lover S. Active hair growth is associated with angiogenesis. J Invest Dermatol 2000;114;909-16.
19. Robert M. Louker Arthur P. Bertolino Irvin M. Freedberg Tung- Tien Sun. Biology of hair follicles. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5 ed, Newyork: Mc Graw-Hill: 1999. P.230-8.
20. Botchkarev VA, Kishimoto J. Molecular control of epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle cycling. J Invest Dermatol Symp Proc 2003; 8: 46-55.
21. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. N Engl J Med 1999; 341: 491-497
22. Botchkarev VA, Eichmuller S, Johansson O, Paus R. Hair cycle-dependent plasticity of skin and hair follicle innervation in normal murine skin. J Comp Neurol 1997; 386: 379-395.
23. Mecklenburg L, Tobin DJ, Muller-Rover S, Handjiski B, Wendt G, Peters EM, Pohl S, Moll I, Paus R. Active hair growth (anagen) is associated with angiogenesis. J Invest Dermatol 2000 May;114(5):909-16.
24. Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. J Clin Invest 2001; 107: 409-417
25. Lauren L Levy, Jason J Emer. Female pattern alopecia: current

- perspectives. *International Journal of Women's Health* 2013;5, 541–556
26. Bienová M, Kucerová R, Fiurašková M, et al. Androgenetic alopecia and current methods of treatment. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2005;14:5– 8.
  27. Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009 Jun;16(3):246-53.
  28. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin: from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol* 2004; 13:5–10.
  29. Grino PB, Griffin JE, Wilson JD. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 1990; 126:1165–1172.
  30. Bayne EK, Flanagan J, Einstein M, et al. Immunohistochemical localization of types 1 and 2 5alpha-reductase in human scalp. *Br J Dermatol* 1999; 141:481–491.
  31. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 alpha-reductase Type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109:296–300.
  32. Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case–control study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8:147–151.
  33. Smith MA, Wells RS. Male-type alopecia, alopecia areata, and normal hair in women. *Arch Dermatol* 1964; 89:155–158.
  34. Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Female pattern hair loss. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(5):383–388
  35. Abdullah Alkhalifah. Alopecia Areata Update. *Dermatol Clin* 31 (2013) 93–108.
  36. Goh C, Finkel M, Christos PJ, et al. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(9):1055–60.
  37. Rosenstein ED, Warshauer BL. Alopecia areata and autoimmunity. *J Am*

- Acad Dermatol 2010; 62(6):1065.
38. Ayuso VK, Pott JW, de Boer JH. Intermediate uveitis and alopecia areata: is there a relationship? Report of pediatric cases. *Pediatrics* 2011;128(4):e1013–8.
  39. Rushton DH. Nutritional factors and hair loss. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Jul;27(5):396-404.
  40. Carey AH, Waterworth D, Patel K, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet* 1994; 3:1873–1876.
  41. Garton RA, McMichael AJ, Sugarman J, et al. Association of a polymorphism in the ornithine decarboxylase gene with male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:535–536.
  42. Ellis JA, Scurrah KJ, Cobb JE, et al. Baldness and the androgen receptor: the AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. *Hum Genet* 2007; 121:451–457.
  43. Hillmer AM, Brockschmidt FF, Hanneken S, et al. Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11. *Nat Genet* 2008; 40:1279–1281.
  44. Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S, et al. Genome-wide scan and finemapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet* 2008; 82:737–743.
  45. Quan Q Dinh, Rodney Sinclair. Female pattern hair loss: Current treatment concepts. *Clinical Interventions in Aging* 2007;2(2) 189–199
  46. Shin HS, Won CH, Lee SH, et al. Efficacy of 5% minoxidil versus combined 5% minoxidil and 0.01% tretinoin for male pattern hair loss: a randomized, double-blind, comparative clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:285–290.
  47. Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999;341:964 –973.
  48. Ghanaat M. Types of hair loss and treatment options, including the novel low-level light therapy and its proposed mechanism. *South Med J*. 2010 Sep;103(9):917-21.
  49. Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic alopecia. *Endocrinol,*

