



T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**ERKEN BAŞLANGIÇLI
ANDROGENETİK ALOPESİLİ ERKEK HASTALARDA
HAMILTON NORWOOD SKALA DEĞERLERİ İLE
İNSÜLİN REZİSTANSI İLİŞKİSİNİN KONTROL GRUBU
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MEHMET ALİ CAN EMEKSİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE - 2010



T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**ERKEN BAŞLANGIÇLI
ANDROGENETİK ALOPESİLİ ERKEK HASTALARDA
HAMILTON NORWOOD SKALA DEĞERLERİ İLE
İNSÜLİN REZİSTANSI İLİŞKİSİNİN KONTROL GRUBU
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MEHMET ALİ CAN EMEKSİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ÖZGÜR GÜNDÜZ

KIRIKKALE - 2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı: **Dr. Mehmet Ali Can EMEKSİZ**

Çalışmanın Başlığı: Erken Başlangıçlı Androjenetik Alopesili Erkek Hastalarda Hamilton Norwood Skala Değerleri ile İnsülin Rezistansı İlişkisinin Kontrol Grubu ile Değerlendirilmesi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14.10.2010

Prof. Dr. Mukadder KOÇAK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar AD Başkanı

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Ayşe Anıl KARABULUT

Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar AD

Deri ve Zührevi Hastalıklar AD

Üye

Üye

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyerek, yetişmemde büyük katkıları olan sayın hocam Prof. Dr. Mukadder Koçak'a, tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Özgür Gündüz'e, değerli hocalarım Doç. Dr. Ayşe Anıl Karabulut'a ve Prof. Dr. Emel Öztürk Erkek'e saygı ve şükranlarımı sunar; tüm hocalarıma, özveriyle sağladıkları hoşgörülü akademik ortam ve kazandırdıkları bilimsel nosyon için ayrıca teşekkür ederim.

Tez kurgusunun geliştirilmesinde ve çalışmamızın çeşitli aşamalarında, bilgi ve deneyimlerine başvurduğum sayın hocam Doç. Dr. Murat Yılmaz'a; istatistiksel değerlendirme ve tez yazım aşamasında büyük yardımlarını gördüğüm değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Orhan Murat Koçak'a; uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve tez çalışmam için katkıda bulunan tüm asistan ve öğrenci arkadaşlarımla üniversite çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Tüm eğitim ve öğrenim yaşamım boyunca desteklerini bir an olsun esirgemeyen, en değerli varlıklarım anneme, babama ve özellikle biricik ablam Narin Emeksiz Sualp'e teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Dr. M Can EMEKSİZ

Ekim 2010

ÖZET

Emeksiz MAC. Erken Başlangıçlı Androjenetik Alopesili Erkek Hastalarda Hamilton Norwood Skala Değerleri ile İnsülin Rezistansı İlişkisinin Kontrol Grubu ile Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010

Amaç: Erken androjenetik alopesisi bulunan erkek hastalarda insülin direnci sıklığında bir artış olup olmadığını ve direncin Hamilton-Norwood sınıflaması ile ilişkisini kontrol grubu ile karşılaştırarak araştırmaktır.

Gereç: Çalışmaya Haziran 2009 – Temmuz 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 18-35 yaş aralığında, Hamilton Norwood skalasında tip 3 ve üzeri değerlendirilen 80 hasta ile yaş ve ağırlığı hasta grubu ile uyumlu olan 55 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alınmıştır. İnsülin direncini belirlemek için 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılarak plazma açlık glukozu, 2. saat glukozu ve açlık insülin değerleri bakılmış, İnsülin Direnci Değerlendirme Denge Modeli (HOMA-IR) formülüyle hesaplanan 2,7 ve üstü değerler insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Serum kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli ve yüksek dansiteli lipoprotein değerleri ile kan basıncı, bel çevresi, vücut kitle indeksi ölçümleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) 2001 metabolik sendrom tanı kriterlerine göre değerlendirilmiş, serum androjen hormon düzeyleri incelenmiştir.

Sonuçlar: Çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; HOMA-IR indeks ortalamaları (hasta grubu: 2.21 ± 1.26 ; kontrol grubu: 1.84 ± 0.64 ($p=0.046$)), metabolik sendrom sıklığı (hasta grubu: %16.3, kontrol grubu: %5.4) ($p=0.047$) ve androjenetik alopesi (AGA) aile öyküsü ($p<0.001$) açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. HOMA-IR sınır değeri ≥ 2.7 kabul edildiğinde, insülin direnci varlığı (hasta grubu: %23.8; kontrol grubu: %10.9 ($p=0,073$)) ve sigara kullanımı (hasta grubu: %36.2; kontrol grubu: %25.5 ($p=0.196$)) açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Hasta grubunda Hamilton Norwood skala değerlerine göre gruplar kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,

insülin direnci ve metabolik sendrom varlığı açısından arada istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Yaşa göre düzeltilmiş çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre; AGA için risk faktörleri, %95 güven aralığıyla, AGA aile öyküsü olması (40.15 kat) ve total kolesterol artışı (her on birim artış için 1.15 kat) olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Androjenetik Alopesi, Erken Başlangıçlı Androjenetik Alopesi, AGA, PAGA, EBAGA, Hamilton Norwood Skalası, İnsülin Direnci, İnsülin Rezistansı, Oral Glukoz Tolerans Testi, OGTT, Metabolik Sendrom, HOMA-İR

ABSTRACT

Emeksiz MAC. The Evaluation of The Relationship between Insulin Resistance and Hamilton Norwood Scale Scores with Control Group in Men with Premature Androgenetic Alopecia, Kirikkale University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venerology, Speciality Thesis, Kirikkale, 2010

Objective: To evaluate the frequency of insulin resistance in men with premature androgenetic alopecia and the relationship between insulin resistance and Hamilton Norwood scale scores in comparison with the control group.

