



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERKEK TİPİ ANDROJENİK ALOPESİDE
DEMOGRAFİK VERİLER, RİSK FAKTÖRLERİ VE
BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. TUĞBA TEHÇİ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. ÜMİT TÜRSEN

2019 - MERSİN



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERKEK TİPİ ANDROJENİK ALOPESİDE
DEMOGRAFİK VERİLER, RİSK FAKTÖRLERİ VE BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. TUĞBA TEHÇİ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. ÜMİT TÜRSEN

2019- MERSİN

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen, örnek aldığım, tez danışmanım Prof. Dr. ÜMİT TÜRSEN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir hekim ve dermatolog olma yolunda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, her zaman yol gösterici olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayça YAZICI, Prof. Dr. Ayşın KÖKTÜRK, Prof. Dr. Tamer İrfan KAYA, Prof. Dr. Güliz İKİZOĞLU ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kıymet İNAN'a,

Eğitimim süresinde her fırsatta bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Murat DURDU' ya ve Dr. İlker AYDOĞAN abime,

Laboratuvar ve genetik çalışmalar sırasındaki yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Burak Yavuz ÇİMEN' e ve istatistik konusunda deneyim ve desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyoistatistik bölümünden Asena Ayça ÖZDEMİR' e,

Tez yazım sürecimde yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Dr. Fatma BOZDAĞ ve Dr. Vedat DEMİRCİ' ye

Hayatımın her aşamasında hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen annem, babam, kardeşlerime ve Serra'ya

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. TUĞBA TEHÇİ

2019-Mersin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	7
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	10
1. Kılın Embriyolojisi	10
2. Kıl Anatomisi	11
3. Saç Siklusu	14
4. Alopesiler	17
4.1. Androjenetik Alopesi	19
4.1.1. Tanım	19
4.1.2. Tarihçe	20
4.1.3. Epidemiyoloji	21
4.1.4. Etyopatogenez	22
4.1.5. Klinik Bulgular	24
4.1.6. Tanı	25
4.1.7. Sınıflama	28
4.1.8. Ayırıcı Tanı	30
4.1.9. Tedavi	31
D Vitamini / VDR ile Saç ve Deri İlişkisi	35
Metabolik Sendrom	36
HLA	38
GEREÇ VE YÖNTEM	39
1. OLGU SEÇİMİ	39
2. ARAŞTIRMA ETİK KURUL İZİNİ	39
3. YÖNTEM	39
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	41
BULGULAR	42
TARTIŞMA	54

SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	62
SİMGELEK VE KISALTMALAR DİZİNİ	74
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	75
TABLULAR DİZİNİ	76
EKLER	78
EK-1 ETİK KURUL İZİNİ	78



ÖZET

Androjenetik alopesi (AGA) saç dökülmesinin en sık nedenidir. Tıbbi olarak iyi huylu bir durum olmasına rağmen, hastalar üzerinde önemli bir psikososyal etkiye sahiptir. Dermatoloji polikliniğine en sık başvuru nedenlerinden biridir. Bu çalışma AGA tanısı alan hastalarda bu hastalığa eşlik edebilecek metabolik, dermatolojik hastalıklar, kan grubu, atopi varlığı, serum D vitamini düzeyi, alkol- sigara kullanımı ve HLA-DR B1 allel pozitifliğinin hastalardaki sıklığı ve hastalığın evresi ile ilişkisinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinde 01 Ekim 2017 ile 01 Ekim 2018 tarihleri arasında öykü ve klinik muayene ile AGA tanısı almış, Hamilton-Norwood sınıflamasına göre evre II ve daha şiddetli AGA' sını olan, arşiv dosyalarından demografik özellikleri, tiroid fonksiyon testleri (TFT), kan lipid düzeyi, D vitamini, IgE düzeyi, açlık kan şekeri (AKŞ), kan grubu, bel çevresi ve HLA-DR B1 bilgilerine ulaşılabilen 85 erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan 85 erkek hastanın hastanın alopesi şiddeti Hamilton-Norwood sınıflamasına göre %25,9 (22)'u evre 2, %20 (17)' si evre 3, %15,3 (13)' ü evre 4, %14,1 (12)' i evre 5, %14,1 (12)' i evre 6 ve %10,6 (9)' sını evre 7 idi. Elde edilen verilere göre hastalar saç dökülme şiddetine göre gruplandırıldığında; hastaların saç dökülmesinin %45,9 (39)' unun hafif, %29,4 (25)' ünün orta, %24,7 (21)' sinin ise yoğun olduğu gözlemlendi. Yaş ortalamaları ise 37,81±10,04 (20-64 yaş arası) idi. Hastalardan %85,9 (73)' unda ailede saç dökülme öyküsünün olduğu ve çoğunluğunun (%47,6) ARh+ kan grubunda yer aldığı gözlemlendi. Hastaların %36,5 (31)' inde metabolik sendrom (MetS) gözlemlenirken, %63,5 (54)' ü MetS tanı kriterlerini karşılamamaktaydı. Alkol ve sigara kullanımı açısından bakıldığında; alkol ve sigara kullanmayanlarda androjenik alopesi görülme oranları, önceden ve hala içmekte olanlara göre daha yüksek olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi. Hastalardan vitamin D₃ seviyesi düşük olanların, normal olanlara göre

androjenik alopesi görülme sıklığının daha fazla olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi.

Hastaların HLA-DRB1 allel sıklıklarına göre dağılımlarında en çok HLA-DR-B1*01, HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*11 pozitifliğine daha sık rastlandı. Allellerin spesifik alt tiplerine bakıldığında DR-B1* 04 11, DR-B1* 11 11 ve DR-B1* 11 13 pozitifliği daha fazla idi.

Bu çalışma AGA'nın eşlik edebilecek metabolik ve dermatolojik hastalıklarla ilişkisini değerlendirmeyi ve bu hastaların erken tanısını sağlamayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Androjenetik alopesi, Metabolik sendrom, HLA-DR B1



ABSTRACT

AGA is the prominent cause of the hair loss. Although it is a benign condition medically it has a significant impact on the patients psychosocially. It's one of the most common diseases in dermatology. This study was designed to explore the prevalence of the possible associated conditions like metabolic dermatological diseases, blood type, atopy, serum and vitamin D levels, alcohol and tobacco use and HLA-DRB1 allele positivity in the patients and their relationship with the stage of the disease.

We included 85 male patients whom are diagnosed as AGA in Dermatology Clinic of Mersin University Medical Faculty between the dates 01 November 2017 and 01 December 2018 and who are stage 2 and higher according to Hamilton-Norwood classification and whose information are accessible for the demographic features, thyroid function tests, blood lipid levels, vitamin D₃, IgE, fasting blood glucose levels, blood types and waist circumference and HLA-DRB1 information are included in the study.

According to Hamilton-Norwood classification alopecia severity of the 85 male patients that are included in the study is as follows: 25.9% stage 2, 20% stage 3, 15,3% stage 4, 14,1% stage 5, 14,1% stage 6 ve 10,67% stage 7. According to the information gathered the classification of the patients for the severity of the hair loss is as follows: in %45,9 patients mild, %29,4 moderate, %24,7 severe. Their mean ages were 37,81±10,04 (20-64). It is observed that %85,9 of patients had a history of hair loss in their families and the blood type of majority of them (%47,6) was A Rh+.

Among the patients we investigated 36,5% of patients had metabolic syndrome (MetS) and 63.5% of them didn't meet the diagnosis criteria for MetS. Even if the prevalence of AGA was higher in the patients that use alcohol and tobacco, significant statistical differences were not seen. In patients whose vitamin D₃ levels were low, AGA prevalence was higher compared to those whose vitamin D₃ levels were normal and statistical differences were significant between those groups. The most prominent HLA-DRB1 allele types in patients were HLA-DR-B1*01, HLA-DRB1*04 and HLA-DRB1*11. HLA DR-B1* 04 11, DR-B1* 11 11 and DR-B1* 11 13 were most common specific allele subtypes.

This study is aimed to determine the diseases that can be associated with AGA and early diagnosis for these patients.

Key words: Androgenic alopecia, metabolic syndrome, HLA-DRB1

GİRİŞ ve AMAÇ

Alopesilerin %95' ini oluşturan androjenetik alopesi (AGA), her iki cinsiyeti en sık etkileyen alopesi nedenidir. AGA, genetik yatkınlığı olan bireylerde periferik androjenlerin etkisiyle ortaya çıkan skatrisyel olmayan alopesidir ve dermatoloji kliniklerine başvurma nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Hastalığın patogenezinde androjenik hormonlar, yaş ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Saçlı deride anajen dönemde kısalma ve telojen saç oranında artış olur. Kıl folliküllerinde minyatürizasyon süreci boyunca birbirini izleyen kıl büyüme siklusları kısalır. Folliküller daha ince, daha kısa olup, soluk bir kıl yapısıyla birlikte yüzeyselleşir. Androjenlerin etkilerine hassas olması nedeniyle, minyatürleşme erkeklerde frontotemporal bölge ve vertekste, kadınlarda ise tepe bölgesinde görülür¹. Erkeklerin 30 yaşla beraber %30'unda AGA olduğu, 50'li yaşlarda bu oranın %50 olduğu saptanmıştır^{2,3}.

Ayrıca bozulmuş serum D₃ vitamini metabolizmasının, bazı moleküler yolların ve HLA antijenlerinin ekspresyonundaki değişikliklerin AGA hastalarında saç dökülmesine neden olduğu bildirilmiştir.

Son dönemde insülin direnci, MetS ya da koroner arter hastalığı ile AGA ilişkisini araştıran yayınların sayısı artmaktadır. Önceki çalışmalarda, AGA ile insülin direnci, MetS, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hipertansiyon (HT), lipid profil anomalileri, obezite ve prostat karsinomu ile arasında bir ilişki olduğu iddia edilirken; diğer bazı çalışmalarda bu ilişki desteklenmemiştir^{4,5}. Bu ve benzer yayınlar tarandığında, çalışmalardan birçoğunun dermatoloji dışı branş hekimlerince yapılmış olduğu, küçük örneklemelerde yürütüldüğü görülür, buna rağmen incelenen yayınların çoğunda insülin direnci, MetS, koroner arter hastalığı ve özellikle erken başlayan ve ileri skala değerlerindeki AGA arasında bir ilişkiye dikkat çekilmektedir.

Bu bilgileri referans alarak yaptığımız bu çalışmada, kliniğimizde belirli bir zaman aralığında AGA tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin incelenerek, bu hastalığa eşik edebilecek metabolik hastalıkları değerlendirmek, ilişkili olabilecek genetik faktörlere ışık tutmak, erken tarama ve müdahaleler ile gelecekteki komplikasyonları önlemek amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kıl sadece memelilerde bulunmakta olup evrim sürecinde başlıca görevi yalıtım ve çevresel faktörlerden korunmak olsa da saç ve sakal kıllarının görünümü çağlar içinde değişikliklere uğrayan estetik ve sosyal yönler içermektedir. Bu nedenle, özellikle saçlarda ortaya çıkabilen gelişim anomalileri, kıl gövdesinde ya da renginde oluşabilen değişiklikler ve saç kayıpları psikososyal sorunlara yol açabilmektedir⁶.

Kıl follikülü insan vücudundaki en dinamik ve karmaşık miniorganlardan biridir. Duyusal, korunma, termoregulasyon, sosyal iletişim gibi pek çok işleve sahip olup nöroektodermal-mezodermal etkileşimin bir prototipini yansıtmaktadır⁷. Bir insanda 5 milyon kıl folikülü olduğu tahmin edilmekte olup; 80.000 ila 150.000'i saçlı deride yerleşmiştir. Kıl ve kıl follikülleri dudak vermilyonu, glans penis ve palmoplantar bölge haricinde tüm vücut yüzeyinde bulunmaktadır⁸.

1.Kılın embriyolojisi

Embriyonik gelişimin 8-9. haftasında kıl follikülleri oluşmaya başlar. İlk önce kaş bölgesinde, sonrasında üst dudak ve çenede kıl gelişimi başlar ve sefalokaudal olarak ilerler. 4. ayda diğer bölgelerde de yeni kıl follikülleri gelişimi görülür⁹. Epitelyal ve mezenşimal etkileşime bağlı olarak kıl follikül gelişimi 8 evrede gerçekleşir. Kıl follikül gelişimi için ilk sinyal mezenşimden kaynaklanır. Bu sinyal epidermin kalınlaşmasını ve plakodun oluşmasını sağlar. Plakodan kaynaklanan ikinci sinyal ile de mezenşim altındaki hücreler kümelenir ve dermal papilla oluşur^{10,11}.

İkinci evrede, germ hücrelerinin epitel hücreleri içine uzanması ile kıl bulbusu oluşur. Bu hücrelerin kenarındaki mezenşimal hücrelerden fibröz kılıf, ucundaki mezenşimal hücrelerden dermal papilla gelişir. Epitelyal hücreler, en iç tabaka olan ve kendisinden kıl gövdesi ve iç kök kılıfı geliştirecek matriksi oluşturur. En dış tabakada 2 adet bulge (çıkıntı) vardır. Bunlardan üstte yerleşmiş olandan sebace bez gelişimi gerçekleşir. Alttaki çıkıntı ise kök hücrelerinin üretiminin olduğu bölgedir^{10,11}. Kıl follikülü yoğunluğu fetusta en fazla sayıda olup büyüme ve gelişme ile birlikte follikül yoğunluğu giderek

azalmaya başlar. Bu azalma gövde ve ekstremitelerde daha belirgin olup, baş bölgesindeki değişim daha az belirgindir⁸.

İlk oluşan kıllar pigmentsiz, yumuşak, ince kıllardır. Bunlara lanugo kıllar denmektedir ve bu kıllar fetal hayatın 32-36. haftalarında dökülür ancak yenidoğanların yaklaşık üçte birinde doğumda görülebilir. Lanugo kıl tipi dışında terminal ve vellüs kıl olarak adlandırılan 2 majör kıl tipi daha mevcuttur. Terminal kıllar kalın medulla içeren pigmentli uzun kıllardır; doğumda saçlı deride, kaş ve kirpiklerde bulunur. Vellüs kıllar ise doğumda tüm vücutta görülebilen; kısa, ince ve renksiz kıllar olup, genellikle medulla içermez. Puberte ile genitalde, aksillada, gövdede, sakal bölgesindeki vellüs kıllar androjenlerin etkisiyle terminal kıllara dönüşür⁶.

Yeni kıl follikülü oluşumu doğumdan sonra gözlenmez. Fakat follikül ve kılın boyutlarında değişimler yaşam boyu devam eder.

2. Kıl anatomisi

Kıl folikülleri, sebace bezler ve erektör pili kası ile birlikte pilosebace üniteyi oluşturmaktadır. Her bir kıl follikülü epitelyal ve mezenkimal yapılardan oluşur. Epitelyal kısım; ektodermden köken alan, erektör pili kasının distalinde yer alan ve siklus boyunca değişmeyen bir üst bölge ve kıl bulbusunu da içeren, mezodermden köken alan ve her siklusta kendini yenileyebilen bir alt bölgeden oluşur. Kıl follikülünün üst kısmında infundibulum ve istmus, alt kısmında ise bulbus ve suprabulbar alan bulunmaktadır. Follikülün üst kısmı kalıcı olup, alt kısmı her bir saç siklusunda yeniden oluşmaktadır. Kıl şaftı dıştan içe doğru bağ dokusu kılıfı, dış kök kılıfı, iç kök kılıfı, kutikula, kıl gövde korteksi ve medullasından oluşmaktadır⁸. Kıl folikülleri üstte epidermis ile başlar ve dermiste oblik olarak devam ederler. Muskulus erektör pili, follikül duvarının orta kısmından papillar dermise kadar uzanır. Sebace glandlar ise bu kasın üzerinde bulunur. Vücudun bazı bölgelerinde apokrin glandlar da folliküle açılırlar^{6,10}.

2.1 İfundibulum

Epidermis ile sebace duktusun açıldığı yer olan istmusa kadar uzanan alandır. İfundibular epitel, bir granüler tabakadan ve folliküler lümene deskuame olan korneum tabakasından oluşur^{6,10}.

2.2. İstmus

Sebase glandın açıldığı yerden erekör pili kasının yapışma yerine kadar uzanır. Kıl follikülünün kök hücreleri istmusun alt kısmında yerleşirler. Bu kök hücrelerinin siklusu yavaştır ve anajen fazında çoğalırlar. Yavru hücreler dış kök kılıfa girerler ve buradan aşağıya doğru göç ederler. Dış kök kılıfı çok katlıdır^{6,10}.

2.3. Suprabulbar Alan

Kıl follikülünün suprabulbar bölgesi, istmusun altında bulbusun üzerindedir. Dıştan içe doğru dış kök kılıfı, iç kök kılıfı ve kıl shaftı olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır^{6,10}.

2.4. Kıl Bulbusu

Follikülün en alttaki kısmı olup, subkutan yağ dokusunda yer alır. Ayrıca dermal papillaya invajine olmuştur ve dermal papilla ise çevreye dar bir sap ile bağlıdır^{6,10}.

2.5. Dermal papilla

Dermal papillayı çevreleyen epitelyal hücreler germinatif epitel olarak bilinir ve yüksek derecede mitotik özelliklere sahiptir. Dermal papilla ve dermal kılıf mezenşimal hücrelerden gelişirler. Dermal papillanın hacmi saç follikülünün büyüklüğünü belirler. Muhtemelen dermal papilla androjen etkisinin esas hedefidir^{6,10}.

2.6. İç Kök Kılıfı

İç kök kılıfı dıştan içe doğru üç tabakadan oluşmaktadır: Henle tabakası, Huxley tabakası ve iç kök kutikul tabakası. Bu tabakaların hepsi keratinizasyona uğrar^{6,10}.

2.7. Dış Kök Kılıfı

Follikülün en dış tabasını oluşturan dış kök kılıfı, bazal hücrelerin büyümesinden gelişir. Dış kök kılıfının en önemli görevi kök hücre rezervuarı

olmasıdır. Kıl bulbusunun alt kısmında tek sıralı küboidal hücreler, üst tarafa doğru ilerlerken çok katlı tabaka halini alır^{6,10}.