- Metab Clin North Am 2007;36:379 –398.
50. Domashenko A, Gupta S, Cotsarelis G. Efficient delivery of transgenes to human hair follicle progenitor cells using topical lipoplex. *Nat Biotechnol.* 2000;18:420–423.
  51. Rassman W, Bernstein R, McClellan R, et al. Follicular unit extraction: minimally invasive surgery for hair transplantation. *Dermatol Surg* 2002;28:720–728.
  52. Broggin N, Hofstetter W, Hunziker E, et al. The influence of PRP on early bone formation in membrane protected defects. A histological and histomorphometric study in the rabbit calvaria. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011; 13:1-12.
  53. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:273-286.
  54. Wrotniak M, Bielecki T, Gazdzik TS. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007;9: 227-238.
  55. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004 Jan;91(1):4-15.
  56. Marx RE. Platelet concentrate: a strategy for accelerating and improving bone regeneration. 2000:447–453.
  57. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:489–496.
  58. Welsh, W. J. Autologous platelet gel: Clinical function and usage in plastic surgery. *Cosmetic Derm.* 2000; 11: 13.
  59. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corpor Technol.* 2004;36:28-35.
  60. Man, D., Plosker, H., and Winland-Brown, J. E. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Jan;107(1):229-37.



61. Zehnder, J. L., and Leung, L. L. Development of antibodies to thrombin and factor V with recurrent bleeding in a patient exposed to topical bovine thrombin. *Blood*. 1990 Nov 15;76(10):2011-6.
62. Fezza, J. P., Cartwright, M., Mack, W., and Flaharty, P. The use of aerosolized fibrin glue in face-lift surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Aug;110(2):658-64.
63. Marx, R. E., Carlson, E. R., Eichstaedt, R. M., et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jun;85(6):638-46.
64. Mandel, M. A. Minimal suture blepharoplasty: Closure of incisions with autologous fibrin glue. *Aesthetic Plast Surg*. 1992 Summer;16(3):269-72.
65. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Vertrees RA, et al. Platelet-rich plasma reduces postoperative blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:281–286.
66. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, et al. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2001;24:483–488.
67. Hee HT, Majd ME, Holt RT, et al. Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? *Eur Spine J* 2003;12:400–407.
68. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, et al. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:56–60.
69. Miao Y, Sun YB, Sun XJ, Du BJ, Jiang JD, Hu ZQ. Oct 1. Promotional Effect of Platelet-Rich Plasma on Hair Follicle Reconstitution in vivo. *Dermatol Surg*. 2013 Dec;39(12):1868-76.
70. Ishi Y, Tsutsui S, Doi K, Itagaki S. Hair follicles of young Wistar strain hairless rats: a histological study. *J Anat*. 1997 Jul;191 ( Pt 1):99-106.
71. Zheng Y, Du XB, Wang W, Boucher B. Organogenesis from dissociated cells: generation of mature cycling hair follicles from skin-derived cells. *J Invest Dermatol* 2005;124:867–76.
72. Hamblin MR, Demidova TN. Mechanisms of low level light therapy *Proc SPIE* 2006;6140:1–12.

73. Patwardhan N, Mysore V; IADVL Dermatosurgery Task Force. Hair transplantation: standard guidelines of care. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008 Jan;74 Suppl:S46-53.
74. Jung S, Oh SJ, Hoon Koh S. Hair follicle transplantation on scar tissue. *J Craniofac Surg*. 2013 Jul;24(4):1239-41.
75. Limmer, B. L. The density issue in hair transplantation. *Dermatol Surg*. 1997 Sep;23(9):747-50.
76. Miao Y, Feng CB, Zhang ZD, Li ZH, Xiao SE, Jiang JD, Hu ZQ. Effect of PRP on the proliferation of dermal papilla cells and hair follicle regeneration in mice. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2013 Mar;29(2):131-5.
77. Rastegar H, Ahmadi Ashtiani H, Aghaei M, Ehsani A, Barikbin B. Combination of herbal extracts and platelet-rich plasma induced dermal papilla cell proliferation: involvement of ERK and Akt pathways. *J Cosmet Dermatol*. 2013 Jun;12(2):116-22.
78. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, Rinaldi F. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013 Sep;169(3):690-4.
79. Valente Duarte de Sousa IC, Tosti A. New investigational drugs for androgenetic alopecia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 May;22(5):573-89.
80. Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, Im M, Seo YJ, Lee YH, Lee JH, Lee Y. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg*. 2012 Jul;38(7 Pt 1):1040-6.
81. Cervelli V1, De Angelis B, Lucarini L, Spallone D, Balzani A, Palla L, Gentile P, Cerulli P. Tissue Regeneration in Loss of Substance on the Lower Limbs through Use of Platelet-Rich Plasma, Stem Cells from Adipose Tissue, and Hyaluronic Acid. *Adv Skin Wound Care*. 2010 Jun;23(6):262-72.