Material and Methods: 18-35 years old volunteer males, 80 of whom was with androgenetic alopecia (AGA) stage III and over in the Hamilton–Norwood classification and 55 weight and age matched controls applying to our clinics during June 2009- July 2010 were included. 75 gr Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) was performed and fasting plasma glucose, insulin and second hour plasma glucose levels were evaluated. 2.7 and higher values in homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) formula were considered as insulin resistance. Serum lipid profile, blood pressure, waist circumference, body mass index were evaluated according to National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) 2001 metabolic syndrome criteria. Serum androgen levels of the participants were also evaluated.

Results: In this study, the difference between the groups was statistically significant, according to mean HOMA-IR indices (patient group: 2.21 ± 1.26 ; control group: 1.84 ± 0.64 ($p=0.046$)), frequency of metabolic syndrome (patient group: 16.3 %, control group: 5.4 %) ($p=0.047$) and the frequency of family history of AGA ($p<0.001$). HOMA-IR values equal to or over 2.7 were accepted as presence of insulin resistance. The difference was not significant according to presence of insulin resistance (patient group: 23.8%; control group: 10.9% ($p=0,073$)) and cigarette smoking (patient group: 36.2%; control group: 25.5% ($p=0.196$)). When the groups were evaluated within Hamilton Norwood scores and in comparison with the control group according to presence of insulin resistance and metabolic syndrome, the differences was not

statistically significant ($p > 0.05$). According to multivariate logistic regression model corrected by age, the risk factors for AGA were family history of AGA (40.15 times) and total cholesterol (1.15 times for every 10 unite increase) within 95% confidence interval.

Key Words: Androgenetic Alopecia, Premature Androgenetic Alopecia, AGA, PAGA, Hamilton Norwood Scale, Insulin Resistance, Oral Glucose Tolerance Test, OGTT, Metabolic Syndrome, HOMA-IR

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iii
ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kıl Folikülü ve Kıl Gelişim Döngüsü	3
2.1.1 Kıl Folikülü Embriyolojisi	3
2.1.2 Kıl Folikülü Yapısı.....	4
2.1.3 Kıl Gelişim Döngüsü	5
2.1.4 Kıl Tipleri.....	6
2.2 Androgenetik Alopesi	8
2.2.1 Tanım Tarihçe ve Epidemiyoloji	8
2.2.2 Androgenetik Alopeside Patogenez	9
2.2.3 Androgenetik Alopeside Erken Başlangıç	14

2.2.4	Androgenetik Alopeside Klinik ve Klinik Sınıflandırma	15
2.2.5	Androgenetik Alopeside Prevalans ve Etnik Farklılıklar.....	18
2.2.6	Androgenetik Alopeside Tanı ve Tanısal Testler.....	18
2.2.7	Androgenetik Alopeside Histoloji.....	20
2.2.8	Androgenetik Alopeside Progresyon ve Tedavi Seçenekleri.....	20
2.3	Metabolik Sendrom.....	26
2.3.1	Epidemiyoloji.....	26
2.3.2	Tanı Kriterleri.....	27
2.3.3	Metabolik Sendrom Risk Faktörleri.....	29
2.3.4	Metabolik Sendrom Etyopatogenezi (Şekil 2.6).....	30
2.3.5	Metabolik Sendromun İlişkili Olduğu Hastalıklar	34
2.3.6	Metabolik Sendrom Tedavisi	37
2.4	İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	39
2.4.1	İnsülin Direnci Değerlendirme Denge Modeli (HOMA-IR)	40
3	GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1	Etik Kurul Onayı ve Hasta Seçimi	41
3.1.1	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	41
3.1.2	Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	41
3.2	Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Analiz Yöntemleri	43
3.2.1	Açlık ve OGTT 2.Saat Plazma Glukoz Ölçümü	43
3.2.2	Lipid Parametreleri Ölçümü.....	43

3.2.3	İnsülin Ölçümü.....	44
3.2.4	DHEAS Ölçümü	44
3.2.5	SHBG Ölçümü	44
3.2.6	Total Testosteron Ölçümü.....	44
3.2.7	Serbest Testosteron Ölçümü	44
3.3	İstatistiksel Değerlendirme.....	45
4	BULGULAR.....	46
5	TARTIŞMA	55
6	SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7	KAYNAKLAR	65
	EK-1 Olgu Takip Formu	75
	EK-2 Kırıkkale Üniversitesi Aydınlatılmış Onam Formu	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA: Androjenetik Alopesi

AKŞ: Açlık Kan Glukozu

AR: Androjen reseptörü

As: Androstenedion

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

Ca: Karsinom

CPAP: Sürekli Pozitif Hava Basıncı

CRP: C Reaktif Protein

DPH: Dermal Papilla Hücreleri

DHEA-S: Dihidroepiandrosteron-sülfat

DHT: 5 alfa Dihidrotestosteron

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FFA: Serbest Yağ Asidi

FGF-7: Fibroblast Büyüme Faktörü-7

FUE: Foliküler Ünite Ekstraksiyonu

GF: Büyüme Faktörü

GLUT: Glukoz Taşıyıcı Protein

HAIR-AN: Hiperandrojenizm İnsülin
Rezistansı - Akantozis Nigrikans

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü

H-N: Hamilton Norwood

HOMA-IR: İnsülin Direnci
Değerlendirme Denge Modeli

hsp: Isı-Şok Proteinleri

HT: Hipertansiyon

IGF1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü1

IDF: Uluslararası Diyabet Örgütü

IL: İnterlökin

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

Kol: Kolesterol

KÜTF: Kırıkkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

Min: Minimum

Mak: Maksimum

MS: Metabolik Sendrom

NASH: Nonalkolik Steatohepatit

NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Erişkin Tedavi Paneli III)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OSA: Obstruktif Uyku Apne Sendromu