2.8.Kutikul

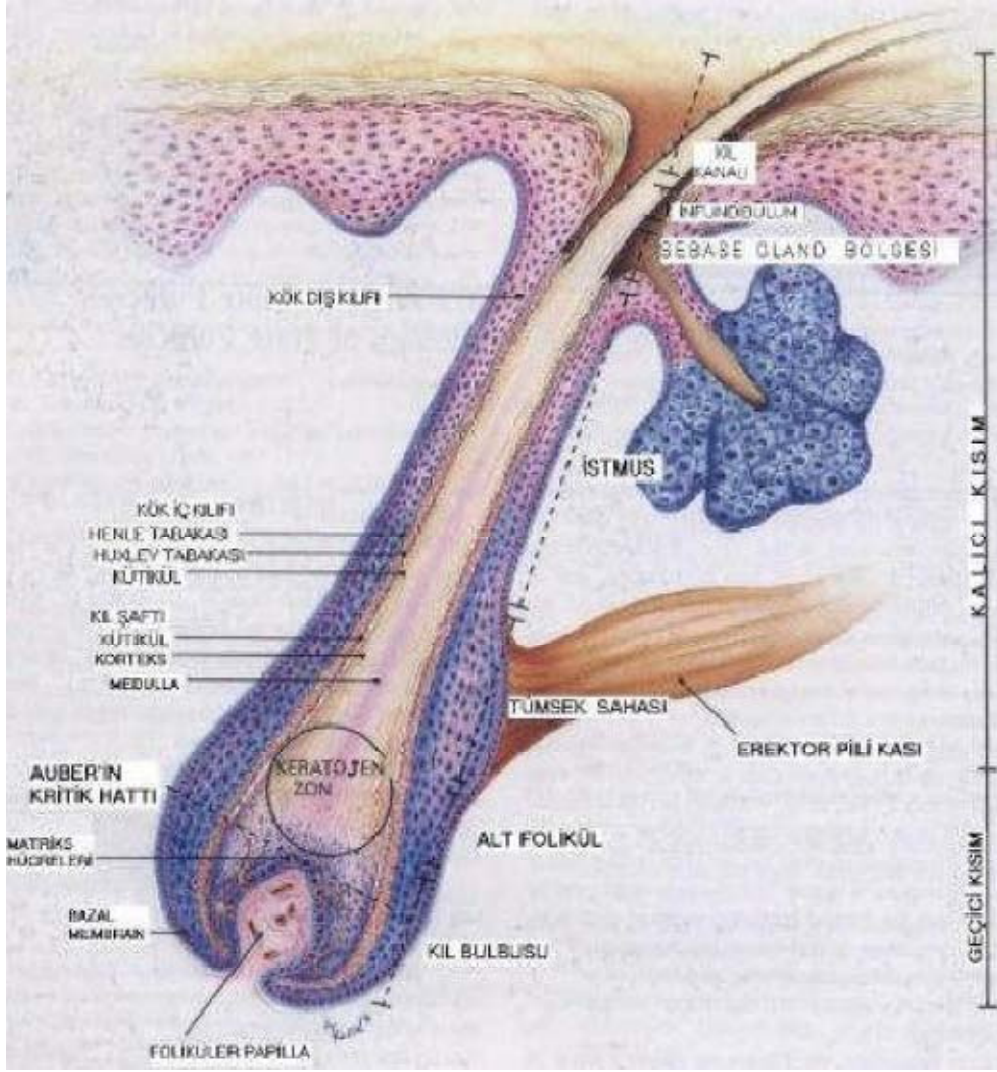
Fiziksel ve kimyasal etkenlere karşı koruyucu görevi gören kutikul, başlangıçta tek hücre tabakası halinde iken periferde doğru ilerledikçe üst üste binerek kıl gövdesinde çok katlı hale gelir. Olgun hücreler kompakt kutikul keratini içeren ince pullardan oluşur. Kutikulun dış yüzeyi uzun zincirli bir yağ asidi tabakasıyla çevrilidir^{6,10}.

2.9. Korteks

Korteksi oluşturacak olan hücreler fuziform bir şekil alırlar ve kıl bulbusundan proksimale doğru yönelirler. Memelilerde korteksin yapıtaşını sert alfa keratin filamanları oluşturur. Keratin lifler, sülfürden zengin bir matriks içindedir. Bu yapı sayesinde kıl gövdesi mekanik streslere karşı dayanıklılık gösterir^{6,10}.

2.10. Medulla

Medulla, değişken bir yapıdır. Devamlı veya kesintili olabilir ya da hiç olmayabilir. Poligonal hücrelerden oluşan medulla, vellus tipi kıllarda bulunmamaktadır^{6,10}.



Şekil 1. Kılın yapısı.

3. Saç siklusu

Saçlar tırnaklar gibi sürekli büyümmez. Erişkin insanda saçlı deride kıllar birbirinden bağımsız olarak, eş zamanlı olmadan büyür. Bu farklı büyümenin nedeni bilinmemektedir. Kıl siklusunun keratinositleri oksidatif hasardan koruyarak malign dejenerasyonu önlediği düşünülmektedir^{12,13}. Saç follikül döngüsü ile ilgili olarak mevsimsel değişim ve sirkadiyen ritim hipotezleri çoğu yazarca ilişkili bulunmamış, bağımsız follikular ünitenin otonomisi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür¹⁴.

Morfolojik olarak, kıl follikülünün, telojenden sırasıyla anajene ve katajene sonra tekrar telojen evresine dönüşümü, genetik olarak kodlanmış karakteristik follikül değişikliklerinin oluşturduğu ritmik tekrarlanan diziyi takip

eder. Vücuttaki her kılın bağımsız bir siklusu vardır. Her bir follikül bir diğeriyle tamamen asenkron biçimde büyüme ve dinlenme gibi evreler gösterir, yani herhangi bir zamanda her kıl follikülü farklı gelişim evresinde olup buna 'mozaik düzen' denir. Anatomik vücut bölgelerindeki follikular kıl siklusu, infantlarda eş zamanlı iken erişkin insanda saçlı deride kıllar birbirinden bağımsız olarak, eş zamanlı olmadan büyür^{6,8,14}. Bununla beraber, saç follikülü gelişiminde olduğu gibi, farklı deri bölgelerindeki farklı kıl follikülü tipleri kısmen farklı siklus kontrolleri göstermektedir. Bunda sakallar üzerindeki androjenlerin paradoksik etkilerine karşı frontotemporal insan skalp saç follikülleri en belirgin örnek olarak gösterilebilir¹⁴.

Genel olarak kıl follikül gelişimi büyüme, regresyon ve dinlenme fazlarından oluşmaktadır. Bu siklik transformasyonlar endokrin, parakrin ve otokrin yollarla etki eden sitokinler, hormonlar ve nörotransmitterler ve bunların reseptörlerinin ekspresyonundaki değişikliklere bağlı olarak sıra dışı şekilde kontrol edilmektedir. Kıl folikülünün dinlenme periyodunun sonunda saçlar dökülür ve yeni saçlar çıkar¹⁵. Kıl folliküllerinin sayısı doğumda maksimum olup yaşla birlikte bir miktar azalır. Her gün ortalama 100-150 saç teli alopesisi olmayan bireylerde de dökülmektedir^{6,16}.

Kıl gelişim siklusunda genel olarak 3 evre vardır: Anajen, katajen ve telojen evre. Bu üç ana faz dışında son yıllarda ekzojen ve kenojen evreler de tanımlanmıştır¹⁴.

3.1. Anajen faz (büyüme fazı)

Anajen evre, dermal papilla ve kıl folliküllerinin en aktif olduğu dönemdir. Vücut bölgesine bağlı olarak anajen fazın süresi değişir. Saçlı deride 1-10 yıl, ayaklarda 5-7 ay, kollarda ve kirpiklerde 1-6 ay kadar sürer¹⁷. Saçlı derideki kılların %90'ı anajen fazda olup bu faz hızlı büyümenin olduğu dönemdir. Kıl gövdesi sentezi ve pigmentasyonu sadece anajen evrede olur. Sağlam bir saç folikülündeki pigment ünitesi döngüsel olarak 10 siklus boyunca optimal çalışır, bu da yaşamın 40 senesine uyar. Bundan sonra her kıl follikülünün pigment potansiyeli genetik olarak programlanmış şekilde tükenir ve saç rengi grileşir^{12,13}.

3.2. Katajen faz (regresyon fazı)

1-2 hafta kadar kısa süren bu fazda senkronize apoptozis gelişimi nedeni ile milyonlarca hücrede yıkım izlenir. Folliküllerin üçte ikisinde kayıp gözlenir¹⁸. Bu evrede en erken morfolojik değişiklik melanosit dendritlerinde retraksiyon oluşmasıdır^{10,14,19}. Bu evrede matriks hücrelerinde mitotik aktivitenin sona ermesi ile bir involüsyon hali hakimdir. Bu evre süresince, dermal papilla yoğunlaşarak yukarı doğru çekilmeye başlar ve “bulge” bölgesinin altına gelir^{13,14}. Bu aşamada kıl follikülünün boyutu önceki boyutunun 1/3'üne gerilemiştir. Saçlı derideki terminal saçların %1 kadarı bu evrededir²⁰.

3.3. Telojen Faz (dinlenme fazı)

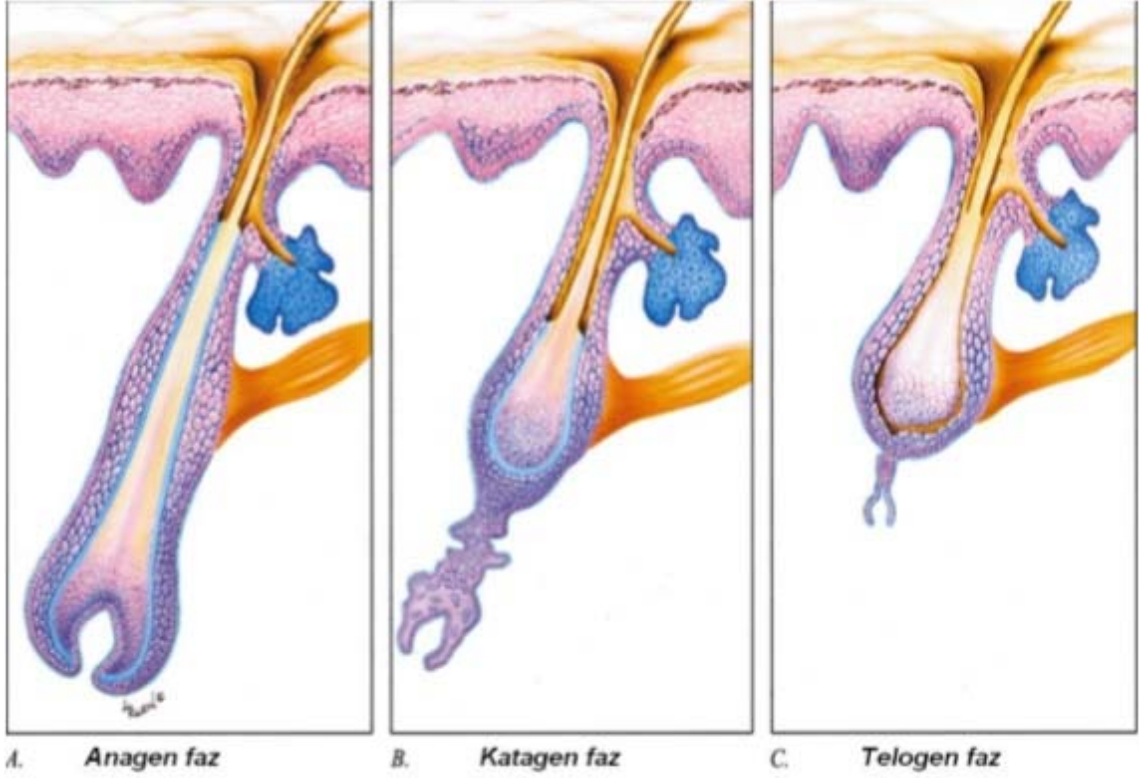
Bu fazda, follikülün proliferasyon ve biyokimyasal aktivitesi en alt seviyeye inmiştir. Yaklaşık 2-4 ay sürer. Normalde saçlı deride folliküllerin %10'u bu fazdadır. Bu süre boyunca keratinize ancak metabolik olarak aktif olmayan saç, follikülün üst kısımlarında dinlenme halindedir. Bu evrede kıl follikülü toksik etkilere açık değildir. Bu fazda yeni bir anajen saç kök hücrelerden gelişmeye başlayarak eski dermal papillaya doğru uzanır ve sonunda telojen fazdaki saç telini follikülden atarak yerini alır²¹.

3.4. Ekzojen Faz

Aktif kıl dökülmesi normal kıl follikül siklusundan ayrı bir faz olarak değerlendirildiğinden dolayı hemen dökülme öncesinde saptanan kıllardır.

3.5 Kenojen faz

Son yıllarda tanımlanan kenojen evre saç döküldükten sonra kıl bulunmayan folliküllerin yer aldığı dönemdir. Anajen saçın uzamasına kadar sürer.



Şekil 2. Kıl gelişim siklusu.

4. Alopesiler

Alopesinin sözlük anlamı saçların ya da kılların tamamen ya da yer yer dökülmesidir. Alopesiler geleneksel olarak skar dokusunun olup olmasına ve lokalize veya diffüz bir paternin oluşuna göre sınıflandırılır. Alopesili hastayı değerlendirmede klinisyene kolaylık sağlaması açısından Rook ve Dawber'in klinik sınıflaması tercih edilebilir³.

A. Sikatrisyel alopesiler

1) Gelişimsel bozukluklar ve herediter hastalıklar

- Aplazia kutis konjenita
- X'e bağlı resesif iktiyoz
- Epidermal nevüs
- Fasyal hemiatrofi (Romberg sendromu)
- Generalize folliküler hamartoma
- İnkontinensiya pigmenti
- Porokeratozis mibelli
- Sikatrizan folliküler keratoz

- Darier hastalığı
- Epidermolizis büllöza
- Poliostatik fibröz displazi
- Conradi sendromu

2) Enfeksiyöz

- Bakteriyel
- Fungal
- Protozoal
- Viral

3) Neoplazi

- Bazal hücreli karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Metastatik tümörler
- Lenfomalar
- Adneksiyel tümörler

4) Fiziksel/kimyasal ajanlar

- Mekanik travma
- Yanıklar
- Radyasyon
- Kostik ajanlar
- Diğer kimyasal/ilaçlar

5) Sebebi bilinmeyen dermatozlar

- Lupus eritematozus
- Liken planus
- Sarkoidoz
- Skleroderma-morfea
- Liken skleroatrofikus
- Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum
- Dermatomiyozit
- Sikatrisyel pemfigoid
- Graham-Little sendromu
- Foliküler müsinöz
- Akne keloidalis

- Eroziv püstüler dermatoz
- Brocq'un psödopeladı
- Folliküler dejenerasyon
- Follikülitis dekalvans
- Saçlı derinin disekan perifolikülit
- Lipodermatöz alopesi
- Amiloidoz

B. Nonsikatrisyel alopesiler

1) Androgenetik alopesi

2) Nonsikatrisyel alopesi ile giden herediter sendromlar

3) Alopesi areata

4) Sistemik hastalıklarla ilişkili nonsikatrisyel alopesiler

- Telojen effluvium
- Nutrisyonel veya metabolik eksiklikler
- Endokrin hastalıklar
- İlaç ve kimyasal ajanlar
- Sifiliz

5) Travmatik nonsikatrisyel alopesiler

- Trikotillomani
- Traksiyonel alopesi
- Diğer nedenler

4.1. Androgenetik alopesi

4.1.1 Tanım

AGA, kadın ve erkekleri etkileyen en sık alopesi nedenidir²². Tüm saç dökülmelerinin %95'ini oluşturmaktadır. Bu hastalığın patofizyolojisinde genler ve hormonlar birlikte rol oynar. Her ne kadar androgenetik alopesi patogenezi açıklığa kavuşturulmasada, Kuster ve Happle 1984 yılında poligenik hipotezi öne sürmüşlerdir, daha sonra yapılan çalışmalarla da poligenetik bir durum olduğunu gösterilmiştir. Çok sayıda çalışma, X-kromozomu AR/EDA2R lokusu ve 20p11 lokusu üzerinde, androgenetik alopesi için iki ana genetik risk lokusunu kesin olarak tanımlamıştır. Poligenik kalıtım, 4-gen modeli kullanılarak açıklanabilir. Sadece bir gen geçişi olduğunda hastada bir dönem az sayıda saç

kaybı olur. İki veya üç gen geçişinde orta yaşta saç dökülmesi başlar ve dört gen geçişinde ise erken yaşta saç kaybı görülür. AGA'nın sıklığını tam olarak tespit etmek zor olsa da erkeklerde %40-%60 arası olduğu tahmin edilmektedir. Sıklığın bu kadar fazla olması daha yaygın bir kalıtım modeli olan poligenik hipotezi desteklemektedir²³.

Genetik yatkınlığı olan bireylerde periferik androjenlerin etkisiyle, terminal kılların vellus kıllara dönüşmesi ile giden, progresif ilerleyen skatrisyel olmayan alopesidir^{12,24}. Puberteden sonra başlayıp, her iki cinsiyette yaşla birlikte sıklık ve şiddet artar. Erkeklerde ve kadınlarda klinik özellikleri farklıdır. Minyatürizasyonun olması, etkilenen saçlarda anajen sürenin kısalıp telojen sürenin uzaması, AGA'nın her iki cinsten görülen ortak özellikleridir^{23,25,26}.

Erkeklerde frontal saç çizgisinin geriye çekilmesi, frontal bölge ve vertexteki saçların incelişmesi, oksipital bölgedeki saçların sağlam kalması tipiktir. Kadınlarda ise tipik olarak santral kısımda progresif bir incelme olur. Erkek ve kadınlarda farklı klinik bulgular gözlemlenebilir^{24,26}.

AGA'nın farklı yaşlarda farklı klinik görünümde olması, hastalığı tanımlamada çok sayıda sinonimin kullanılmasına sebep olmuştur. Erkeklerde erkek tipi alopesi, olağan kellik, androjen bağımlı alopesi, androjenetik effluvium, seboreik alopesi, prematür alopesi; kadınlarda ise kronik diffüz alopesi, kadın tipi alopesi, herediter alopesi, difüz hormonal alopesi olarak isimlendirilmiştir²⁷⁻²⁹. Bunlar arasında en çok kullanılan terim 1960 yılında Orentreich tarafından tanımlanmış olan "androjenetik alopesi"dir.

4.1.2. Tarihçe

AGA ile ilgili ilk tarihsel olarak 4000 yıl önce Mısır'da tanımlanmıştır³⁰. AGA'nın ilk medikal tanımlaması M.Ö. 4. yy'da Aristoteles tarafından yapılmıştır. Kellik ve seminal sekresyon arasında bağlantı kurup, seksüel aktif olunduktan sonra kelleşmenin başladığını belirtmiştir. Sebourand, 1930 yılında Padişah Abdülhamit'in haremde çalışmalar yaparak önükoidlerin kelleşmediğini ileri sürmüştür. Saç konusunda yazılan ilk kitaplardan biri Erasmus Wilson'a aittir ve kitabında AGA'nın kısaca senil alopesi olduğunu söylemektedir. Yaşlılığa sınırlı olmadığını belirten Wilson, mental anksiyete, şiddetli üzüntüler sonucu veya ruhsal nedenler olmadan da gelişebileceğini vurgulamıştır. Michelson'un 1885

yılında yazdığına göre, Hebra ve Kaposi'nin kronik seborenin daima primer olduğunu ve alopesinin ise sekonder geliştiği fikrinde olduklarını, fakat Pinkus'un aynı görüşte olmadığını, onun her iki sürecin de aynı nedenlerin paralel etkileri olduğunu düşündüğünü belirtmiştir. Radcliffe Croker, 1903 yılında senil alopesi ve idyopatik prematür alopesiyi kabul etmiştir. Jackson ve McMurtry tarafından yazılan "Saç hastalıkları üzerine bir tez" adlı çalışmada 45 yaşından sonra başlayan alopesiye senil alopesi demişlerdir. Agnes Sevil' in 1935 yılında ilk, 1962 yılında 5. baskısı yapılan "The hair and scalp" adlı kitabın ilk baskısında mikrobasil hipotezi kabul edilirken, son baskısında Hamilton'un 1942'deki klasik çalışmasına yer verilmiştir. Bütün bu hipotezler Hamilton'un 1942 yılında yaptığı çalışma ile son bulmuştur²⁷.

4.1.3. Epidemiyoloji

AGA, sıklıkla 2.-3.dekatta başlamayıp her iki cinsi de etkilemektedir. Tüm ırklarda görülebilmesine rağmen prevalansı ve tipleri ırklar ve ülkeler arasında farklılık gösterebilir^{19,31}. Prevalansı %23-87 arasında değiştiği düşünülmektedir. Androjenetik alopesinin 30 yaş öncesi, erkeklerin %30'unu, 50 yaş öncesi %50'sini, daha ileri yaşlarda ise %70' ini etkilediği düşünülmektedir. Androjenetik alopesi, Eskimo ve siyah derili bireylerde oldukça nadir görülmekte olup, en sık beyaz erkeklerde görülmektedir^{32,33}. Salman ve arkadaşlarının Türkiye' de yaptığı çalışmada erkeklerdeki AGA sıklığı %61,7 kadınlardaki sıklığı ise %23,9 olarak bulunmuştur³⁴.