PAGA, EBAGA: Prematür (Erken Başlangıçlı) Androjenetik Alopesi

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptörü

PSA: Prostat Spesifik Antijen

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

SRC: Saçlı Deri Redüksiyon Cerrahisi

ST: Saç Transplantasyonu

sT: Serbest Testosteron

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TG: Trigliserid

TGF-beta: Doku Büyüme Faktörü- beta

TKS: Tam Kan Sayımı

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

tT: Total Testosteron

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

ŞekilNo	Sayfa No
Şekil 2.1. Kıl Folikülü Embriyoljik Gelişimi ve Yapısı	3
Şekil 2.2. Kıl Folikülü Yapı ve Döngüsü.....	4
Şekil 2.3. Kıl Döngüsü.....	7
Şekil 2.4. Erkeklerde Modifiye Hamilton-Norwood Skalası.....	16
Şekil 2.5. Kadınlarda Görülen AGA Paternleri	17
Şekil 2.6. Metabolik sendrom patofizyolojisi.....	30
Şekil 2.7. İnsülin Direnci ve Etkileri	33
Şekil 2.8. OGTT Sonuçlarına Göre Tanımlamalar).....	35
Şekil 4.1. Kontrol ve Hasta Gruplarında HOMA-İR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması	51
Şekil 4.2. Kontrol ve Hasta Gruplarının İnsülin Direnci Varlığı Açısından Karşılaştırılması	52
Şekil 4.3. Kontrol ve Hasta Gruplarının Metabolik Sendrom Varlığı Açısından Karşılaştırılması	52
Şekil 4.4. Kontrol ve Hasta Gruplarında Metabolik Sendrom Kriterlerinin Karşılaştırılması	53
Şekil 4.5. Kontrol ve Hasta Gruplarında Total Kolesterol Değerlerinin Karşılaştırılması	53
Şekil 4.6. Kontrol ve Hasta Gruplarında Trigliserid Değerlerinin Karşılaştırılması	54

TABLolar DİZİNİ

TabloNo	Sayfa No
Tablo 4.1. Çalışmada Değerlendirilen Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı.....	46
Tablo 4.2. Grupların İnsülin Direnci Açısından Karşılaştırılması	47
Tablo 4.3. Grupların Hamilton-Norwood Sınıflamasına Göre Dağılımı	48
Tablo 4.4. Hamilton Norwood Skala Değerlerinin İnsülin Direnci Açısından Karşılaştırılması	49
Tablo 4.5. Grupların Metabolik Sendrom Sıklığı Açısından Karşılaştırılması	49
Tablo 4.6. Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerini (NCEP-ATP III) Sağlayan Kişi Sayısı Açısından Grupların Karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.7. Grupların AGA Aile Öyküsü Açısından Karşılaştırılması.....	50

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Androjenetik alopesi (AGA), genetik olarak yatkınlığı bulunan bireylerde, androjen hormon yolaklarındaki aktivasyon sonucu, kıl foliküllerinde mekanizması henüz bilinmeyen dermal papilla minyatürizasyonu sonucu oluşan, her iki cinsten de görülebilen yaşla artan bir dermatozdur [1]. Bazı yazarlarca fizyolojik bir süreç olarak kabul edilen androjenetik alopesi çoğunlukla geç adolesan dönemde başlar. 50 yaşına ulaşmış beyaz erkeklerin yaklaşık yarısında belli bir derecede AGA'ya rastlanmaktadır [1-3]. Yaşam boyu gelişme şansının beyaz erkekler için % 90-96 olduğunu gösteren bildirimler mevcuttur [4].

Bildirimlerde, erkeklerdeki AGA ile insülin direnci, insülin gen polimorfizmi, hiperkolesterolemi, koroner kalp hastalığı (KKH) arasında ilişki olduğunu öne süren epidemiyolojik çalışmalara rastlanmaktadır [4-6]. Bu ilişkinin özellikle erken başlangıçlı AGA için daha güçlü olduğu belirtilmektedir [7-9]. İnsülin direncine bağlı hiperinsülinemi ile koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon arasında güçlü kanıtlar vardır [10-13]. Hiperinsülineminin AGA'ya ve yaşamın ileri dönemlerinde tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve sonuçta ateroskleroz ve kardiyak komplikasyonlara yol açtığı bildirilmektedir [14]. Finlandiya'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada AGA'lı erkeklerde diyabet ve insülin direnci ile ilişkili hastalık prevalansı daha yüksek bulunmuştur [8, 15]. Son dönemde yapılan başka bir çalışma ise bu ilişkiyi desteklememiştir [16]. Tüm bu çalışmalar erkeklerde AGA ve insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu ortaya koysa da birtakım yöntemsel eksiklikler klinik etkileri belirsizleştirmektedir [8, 17, 18].

Erken başlangıçlı (Prematür) AGA (PAGA), 35 yaş öncesi Hamilton- Norwood (H-N) skalasında tip 3 ve üzeri saç dökülmesi olarak tanımlanmaktadır. AGA'da poligenetik kalıtım anlamlı iken PAGA'da X'e bağlı androjen reseptörleri ve buna bağlı olarak maternal kalıtımın önemi vurgulanmıştır [19]. Erkeklerdeki PAGA, kadınlardaki polikistik over sendromunun (PKOS) erkek varyantı olarak düşünülmektedir [1].

Kadınlarda da PKOS ve HAIR-AN (Hiperandrojenizm İnsülin Rezistansı - Akantozis Nigrikans) gibi insülin direnciyle ilişkisi bilinen durumların kadın androgenetik alopesisi için risk faktörü olabileceğini öne süren yayınlar vardır [1, 17, 20]. PAGA'lı erkeklerde hiperandrojenizm, hiperinsülinemi, insülin direnci ve dirençle ilişkili obezite, hipertansiyon ve dislipidemi riski artmış görünmektedir [18]. Bu ilişki, "PAGA, insülin direnci için klinik bir belirteç olabilir" hipotezini desteklemektedir. İnsülin direnci mi AGA'yı başlatıp tetikliyor, yoksa AGA'da daha mı sık direnç oluyor sorusu netleşmeyi beklemektedir.

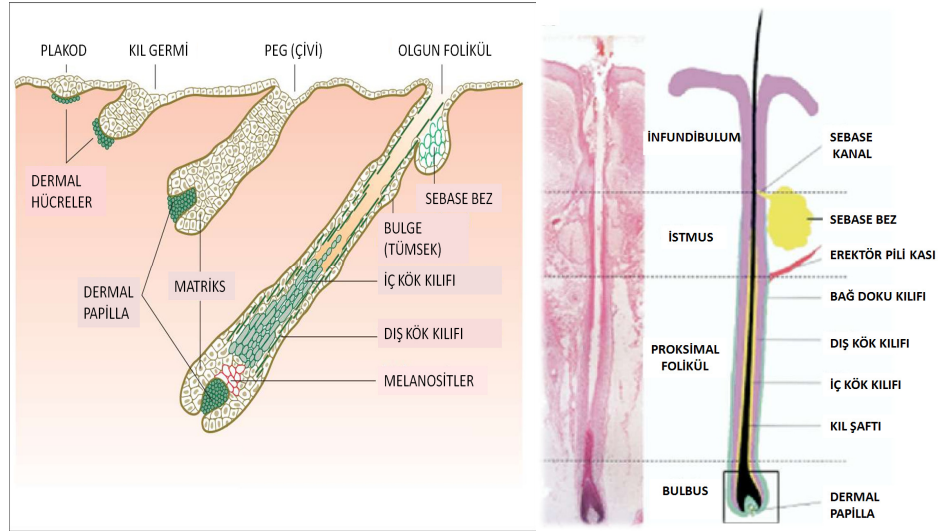
Çalışmamızda erken başlangıçlı androgenetik alopesisi bulunan ve bulunmayan, yaş ve ağırlık dağılımı benzer erkek bireylerden oluşan gruplar arasında insülin direnci sıklığının ve bu direncin Hamilton-Norwood skala değerleriyle olan ilişkisinin HOMA-IR endeks kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. PAGA'nın insülin direnciyle seyreden metabolik sendromun klinik bir bulgusu olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Kıl Folikülü ve Kıl Gelişim Döngüsü

2.1.1 Kıl Folikülü Embriyolojisi

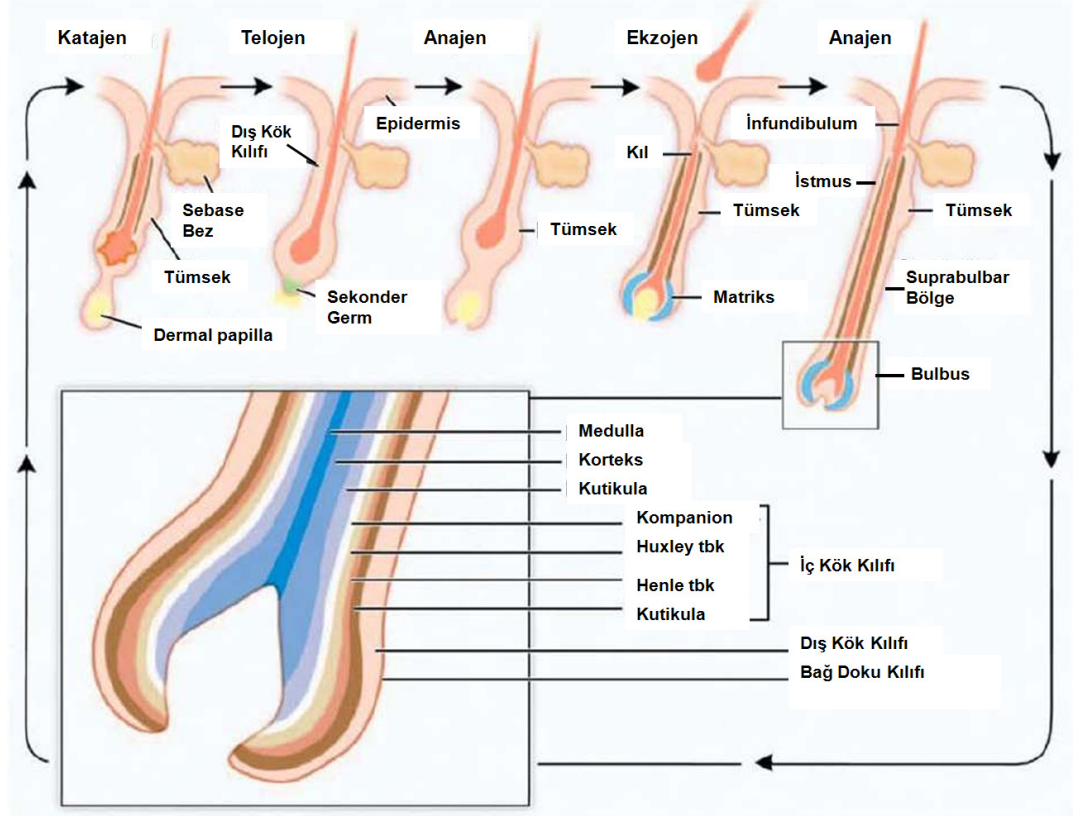
Kıl folikülü, epidermis ve mezenkimal yapıların etkileşimiyle oluşur. 10. embriyolojik haftada epidermal bazal tabaka boyunca, plakodlar ve ardından primitif kıl germi ortaya çıkar. Germ hücreleri, dermise doğru ilerleyerek dermal papilladaki kalın fibroblast kümeleriyle etkileşir, papillayı sararak bulbusu oluşturur. Folikül duvarından oluşan iki epidermal katmanın üsttekenden sebace ve apokrin bezler; alttakenden ise foliküler kök hücrelerin kaynağı olan tümsek (bulge) oluşur. Yeterli uzunluğa erişen kılta, matriksten; kıl shaftı, medulla, korteks, kutikula ve iç kök kılıfı, mezenkimden ise; dış kök kılıfı meydana gelir (Şekil 2.1). 6. ayda folikül gelişimi tamamlanır ve doğum sonrası yeni folikül oluşumu gözlenmez. Bu nedenle papilla hasarı kalıcı kıl ya da saç kaybı ile sonuçlanır. Uterus içinde fetusu kaplayan uzun, ince, lanugo kılları genellikle intrauterin 8. ayda dökülerek, yerlerini kısa, ince, renksiz vellus kıllarına bırakır. Saçlı deride ise kalın, pigmente terminal kıllar çoğu zaman doğumda mevcuttur [21].