Desmond ve arkadaşları 20 yaş üzeri Avustralyalı erkeklerin %44,9' unda kadınların %32,2' sinde AGA saptamışlardır. Khumalo ve arkadaşları Afrikalı erkeklerde %14,6 ve kadınlarda %3,5 oranında AGA saptayarak Afrika' da nispeten düşük bir prevalans bildirmişlerdir. Birch ve arkadaşlarının Birleşik Krallık' ta yaptıkları çalışmada 50 yaş altı kadınların %6' sında, 50 yaş üzeri kadınların %38' inde AGA tespit edilmiştir. Otuz yaş altı Kafkas kadınlarda AGA prevalansı %3-6 olarak kaydedilmişken, 70 yaş ve üstü Kafkas kadınlarda bu oran %29-42' ye yükselmektedir. Asya popülasyonunda 70 yaş üzeri erkeklerde prevalans %46,9-60 olarak raporlanmıştır. Asya nüfusundaki kadın ve erkek hastalarda AGA sıklığı Avrupalılara kıyasla daha düşüktür^{19,31,35}. İleri yaşlarda prevalansta artış gözlenmektedir. Baş ve arkadaşlarının Türkiye'de

yaptıkları AGA prevalans çalışmasında Asya ve Afrika nüfusuna göre daha yüksek, Avrupa nüfusu ile benzer bulmuşlardır³⁶.

AGA puberta sonrası dönemde başlayıp, yaşla birlikte sıklığı ve şiddeti artış gösterir. Erkeklerde çoğunlukla pubertede başlarken, kadınlarda puberte ve menopoz sonrası dönemde iki kez pik yapmaktadır^{19,31,35}.

4.1.4.Etyopatogenez

AGA patogenezinde sorumlu mekanizma; genetik duyarlı kişilerde androjen hormonların etkisi ile ortaya çıkan kıl folikül minyatürizasyonudur. Androjenler 19 karbonlu steroidler olup adrenal bezler ve gonadlar tarafından üretilmektedir. Androjenler, inutero normal erkek fenotipin oluşması, libido, potans, sekonder seksüel karakteristiklerin (pubik, aksiller ve yüzde kıllanma) ve kas kitlesinin gelişimi için gerekli olan steroid hormonlardır. Diğer tüm steroid hormonları gibi androjenler etkilerini intrasellüler reseptörlere bağlanarak ve hormon/reseptör kompleksi oluşturarak gösterirler. Testosteron, erkeklerdeki major androjendir. Güçlü androjenler olan testosteron, dihidrotestosteron (DHT), androstenedion 17-hidroksi grubu içermekte olup bu parça androjen-reseptör etkileşmesinde yüksek afinite için gereklidir. Daha zayıf olan 17 ketosteroidler ise (dihidroepiandrosteron, androstenodion) hedef organ bölgesinde daha güçlü androjenlere dönüşmeleri açısından önemlidirler. Erkeklerdeki major androjen testosteron olmasına rağmen, saç dökülmesinin gelişiminden dihidrotestosteron (DHT) sorumludur. Testosteron birçok dokuda 5- α redüktaz enzimi aracılığıyla kendisinden 5 kat daha potent bir hormon olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. Pubik ve aksiller kıl büyümesi testosteron bağımlı olup sakallarda kıl büyümesi ve saçlı deride saç kaybı ise DHT bağımlıdır. DHT ise temporal saç çekilmesi, akne, prostat büyümesi ile sakal bölgesi, dış kulaklar, burun delikleri ve ekstremitelerde terminal kıl gelişiminde rol alır. Testiküler feminizasyon (androjen reseptörlerinin yokluğu) olan ve 5- α redüktaz enziminin eksik olduğu hastalarda AGA gelişmez. Bu veriler AGA'nin gelişimi için DHT'un gerekliliğini desteklemektedir³⁸.

Testosteronun, DHT' ye dönüşmesini 5- α redüktaz enzimi ile olup bu enzimin tip I ve tip II olmak üzere iki farklı izoenzimi bulunmaktadır. Tip I geninin 5. kromozomda, tip II geninin ise 2. kromozomda yer aldığı saptanmıştır. Tip I 5-

α redüktaz enziminin deride ve sebace bezlerde dominant izoenzim olduğu, tip II' nin ise genitoüriner dokuda predominant olduğu, dermal papillalar ve kıl folliküllerinin dış kök kılıfında bulunduğu gösterilmiştir. Günümüzde AGA' de tip II' nin etkili olduğu düşünülmekte olup, tip II eksikliği olan erkeklerde kelliğin oluşmadığı, oksipital alan ve etkilenmemiş saçlı deriye göre frontal alan veya kellik oluşan bölgelerde tip II 5- α redüktaz enziminin yüksek olduğu, AGA oluşturulmuş hayvan modellerinde Tip II inhibitörlerinin kullanılması ile düzelme olduğu gösterilmiştir^{33,37,39}.

Saç folliküllerinin iç ve dış kök kılıfında yer alan aromataz enzimi de AGA etyopatogenezinde önemlidir. Bu enzim testosteron ve DHT' u östrojene çevirmekte olup kadınlarda erkeklere göre frontal bölgede 6 kat daha fazla saptanmıştır. Enzimin düzeyi 5- α redüktaz enzimi ile ters orantılı olup erkeklerde 5- α redüktaz enzim düzeyinin yüksek, aromataz düzeyinin ise düşük olması AGA' nin kadınlarda erkeklere göre daha hafif seyretmesine neden olmaktadır⁴⁰.

AGA' da bu enzimlerin dışında başka enzimler de incelenmekte olup AGA' lı hastaların frontal bölgesindeki pilosebace üniteler, normal kişilerle karşılaştırıldığında zayıf etkili 17-ketosteroidlerin ve potent 17-ketosteroidlerin birbirine dönüşümünden sorumlu olan 17- β -hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin aktivisinde artış gösterilmiştir³⁸. Andojenlerin dışında insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörlerinin de AGA' nın patogenezinde yeri olabileceği üzerinde durulmaktadır. Signorello ve ark. 65 yaş üstü 51 AGA' lı hastada yaptıkları çalışmada, vertekste kelliği olan hastaların serum IGF-1 düzeyinin vertekste kelliği olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Platz ve ark. orta yaş ve üstü 431 erkek hastada yaptıkları çalışmada IGF-1 ve IGF bağlayıcı protein (IGF-BP-3) ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında vertekste kelliği olan orta yaş üstü hastalarda IGF-BP-3 düzeyini düşük, IGF-1 düzeyini ise yüksek olarak bulmuşlardır³.

Günümüzde AGA' nın genetik potansiyelinin de olduğu üzerinde durulmakta olup, Kuster ve Happle' ın 1984 yılındaki yeni modeli üzerinde durulmaktadır. Bu modelde sadece 1 gen geçişi olduğunda hastada ileri yaşta ve az sayıda saç kaybı olacağı, 2 veya 3 gen geçişinde orta yaşta saç dökülmesi başlayacağı ve 4 gen geçişinde ise erken yaşta ve yoğun saç kaybı görüleceği

belirtilmiştir. Bugün en kabul gören hipotez de poligenik hipotezdir⁴¹. Ellis ve ark. 1998 yılında 783 ailede toplam 2959 sağlıklı erkekte yaptıkları çalışmada, AGA olan %81,5 hastanın babasında kozmetik kellik tespit etmişlerdir. Baba-oğul paternli kalıtıma neden olan predispozan genin Y kromozomunda lokalize olabileceğini düşündürmektedir⁴². Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar %80-%90 güçlü uyum oranları göstermektedir. Aile analizleri önemli ölçüde göstermektedir ki erkeklerde AGA gelişme riski babasının da AGA olmasıyla artar. Tersine kellik olmayan kişilerin oğullarında risk önemli ölçüde azalır³¹.

Kadınlarda AGA'nın genetik temeli üzerinde az sayıda çalışma vardır. Ergenlikten kısa süre sonra AGA gelişen kadınların erkek ve kadın aile bireylerinde sıklıkla AGA öyküsü bulunmaktadır. Erken ve geç başlangıçlı kadın AGA'nın genetik olarak farklı durumlar olması mümkündür. Kadın AGA içinde androjenlerin rolü daha az kesindir ve başka faktörler etkili olabilir. Bu amaçla AGA terimi her ne kadar kullanılsa da androjenlerin rolünde belirsizlikler vardır^{31,43}.

4.1.5. Klinik Bulgular

Erkeklerde ve kadınlarda vertekste saç kaybı ile seyretmekle birlikte her iki cinsiyette farklı klinik özellikler göstermektedir. Erkeklerde AGA'nın ilk bulgusu bitemporal açılmadır. Bunu vertekste açılma, bitemporal bölgede ve orta frontal bölgede saçlarda incelme, kayıp ve frontal saç çizgisinde geriye çekilme izler. Erkeklerde oksipital bölgedeki saçların korunması tipiktir. Bununla birlikte, bazı erkeklerde tam kellik, nadiren de kadın tipi saç dökülmesine benzer şekilde orta pariyetal alanda diffüz seyrelme izlenebilir^{43,44}. Kadınlarda ise saçlı derinin frontal ve parietal bölgelerinde diffüz incelme tipiktir. Frontal saç çizgisi korunur, ancak saç hacmi önden arkaya doğru giderek azalır. Özellikle saçlar ortadan ayrıldığında bu görünüm daha belirginleşir ve "çam ağacı paterni" olarak isimlendirilir. Nadiren kadınlarda frontal saç çizgisinde çekilme ve bitemporal açılma izlenebilir⁴⁵.

4.1.6. Tanı

Erkeklerde AGA tanısı anamnez ve klinik muayene ile kolaylıkla konur. Saç dökülmesinin belli bir paternde olması, saç dökülmesinin puberteden sonra başlaması, minyatürize saçların dermoskopide görülmesi, aile öyküsünün varlığı tanı koymada önemli kriterlerdir. Tanı koymanın sorun olduğu vakalarda tanı koymaya yardımcı çok sayıda tanı yöntemi bulunmaktadır. Bunlar:

- 1-Trikoskopi,
- 2-Trikogram,
- 3-Fototrikogram ve fototrikoscan,
- 4-Histopatolojik inceleme

Erkeklerde AGA tanısı anamnez ve klinik muayene ile kolaylıkla konur. Saç dökülmesinin belli bir paternde olması, saç dökülmesinin puberteden sonra başlaması, minyatürize saçların dermoskopide görülmesi, aile öyküsünün varlığı tanı koymada önemli kriterlerdir. Tanı koymada güçlük yaşanan durumlarda saçlı deri biyopsileri gerekmektedir^{19,35,46}.

Kadınlarda, AGA tanısı koymak fenotipik farklılıklar nedeniyle zorlaşabilir. Sentroparyetal bölgede diffüz bir incelleme, frontal saç çizgisinin korunması, orta hatta oluşan genişleme ve minyatürize saçların varlığı beklenen bulgulardır. Ayrıntılı bir anamnez ile ek hastalıkların özellikle endokrinolojik hastalıkların sorgulanması, ilaç kullanım öyküsü, vitamin-mineral eksikliği, yakın zamanda geçirilen operasyon veya gebelik ya da lohusalık hikayesinin sorgulanması ayırıcı tanıdaki hastalıkların dışlanması açısından önemlidir. Klinik muayenede mutlaka saçlı deri muayenesi ve çekme testi yapılmalı, yüz ve vücut kıllanması ile tırnakların değerlendirilmesi ihmal edilmemelidir. Diffüz telojen effluvium, alopesi areata ve skatrisyel alopesilerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Klinik muayene ve anamnez ile tanıda şüphe duyulan durumlarda laboratuvar, trikolojik araştırmalar ve histoloji yardımcı olabilir^{19,35}.

Saç, saçlı deri, kaş ve kirpiklerin dermoskopik incelenmesine trikoskopi adı verilir. Trikoskopi ile görülebilen yapılar; saç gövdesi, saç folikül açıklıkları, perifoliküler epidermis, kutanoz mikrodamarlanmalardır. Trikoskopi ile terminal ve vellus kılların ayrımı yapılabilir. AGA trikoskopisinde en önemli ayırt edici özellik, %20'den fazla saç çap farklılığı (anizotrikoz) gözlenmesidir ve tanısaldır. AGA' da gözlenen diğer önemli bulgu ise peripilar işarettir. Bu işaret saç shaftı

çevresinde yaklaşık 1 mm çapında kahverengi bir halodur. Bir çalışmada Kafkasyalılarda peripilar işaretin perifoliküler inflamasyon ile korele olduğu başka bir çalışmada ise peripilar işaretin Asyalılarda postinflamatuvar perifoliküler pigmentasyonun bir sonucu olduğu gösterilmiştir. Sarı benekler ileri AGA' da görülebilir. Bal peteği pigmentli ağ ve beyaz noktalar güneşe maruz kalan bölgelerde belirgindir^{19,47}.

AGA tanısında kullanılan kullanılan diğer bir yöntem ise, 1964 yılında tanımlanmış olan semi-invazif bir tanı metodu olan trikogramdır. Trikogram kıl köklerinin katajen saç saptanması beklenirken, telojen kök sayısının %20' nin üzerinde olması patolojik kabul edilir. İncelenerek, gelişiminin farklı evrelerindeki saçları inceleyen yarı invaziv mikroskobik bir inceleme yöntemidir. Saç gelişiminin fizyolojisi ve patolojisini değerlendirerek, alopesiler arasındaki farkların ortaya koyulması, doğumsal ve edinsel kıl shaftı anomalilerinin ayırıcı tanısının yapılmasını sağlamakla birlikte tedavi seçimi ve takibinde kullanılan faydalı bir testtir. Normal bir trikogramda %85-90 anajen, %15-20 telojen ve %1 katajen evrede saç gözlenmektedir. Saçlı derinin normal bölgelerinde, anajen/telojen oranı 85- 90/10-15 olması beklenirken AGA' da bu oran 2/1 gibi oldukça azalmıştır. Bu testin yapılışı, 5 gün boyunca banyo yapması yasaklanan hastanın frontal bölge orta hattın 2 cm sağ veya solundan ve saç çizgisinin 2 cm gerisinden, diğeri ise oksipital bölgede protuberentia oksipitalisin 2 cm sağ veya solundan olmak üzere iki farklı bölgeden örnekler alınır. Lastik uçlu klemp arasına sıkıştırılan 50-100 kadar saç teli çekildikten sonra lam-lamel arasına yayılarak preparat verniği ile fikse edilir. Saç kökleri ışık mikroskopunda 40' lık büyütmede altında anajen, katajen ve telojen olarak değerlendirilir ve değerler yüzde olarak hesaplanır⁴⁸.

Trikogramın uygun şekilde değerlendirilmesi için tecrübeli bir uygulayıcı ve değerlendirici personele ihtiyaç vardır. Hasta için ağrılı, rahatsız edici ve hastanın 5 gün boyunca banyosuz kalması gibi nedenler dolayısıyla çok tercih edilmeyen bir testtir.

Fototrikogram, saçlı derinin 1 cm²' lik alanındaki saçların 1 mm' ye kadar kısaltıldıktan sonra, periyodik olarak aynı bölgenin fotoğraflanması esasına dayanır. Bu yöntem ile anajen/telojen oranı, saç büyüme hızı, saçların çapı ve dansitesi ve dökülen saçların miktarı hesaplanabilmektedir⁴⁹. Bu test

aracılığıyla; büyüyen saçlar anajen, büyümeyenler ise telojen fazda olarak yorumlanır.

Diğer bir tanı aracı olan 2001 yılında Hoffmann tarafından geliştirilen trikoscanner (otomatik yazılımlı bilgisayarlı fototrikogram) ise fototrikogramdan geliştirilmiş, dijital imaj analizi ile epilüminesan mikroskopun bir arada kullanıldığı yöntemdir. Bu metotta makrofotograf yerine epilüminesan mikroskop kullanılmaktadır. Geliştirilmiş bu yazılım programı ile 20 dakikada saç büyüme hızı, saç dansitesi, saç çapı, anajen/telojen oranı hesaplanır^{50,51}. Uygulanacak bölge seçimi trikogram ile aynıdır. AGA tanısı için verteksten ve oksipital bölgeden örnek alınabilir, incelenecek bölge üzerine ortasında 1,8cm² lik delik olan plaka yerleştirilir ve bu alana uyan saçlar dikkatli bir şekilde 0.5-1mm uzunlukta tıraşlanır. 2-3 gün sonra tıraşlanan bölgeye ince ve açık renkli saçların da görülebilmesi amacıyla geçici boya ile boyanır ve 11-13 dakika sonra alkol içeren solüsyon ile boyanan bölge temizlenir ve henüz nemli iken x20-x40 büyütme ile mikroskopik görüntüleri alınır. Trikoscanner yazılım programı anajen saçların günde 0,3 mm uzamasını temel alarak otomatik olarak anajen/telojen oranını hesaplar, sonucun doğruluğu fotoğraf kalitesi ile ilişkilidir. Yedi megapiksel kamera ile 6 mikrometre kalınlığındaki saçlar rahatlıkla analiz edilebilir. Uygulanan bölgeye dövme şeklinde küçük bir işaret bırakılabilir ve tedavinin etkinliğinin daha sonra değerlendirilmesinde aynı alan kullanılabilir^{52,53}. Bu yöntemin en belirgin avantajları ağrısız olması, uygulayıcıdan bağımsız ve tekrarlanabilir olması ile birlikte yirmi dakika gibi kısa sürede sonuç vermesidir. İnce ve açık renkli saçların görünebilmesi için boya kullanılması gerekliliği ve saçın işlemde önce tıraşlanması yöntemin dezavantajlarıdır⁵¹. AGA ve diğer diffüz alopesi tanısında, hipertrikozis tedavisinde, lazer veya ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Tanı koymada sorun yaşanan vakalarda deri biyopsisi yapılabilir. Biyopsilerin 4 mm' lik punch aleti ile anajen saç bulbusunu da göstermek amacıyla subkutan dokuyu da içeren horizontal ve vertikal kesitler olacak şekilde alınması önerilmektedir. Biyopsilerin tipik olarak saç kaybının olduğu alan ile birlikte kontrol amaçlı tutulum olmayan alandan da yapılması önerilmektedir. Horizontal kesitler ile anajen/telojen oranı, shaft kalınlığı, dansite gibi birçok verinin elde edilebilmesi nedeniyle vertikal kesitlerden daha

değerlidir. Vertikal kesitler ise folliküler bütünlük, inflamatuvar infiltratlar ve epidermis hakkında bilgi verir. AGA da beklenen temel histopatolojik bulgu vellüs kıllarında artış olup terminal anajen kılların sekonder vellüs kıllarıyla yer değiştirdiği gözlenir. Follikül sayısı normale göre daha az olup fibröz kök kılıfı artıkları minyatürize folliküllerin altında izlenir. Şiddetli olgularda vellüs kılların sayısı terminal kılları geçer. Hastalığın erken döneminde AGA' da follikül sayısı normal iken, ilerleyen dönemlerde follikül boyutunda ve sayısında azalma izlenmektedir. Bu nedenle AGA' nin son aşamada sikatrisyel alopesilere benzeyeceği ön görülmektedir. Tanısal histopatolojik bulgular kıl folliküllerinde küçülme, telojen fazdaki follikül sayısında artış, zamanla bu folliküllerde de küçülme ve atrofidir⁵⁴.