Şekil 2.1. Kıl Folikülü Embriyolojik Gelişimi ve Yapısı (Burns TBS BS, Cox N, Griffiths C (ed.): Rook's Textbook of Dermatology, 8 edn: Wiley Blackwell; 2010)

2.1.2 Kıl Folikülü Yapısı

Saçlı derideki terminal kıl folikülü sırasıyla, dermal papilla, bulbus, erektör pili adezyon bölgesi, tümsek, infundibulum ve foliküler açıklıktan oluşur (Şekil 2.2). Kıl shaftı ise; medulla, korteks ve kutikuladan meydana gelir. İç kök kılıfı, içten dışa 3 tabakadan oluşur, bunlar: Kutikula, Huxley ve Henle tabakalarıdır. Dış kök kılıfı folikülü dıştan sarar ve infundibulumda epidermisle birleşir [21].



Şekil 2.2. Kıl Folikülü Yapı ve Döngüsü (Wolff K GL, Katz S, Gilchrest BA, PallerAS, Leffel DJ (ed.): Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7 edn: Mc Graw Hill; 2008)

Fibroblast ve diğer mezenkimal hücrelerden zengin olan dermal papilla, kılın büyüme hızını belirleyen temel yapıdır. Bulbusun çapıyla ve dolayısıyla kıl çapıyla orantılı büyüklüktedir. Kılın ne kadar büyüyeceği, bulbusu oluşturan matriks hücreleri ve dermal papilla arası sitokinler, kemokinler, vasküler ve nöral büyüme faktörleri

aracılığıyla belirlenir. Her bir kıl folikülünün kendine ait onu besleyen ve uyaran damar ve sinir ağı vardır [21].

2.1.3 Kıl Gelişim Döngüsü

Kıllar, tırnaklar gibi devamlı büyüme göstermezler. Her kılın kendine ait büyüme ve dinlenme evresi vardır. Kıl siklusunun 3 evresi vardır (Şekil 2.3):

2.1.3.1 Anajen Evre

Döngünün en uzun fazı olan anajen evre, kılın gelişim sürecini tanımlar. Matriks hücrelerinin mitotik ve metabolik aktivitesi çok yüksek olduğundan folikülün patolojik etkenlere en duyarlı olduğu evresidir. Folikül maksimum boyutlarına bu evrede ulaşır. Replikasyon zamanı 24-28 saat olan germ hücrelerinin aktivitesi kemik iliği hücrelerinininki ile eşdeğerdir. 6-7 adet subfazı olan anajen evrenin süresi türe, kılın bulunduğu vücut bölgesine, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak farklılıklar gösterebilir. Saçlı deri için bu süre 3-6 yıl arasında değişebilir. Yaşlılarda, erkeklerde ve saçlı derinin bazı bölgelerinde daha kısadır [22]. Saçın uzunluğu anajen evrenin süresine bağlı olarak değişir. Anajen faz, vertikal ve frontal bölgede daha uzun, temporal bölgede daha kısadır. Günde ortalama 0.35 mm (ayda ortalama 1 cm) olan saçın uzama hızı, vertekste 0.44mm/gün; temporal bölgede 0.39 mm/gündür. Yaşlanmayla birlikte saç çapı azalırken, özellikle erkeklerde kaş, burun ve dış kulak yolu kılları ise kalınlaşır [21].

2.1.3.2 Katajen Evre

Gerileme dönemi olarak bilinen katajen evre çok kısa süren geçiş fazı olup 1-2 haftayı geçmez. Senkronize gerçekleşen apoptoz, milyonlarca hücrenin ölümüne yol açarak, foliküllerin üçte ikisinin geçici kaybıyla sonlanır. Dermal papilla kaybolarak yerine sadece fibröz bant kümeleri kalır. Kıl shaftının alt kutbu kalınlaşır çomak şeklini alır. Katajen fazda iç kök kılıfı kaybolmaya başlar. Foliküler bulbus involusyona girer ve papillanın mezodermal hücrelerinden ayrılarak papillayı serbest bırakır. Dış kök kılıfı ise trikolemmal keratinizasyon olarak bilinen keratinizasyon sürecine girer. Vitroz membranın kalınlaşmasıyla karakterize katajen fazın geç döneminde ise dış kök kılıfı, folikülün alt kısmında bir kese oluşturur [22].

2.1.3.3 Telojen Evre

İnvolusyonunu tamamlayan folikül, dinlenme dönemi olan telojen faza geçer. Keratinize dış kök kılıfı, başak şeklindeki kökün etrafında epitelyal bir kese oluşturur. Dış kök kılıfına sıkıca bağlı olan kıl, yeni bir anajen kıl gelişimi başlayıncaya kadar, telojen faz süresince folikülün içinde kalır. Yeni kıl gelişimiyle birlikte dinlenme sürecini tamamlamış olan telojen kıl dökülür [22]. Telojen evre 2-4 ay sürer. Metabolik olarak aktif olmayan keratinize çomak şekilli kıl folikülün üst kısmında yerleşir. Toksik etkilere duyarlı değildir. tümsek içindeki kök hücrelerden köken alan yeni anajen kıl, eski dermal papillanın bulunduğu yere doğru ilerler ve uzayarak telojen evredeki kılın dökülmesini sağlar [21]. Telojenin geç evresini kenojen, çomak şekilli kılın dökülmesini ekzojen evre olarak tanımlayan yazarlar vardır [22].

Normal koşullarda, saçlı derideki kılların %85'i (%90-95) anajen; %<1'i katajen, %15'i (%5-10) telojen evrededir [21, 22]. Androjenler başta olmak üzere, büyüme faktörleri, sitokinler, nöropeptidler ve mevsimsel etkenler kıl döngüsünün düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Saçlı derideki anajen/telojen oranı mevsimsel değişim göstermekle birlikte 9-12:1 olarak hesaplanır [23].