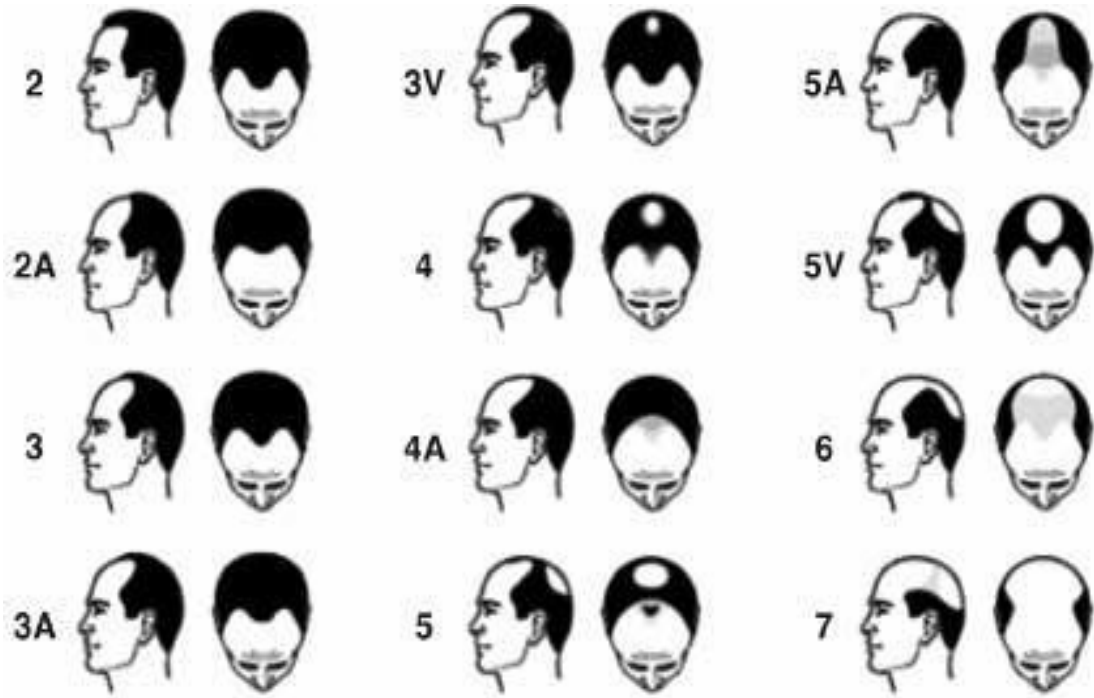
4.1.7. Sınıflama

1951 yılında Hamilton tarafından yapılan çalışmada yaşları 20-89 arasındaki 214 kadın, 312 erkek olgu değerlendirilmiş olup, 8 alt gruptan oluşan ilk sınıflandırma oluşturulmuştur⁵⁵. Bu sınıflandırma sistemini 1972 yılında Ebling ve Rook modifiye ederek AGA' yi 5 sınıfa ayırmıştır. Norwood ise 1975 yılında 1000 erişkin erkek üzerinde yaptığı çalışma ile Hamilton sınıflandırmasını tekrar modifiye etmiştir⁵⁶. Erkeklerde kullanılan modifiye Hamilton- Norwood skalası tablo 1 ve şekil 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Modifiye Hamilton- Norwood sınıflaması

Tip I	Frontotemporal bölgede saç çizgisinde çekilme yok veya minimaldir.
Tip II	Frontotemporal bölgede saç çizgisi simetrik ve triangüler çekilme gösterir. Frontal bölgenin ortasında da dökülme veya seyrelme görülmesine rağmen frontotemporal bölgeden daha azdır.
Tip III	Alopesinin belirginleştiği dönemdir. Simetrik derin frontotemporal çekilme belirginleşmiştir.
Tip IV	Şiddetli frontal ve frontotemporal saç kaybı vardır. Vertekste belirgin seyrekleşme gözlenir. Bu iki alan tepe boyunca kalın bir saç bandı ile birbirinden ayrılmıştır.

Tip V	Tip IV' de belirtilen saç bandının daha da inceldiği görülür. Verteks ve frontotemporal saçsız alanlar artmıştır.
Tip VI	Saç bandı olarak ifade edilen bölgeler de dökülmüş ve verteks ile frontotemporal saçsız alanlar birleşmiştir.
Tip VII	Şiddetli formdur. Kulağın önünden başlayıp, arkaya uzanan ve posterior bölgeyi at nalı şeklinde kuşatan saçlar kalmıştır.

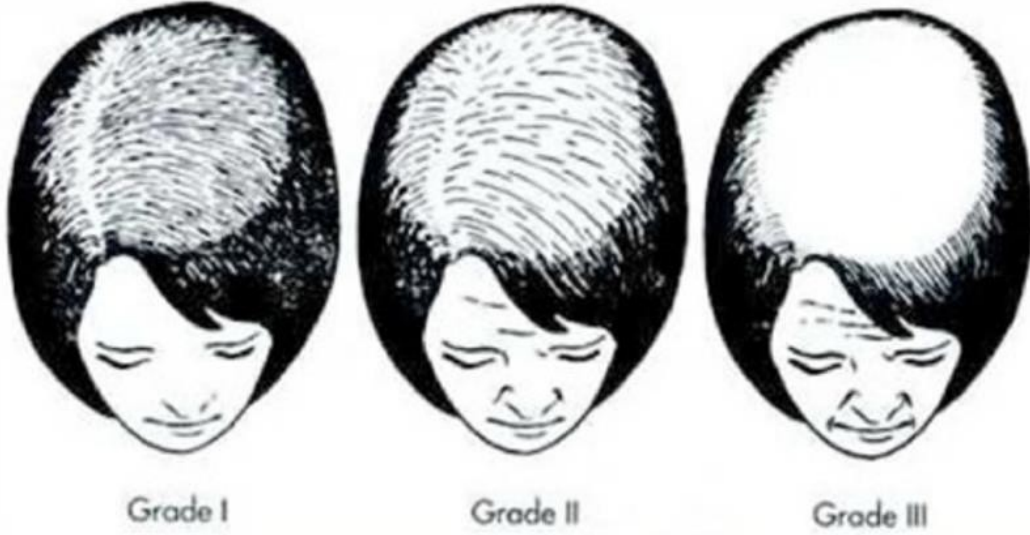


Şekil 3. Erkek tipi AGA'da Modifiye Hamilton-Norwood sınıflaması.

Kadınlardaki AGA paterni erkeklerden farklılık gösterir. Bu nedenle Ludwig 1977 yılındaki çalışmasında kadınlarda AGA tiplerini tanımlarken verteksteki diffüz incelmeyi esas hastalığı seyrine göre 3 evreye ayırmıştır. Ludwig sınıflaması tablo 2 ve şekil 4'de gösterilmiştir⁵⁷.

Tablo 2.Ludwig sınıflaması

Evre 1	Frontal saç çizgisinin korunması, verteksteki saç kaybının belirgin bir şekilde farkedilmesi
Evre 2	Evre 1' de görülen alanlara ek olarak tepedeki saçların belirgin seyrekleşmesi
Evre 3	Evre 1 ve 2' deki alanların tamamen kelliği



Şekil 4: Ludwig Sınıflaması

4.1.8. Ayırıcı tanı

İyi bir anamnez ve fizik muayene ile erkeklerde androjenetik alopesi tanısını koymak oldukça kolaydır. Kadın hastalarda ise diğer alopesilerle karıştırılabilir. Kadınlarda, diffüz veya yaygın saç dökülme hikayesi olduğunda AGA mutlaka akla gelmelidir. Saç kaybının erken yaşta başlaması, frontal ve pariyetal alandaki saçlarda incelmeye olması, frontal saç çizgisinin korunması ve minyatürize olmuş saçların varlığı AGA tanısında önemli bulgulardır¹⁹.

Kadınlarda AGA en sık telojen effluviumla karışabilmekte olup, telojen effluviumda altta sıklıkla akut ve kronik hastalıklar, hormonal değişimler, demir

ve protein eksikliği ve ilaç kullanımı gibi çeşitli nedenler yer almaktadır. Telojen effluviumda saç çekme testinin saçlı derinin pek çok yerinde pozitif olması bu iki hastalığın ayrımının yapılmasında önemli bir ipucudur. AGA ile karışabilen diğer bir hastalık olan gevşek anajen sendromunda da saç dansitesinde azalma izlenir ve saçlı derinin birçok alanından yapılan saç çekme testi pozitiftir. Mikroskopik incelemede telojen saçlar ile gevşek anajen saçların görülmesi ile tanısı konulur. Ayırıcı tanıya giren hastalıklardan bir diğeri ise sikatrisyel alopesilerdir. Bu nedenle saçlı derinin inflamasyon, folliküler orifislerde tıkanma ve atrofi gibi bulguları varlığı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir⁵⁸. Trikotilomanide ise saç çekme testinin negatif izlenmesi ile alopesik alanların düzensiz sınırlı olması ve bu alandaki saçların farklı boyutlarda olması ayırıcı tanıda önemlidir^{58,59}.

Hipotiroidizm veya hipertiroidizm ilişkili alopesi, kemoterapi ajanları gibi bazı ilaçlarla oluşan anajen effluvium, saçlı derinin papüloskuamöz hastalıkları da ayırıcı tanıya girmektedir^{19,44}.

4.1.9. Tedavi

AGA' da erkek ve kadın cinsiyette klinikteki farklılıklar olduğu gibi tedavide de farklılıklar vardır. AGA tedavisinde amaç saç minyatürizasyonunu azaltmak, terminal kıl sayısını arttırmak, telojenden anajene geçişi hızlandırmak ve saç yoğunluğunu arttırmaktır. Tedavi temel olarak medikal ve cerrahi olarak ikiye ayrılmaktadır. Medikal tedavi de hormonal sağaltımlar ve hormonal olmayan tedaviler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu tedavilerin saç dökülmesini durdurucu etkisi 3-6 ay sonra gözlenirken, yeni saç çıkışının gözle görülür hale gelmesi 6-12 ayı bulmaktadır. Günümüzde kullanılan bu tedavi yöntemleri küratif etkili değildir. Hastalara bu tedavileri sürekli kullanmaları gerektiği, tedavi sonrası prepubertal saç yoğunluğuna ulaşamayacağı ve tedavinin asıl amacının progresyonu engellemek olduğu mutlaka açıklanmalıdır^{41,60}.

Erkeklerde AGA tedavisinde, FDA tarafından onaylanan 2 ajan yer almaktadır: topikal minoksidil ve oral finasterid. AGA tedavisinde ilk onaylanan ilaç olan minoksidil aslında dirençli hipertansiyon tedavisinde oral olarak kullanılan vazodilatör bir ajandır. HT nedeniyle minoksidil tedavisi alan

hastalarda %100 hipertrikoz görülmesi üzerine bu ilacın topikal formun alopesili hastalarda kullanılabileceği fikrine yol açmıştır ve 1984' te FDA tarafından AGA tedavisinde onay almıştır⁶¹. Minoksidilin aktif metaboliti, finasterid sulfat, potasyum kanal agonistidir. Potasyum kanallarının açılması ile intrasellüler kalsiyum azalması sonucu epidermal büyüme faktörünün (EGF) folliküler büyümeyi inhibe edici özelliğinin ortadan kalkmasını sağlayarak etki gösterir⁶⁰. Ayrıca yapılan son çalışmalarda minoksidilin dermal papillada vaskülarizasyonu tetiklediği ve anjiyogeneze neden olduğu düşünülmektedir⁴¹.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada minoksidilin dermal papilladaki adenzin A1, A2 reseptörlerine ve sülfonilüre reseptörlerine bağlanarak vasküler epidermal büyüme faktörü (VEGF) salınımına neden olduğu deneysel olarak kanıtlamışlardır⁶². Minoksidilin, parsiyel minyatürize saçları terminal kıllara dönüştürerek kıl follikül morfolojisini kısmen normale dönüştürdüğü, anajen fazı uzattığı, anajen/telojen oranını, saç sayısını ve kıl shaftı kalınlığını arttırdığı gösterilmiştir⁶³. %5 ve %2' lik topikal formları olan minoksidil günde 2 kez saçlı deriye uygulamaktır. Çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda %2 topikal minoksidilin erkeklerde etkin olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda %5 topikal minoksidilin daha hızlı ve daha fazla etki ettiği gösterilmiştir. Bu tedavi temporal bölgedeki saçlarda etkili değildir. Günümüzde erkeklerde %5' lik formunun kuru saçlı deriye günde 2 kez, 1ml dozda uygulanıp, en az 4 saat bekletilmesi önerilmektedir. İşlem sonrası ellerin yıkanması gerektiği hastaya mutlaka anlatılmalıdır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için tedavi en az 6 ay sürdürülmelidir. Topikal minoksidil tedavisinin sistemik yan etkisi olmamakla birlikte, topikal yan etki olarak kuruluk, irritasyon, iritan veya allerjik kontak dermatit ve fasiyal hipertrikozis gözlenmektedir⁶⁴. Köpük formunda bu yan etkiler daha az bildirilmektedir.

Finasterid, sentetik 4-aza steroid derivesidir, spesifik olarak tip 2 5 α -redüktaz enzimini inhibe eder. Oral alım sonrasında testesteronun perifer dokularda DHT'a dönüşümünü engelleyerek saçlı deri ve serumda DHT seviyesinde %70 azalma sağlar. Böylece saç foliküllerinde androjenik foliküler minyatürizasyonunu önler. AGA gelişimini hem total hem anajen saç sayısını arttırarak önler veya yavaşlatır^{61,65}. AGA' lı erkeklerde 1 mg günlük dozda oral finasterid kullanımının etkin olduğu gösterilmiştir⁶⁶. Maksimum etkinlik tedavi

başlangıcından 12 ay sonra ortaya çıkar. Price ve ark.'nın yaptığı 96 haftalık çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada 1 mg/gün oral finasterid kullanımının plasebo kullanan hastalara göre saç kaybı progresyonunu engellediği ve saç sayısında belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir^{67,68}.

Libido azalması dışında belirgin yan etkiye rastlanmamıştır⁶⁹. Dutasterid de 5 α -redüktaz hem tip 1 hem de tip 2 enzimini inhibe ederek DHT oranını azaltmaktadır. Ancak dutasterid FDA tarafından henüz onaylanmamıştır.

AGA' da diğer tedavilerin yetersiz kalacağı durumlarda cerrahi tedavi uygulanabilir. Transplantasyon, skalp redüksiyonu, rotasyon flepleri, punch greftleme, tek follikül transplantasyonu cerrahi seçenekler arasında yer alır³.

Cerrahi olarak en sık kullanılan yöntem saç transplantasyonudur. Saç transplantasyonu, kıl folliküllerinin oksipital bölgeden alınarak saçsız vertex ve frontal alana reinplantasyon işlemidir. Erken dönemdeki hastalarda hastalığın ilerlemesini engelleyici etkisi olmadığı için önerilmemektedir. İlk kez 1930' lu yıllarda punch greft şeklinde uygulanmaya başlanmış, zamanla folliküler ünite transplantasyonu olarak modern ekim şeklini almıştır^{63,70}.

Şaç protezleri ve kozmetik kamuflaj şiddetli AGA tedavisinde ya da non-medikal tedavi isteyen hastalarda seçenekler arasındadır. Gerçek veya sentetik saçlar, peruk, postiş kullanılabilir⁶².

Kadın tipi AGA tedavisinde FDA tarafından onaylanmış tek tedavi topikal minoksidildir. Hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlar tarafından kullanılabilir⁷¹. Kadınlarda topikal %2 ve %5' lik minoksidil formu ile yapılan bir çalışmada, klinik olarak %5 topikal minoksidilin %2 topikal minoksidile göre tedavi sonucunda anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir¹⁴. %5' lik formda yan etkiler daha sık ve erkeklerdekine benzer yan etkiler ortaya çıkmıştır⁷². Spirinolakton ve siproteron asetat, oral kontraseptif ile kombine kullanılabilir⁷³. Finasterid kadınlarda da AGA tedavisinde kullanılmaktadır. Premenopozal dönemde erkek fetüsün feminizasyonuna neden olabileceğinden gebelik kategorisi X' dir ve kontrasepsiyon ile başlanmalıdır. Bu potansiyel riskten dolayı FDA tarafından kadınlarda finasterid kullanımı onaylanmamıştır⁴¹. Çift kör, plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda postmenopozal kadınlarda finasterid kullanımı etkili bulunmamıştır. Ancak hiperandrojenizmin eşlik ettiği sınırlı sayıda vakada finasteridin etkili olduğu

gösterilmiştir²⁴. Finasteridin normoandrojenik kadın hastalarda daha yüksek dozlarda (5mg/gün) etkili olabileceği belirtilmiştir⁷⁴. Dutasterid de endikasyon dışı olarak özellikle postmenopozal kadınlarda (0.25-0.5 mg/gün dozunda) kullanılabilir. Üreme çağındaki kadınlarda ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antiandrojenlerden siproteron asetat ve spironolakton da kadınlarda AGA tedavisinde kullanılmaktadır. Bilinen en güçlü antiandrojen olan siproteron asetat, androjen reseptör antagonistidir. En etkili bulunan kullanım şekli menstrüel siklusun 5- 15. günlerinde 100mg/gün siproteron asetatın 5-25. günlerde 50 mikrogram etinilöstradiol ile kombinasyonudur⁷². Siproteron asetat, saç kaybının progresyonunu engeller ve yeni saç çıkışını sağlar. Kilo artışı, menstrüel bozukluk, libido kaybı, memede hassasiyet, depresyon, gastrointestinal rahatsızlıklar ve erkek fetüste feminizasyona neden olma gibi yan etkiler yapabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda beraberinde kontrasepsiyon uygulamaları önerilir ve gebelik kategorisi X' dir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda kontrendikedir. Bir aldosteron antagonisti olan spironolakton, kompetitif olarak androjen reseptörlerini de bloke edici etkisi nedeniyle AGA tedavisinde kullanılmaktadır. Önerilen dozu 100-200mg/gün' dür. Aldosteron antagonisti olarak da görev yaptığı için postural hipotansiyon ve elektrolit bozukluğu gibi diğer antiandrojenlerden farklı yan etkilere de sahiptir. Bu nedenle tedavinin ilk birkaç ayında düzenli kan basıncı ve elektrolit takibi önerilir. Menstrüel düzensizlikler, memede hassasiyet, halsizlik, ürtiker ve hematolojik bozukluklar diğer olası yan etkileridir^{75,76}. Tüm antiandrojenlerde erkek fetüs üzerinde feminizasyon riski olması nedeniyle beraberinde oral kontraseptif kullanımı ve gebelikten kaçınılması önerilmektedir.

Cerrahi tedavi, erkekler kadar kadınlarda da AGA tedavisinde tercih edilen yöntemler arasındadır. Özellikle tedavilere dirençli ve kalıcı bir çözüm isteyen hastalar için bir seçenektir. Erkeklerin aksine kadınlarda diffüz dökülme paterni izlendiğinden tedavideki yeri daha sınırlıdır⁷⁷. Temel cerrahi yöntem ototransplantasyonla androjenlere daha az duyarlı olan oksipital bölgedeki saç folliküllerinin frontal ve parietal alana transfer edilmesidir. Transfer edilen saçların transfer sonrası dökülmemeleri reseptör duyarlılığının farklı olması ile açıklanabilir^{78,79}.

Mezoterapi ve platelet zengin plazma (PRP) son yıllarda alopesi tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Mezoterapi; bitki ekstraktları, homeopatik ajanlar, vitaminler ve minerallerin çok küçük dozlarda problemlili alanlara intrakutan ve subkutan enjekte edilmesi işlemidir. Alopesi tedavisi mezoterapinin yaygın kullanım alanlarından biridir⁸⁰. Saç mezoterapisi ile ilgili literatürdeki ilk çalışma Abdallah ve ark.'na aittir. Bu çalışmada androjenetik alopesi olan 28 erkek hastaya dutasterid içeren karışımlar enjekte edilmiştir. Onbir hafta süren tedavi sonunda çekme testi, hasta ve doktorun değerlendirme sonuçlarına göre mezoterapi tedavisi etkili bulunmuştur⁸¹. İçeriğindeki ürünlerin yanısıra uygulama esnasındaki çoklu mikrotravma ile elde edilen sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla kıl follikülleri uyarılmaktadır.

PRP ise plazmanın küçük volümü içinde konsantrasyonu artmış platelettir. Plateletlerin anjiyogenez, inflamasyon ve hücre proliferasyonunu etkileyen çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin içermesinin saptanmasıyla son zamanlarda ise dermatolojide doku rejenerasyonu, yara iyileşmesi, skar revizyonu, cilt gençleştirme ve alopesi tedavilerinde sıklıkla tercih edilmektedir^{82,83}. Takakura ve ark.'ları hücreler arası PDGF etkileşiminin dermal mezenkimal büyüme ve kıl follikül formasyonu için gerekli olduğunu bildirmiş⁸⁴. PRP tedavisi ile kıl foliküllerinde anajen evreden telojen evreye geçişe, kıl çapı ve yoğunluğunda artışa neden olduğu bildirilmiş^{85,86,87}. İnce uçlu enjektörle papül veya napaj tekniği ile saçlı deriye uygulanabilir ya da dermapen veya dermaroller ile mikroiğneleme yapıldıktan sonra deriye uygulanabilir. Trombositopeni, hipofibrinojenemi, gebelik, emzirme, akut ve kronik enfeksiyonu olanlarda, antikoagülan tedavi alanlarda, tümör ve metastaz varlığında kullanılmamalıdır⁸⁸. İşlem sonrası enjeksiyon alanında hassasiyet, yanma, ağrı, kaşıntı, eritem, ekimoz ve sekonder enfeksiyon gibi yan etkiler nadiren gözlemlenebilmektedir.

D VİTAMİNİ / VDR İLE SAÇ VE DERİ İLİŞKİSİ

Deri, D vitamininin sentez, aktivasyon ve aksiyon bölgesidir. İnsan keratinositlerinin, 25-OH D₃ vitamini ve 1,25-(OH)₂ D₃ vitamini üretebilme yeteneği olduğu bildirilmiştir⁸⁹. Aktif vitamin D₃ formu olan 1,25-(OH)₂ D₃

vitamini, vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak hedef dokuya taşınır. Hedef hücrelerde vitamin D reseptörü (VDR) mevcuttur⁹⁰.

Vücutta birçok dokuda VDR saptanması dolayısıyla bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya atılmıştır. Bu etkilerini 1,25-(OH)₂ D₃' ün VDR' ye bağlanarak ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin transkripsiyonlarını düzenleyerek gösterir⁹¹. 1,25-(OH)₂ D₃ vitamininin keratinositler üzerinde DNA sentez inhibisyonu, hücre siklusunu durdurmak ve farklılaşmasını uyarmak gibi etkileri vardır⁹². Deride bol miktarda VDR bulunur. Ayrıca saç kökü kılıflarının epitel hücreleri, ter bezleri ve yağ bezleri de VDR içerir⁹³. Mezodermal papilla hücreleri ve epidermal keratinositlerin dış kök kılıfı saç siklusu evreleriyle korele şekilde değişik düzeylerde VDR bulundurulur⁹⁴. İn vitro çalışmalar postnatal saç siklusunun başlaması için VDR gerektiğini desteklemektedir. Saç siklusunda VDR' nin saç gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir⁹⁵.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada VDR'lerinin yıkımı ile kıl folikülünde anajen başlangıçta gelişim defekti olduğu görülmüştür^{96,97}. VDR molekülünün fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen küçük değişikliklerin hücre ve doku homeostazının düzenlenmesinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir⁹⁸. Yapılan çalışmalarda VDR geni üzerinde birçok polimorfizm tariflenmiştir. Fakat üzerinde sıklıkla çalışılanlar FokI, BsmI, TaqI ve Apal polimorfizmleridir. VDR'nin bazı hastalıklarda rol oynadığı bilinmektedir. VDR polimorfizmlerinin farklı populasyonlarda multipl skleroz, meme kanseri, diabetes mellitus, malign melanom ve psoriasis vulgaris gibi çeşitli malign ya da otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹⁹. VDR mutasyonunun neden olduğu herediter vitamin D -dirençli raşitizm hastalığında alopesi görülmesi⁶⁹ VDR mutasyonunun alopesiye arasındaki ilişkiyi desteklemektedir⁹⁵. Bazı çalışmalar 25-(OH) D vitamini ve seks steroidleri arasındaki ilişki olduğunu göstermiş, fakat doz-cevap ilişki şekli keşfedilmiş değildir.

Metabolik Sendrom

İnsülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı isimlerle de bilinen MetS, diabetes mellitus (DM) ve KVH riskini arttıran bir dizi metabolik değişiklikler topluluğudur.

Bu metabolik bozukluklar; glikoz intoleransı (Tip 2 DM, bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur¹⁰⁰. Kaplan MetS'nin öğelerinden olan HT, hiperlipidemi (HL), hiperglisemi ve obeziteyi 1989 yılında "ölümcül dördlü olarak isimlendirmiştir¹⁰¹. İlk tanımlandığı zamandan günümüze kadar geçen sürede MetS öğeleri giderek zenginleşmiştir. 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün ilk kez tanımladığı kriterler, klinik deneyimler ve uzlaşma toplantılarıyla, zamanla değişimler göstermiştir. Major komponentleri; santral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyleri, HT ve hiperglisemidir. Dünya genelinde MetS prevalansı, çalışılan popülasyonun yaş ve etnik durumu ile kullanılan tanı kriterlerine göre farklılıklar gösterir. Dünya genelinde en yüksek prevalans National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP3) tanı kriterlerine göre, 45-49 yaş aralığındaki kadınların %60' ı, erkeklerin %45' i MetS tanısı alan Amerika yerlilerindedir¹⁰².

MetS tanısı için, son on yılda birçok farklı tanı kriteri oluşturulmuştur. Bunlardan en iyi bilinenler Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGİR, European Group For Study of Insulin Resistance), Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE, 17 Amerikan Association of Clinical Endocrinologists) tarafından yapılan tanımlamalardır¹⁰³.

2001-NCEP ATP III en sık kullanılan tanı kriterleridir¹⁰⁴.

NCEP ATP III-2001 MetS Tanı Kriterleri:

Aşağıdakilerden en az üçünün varlığı olmalıdır:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkekte >102 cm, kadında >88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

HLA

İnsan lökosit antijeni (HLA), kromozom 6' nın (6p21.3) kısa kolunda bulunan büyük bir gen kompleksidir. Üç tip HLA vardır: sınıf I (A, B, C), II (DRB1, DQB1) ve III (CYP21A2 geni). HLA polimorfizmi inflamatuvar ve otoimmün hastalıklara karşı duyarlılık veya korunma ile ilişkilendirilmiştir. AGA' da T ve B hücrelerinin alopeside patogenezinde yer alması altta yatan otoimmün mekanizmanın varlığını düşündürmektedir¹⁰⁵.



GEREÇ VE YÖNTEM

1. Olgu Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği' ne 01 Ekim 2017 - 01 Ekim 2018 tarihleri arasında ayaktan başvuru yapan AGA tanısı alan ve AGA' nın düzeyi Hamilton-Norwood sınıflandırmasına göre (II-III-IV-V-VI-VII) olan; 18 yaş üzeri, 65 yaş altındaki daha önce saç dökülmesi nedeniyle tedavi almamış olan hastalardan dosyalarında TFT , kan lipid düzeyi, D₃ vitamini, Ig E düzeyi, HLA-DR B1 sonuçları, AKŞ, kan grubu ve bel çevresi bilgilerine arşiv taramalarında ulaşılabilen 85 hasta çalışmaya dahil edildi.

2. Araştırma Etik Kurul İzni

“Erkek Tipi Androgenetik Alopeside Demografik Veriler, Risk Faktörleri ve Bulguların Değerlendirilmesi” adlı tez çalışmamız için için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu'ndan 07/11/2018 tarihli ve 2018/442 sayılı Kurul Kararı ile izin alınmıştır (Bkz. EK-1).

3. Yöntem

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastaların anamnez notlarından yaşı, aile öyküsü, eşlik eden sistemik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi), dermatolojik hastalıkların (psoriasis vulgaris, atopik dermatit, alopesi areata öyküsü ve tırnaklarda pitting) varlığı, bel çevresi, alkol ve sigara kullanımı ile birlikte Hamilton-Norwood sınıflamasına göre yapılan saç dökülme şiddeti kaydedildi. Bu hastalar alopesinin şiddetine göre hafif (II-III), orta (IV-V), şiddetli (VI-VII) olarak üç gruba; yaşlarına göre erken başlangıçlı (35 yaş altı) ve geç başlangıçlı (35 yaş üzeri) olarak ikiye ayrıldı.

Laboratuvar verileri taranarak TFT, kan lipid düzeyi, D₃ vitamini, Ig E düzeyi, AKŞ, (Beckman Coulter, ABD), HLA-DR B1 (Luminex, Life Match, ABD) ve kan grupları (Across, Octo-M, OM-96-1057 2017 Türkiye) sonuçları kaydedildi.

Çalışmamızda NCEP ATP III-2001 tanı kriterlerine göre (bel çevresinin erkekte 102 cm, kadında 88 cm' nin üstünde olması, trigliserit değerinin 150

mg/dl' den yüksek olması, HDL' nin erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl' den düşük olması, tansiyonun 130/85 mmHg' den yüksek olması, açlık kan şekerinin 110 mg/dl' nin üstünde olması) 3 veya daha fazla pozitif kriteri olan hasta metabolik sendrom olarak kabul edildi¹⁰⁶.

Bel Çevresi Ölçümü: Bel çevresi, ayakta ekspiryum sonunda, iliak krest ile 12. kosta arasında, orta noktadan yere paralel bir düzlemde bel çevresine sarılan elastik olmayan bir mezura yardımıyla, hastalardan ölçüm sırasında midelerini kasmamaları istendi.

D Vitamini Sonuçlarının Değerlendirilmesi: 25(OH)D₃ düzeyi; 30 ng/ml' den düşük ise D₃ vitamini eksikliği, 30 ng/ml' den yüksek ise normal D₃ vitamini düzeyi, 150 ng/ml' den yüksek ise D₃ vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir. (Beckman Coulter, DXI 180, ABD)

HLA DRB1* Allel ve Alt Tiplerinin PCR-SSOP Yöntemiyle Belirlenmesi: Doku tipleme laboratuvarlarında yaygın olarak tercih edilen PCR-SSOP doku tipleme yöntemi; tek bir baz çiftinin genetik değişkenlikleri tespit edebilen güçlü bir tekniktir. PCR-SSOP ile HLA doku tiplendirme ve bazı polimorfik genlerdeki mutasyonlar taranmaktadır. Bu tekniğin temeli PCR reaksiyonunda 3' ucunda birkaç baz uyumsuzluğu olan primerler yerine, tam uyumlu primerlerin kullanılması temeline dayanır. Bir primer çiftinin iki primeri aynı kromozomda lokalize olan uyumlu dizilerin motiflerini bulduğu zaman amplifikasyon gerçekleşeceği için bu tekniğin rezolüsyonu çok yüksektir. Aynı zamanda en hızlı genomik tipleme yöntemlerindedir. Çünkü bu teknikte amplifikasyon sonrası aşamada, amplifikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği, agaroz jel elektroforezi ile kolayca saptanabilmektedir. Çalışmada venöz kan örnekleri High Pure PCR Template (Cat.No.1 796 828) kit ile DNA ekstrakte edildi. DNA örneklerinde HLA DR allel çeşitleri, Sekans Spesifik Oligonükleotid Prob (SSOP) metodu kullanılarak belirlendi. Hibridizasyon prosedürü ve polimeraz zincir reaksiyonları için HLA-DRB1 (Lot No: 04226A) kodlu kitler kullanıldı. Ürün, renk kodlu mikrokürelere eşlenik lokus-spesifik oligonükleotit proplar ve iki PCR karışımından oluşur. Her numune için PCR, üretici protokolü kullanılarak SSO-prob karışımı ile hibridize edilerek gerçekleştirildi. Hibridizasyon sonrası numuneler analizör kullanılarak analiz edildi.

4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdaki sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma tanımlayıcı istatistikleri ise frekans ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Androjenik alopesi ile bel çevresi ve metabolik sendrom arasındaki ilişkinin tespitinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. HLA frekansları, doğrudan sayma yoluyla elde edilmiştir. Verilerin analizi SPSS 11.5 programında yapılmıştır. Analizlerde istatistik anlamlılık seviyesi için $p < 0.05$ değeri kriter olarak alındı.



BULGULAR

Tanıttıcı Özelliklere İlişkin Bulgular

Klinik olarak AGA tanısı alan hastaların; eşlik eden metabolik ve dermatolojik hastalıklar, kan grubu, atopi varlığı, serum D₃ vitamin düzeyi, alkol-sigara kullanımı ve HLA-DR B1 allel pozitifliğinin hastalardaki sıklığı ve hastalığın evresi ile ilişkilerini saptama amacıyla bu çalışmada yer alan toplam 85 hastanın verileri incelendi.

Tablo 3. Tanıttıcı özelliklere ilişkin analiz bulguları

Ölçümler	Frekans (n)	Yüzde (%)	
Saç dökülme şiddeti Hamilton-Norwood Sınıflaması	Tip 2	22	25,9
	Tip 3	17	20,0
	Tip 4	13	15,3
	Tip 5	12	14,1
	Tip 6	12	14,1
	Tip 7	9	10,6
Saç dökülme kategorik	Hafif	39	45,9
	Orta	25	29,4
	Yoğun	21	24,7
Saç tipi	Düz	77	90,6
	Kıvrırcık	8	9,4
Aile öyküsü	Yok	12	14,1
	Var	73	85,9
Ek hastalık	Yok	66	77,6
	DM	5	3,5
	HT	9	8,2
	HL	8	8,2
Alopesi areata	Yok	81	95,3
	Var	4	4,7
Psoriasis	Yok	84	98,8
	Var	1	1,2
Atopik dermatit	Yok	85	100,0
	Var	0	0,0
Tırnaklarda pitting	Yok	84	98,8
	Var	1	1,2
Sigara	Asla	41	48,2
	Önceden	13	15,3
	Hala içmekte	31	36,5
Sigara miktarı	20 paket yıl ve altı	35	81,4
	>20 paket yıl	8	18,6
Alkol	Asla	39	45,9
	Önceden	10	11,8
	Hala içmekte	36	42,4
Toplam	85	100	

Çalışma kapsamına alınan bu 85 hastanın alopesi şiddeti Hamilton-Norwood sınıflamasına göre %25,9 (22)' u evre 2, %20 (17)' si evre 3, %15,3 (13)' ü evre 4, %14,1 (12)' i evre 5, %14,1 (12)' i evre 6 ve %10,6 (9)' sı evre 7 idi. Elde edilen verilere göre hastalar saç dökülme şiddetine göre gruplandırıldığında; hastaların saç dökülmesinin %45,9 (39)' unun hafif, %29,4 (25)' ünün orta, %24,7 (21)' sinin ise yoğun olduğu gözlemlendi. Saç tipi bakımından hastaların %90,6 (77)' sının saçı düz, %9,4 (8)' ünün ise kıvrıkcık idi. Hastalardan %85,9 (73)' unda ailede saç dökülme öyküsü varken iken, %14,1 (12)' inde ailede öyküsünün olmadığı öğrenildi. AGA tanılı hastaların %77,6 (66)' sında bu hastalığa eşlik eden herhangi bir ek hastalık yok iken, %3,5 (5)' inde DM, %8,2 (9)' sinde HT ve %8,2 (8)' sinde ise HL mevcut idi. Hastalardan %95,3 (81)' ünün geçirilmiş veya mevcut alopesi areata varlığı gözlenmezken, %4,7 (4)' sinde alopesi areata öyküsü mevcut idi. Hastaların %98,8 (84)' inin psoriasis yokken, sadece 1 (%1,2) hasta da psoriasis varlığı belirlendi. Hastaların hiçbirinde atopik dermatit varlığı görülmedi. Hastalardan %98,8 (84)' inin tırnaklarında pitting gözlenmek iken, sadece 1 (%1,2) hastanın tırnaklarında pitting varlığına rastlandı. Sigara kullanım açısından hastalar değerlendirildiğinde %48,2 (41)' sinin asla kullanmadığı gözlenirken, %15,3 (13)' ünün önceden kullandığı, %36,5 (31)' inin ise hala içmekte olduğu belirlendi. Hastalardan sigara kullananların %81,4 (35)' ünün yılda 20 paket ve altında sigara kullandığı belirlenirken, %18,6 (8)' sının yılda 20 paket ve üzerinde tükettiği gözlemlendi. Hastaların %45,9 (39)' unun asla alkol tüketmediği gözlenirken, %11,8 (10)' inin önceden tükettiği, %42,4 (36)' ünün ise halen içmeye devam ettiği saptandı (Tablo 3).

Tablo 4. Hastaların yaş dağılımlarına ilişkin bulgular

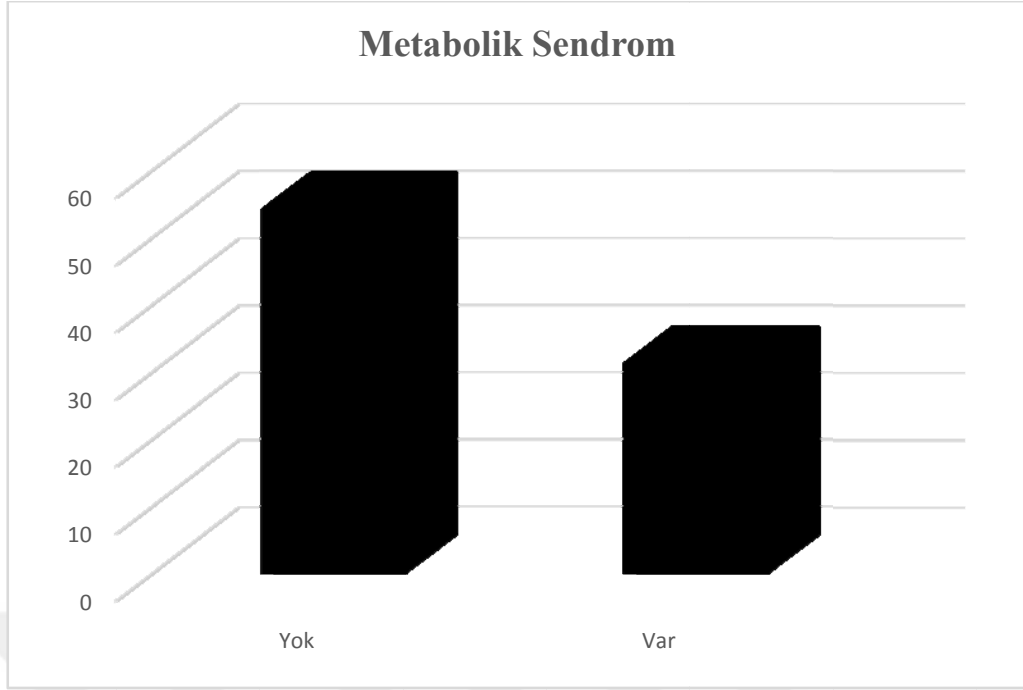
Ölçümler	Ort±S.Sapma	Min-Maks
Yaş	37,81±10,04	20,00-64,00
<35 n(%)	31 (%36,5)	
≥35 n(%)	54 (63,5)	

Hastaların yaş ortalaması 37,81±10,04 (20-64 yaş arası) idi. 35 yaş altında 31 (%36,5) hasta olduğu gözlenirken, 54 (%63,5) hastanın 35 yaş ve üstünde olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 5. Yapılan klinik ölçümlere ilişkin analiz bulguları

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Metabolik sendrom	Yok	54	63,5
	Var	31	36,5
Bel çevresi	<102	46	54,1
	≥102	39	45,9
Kan basıncı	≥130/85	10	11,8
	<130/85	75	88,2
AKS	<100	48	57,1
	≥100	36	42,9
TG	<150	37	43,5
	≥150	48	56,5
HDL	<40	29	34,1
	≥40	56	65,9
IgE seviye	Düşük	7	12,7
	Normal	37	67,3
	Yüksek	11	20,0
TSH	Düşük	2	2,4
	Normal	82	96,5
	Yüksek	1	1,2
sT ₄	Normal	82	96,5
	Yüksek	3	3,5
Vit D ₃	Düşük	50	82,0
	Normal	11	18,0

Tablo 5’ de hastalardan elde edilen klinik ölçümlere ilişkin bulgular özetlendi. Hastaların %54,1 (46)’ inin bel çevresinin 102 cm ve altında olduğu belirlendi. Kan basıncı bakımından değerlendirildiğinde hastaların %88,2 (75)’ sinin tansiyonunun 130/85 mm Hg altında olduğu gözlemlendi. Hastalardan %57,1 (48)’ inde AKŞ değeri 100 ve altı olarak bulundu. Triglicerit (TG) değeri açısından hastaların %56,5 (48)’ inin 150 ve üzerinde olduğu gözlenirken, hastaların %65,9 (56)’ unda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değeri 40 ve üzeri idi. Hastaların IgE düzeyinin %67,3 (37), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin %96,5 (82) ve sT₄ düzeyinin %96,5 (82) ile normal değer aralığında olduğu saptandı. Vit D₃ seviyesinde ise %82,0 (50)’ inin düşük değer aralığında olduğu belirlendi.