2.1.4 Kıl Tipleri

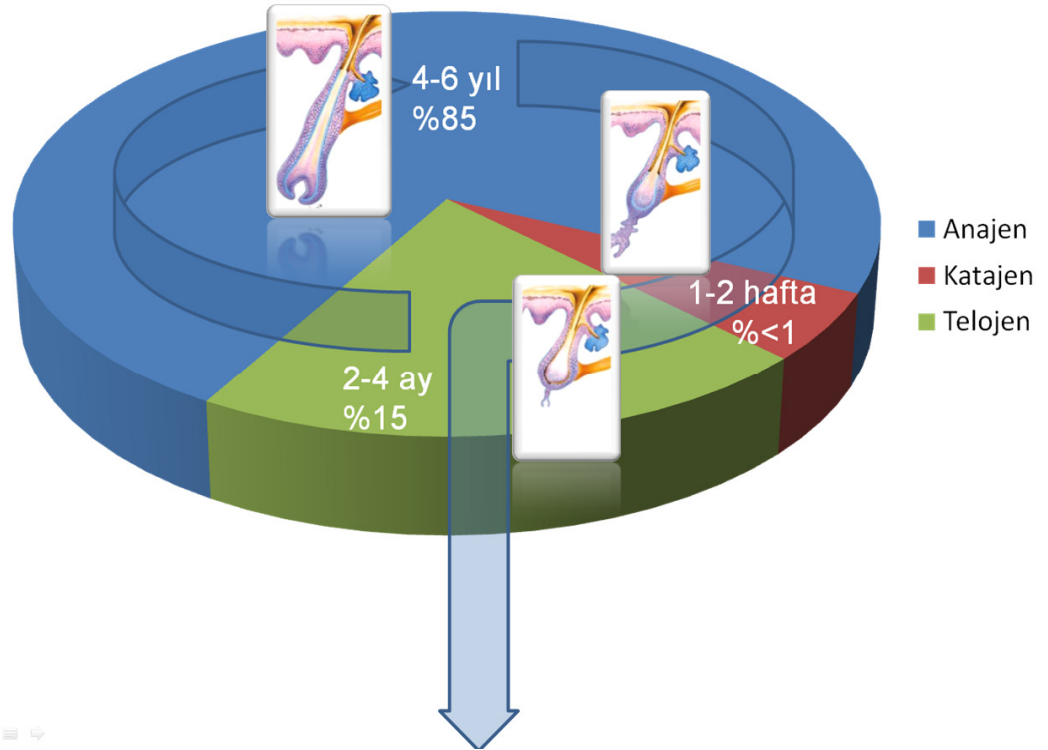
Lanugo: Uzun, ince, renksiz, medullasız, normal şartlarda intrauterin dönemde dökülen ve verniks kazeozada bulunan kıllardır. Prematüre yenidoğanlarda lanugo kıllar bulunabilir.

Vellus: İki cm'den kısa, 40 mikrondan ince, genellikle renksiz, medullasız, yenidoğanda palmoplantar bölge dışı tüm vucutta bulunan kıllardır.

Terminal: Uzun, 40 mikrondan kalın, pigmente, medullası bulunan saçlı deri, kaş ve kirpiklerde yer alan kıllardır. Saçlı deride 180-350 kıl/cm² yoğunluğunda 80.000-125.000 terminal kıl vardır.

Seksüel: Pubertede androjenlerin etkisiyle, vellus kıllardan oluşan terminal kıllardır. Aksiller ve pubik kıllar, düşük androjen düzeylerine yanıt verebilen kıllar

olduğundan, her iki cinste de oluşur. Sakal ve diğer vücut bölgelerindeki seksüel kıllar ise yalnızca erkeklerdeki fizyolojik androjen seviyelerine duyarlıdır [21]. AGA, androjen duyarlı saç foliküllerinde minyatürizasyon ve sonuçta saç foliküllerinin tamamen yok olmasıyla seyreden olaylar dizisidir. Minyatürizasyon, pigmente, kalın terminal kılların, aşamalı olarak, ince, renksiz, neredeyse görünmeyen vellus benzeri kıl foliküllerine dönüşümünü ifade eder [24]. AGA'da etkilenen saç folikülünün her siklusunda anajen evre, bir öncekine göre daha da kısalmır. Anajen evre saç uzunluğunun temel belirleyicisi olduğundan; yeni oluşan anajen kılın maksimum uzunluğu öncekilerden daha kısa, kıllar daha güçsüz ve cılız olmaktadır [25]. Telojen evrenin süresi ise değişmez ya da özellikle ekzojen evreyi takip eden kenojen evre ve latens süresi uzayabilir. Gittikçe kısalan anajen evreler sonucu, deri seviyesine bile ulaşmadan katajen evreye geçen anajen saçlar, daha fazla boş foliküle ve alopesik görünüme neden olur [26].



Şekil 2.3. Kıl Döngüsü (Wolff K GL, Katz S, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ (ed.): Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7 edn: Mc Graw Hill; 2008'den yararlanılarak hazırlanmıştır)

2.2 Androjenetik Alopesi

2.2.1 Tanım Tarihçe ve Epidemiyoloji

Erkek tipi saç dökülmesi olarak da adlandırılan androjenetik alopesi genetik yatkınlığı olan bireylerde, androjen hormon yolaklarındaki aktivasyon sonucu, kıl foliküllerinde mekanizması halen tam olarak anlaşılammış dermal papilla minyatürizasyonu sonucu oluşan, her iki cinste de görülebilen ve yaşla artan bir durumdur [1]. AGA, tüm ırklarda, erkeklerde en sık görülen alopesi tipidir. Ortaya çıkışı ve gelişimi, genetik yatkınlık ve endokrin faktörlerin etkileşimiyle belirlenir [2]. Saç, insanın sosyal ve cinsel iletişimde önemli bir role sahiptir. Saç dökülmesi olan erkekler, daha yaşlı ve fiziksel olarak daha az çekici olarak algılanmaktadır. Bu duruma sahip erkeklerde beden algısında düşme, kendini daha yaşlı hissetme ve özgüven kaybı raporlanmıştır [27, 28]. Fizyolojik sayılabilecek bu süreç, her yıl büyük miktarda paranın saç kaybının önlenmesi uğruna harcanmasına yol açmaktadır. 4000 yıl önceki Mısır papiruslarında saç dökülmesinin sosyal ve psikolojik önemine ve tedavi amaçlı formülasyonlara ait bilgilere rastlanır [2]. Aristo (MÖ 384-322) hadımların ve cinsel olgunluğa erişmeyenlerin ya da libidosu olmayanların saç kaybı derecesinin farklı olduğunu keşfetmiştir. 19. yy'da Viyanalı dermatologlar AGA' yı sebore ve pitriazis kapitis ile ilişkilendirirken; diğer çağdaşları, pitrosporium ovaleye bağlı seboreik dermatit, şapka kullanımı, oklüzyon, serebral konjesyonu suçlamıştır. Son dönemlerde saç bakımının iyi olmaması, hava kirliliği ve toksinler suçlanmıştır [2]. AGA'ya ilk modern yaklaşım 1942 yılında, genetik olarak yatkın kıl foliküllerinde androjenlerin etkisiyle ortaya çıkan fizyolojik bir süreç olarak tanımlayan Hamilton ve ark'nın çalışmaları sonucunda başlamıştır [29]. Androjenlerin fizyolojik seviyeleri genetik yatkın bireylerde AGA bulgularının ortaya çıkması için yeterlidir [30]. Prepubertal erkeklerde saç çizgisi, bayanlardaki gibi düz bir hat izlerken; 20 yaşına ulaşan erkeklerin %90'ında frontotemporal hafif bir regresyon gözlenir [31]. Bu durum erken başlangıçlı AGA olarak değil, seksüel gelişimin benign bir göstergesi olarak kabul edilir. Öte yandan saç çizgisini ileri yaşlarda halen koruyan vakalara da rastlanabilir. Norwood ve ark, 80 yaş ve üzeri erkeklerde yaptıkları kohort çalışmalarında; katılımcıların %16'sında tip1, %14'ünde tip2, kalan %70'inde ise tip 3 ve üzeri (%16'sında tip3,

%12'sinde tip4, %12'sinde tip5, %13'ünde tip6 ve %17'sinde tip7) skala değerleri tespit etmişlerdir [3].

2.2.2 Androjenetik Alopeside Patogenez

Halen tam olarak aydınlatılamayan AGA patogenezinde; androjenler, genetik yatkınlık, ırksal faktörler ve lokal etmenler suçlanmaktadır.

2.2.2.1 Androjenlerin Rolü

Androjenlerin patogenezdeki rolü, artık kesin olarak ortaya konmuştur. Hadımlarda, psödo-hermafroditlerde ve androjen duyarsızlık sendromunda AGA görülmemesi buna kanıt olarak sunulmaktadır [26]. Deri, over, testis ve adrenal bezler gibi androjen hormonlar için hedef organdır [24]. Hamilton, 10 hadım, puberte çağında kastre olan 10 ve adolesan çağda kastre olan 34 erkek hastada alopesi gelişmediğini, testosteron takviyesinden sonra ise genetik yatkınlığı bulunan bazı hastalarda AGA geliştiğini gözlemlemiştir [29]. Aynı çalışmada, testosteron alımı kesildiğinde alopeside ilerleme olmadığı gibi gerileme de gösterilmemiştir. Kastrasyonun puberte öncesi gerçekleşmiş olması, sakal-bıyık gelişimini tamamen; 16-20 yaş arasında olması kısmen önlemiş, 20 yaş ve sonrasındaki kastre olan erkeklerde sakal-bıyık gelişiminde bir bozukluk görülmemiştir. Testosteron düzeyleri ile alopesi ve libido arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır [2, 32]. Testis ve adrenal bezlerin kortekslerinde kolesterolden sentezlenen seks hormonları, plazmada %80'e yakın oranda seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) ve %20 oranında da albumine bağlıdır. Metabolik aktiviteden sorumlu olan %1-2'lik serbest kısımdır. Bu nedenle SHBG ve albumin kan seviyeleri aktif androjen düzeylerini belirlemede önem taşır [21].

Dolaşımdaki androjenlerden dihidroepiandrosteron-sulfat (DHEA-S) ve androstenedion (As) büyük oranda böbreküstü bezlerinden sentezlenirken, testosteron ve 5-alfa dihidrotestosteron (DHT) ise temel olarak testiküler kaynaklıdır [33]. Zayıf androjenik potansiyele sahip olan DHEA-S ve As; Testosteron ve DHT gibi daha potent androjenlere çevrilebilir. Deride androjen yolaklarında görevli 6 enzim tanımlanmıştır. Bunlar: steroid sülfataz, 3beta-hidroksisteroid dehidrogenaz (D5-4-isomeraz), 17beta-

hidroksisteroid dehidrogenaz, 5alfa-redüktaz, 3alfa-hidroksisteroid dehidrogenaz ve aromatazdır [34].

Steroid sulfataz, DHEA-S'yi DHEA'ya metabolize eder. DHEA ise daha sonra, 3beta-hidroksisteroid dehidrogenaz izomeraz1 (D5-4-isomeraz) enzimiyle, As'ye çevrilir [35]. As, dış kök kılıf hücrelerinde bulunan 17beta-hidroksisteroid dehidrogenaz ile testosterona çevrilir. Anajen kıllar esas olarak izotip 2'yi eksprese eder. Böylece potent seks steroidleri inaktive olurken, orta düzeydeki izotip 1 seviyeleri aktif androjen üretimini sağlar [36]. 5alfa-redüktaz, testosteronu geri dönüşümsüz olarak DHT'ye çevirir. DHT deride doğal yollardan oluşan en potent androjendir ve AGA patogeneğinde çok önemli bir rol oynar [37].

5alfa-redüktaz enziminin iki izotipinden birincisi deride yaygın olarak bulunurken; prostat ve epididimde ise her iki izotip de eşit oranda bulunur [38]. 3alfa-hidroksisteroid dehidrogenaz, androjenleri inaktive ederken [33], aromatazlar ise testosteron ve androstenedionu, estradiol ve estrona dönüştürürler [34]. Aromataz konsantrasyonu kadın saçlı derisinde erkeklerdekine oranla 5 kat daha fazla bulunur. Bu da erkek ve kadın tipi saç dökülme paternleri arası farkın temel dayanağını oluşturmaktadır. Tüm enzimler, sebace bez ve kıl foliküllerinin birçok farklı bölümünde bulunurlar. Bu nedenle artmış serum testosteron ya da DHT düzeylerine gerek kalmadan her pilosebace ünite kendi androjenik etki düzeneğine sahiptir [30].