Şekil 5. Hastaların metabolik sendrom varlığına ilişkin bulgular.

Şekil 5 incelendiğinde hastaların %36,5 (31)' inde MetS gözlenirken, %63,5 (54)' ünde gözlenmediği belirlendi.

Tablo 6. Hastaların metabolik sendromu ile saç dökülme evrelerinin karşılaştırılmasına ait bulgular

Ölçümler	Metabolik Sendrom				Toplam		p	
	Yok		Var		N	%		
	n	%	n	%				
Saç dökülme evreleri	2	14	25,9	8	25,8	22	25,9	0,606
	3	11	20,4	6	19,4	17	20,0	
	4	8	14,8	5	16,1	13	15,3	
	5	7	13,0	5	16,1	12	14,1	
	6	10	18,5	2	6,5	12	14,1	
	7	4	7,4	5	16,1	9	10,6	
Toplam		54	100,0	31	100,0	85	100,0	

Hastaların MetS varlığı ile saç dökülme evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p=0,606$, $p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 7. Hastaların metabolik sendromu ile yaş gruplarının karşılaştırılmasına ait bulgular

Ölçümler		Metabolik Sendrom				Toplam		p
		Yok		Var		N	%	
		n	%	n	%			
Yaş grubu	<35	22	40,7	9	29,0	31	36,5	0,280
	≥35	32	59,3	22	71,0	54	63,5	
Toplam		54	100,0	31	100,0	85	100,0	

Hastaların MetS varlığı ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi ($p=0,280$, $p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 8. Hastaların metabolik sendromu ile yaş gruplarının karşılaştırılmasına ait bulgular

Ölçümler	Metabolik Sendrom				Toplam		p
	Yok		Var		Ort+ss	Min-Maks	
	Ort+ss	Min-Maks	Ort+ss	Min-Maks			
Yaş	36,0±8,6	20-55	40,9±11,6	21-64	37,8±10,0	20-64	0,032

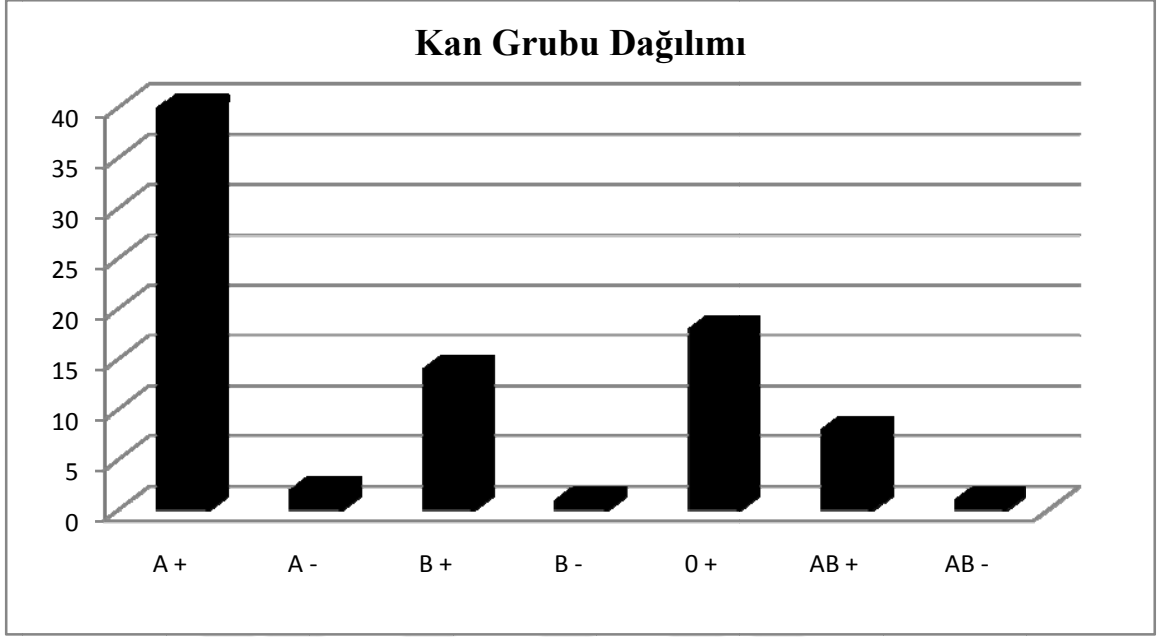
Tablo 8 incelendiğinde hastalardan MetS olmayanların yaş ortalamalarının, MetS olanların yaş ortalamalarına göre daha düşük aritmetik ortalamaya sahip olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi ($p=0,032$, $p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 9. Hastaların kan gruplarına ilişkin analiz bulguları

Kan grubu	Frekans (n)	Yüzde (%)
A +	40	47,6
A -	2	2,4
B +	14	16,7
B -	1	1,2
0 +	18	21,4
AB +	8	9,5
AB -	1	1,2

Hastaların kan gruplarına ilişkin analiz bulguları Tablo 8' de özetlendi. Buna göre hastaların çoğunluğunun (%47,6) ARh+ grubunda yer aldığı

gözlenirken, 1 (%1,2) hastanın B Rh- ve yine 1 (%1,2) hastanın AB Rh-grubunda yer aldıkları belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların kan gruplarına ilişkin dağılımları

Kan gruplarına göre androjenik alopesi dağılımları incelendiğinde A Rh+ kan grubunda yer alan hastalarda daha yoğun görüldüğü, A Rh-, B Rh- ve AB Rh- kan gruplarında yer alan hastalarda daha düşük seviyelerde gözlemlendi, buna karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p=0,654$, $p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların kan gruplarına göre androjenik alopesi dağılımlarına ilişkin bulgular

Kan grup	Androjenik Alopesi						Toplam		P
	Hafif		Orta		Yoğun		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
A +	16	41,0	15	60,0	9	45,0	40	47,6	0,654
A -	1	2,6	0	0,0	1	5,0	2	2,4	
B +	7	17,9	3	12,0	4	20,0	14	16,7	
B -	0	0,0	1	4,0	0	0,0	1	1,2	
O +	11	28,2	3	12,0	4	20,0	18	21,4	
AB +	4	10,3	2	8,0	2	10,0	8	9,5	
AB -	0	0,0	1	4,0	0	0,0	1	1,2	
Toplam	39	100,0	25	100,0	20	100,0	84	100,0	

Tablo 11’ de hastalara uygulanan klinik ölçümlerin ortalama dağılımları verildi.

Tablo 11. Hastalara uygulanan klinik ölçümlerin ortalama dağılımları

Ölçümler	Ort±S.Sapma	Min-Maks
Bel çevresi	99,89±10,20	70,00-122,00
Açlık kan şekeri	102,70±23,07	69,00-261,00
Trigliserit	200,29±138,35	40,00-841,00
HDL	44,20±14,71	22,00-151,00
Ige düzeyi	123,34±195,82	5,00-947,00
TSH düzeyi	1,44±0,73	0,20-5,30
Serbest t4 düzeyi	12,36±3,31	6,84-22,11
Vitamin D3 düzeyi	22,11±7,85	7,86-47,22

Yapılan analiz sonucunda hastaların bel çevresi 99,89±10,20 ortalamaya sahip idi. Açlık kan şekeri değeri 102,70±23,07 olarak bulundu. Hastaların TG değerleri 200,29±138,35 şeklinde belirlendi. HDL değerleri ile yapılan analiz sonucunda 44,20±14,71 ortalama da gözlemlendi. Hastaların Ig E düzeyi 123,34±195,82 olarak saptandı. TSH düzeyi ile yapılan analiz neticesinde 1,44±0,73 ortalama değere sahip olduğu belirlendi. Serbest T₄ düzeyi açısından hastaların 12,36±3,31 değeri aralığında belirlendi. Hastaların vitamin D₃ düzeyi 22,11±7,85 olduğu gözlemlendi (Tablo 11).

Hastaların HLA-DRB1 allel frekans dağılımından elde edilen sonuçlara göre en çok HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*11 allelleri saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12. Hastaların HLA-DRB1 allel sıklık dağılımlarına ilişkin bulgular

HLA-DRB1 Allel Sıklığı	Allel Tipi Sayısı (Frekans) (n)	Yüzde (%)
DRB1* 01	10	15,62
DRB1* 03	7	10,92
DRB1* 04	15	23,40
DRB1* 07	7	10,92
DRB1* 08	1	1,56
DRB1* 09	1	1,56
DRB1* 10	1	1,56
DRB1* 11	16	24,96
DRB1* 13	5	7,80
DRB1* 15	1	1,56

Hastaların HLA-DRB1 allel alt tiplerine bakıldığında en çok DRB1* 04*11, DRB1* 11*11 ve DRB1* 11*13'e rastlandı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların HLA-DRB1 allel alt tiplerinin sıklık dağılımlarına ilişkin bulgular

HLA-DRB1 Alel Sıklığı		Frekans (n)	Yüzde (%)
DRB1* 01	01	1	1,6
	07	1	1,6
	11	2	3,1
	13	1	1,6
	14	1	1,6
	15	2	3,1
	16	2	3,1
DRB1* 03	04	2	3,1
	09	1	1,6
	11	2	3,1
	13	2	3,1
DRB1* 04	04	2	3,1
	07	1	1,6
	11	4	6,4
	13	3	4,8
	14	1	1,6
	15	3	4,8
	16	1	1,6
DRB1* 07	07	2	3,2
	10	1	1,6
	11	2	3,2
	14	1	1,6
	15	1	1,6
DRB1* 08	13	1	1,6
DRB1* 09	10	1	1,6
DRB1* 10	10	1	1,6
DRB1* 11	11	7	11,2
	13	4	6,4
	14	2	3,1
	15	2	3,1
	16	1	1,6
DRB1* 13	13	1	1,6
	14	1	1,6
	15	1	1,6
	16	2	3,1
DRB1* 15	15	1	1,6

Hastaların HLA-DRB1 değerlerine göre androjenik alopesi dağılımlarında; HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*11 daha sık görüldüğü, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*09, HLA-DRB1*10 ve HLA-DRB1*15'te daha az gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p=0,774$, $p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların HLA-DRB1 değerlerine göre androjenik alopesi dağılımlarına ilişkin bulgular

HLA-DRB1	Androjenik Alopesi						Toplam		P
	Hafif		Orta		Yoğun		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
DRB1* 01	6	20,00	3	16,67	1	6,25	10	15,63	0,774
DRB1* 03	2	6,67	3	16,67	2	12,50	7	10,94	
DRB1* 04	6	20,00	5	27,78	4	25,00	15	23,44	
DRB1* 07	3	10,00	1	5,56	3	18,75	7	10,94	
DRB1* 08	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 09	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 10	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 11	7	23,33	6	33,33	3	18,75	16	25,00	
DRB1* 13	3	10,00	0	0,00	2	12,50	5	7,81	
DRB1* 15	0	0,00	0	0,00	1	6,25	1	1,56	
Toplam	30	100	18	100	16	100	64	100	

HLA-DRB1 allel sıklığının görülme oranları incelendiğinde; HLA-DRB1*0411, HLA-DRB1*1111 ve HLA-DRB1*1113 gruplarında daha sık görüldüğü gözlenmesine rağmen yapılan karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı belirlendi ($p=0,779$, $p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların HLA-DR B1 Allel sıklığına göre androjenik alopesi dağılımlarına ilişkin bulgular

HLA-DRB Allel Sıklığı	Androjenik Alopesi						Toplam		P
	Hafif		Orta		Yoğun		n	%	
	n	%	N	%	n	%			
DRB1* 01 01	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	0,779
DRB1* 01 07	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 01 11	2	6,67	0	0,00	0	0,00	2	3,13	
DRB1* 01 13	0	0,00	1	5,56	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 01 14	0	0,00	1	5,56	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 01 15	1	3,33	0	0,00	1	6,25	2	3,13	
DRB1* 01 16	1	3,33	1	5,56	0	0,00	2	3,13	
DRB1* 03 04	0	0,00	1	5,56	1	6,25	2	3,13	
DRB1* 03 09	0	0,00	1	5,56	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 03 11	1	3,33	1	5,56	0	0,00	2	3,13	
DRB1* 03 13	1	3,33	0	0,00	1	6,25	2	3,13	
DRB1* 04 04	1	3,33	0	0,00	1	6,25	2	3,13	
DRB1* 04 07	0	0,00	0	0,00	1	6,25	1	1,56	
DRB1* 04 11	2	6,67	2	11,11	0	0,00	4	6,25	

DRB1* 04 13	1	3,33	1	5,56	1	6,25	3	4,69	0,779
DRB1* 04 14	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 04 15	1	3,33	2	11,11	0	0,00	3	4,69	
DRB1* 04 16	0	0,00	0	0,00	1	6,25	1	1,56	
DRB1* 07 07	1	3,33	0	0,00	1	6,25	2	3,13	
DRB1* 07 10	0	0,00	0	0,00	1	6,25	1	1,56	
DRB1* 07 11	2	6,67	0	0,00	0	0,00	2	3,13	
DRB1* 07 14	0	0,00	0	0,00	1	6,25	1	1,56	
DRB1* 07 15	0	0,00	1	5,56	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 08 13	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 09 10	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 10 10	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 11 11	4	13,33	2	11,11	1	6,25	7	10,94	
DRB1* 11 13	2	6,67	1	5,56	1	6,25	4	6,25	
DRB1* 11 14	0	0,00	1	5,56	1	6,25	2	3,13	
DRB1* 11 15	1	3,33	1	5,56	0	0,00	2	3,13	
DRB1* 11 16	0	0,00	1	5,56	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 13 13	0	0,00	0	0,00	1	6,25	1	1,56	
DRB1* 13 14	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 13 15	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	1,56	
DRB1* 13 16	1	3,33	0	0,00	1	6,25	2	3,13	
DRB1* 15 15	0	0,00	0	0,00	1	6,25	1	1,56	
Toplam	30	100,00	18	100,00	16	100,00	64	100,00	

Sigara kullanımı açısından hastalardan sigara kullanmayanlarda androjenik alopesi görülme oranları, önceden ve hala içmekte olanlara göre daha yüksek olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi ($p=0,463$, $p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların sigara kullanımı ile androjenik alopesi karşılaştırılmasına ait bulgular

		Androjenik Alopesi						Toplam		p
		Hafif		Orta		Yoğun		n		
		n	%	n	%	n	%			
Sigara kullanımı	Asla	23	59,0	10	40,0	8	38,1	41	8,2	0,463
	Önceden	4	10,3	5	20,0	4	19,0	13	5,3	
	Hala içmekte	12	30,8	10	40,0	9	42,9	31	6,5	
Toplam		39	100,0	25	100,0	21	100,0	85	100,0	

Hastalardan bel çevresi 102 cm' den küçük olanlarda androjenik alopesi görülme oranları, bel çevresi 102 cm' den yüksek olanlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların bel çevresi ile androjenik alopesi karşılaştırılmasına ait bulgular

		Androjenik Alopesi						Toplam		P
		Hafif		Orta		Yoğun		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
Bel çevresi	<102	25	64,1	13	52,0	8	38,10	46	54,1	0,151
	≥102	14	35,9	12	48,0	13	61,90	39	45,9	
Toplam		39	100,0	25	100,0	21	100,0	85	100,0	

Hastaların alkol kullanımları incelendiğinde; asla alkol tüketmeyen hastaların görülme sıklıkları, önceden ve hala içmekte olan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p=0,032$, $p<0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların alkol kullanımı ile androjenik alopesi karşılaştırılmasına ait bulgular

		Androjenik Alopesi						Toplam		P
		Hafif		Orta		Yoğun		n	%	
		n	%	N	%	n	%			
Alkol kullanımı	Asla	18	46,2	14	56,0	7	33,3	39	45,9	0,032
	Önceden	1	2,6	3	12,0	6	28,6	10	11,8	
	Hala içmekte	20	51,3	8	32,0	8	38,1	36	42,4	
Toplam		39	100,0	25	100,0	21	100,0	85	100,0	

Hastalardan vitamin D₃ seviyesi düşük olanların, Vitamin D₃ seviyesi normal olanlara göre androjenik alopesi görülme sıklığının daha fazla olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi ($p=0,045$, $p<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların vitamin D₃ seviyesi ile androjenik alopesi karşılaştırılmasına ait bulgular

		Androjenik Alopesi						Toplam		P
		Hafif		Orta		Yoğun				
		N	%	n	%	n	%	n	%	
Vitamin D ₃ seviye	Düşük	23	85,2	17	94,4		62,5	50	82,0	0,045
	Normal	4	14,8	1	5,6	6	37,5	11	18,0	
Toplam		39	100,0	18	100,0	16	100,0	61	100,0	



5.TARTIŞMA

AGA, periferel androjenlerin etkisi sonucunda terminal kılların vellus kıllara dönüşmesi ile başlayan belirli paternlerde ortaya çıkan en sık görülen nonskatrisyel alopesi tipidir. Puberteden sonra herhangi bir zamanda başlayabilir ve her iki cinsiyette de yaşla birlikte sıklığı ve şiddeti artar. AGA' nın frekansını tam olarak tespit etmek zor olsa da erkeklerde %40-%60 arası olduğu tahmin edilmektedir. Tüm ırklarda görülebilmesine rağmen prevalansı ve tipleri, ırklar ve bölgeler arasında farklılık gösterebilir^{31,35}. Her ne kadar androjenetik alopesi patogenezi açıklığa kavuşturulmasa da patofizyolojisinde genler ve hormonlar birlikte rol oynar. Kuster ve Happle 1984 yılında poligenik hipotezi öne sürmüş olup, sonrasında yapılan çalışmalarla da poligenik bir kalıtım olduğu gösterilmiştir. Toplumda görülme sıklığının bu kadar fazla olması daha yaygın bir kalıtım modeli olan poligenik hipotezi desteklemektedir¹⁰⁷. Mevcut küçük prevalans verilerine dayanarak, beyaz erkeklerin%30' unun AGA'ya 30 yaş, %50' sinin kadar 50' ye ve%80' inin 70 yaşına kadar AGA olacağını biliniyor^{108,109}. İlerleyen yaş, aile geçmişine bakılmaksızın tüm erkekler AGA için bir risk faktörüdür. Chumlea ve arkadaşlarının çalışmasında, AGA' lı erkeklerde saç kaybının yaşla birlikte artış gösterdiği ve AGA gelişme olasılığı 20 yaşında yaklaşık %10 tahmin edilmekteyken 50 yaşında bu tahminin %70' lere çıktığı saptanmıştır. Araştırmacılar, bu yaşa bağlı saç dökülmesi hususunda ailede saç dökülmesi öyküsünün önemli ölçüde katkısı bulunduğunu tespit etmişlerdir. Yirmi yaşında saç dökülme olasılığı kişinin ailesindeki AGA' lı akraba sayısına bağlı olarak %30-50' ye yükselmiştir. Aile öyküsünün AGA üzerine olan etkisi 25-45 yaş arasında en fazla saptanmıştır. Diğer bir deyişle aile öyküsü olan ve olmayanlar arasındaki fark en fazla 25-45 yaş aralığında görülmüştür. Bu yaş aralığındaki kişilerde AGA'sı bulunan akraba sayısının saç dökülmesi olasılığını büyük ölçüde arttırdığı ortaya konmuştur⁸⁴. Aile analizleri, kel babaları olan erkeklerde AGA için anlamlı olarak yüksek bir risk olduğunu gösterirken, kel olmayan babaları olan erkeklerde risk önemli ölçüde azalır¹¹⁰. Tüm bu sonuçlar baba-oğul paternli kalıtıma neden olan predispozan genin Y kromozomunda lokalize olabileceğini ya da parental imprinting özelliğine sahip bir gen tutulumu olduğunu düşündürmüştür. İmprinting genetik materyalin

anneden veya babadan kalıtılmış olmasına bağlı olarak, farklı ekspresyonudur. Sadece bir ebeveynden kalıtılan genin ekspresyonu ile sonuçlanır. Böylece, AGA yatkınlığının baba-oğul geçişli bir gen veya genleri de içeren poligenik kompleks bir kalıtım şekli olması muhtemeldir⁸⁵. Chumlea ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletler'inde yapılan 2004' te yayınlanan çalışmalarında 18-49 yaş arası 254 katılımcıda erkek AGA ve aile öyküsü ilişkisi araştırılmıştır. Erkeklerde AGA Hamilton-Norwood evrelemesi ve global değerlendirme ile ölçülmüş, aile öyküsü belirleyicileri ebeveynler, büyükbaba ve büyükannelerdeki AGA öyküsü olmuştur. Hamilton-Norwood evrelemesi ile yapılan değerlendirmelerde babaları ve maternal büyükbabalarında saç dökülmesi olan vakalarda saç dökülmesi iki kat daha fazla saptanmıştır. Maternal büyükbabanın pozitif öyküsünün bir eğilim olarak kaydedilmesine rağmen saç dökülmesi belirleyicisi olmak için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Babalarında saç dökülmesi olan erkeklerde belli bir düzeyde saç dökülmesi olma olasılığı babalarında saç dökülmesi olmayan erkeklere kıyasla 2,5 kat fazla bulunmuştur. Bu çalışma maternal büyükbabadaki AGA varlığının AGA gelişiminde önemli rol oynadığına dair yaygın inancı desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmayla baba, anne ve maternal büyükbabada AGA olmasının bir erkekte AGA oluşması için riski önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir⁸⁴. Jang ve arkadaşlarının 2013' de yayınlanan Koreli hastalarda yaptıkları çalışmada AGA'lı erkek hastaların %70,2' sinde (585/833), AGA'lı kadın hastaların %66,2' sinde (255/385) aile öyküsü saptanmıştır. Hem erkek hem kadın hastalar en sık paternal kalıtım ile ilişkili bulunmuştur¹¹¹. Başlangıç yaşının aile öyküsüyle ilişkisi karşılaştırıldığında katılımcılar 30 yaş altı başlangıç yaşı olanlar erken, 30 yaşından sonra başlayanlar ise geç başlangıç yaşı olarak sınıflandırılmıştır. Erken başlangıçlı AGA olan erkeklerde geç başlangıçlı gruba göre daha yüksek oranda paternal aile öyküsü saptanmıştır.

Çalışmamıza saç dökülmesi nedeniyle kliniğimize başvuran AGA tanısı almış 85 hasta dahil edildi. Acibucu ve ark. tarafından yapılan çalışmada yaş ortalaması 36.280 ± 7.740 iken benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması $37,81 \pm 10,04$ (20-64 yaş arası) bulundu¹¹². 35 yaş altında 31 (%36,5) hasta olduğu gözlenirken, 54 (%63,5) hastanın 35 yaş ve üstünde olduğu gözlemlendi.

Aile öyküsü bakımından değerlendirildiğinde daha önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların %85,9 (73)' unda aile öyküsü varken, %14,1 (12)' inde ailede öyküsünün olmadığı öğrenildi.

Kan grubu antijenleri ve hastalıklar arasında ilişki olduğuna dair literatürde birçok veriye rastlanmasına rağmen bu ilişkiyi açıklayacak olan kesin mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Eritrositlerde bulunan çok sayıda antijenik yapının ve hücre yapışma moleküllerinin hastalıkların gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir. Bu antijenler, mikroorganizmalar için reseptörler ve ligandlar olarak görev yapabilir ve vücuttaki normal ve malign hücrelerin hareketinde rol oynayabilir¹¹³. Çeşitli çalışmalarda kan grupları ile belirli cilt hastalıkları arasında ilişki olduğunu gösterilmiş. Bu birliktelik bu hastalıkların patogenezinin bazı yönlerini açıklamaktadır^{114,115}. Örneğin bir çalışmada malign melanomun O Rh - negatif grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır¹¹⁴. Çalışmamız AGA, ABO kan grubu ve Rhesus faktörü arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma olma özelliğinde olup, literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre hastaların çoğunluğunun (%47,6) A Rh+ kan grubunda yer aldığı ve bu kan grubunda yer alan hastaların AGA şiddeti daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubunun olmaması nedeniyle sağlıklı popülasyon ile arasında anlamlı farkın olup olmadığı bilinmemektedir.

1972 yılında ilk kez AGA'nın MetS ile arasında ilişki olabileceği gündeme gelmiş ve o tarihten bu yana bu ilişkiyi ispatlamaya yönelik birçok çalışma yapılmış. Fakat AGA ve MetS'i birbirine bağlayan altta yatan patofizyoloji tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte androjenlerin fazlalığının bu iki koşulun altında yatan mekanizmanın temelini oluşturduğunu varsayılmaktadır^{116,117}.

AGA ve MetS arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan çalışmalar incelendiğinde, negatif bir ilişki ile karşılaştırıldığında pozitif bir ilişkiyi destekleyen çok sayıda çalışma saptanmıştır. Vaka kontrolü ve kesitsel çalışmalar da dahil olmak üzere çok sayıda çalışma bu iki hastalık arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir^{118,119}. 80 Taylandlı erkekte yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, erken başlangıçlı AGA olan hastaların 3.48 kat daha yüksek MetS riskine sahip olduğunu gözlenmiştir¹²⁰. Başka bir çalışmada AGA olan ve olmayan iki grup erkek karşılaştırılmış ve AGA grubundaki

hastaların%25' inin AGA olmayan grupta %10 bulunmuş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur¹¹².

AGA ile KVH arasındaki ilişki ilk olarak 1970' lerde KVH ile saç dökülmesi arasındaki pozitif ilişkiyi bildiren bir raporda belirtilmiş¹²¹. Koroner arter hastalığı ve AGA tanısı alan hastaları içeren çalışmalar, AGA ile koroner arter hastalığı arasındaki anlamlı ilişkiyi daha da desteklemişler¹²². AGA tanılı 7126 hasta ile yapılan bir çalışmada, kalp hastalığından ölüm riski oldukça yüksek bulunmuş. Bu çalışmada bir doz-cevap ilişkisinden bahsedilmiş yani alopesi şiddeti ne kadar yüksek olursa, kardiyovasküler hastalık riskinin de o kadar arttığı belirtilmiş¹²². AGA' lı hastalarda KVH tespiti ve önlenmesi için farklı kılavuzlar oluşturulmamış olsa da bu sonuçlar araştırmacıların AGA ile başvuran hastalarda MetS ve kardiyovasküler risk faktörleri için tarama önerisini haklı çıkarmasına yol açmıştır¹¹⁸.

Bu bilgiler ışığında biz de hastalarımızda NCEP-ATP3 kriterlerine göre MetS da araştırdık. Daha önce yapılan çalışmalarda AGA hastalarında vücut kitle indeksi ve bel çevresi belirgin olarak daha yüksek bulunmuş. Hirsso ve ark. orta ve yoğun alopesi olan genç erkeklerde, alopesi az olan veya hiç olmayan erkeklere kıyasla daha yüksek vücut kitle indeksi ve bel çevresi göstermiştir¹²³. Bizim çalışmamızın sonucu bunu destekler nitelikte değildi. Hastaların çoğunun bel çevresi 102 cm altında idi.

Birçok çalışmada HT ile AGA arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya konmuş¹²⁴. Bu ilişkinin minerakokortikoid reseptörlerine bağlanan androjenlerin, yüksek kan basıncına veya hiperaldosteronizme neden olarak ortaya çıktığı düşünülmüş. Ayrıca AGA olgularında serum androjen düzeyindeki artış damarlarda düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olarak hipertansiyon eğilimini artırır. Arias-Santiago ve ark. erken başlangıçlı AGA olan kadınlarda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek aldosteron düzeyleri ve hipertansiyon olduğunu göstermiş^{5,125}. Benzer şekilde Ahouansou ve ark. 250 beyaz erkekte AGA ve hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlar. Hipertansif hastaların %82' sinde ve normotensif hastaların %56' sında AGA tespit etmişler¹²⁴. Çalışmamızda ise hastaların büyük çoğunluğunda (%88,2) tansiyonunun normal olduğu gözlemlendi.

Hirso ve ark. glisemik değerlerde, AGA'lı hastaların %21' inde kontrol grubunun %12' sinde diyabet olduğunu bildirmişler¹²³. Matilainen ve ark. kontrollere kıyasla erken başlangıçlı androjenik alopesi olan erkekleri hiperinsülinemi için 2 kat riskli bulmuşlar². Gopinath ve ark. yüksek plazma glikozu ile androjenik alopesi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar. Ancak, androjenik alopesi grubunda HOMA, insülin direnci ve açlık insülin direnci indeksi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş¹²⁶. Yüksek plazma glikozundan ziyade insülin direncinin, metabolik sendromun altta yatan patofizyolojik nedeni olarak öne sürülmüştür¹²⁷. Çalışmamızda insülin ve insülin direnci parametreleri değerlendirilmedi. Hastaların %42,9' unda AKŞ değeri 100 ve üzeri olarak bulundu.

Androjenlerin, HDL seviyelerini azalttığı ve ateroskleroza yatkınlık yaptığı bilinmektedir. Düşük HDL değerleri ve yüksek TG değerleri, ateromun aterotromboza dönüşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Arias-santiago ve ark. yakın tarihli bir çalışmada kel erkeklerde TG, total kolesterol ve HDL daha yüksek olduğunu yayınladılar⁵. Lotufo ve ark. Physician health çalışmasında 19112 hastalık kohortta, 55 yaş sınırından bağımsız olarak verteks kelliği olanlarda koroner olay yaşanmasının daha fazla olduğunu bulmuşlar. Bu artışın hiperlipidemi ve hiperlipidemi birlikteliği olduğunda daha fazla olduğu gözlenmiş¹²⁸. Şaşmaz ve ark. verteks tipi AGA' sı olan 41 erkek hastayı normal saç yapısına sahip 36 kontrol ile serum total kolesterol, HDL, LDL, TG ve lipoprotein A yönünden karşılaştırmış. AGA' lı grupta serum TG ve lipoprotein A düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunurken total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek olmakla beraber aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlar¹²⁹. Sadighha ve Zahed, verteks tipi androjenik alopesi olan erkeklerde kontrollere göre daha düşük HDL kolesterol ve daha yüksek TG düzeylerini göstermiştir¹³⁰. Acibucu ve ark., Chakrabarty ve ark. ve Ola Ahmed Bakry ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda da TG değerleri, kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş^{112,131,132}. Bu nedenle, AGA' lı hastalarda lipid profillerinin araştırılmasının gerektiği daha sonra yapılan çalışmalarda da vurgulanmıştır¹³³. Bizim çalışmamızda ise TG hastaların %56,5' inde yüksek bulunurken, androjenlerin HDL düzeyini düşürücü etkisinin bilinmesine rağmen hastaların %65,9' unda yüksek bulunmuştur. Kontrol

grubunun olmaması nedeniyle sağlıklı populasyon ile arasında anlamlı fark olup olmadığı bilinmemektedir.

MetS' in AGA ile ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmış ve bu ilişkinin proinflamatuvar bir durumundan kaynaklanabileceği öne sürülmüş. Arias-Santiago ve ark. erken başlangıçlı androjenik alopesi olan 77 katılımcının ve 77 kontrolün vaka kontrol çalışmasında, androjenik alopesili erkeklerin %60' ında, androjenik alopesili kadınların %48,6' sında, erkek kontrollerin %12,5' inde ve kadın kontrollerin %8,1' inde MetS olduğunu göstermişler ($P < 0.0001$) (5). Severi ve ark., Hamilton-Norwood sınıflamasına göre 2-4 arası skorları hafif-orta; 5 ve üzeri değerleri şiddetli olarak değerlendirdikleri klinik çalışmalarında, şiddetli AGA' nın MetS riskini 2,2 kat arttırdığını göstermişler¹³⁴. Su ve ark. ise 40-91 yaşları arası 740 erkek katılımcıyla yaptıkları kesitsel populasyon çalışmalarında, AGA varlığının MetS için 1,21 katlık bir riskle ilişkilendirmişler¹¹⁸. Mumcuoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada vakalar ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır¹³⁵. Yi ve ark. MetS ve AGA arasındaki ilişkinin cinsiyete özgü olabileceğini ve sadece kadınlarda anlamlı ilişkiler olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir¹³⁶.

Ülkemizdeki genel populasyonda, MetS prevalansı %7,5 – 20' dir (5). Bu oran erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 olarak bildirilmiştir¹³⁷. Çalışmamızda elde edilen veriler ülke ortalamasının üzerinde olup hastaların %36,5' inde MetS saptandı. Ayrıca MetS saptanan hastaların yaş ortalamalarının, MetS olmayanların yaş ortalamalarına göre daha yüksek olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0,05$).

SONUÇ VE ÖNERİLER

AGA' nın risk faktörlerinin, eşlik edebilecek hastalıkların ve gen yolağını aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmamıza dahil edilen 85 hastanın yaş ortalaması $37,81 \pm 10,04$ idi. Bunlarda 31' i 35 yaş altında iken 54' ünün 35 yaş ve üstünde olduğu gözlemlendi. Hastaların Hamilton-Norwood sınıflmasına göre dağılımı %25,9' u evre 2, %20' si evre 3, %15,3' ü evre 4, %14,1' i evre 5, %14,1' i evre 6 ve %10,6' sı evre 7 idi. Saç dökülmesi şiddetine göre %45,9' unda hafif, %29,4' ünda orta, %24,7' sinde ise yoğun saç dökülmesi olduğu gözlemlendi.

Vit D₃ seviyesinin hastaların %82,0' inda düşük değer aralığında olduğu belirlendi. IgE, TSH ve sT₄ değerlerinin normal olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunun (%47,6) kan grubu A Rh + idi.

AGA' nın MetS ile ilişkisini araştırmaya yönelik yapılan bu çalışmada hastaların %36,5 (31)' inde MetS saptandı. MetS varlığı ile saç dökülme evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı (p=0,606). Bu hasta grubunda MetS olanların yaş ortalamalarının daha olduğu saptandı.

Hastaların büyük çoğunluğunun bel çevresi 102 cm' den küçüktü. Ancak bel çevresi 102' den yüksek olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı gözlemlendi.

Çevresel faktörlerin de AGA etyolojisinde rolü olduğuna dair son zamanlarda yapılan çalışmaların aksine çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunun alkol ve sigara kullanmadığı saptandı.

Hastaların HLA-DRB1 değerlerine göre androjenik alopesi dağılımlarında; HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*11 daha sık görüldüğü, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*09, HLA-DRB1*10 ve HLA-DRB1*15' te daha az gözlemlendiği saptandı. Alellerin alt grupları incelendiğinde; HLA-DRB1*0411, HLA-DRB1*1111 ve HLA-DRB1*1113 daha sık görüldüğü gözlenmesine rağmen, yapılan karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı belirlendi (p=0,779).

Tablo 20. AGA ile ilişkili bulunan risk faktörleri

1. İleri yaş (≥35 yaş)	5. TG yüksekliği
2. Aile öyküsü	6. Vit D ₃ eksikliği
3. A Rh + kan grubu	7.HLA-DR B1*0411 ,1111,1113
4. Metabolik Sendrom	

Tablo 20' de AGA ile ilişkili bulunan risk faktörleri gösterilmiştir.

Sonuç olarak; AGA hastalarının poligenik geçişini aydınlatmaya yönelik kapsamlı çalışmaların yapılması ve bu hastalarda artmış MetS riski nedeniyle belirli aralıklarda hastaların takiplerinin yapılması gerekmektedir. Bazı HLA ve kan grubu tiplerinde sık gözlenmesi ise, bu verilerin ileride AGA gelişimi risk faktörünü tespit edebilecek laboratuvar yöntem olarak kullanılabilceği ileri sürülebilir. Ayrıca vitamin D eksikliğinin AGA' lı hastalarda araştırılması, uzun dönem vitamin D eksikliğiyle ilişkili olabilen kanser, metabolik sendrom, allerjik hastalıkları, otoimmün hastalıkların önüne geçilebilmesinde yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: An autosomal dominant disorder. *Am J Med* 1995; 98:955-85.
2. Matilainen VA, Makinen PK, Keinanen-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(3):147-151.
3. Platz EA, Pollak MN, Willett WC, Giovannucci E. Vertex balding, plasma insulinlike growth factor 1, and insulin-like growth factor binding protein 3. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000; 42(6):1003-1007.
4. Gonzalez ME, Cantatore-Francis J, Orlow SJ. Androgenetic alopecia in the paediatric population: a retrospective review of 57 patients. *Br J Dermatol* 2010; 163(2):378-385.
5. Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmeron MT, Castellote-Caballero L, Buendia-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Male androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors: A case-control study. *Actas Dermosifiliograficas* 2010;101(3):248-256.
6. Wolff H. Diseases of hair. In: Burgdorf W.H.C, Plewig G, Wolff H.H, Landthaler M, Braun-Falco O, editors. *Braun-Falco's Dermatology*. 3rd ed. Italy: Springer, 2009; 10291059.
7. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R: The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan. *Curr Biol* 2009; 10:132-142.
8. Cotsarelis G, Botchkarev V. Biology of hair follicles. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K editors: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2012:960-1008.
9. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General medicine*. 7th ed. New York, Mc Graw Hill. 2008.
10. Berker DAR, Messenger AG, Sinclair R. *Rook' Textbook of Dermatology* (Burns T. Breathnach S. Cox N. Griffiths C eds) Italy. Blackwell Publishing. 2004:63.1-63.6.
11. Bernard BA. Hair shape of curly hair. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(6):120-6.

12. Serdarođlu S, Ođuz O. Sac hastalıkları. Tuzun Y, Gurer MA, Serdarođlu S, Ođuz O, Aksungur VL, editorler. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 12951344.
13. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. Semin Cutan Med Surg 2006; 25:2-10.
14. Paus R, Peker S, Sundberg JP: Biology of hairs and nails. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, 2th edition, Mosby Elseiver, 2008: 965-987.
15. Bedocs LA, Bruckner AL. Adolescent hair loss. Curr Opin Pediatr. 2008; 20(4):431-5.
16. Kemmett D. Diseases of the hair and scalp. Br Med J (Clin Res Ed). 1988; 296(6621):552-5.
17. Güleç AT, Tanriverdi N, Dürü C, Saray Y, Akçali C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. Int J Dermatol. 2004;5:352-6.
18. Whiting DA. The structure of human hair follicle, Canfield Publishing, Fairfield, NJ 2004.
19. Blume-Peytavi U, Hillman K, Guerrera M. Hair growth assesment techniques. Hair growth and disorders. 1'nci baskı. Berlin, Springer. 2008:125-57.
20. Breilkopf T, Leung G, Yu M, et al. The basic science of hair biology: what are the causal mechanisms for the disordered hair follicle? Dermatol Clin. 2013; (1):1-19.
21. Price VH. Treatment of hair loss. N Engl J Med. 1999; 341(13):964-73
22. Van Neste DJ, Rushton DH. Hair problems in women. Clin Dermatol 1997 Jan-Feb; 15(1):113-25.
23. Ellis J, Harrap SB. The genetics of androgenetic alopecia. Clin Dermatol 2001; 19:149-154.
24. Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Hair Growth Disorders. In: Wolff K, et al. editors: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, New York: Mc Graw Medical. 2008: 753—777
25. Lavker RM, Bertolino AP, Sun TT. Biology of hair follicles. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI editors: Fitzpatrick's

Dermatologyin General Medicine.6th ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2003:148-159.

26. Sinclair RD, Dawber RPR. Androgenetic alopecia in men and women. Clin Dermatol 2001; 54:167-178.

27. Sezgin S, Köşlü A. Androgenetik Alopesi Konsepti. Galenos,1999; 3:3-7.

28. Olsen EA. Female pattern hair loss. J Am Acad Dermatology 2001; 45:70-80.

29. Şendur N, Karaman G. Androgenetik Alopesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1(3):39-46.

30. Köşlü A, Kumbasar E. Tarih boyunca saçın sosyal, kültürel ve estetik açıdan anlamı. Türkiye Klinikleri Kozmetoloji 2004;5:41-46.

31. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. J Dtsch Dermatol Ges.2011; 6:S1-57.

32. Dawber RPR, Ebling FJG, Wojnarowska FT. Disorders of hair: alopecia areata. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds), Textbook of Dermatology, 5th edition, Blackwell Science, Oxford, 1992: 2586.

33. Olsen EA. Androgenetic alopecia. In: Olsen EA (ed). Disorders of hair growth: diagnosis and treatment. New York: McGraw-Hill Inc, 1993:257-83.

34. Salman KE, Altunay IK, Kucukunal NA, Cerman AA. Frequency, severity and related factors of androgenetic alopecia in dermatology outpatient clinic: hospital-based cross-sectional study in Turkey. An Bras Dermatol 2017 Jan-Feb;92(1):35-40.

35. Messenger A, Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, et al. Androgenetic alopecia in men. Hair growth and disorders. Berlin Heidelberg: SpringerVerlag 2008: 159–70.

36. Baş Y, Seçkin HY. Prevalence and types of androgenetic alopecia in North Anatolian population: A community-based study. J Pak Med August 2015; 65:8.

37. Reboral A. Pathogenesis of androgenetic alopecia, Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 50, Issue 5, May 2004, Pages 777-779.

38. Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. Dermatol Clin 1996;14:687-711.

39. Nakanishi J. Expression of androgen receptor, type I and type II 5-reductase in human dermal papilla cells. In: van Neste D, RandallVA(eds). Hair research for the next millennium. Amsterdam: Elsevier Science, 1996:307-10.
40. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5-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.
41. Tosti A, Camacho-Martinez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. *JEADV* 1999 : 205-214.
42. Trüeb RM. Female pattern baldness in men. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:782-3.
43. Sperling LC. Alopecias In: Bologna JL, Jorrizzo JL, Rapini RP, *Dermatology*, 2nd edition. New York, NY: Mosby ve 2008.
44. Şendur N. Androjenetik alopeside klinik özellikler ve tanı. *Dermatose* 2002;2:25-30.
45. Price VH. Androgenetic alopecia in women. *J Invest Dermatol* 2003; 8:24-27.
46. Manabe M, Tsuboi R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male pattern and female-pattern hair loss, 2017 version. *J Dermatol*. 2018 Sep; 45(9):1031-1043.
47. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2012 Nov; 67(5):1040-8.
48. Galliker NA, Trüeb RM. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. *Int J Trichol* 2012; 4:19-22.
49. Van Neste D. Human scalp hair growth and loss evaluation methods: Is there simple and reliable method? *Exp Dermatol* 1999; 8(4): 299–301.
50. Chamberlain AJ, Dawber RP. Methods of evaluating hair growth. *Australas J Dermatol* 2003; 44(1):10-8.
51. 2001, Hoffmann R. Trichoscan: Combining epiluminescence microscopy with digital image analysis for the measurement of hair growth in vivo. *Eur J Dermatol* 2001; 11(4):62-8.
52. 2006, Rachita Dhurat. Phototrichogram. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 200;72(3):242-4.

53. Proceedings, Hoffmann R. TrichoScan: A Novel tool for the analysis of hair growth in vivo. *JID Symposium* ve 2003; 8(1): 109-15.
54. Stefano CM, Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *International Academy of pathology* 2010;56(1): 24-38.
55. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* 1951 Mar;53(3):708-28
56. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Diseases of the hair. 4th edition. Berlin, Springer Verlag, 2000:1099-140.
57. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *BJD* 1997September; 97(3):247-254.
58. Asz-Sigall D, González-de-Cossio-Hernández AC et al. Differential of Female Pattern Hair Loss. *Skin Appendage Disord*. 2016 Sep; 2(1-2):18-21.
59. Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:70-80.
60. Mevlitoğlu İ, Androgenetik Alopeside Medikal Tedavi Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2005; 1(48):110-3.
61. Banka N, Bunagan M.J.K, Shapiro J. Pattern hair loss in men: Diagnosis and medical treatment. *Dermatol Clin* 2013; 31(1):129-40.
62. Lee WS, Lee HJ, Choi GS, Cheong WK, Chow SK, Gabriel MT, Hau KL, Kang H, Mallari MR, Tsai RY, Zhang J, Zheng M. Guidelines for management of androgenetic alopecia based on BASP classification--the Asian Consensus Committee guideline. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug;27(8):1026-34.
63. Rathnayake D, Sinclair R. Male androgenetic alopecia. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(8):1295-304.
64. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 2011 Dec;65(6):1126-1134.
65. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, Price VH, Van Neste D, Roberts JL, Hordinsky M, Shapiro J, Binkowitz B, Gormley GJ. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1998 Oct;39(4):578-89.

66. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198:89-95.
67. Price VH, Menefee E, Sanchez M, Ruane P, Kaufman KD. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride, 1 mg, daily. *J Am Acad Dermatol* 2002 Apr;46(4):517-23.
68. Price VH, Menefee E, Sanchez M, Kaufman KD. Changes in hair weight in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride (1 mg daily): three- and 4-year results. *J Am Acad Dermatol* 2006 Jul;55(1):71-4.
69. Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Walker SE, Haberer LJ, Clark RV. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 May;92(5):1659-65.
70. Bernstein RM, Rassman WR, Szaniawski W, Halperin A. Foliküler transplantation. *Intl J Aest Restor Surg* 1995; 3:119-32.
71. Atanaskova Mesinkovska N, Bergfeld WF. Hair:What is new diagnosis and management? Female pattern hair loss update:diagnosis and treatment. *Dermatol Clin* 2013; 31(1)119-27.
72. Olsen EA, Messenger AE, Shapiro J, Bergfeld WF et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2):301-11.
73. Mounsey AL, Reed SW. Diagnosing and treating hair loss. *Am Fam Physician* 2009; 80(4):356-62.
74. Yeon JH, Jung JY, Choi JW, Kim BJ, Youn SW, Park KC, et al. 5mg/day finasterid treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *Journal of European Academy of dermatology and Venereology* 2011; 65(4):432-42.
75. Burke BM, Cunliffe WJ. Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia. *Br J Dermatol* 1985; 112(1):124-5.
76. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, Fiet J, Jouanique C, Hardy N, Reygagne P. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol*. 2002 Jun;146(6):992-9.

77. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health* 2013; 5:541-56.
78. Mirmirani P. Managing hair loss in midlife women. *Maturitas* 2013 Feb;74(2):119-22.
79. Koç ECE. Saç ekimi cerrahisine giriş, genel bilgiler. *Cosm Dermatol-Special Topics* 2010; 3:1-3.
80. Maya V. Mesotherapy. *IJDVL*, 2007; 73(1): 60-2.
81. Abdallah MA, El-Zawahry KA, Besar HA et al. *Mesotherapy using dutasteridcontaining solution in male pattern hair loss: a controlled pilot study* . *Journal of Pan-Arab League of Dermatologist* 2009; 20:137-45.
82. Andia I, Abate M. Platelet rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med* 2013; 8:645-658.
83. Alves R, Grimalt R (eds). *Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology*. Ediciones Mayo 2016: 3-15.
84. Arshdeep, Kumaran MS. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80:5-14.
85. Greco J, Brandt R. The effects of autologous platelet rich plasma and various growth factors on non-transplanted miniaturized hair. *Hair Transplant Forum Int* 2009; 19:49-50.
86. Lopez V, Vaya A, Bautista D, Ricart JM. Autologous platelet-rich plasma as a potential therapeutic tool in androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:103.
87. Park KY, Kim HK, Kim BJ, et al. Platelet-rich plasma for treating male pattern baldness. *Dermatol Surg* 2012; 38:2042-4.
88. Azzena B, Mazzoleni F, Abatangelo G, et al. Autologous platelet-rich plasma (PRP) as an adipocyte in vivo delivery system: case report. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32:155-158
89. Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisek G, Schuster I. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases. *Steroids* 2001; 66:399-408.
90. Kira M, Kobayashi T, Yoshikawa K. VitD and the skin. *J Dermatol* 2003; 30:42937.

91. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J PhysiolRenalPhysiol* 2005; 289(1):8-28.
92. Wang J, Lu Z, Au JL. Protection against chemotherapy-induced alopecia. *Pharm Res* 2006;23 2505–2514.
93. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys* 2012 Jul 1;523(1):123-33.
94. Reichrath J, Schilli M, Kerber A, Bahmer FA, Czarnetzki BM, Paus R. Hair follicle expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors during the murine hair cycle. *Br J Dermatol.* 1994 ve 131:477-82.
95. Hilary F. Luderer, Marie B. Demay. The vitamin D receptor, the skin and stem cells. *Journal of Steroid Biochemistry&Molecular Biology* 2010; 121 314–316.
96. Sakai Y, Kishimoto J, Demay MB. Metabolic and cellular analysis of alopecia in vitamin D receptor knock out mice. *J ClinInvest* 2001; 107:961-6.
97. Laura C. Alonso Robert L. Rosenfield, *Molecular Genetic and Endocrine Mechanisms of Hair Growth.* *Horm Res* 2003; 60:1–13.
98. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338(2):143-56.
99. Ručević I, Barišić-Druško V, Glavaš-Obrovac L, Štefanić M. Vitamin D Endocrine System and Psoriasis Vulgaris – Review of the Literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009; 17(3):187-192.
100. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie* 200; 54:375-86.
101. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514- 20.
102. Gedik O. İnsülin Direnci Sendromu. 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Eylül 2004 Antalya. Konferans Kitabı:46.
103. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Fernando Costa. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American HeartAssociation/NationalHeart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005 Dec;4(4):198-203

104. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu.
105. Khoury EL, Price VH, Greenspan JS. HLA-DR expression by hair follicle keratinocytes in alopecia areata: evidence that it is secondary to the lymphoid infiltration. *J Invest Dermatol* 1988; 90:193.
106. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.
107. Ellis J, Harrap SB. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol* 2001; 19:149-154.
108. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci.* 1951 Mar;53(3):708-28.
109. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, et al. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2009 Aug;161(2):289-94.
110. Chumlea WC, Rhodes T, Girman CJ, et al. Family history and risk of hair loss. *Dermatology* 2004;209(1):33-9.
111. Jang WS, Son IP, Yeo IK, et al. The annual changes of clinical manifestation of androgenetic alopecia clinic in korean males and females: a outpatient-based study. *Ann Dermatol* 2013 May; 25(2):181-8.
112. Acibucu F, Kayatas M, Candan F. The association of insulin resistance and metabolic syndrome in early androgenetic alopecia. *Singapore Med J.* 2010 Dec;51(12):931-6.
113. Cartron J-P. RH blood group system and molecular basis of Rh-deficiency. *Bailliere's Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12:655–689.
114. Giorgia, V, Grazzina, M, Goria, A, et al. ABO blood group and risk of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Cancer Prev* 2011; 122, 20: 121-122.
115. Valikhani, M, Kavand, S, Toosi, S, et al. ABO blood groups, Rhesus factor and pemphigus. *Indian J Dermatol.* 2007; 52:176-178.
116. Sanke S, Chander R, Jain A, Garg T, Yadav P. A Comparison of the Hormonal Profile of Early Androgenetic Alopecia in Men With the Phenotypic

Equivalent of Polycystic Ovarian Syndrome in Women. *JAMA Dermatol* 2016; 152:986-991.

117. Stárka L, Hill M, Poláček V. [Hormonal profile in men with premature androgenic alopecia]. *Sb Lek.* 2000; 101:17-22.

118. Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: A community-based survey. *Br J Dermatol* 2010; 163:371-377.

119. O.A. Bakry, M.A. Shoeib, M.K. El Shafiee, et al. Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, and insulin resistance: Is there any association? A case-control study. *Indian Dermatol Online J* 2014; :276-281.

120. N. Pengsalae, C. Tanglertsampan, T. Phichawong, et al. Association of early-onset androgenetic alopecia and metabolic syndrome in Thai men: A case-control study. *J Med Assoc Thail* 2013; 9:947-951.

121. Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972; 34:458-464.

122. Su LH, Chen LS, Lin SC , et al. Association of androgenetic alopecia with mortality from diabetes mellitus and heart disease. *JAMA Dermatol* 2013; 149:601-606.

123. Hirsso P, Rajala U, Hiltunen L, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Näyhä S. Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology* 2007; 214(2):125-9.

124. Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol* 2007;17(3):220-2.

125. Fujimoto R, Morimoto I, Morita E, et al. Androgen receptors, 5 alpha-reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994 Aug;50(3-4):169-74.

126. Gopinath H, Upadya GM. Metabolic syndrome in androgenic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82(4):404-8.

127. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Nutrition* 1997 Jan;13(1):65.

128. Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE. Male Pattern Baldness and Coronary Heart Disease. The Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:165-171.

129. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, Tangen CM, Parnes HL, Lippman SM, La Rosa FG et al: Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(18):1375-1383.
130. Sadighha A, Zahed GM. Evaluation of lipid levels in androgenetic alopecia in comparison with control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Jan;23(1):80-1.
131. Chakrabarty S, Hariharan R, Gowda D, Suresh H. Association of premature androgenetic alopecia and metabolic syndrome in a young Indian population. *Int J Trichology* 2014 Apr;6(2):50-3.
132. Bakry OA, Shoeib MA, El Shafiee MK, Hassan A. Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, and insulin resistance: Is there any association? A case-control study. *Indian Dermatol Online J* 2014 Jul;5(3):276-81.
133. Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, et al. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999 May 1;149(9):843-52.
134. Severi G, Sinclair R, Hopper JL, et al. Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol* 2003; 149(6):1207-1213.
135. Mumcuoglu C, Ekmekci TR, Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 2011 Jan-Feb;21(1):79-82.
136. Yi SM, Oğul SW, Lee KG, et al. The relationship between sex-specific androgenetic alopecia and metabolic syndrome in a middle-aged Korean population *Br J Dermatol* 2012 ; 167:306–13.
137. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V: Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165(2):285-292.
138. Pengsalae N, Tanglertsampan C, Phichawong T, et al. Association of early-onset androgenetic alopecia and metabolic syndrome in Thai men: a case-control study. *J Med Assoc Thai* 2013 Aug;96(8):947-51.

139. Hoot J, Sadeghpour M, English J. Nonscarring alopecia associated with vitamin D deficiency. *Cutis* 2018; 102(1):53-55.
140. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, et al. Serum ferritin and vitamin d in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26:101–7.
141. <http://dx.doi.org/10.4172/scientificreports>, Iyanda AA. Serum Vitamin Levels in Different Categories of Androgenetic Alopecia Subjects.
142. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003 Jan;13(1):3-126.
143. Mosley JG, Gibbs AC. Premature grey hair and hair loss among smokers: a new opportunity for health education? *BMJ* 1996; 313(7072):1616.
144. Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with smoking and its prevalence among Asian men: a community-based survey. *Arch Dermatol* 2007; 143:1401-6.
145. Severi G, Sinclair R, Hopper JL et al. Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1207-13.
146. Salman KE, Altunay IK, Kucukunal NA, Cerman AA. Frequency, severity and related factors of androgenetic alopecia in dermatology outpatient clinic: hospitalbased cross-sectional study in Turkey . *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2017; 92(1):35-40.
147. Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. *Int J Dermatol* 2018; 57(7):776-783.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGA	Androjenetik Alopesi
MetS	Metabolik Sendrom
TFT	Tiroid Fonksiyon Testi
HL	Hiperlipidemi
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
HT	Hipertansiyon
DHT	Dihidrotestosteron
IGF	Insulin Benzeri Büyüme Faktörü
IGF BP-3	Insulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
IgE	İmmünglobülin E antikoru
PRP	Platelet Zengin Plazma
HLA	İnsan Lökosit Antijen
VDBP	Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR	Vitamin D Reseptörü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
NCEP-ATP3	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
ABD	Amerika Birleşik Devletleri

ŞEKİLLER VE RESİMLERDİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. Kılın yapısı	14
Şekil 2. Kıl gelişim siklusu	17
Şekil 3. Erkek tipi AGA'da Modifiye Hamilton-Norwood sınıflaması	29
Şekil 4. Ludwig Sınıflaması	30
Şekil 5. Hastaların metabolik sendrom varlığına ilişkin bulgular	45
Şekil 6. Hastaların kan gruplarına ilişkin dağılımları	47



TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. Modifiye Hamilton- Norwood sınıflaması	28
Tablo 2. Ludwig sınıflaması	30
Tablo 3. Tanıtıcı özelliklere ilişkin analiz bulguları	42
Tablo 4. Hastaların yaş dağılımlarına ilişkin bulgular	43
Tablo 5. Yapılan klinik ölçümlere ilişkin analiz bulguları	44
Tablo 6. Hastaların metabolik sendromu ile saç dökülme evrelerinin karşılaştırılmasına ait bulgular	45
Tablo 7. Hastaların metabolik sendromu ile yaş gruplarının karşılaştırılmasına ait bulgular	46
Tablo 8. Hastaların metabolik sendromu ile yaş gruplarının karşılaştırılmasına ait bulgular	46
Tablo 9. Hastaların kan gruplarına ilişkin analiz bulguları	46
Tablo 10. Hastaların kan gruplarına göre androjenik alopesi dağılımlarına ilişkin bulgular	47
Tablo 11. Hastalara uygulanan klinik ölçümlerin ortalama dağılımları	48
Tablo 12. Hastaların HLA-DRB1 allel sıklık dağılımlarına ilişkin bulgular	48
Tablo 13. Hastaların HLA-DRB1 allel alt tiplerinin sıklık dağılımlarına ilişkin bulgular	49
Tablo 14. Hastaların HLA-DRB1 değerlerine göre androjenik alopesi dağılımlarına ilişkin bulgular	50
Tablo 15. Hastaların HLA-DR B1 Alel sıklığına göre androjenik alopesi dağılımlarına ilişkin bulgular	50
Tablo 16. Hastaların sigara kullanımı ile androjenik alopesi karşılaştırılmasına ait bulgular	51
Tablo 17. Hastaların bel çevresi ile androjenik alopesi karşılaştırılmasına ait bulgular	52

Tablo 18. Hastaların alkol kullanımı ile androjenik alopesi karşılaştırılmasına ait bulgular	52
Tablo 19. Hastaların vitamin D ₃ seviyesi ile androjenik alopesi karşılaştırılmasına ait bulgular	53
Tablo 20. AGA ile ilişkili bulunan risk faktörleri	61



EKLER

EK-1 : Etik Kurul İzni



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU




Sayı : 78017789/050.01.04/ Σ 889643
Konu : Etik Kurul Kararı

08/11/2018

Sayın Prof. Dr. Ümit TÜRSEN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yapılması tasarlanan "Erkek Tipi Androjenik Alopeside Demografik Veriler Risk Faktörleri ve Bulguların Değerlendirilmesi" adlı araştırmaya ilişkin 07/11/2018 tarihli ve 2018/442 sayılı Kurul Kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz/rica ederim.


Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Kurul Başkanı

EKLER:

- 1- Kurulun 07/11/2018 tarihli ve 2018/442 sayılı kararı (1 sayfa)
- 2- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 sayfa)

Adres : MEÜ Çiflikköy Kampüsü 33343 Yenişehir / MERSİN Ayrıntılı bilgi için irtibat:
Tel : 03243610001-4417 Fax :
e-posta : Elektronik Ağ : www.mersin.edu.tr



MEÜ.ID.FR-001/03

Sayfa 1/1

Yayın Tarihi : 22 / 11 / 2013