Androjen aktivasyon ve deaktivasyonu temel olarak tek bir reseptöre bağlanarak düzenlenir. Androjen reseptörü (AR), ısı-şok proteinleri (hsp) hsp90, hsp70 ve hsp56'yı içeren polimerik bir komplekstir ve hücre içinde yerleşir [33]. AR transkripsiyon faktörü özelliği gösterir. AR geninde oluşan tam mutasyon, "AR duyarsızlık sendromuna" neden olur ki, bu durum; intraabdominal testisler, dış genitalya ve dış fenotiple karakterizedir [26]. Hücre içinde oluşan androjen-AR kompleksi, çekirdeğe transfer olarak, androjenler tarafından regüle edilen genlerin promotor DNA sekanslarına bağlanır. Sonuçta oluşan sinyal kaskadı sekonder mesajcı protein ya da reseptörlerin inhibisyon ya da aktivasyonunu sağlar. Bu mesajcılar, hücresel süreçleri etkileyerek saç büyümesi ya da minyatürizasyonunu düzenlerler [2, 33].

In-vitro testosteron ve DHT, dermal papiller hücrelerdeki apoptozu, doz ve zaman bağımlı olarak uyarır [39, 40]. Testosteronla indüklenen androjen-bağımlı kıl folikülleri, insülin-benzeri büyüme faktör (IGF)-1 salarak 5 alfa-redüktazı uyarır [41]. DHT ile olan bilgilerimizin çoğunu 5 alfa redüktaz 2 gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan, 5 alfa redüktaz yetmezliği (tip2 psödohermafrodizm, psödovajinal perineoskrotal hipospadias) olgularına borçluyuz. Genetik olarak 46 XY olan bu vakalar; hipospadik, küçük fallus, bifid skrotum ve ambisyöz genitalle karakterizedir. Pubertede, genitalde parsiyal erkek tipi virilizasyon, vücutta kaslanma ve seste kalınlaşma olur, ancak düşük DHT seviyeleri nedeniyle hiç bir olguda saç çizgisinde gerileme görülmez. Düşük androjen seviyelerine yanıt veren aksiller ve pubik bölgelerde, bazı olgularda sakallarda terminal kıllanma gözlenir [25, 42, 43]. 5 alfa redüktaz inhibitörü verilen makak maymunlarında kelleşmenin görülmemesi [44, 45] ve finasterid kullanan erkeklerin tamamında saç dökülmesinin durup, 2/3'ünde yeni saçların çıkması da DHT'nin AGA'daki rolünü destekleyen önemli bulgulardır [46]. AGA'lı erkek hastalarda yapılan birçok çalışmada, dolaşan androjen, SHBG ve IGF-1 seviyeleri normal düzeylerde bulunmuştur. Kadınlarda da sonuçlar genellikle aynıdır, ancak eşlik eden bir hiperandrojenizm durumu erkeklere oranla daha olasıdır. Kadınlarda hiperandrojenizm olmadan AGA görülebileceği gibi hiperandrojenizmde AGA olmadan hirsütizm ve diğer virilizan bulgular ortaya çıkabilmektedir [26]. Sonuçta genetik yatkınlığı olan kadın ve erkeklerde AGA'nın ortaya çıkması için fizyolojik androjen düzeylerinin yeterli olduğu ve hiperandrojenizmin gerekli olmadığı bildirilmektedir [26].

2.2.2.2 Genetik

AGA gelişimi güçlü bir genetik kalıtım gösterir. Pozitif aile hikâyesi ile belirgin bir risk artışı söz konusudur [47]. Monozigotik ikizlerdeki konkordans oranı %80-90 olarak bulunmuş, dizigotiklerde belirgin daha düşük değerler gösterilmiştir [19, 48]. Victoria Aile Kalp Çalışmasında, 54 AGA'lı olgunun %81.5'inde paternal alopesi hikayesi mevcuttur. Etnik farklılıklar da genlerin AGA'daki önemini kanıtlamaktadır. Bununla birlikte, AGA'nın nasıl kalıtım gösterdiği halen netleşmemiştir. Otozomal dominant kalıtım ve PKOS'takine benzer şekilde kromozom 10q24.3 üzerindeki CYP17 gen varyasyonu suçlanmıştır [49, 50]. Günümüzde kabul gören görüş; poligenik bir

kalıtımın olduğudur [48]. Ailede etkilenen birey sayısı arttıkça alopesi şansının da artması, toplumdaki yüksek AGA sıklığı, paternal aile hikâyesi pozitifliği, ırksal varyasyonlar da poligenik kalıtımı desteklemektedir [51].

5 alfa-redüktaz 2 eksikliğine bağlı psödohermafrodizimli hastalarda, AGA gelişiminin gözlenmemesi 5. kromozom üzerindeki SRD5A1 ve 2. kromozom üzerindeki SRD5A2 genleriyle AGA ilişkisini gündeme getirmiş; ancak AGA ile bu lokuslar arası genel bir ilişki saptanamamıştır [52, 53]. Kromozom 8 üzerindeki alopesi geni ise AGA gelişimine katkıda bulunmamaktadır [54]. Garton ve ark kıl döngüsünde düzenleyici bir görev üstlenen poliaminin biyosentezinde önemli bir role sahip ornitin dekarboksilaz geninin major ve zayıf alelinin alopesik erkeklerde daha yüksek oranda bulunduğunu keşfederek bunu AGA ile ilişkilendirmişlerdir [55]. Başka bir grup araştırmacı, X-Resesif İktiyozda da neden olan steroid sülfataz eksikliğinin AGA gelişimini önlediği hipotezini öne sürmüştür [56]. Steroid sülfataz, androjen metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Trueb ve Meyer, X-Resesif İktiyozda AGA sıklığını normal popülasyondaki kadar bulmuştur [57]. Steroid biyosentezinde iki yolak vardır. Delta 5 yolağı, steroid sülfataz aktivitesine bağımlıyken delta 4 yolağı bağımlı değildir ve X-Resesif iktiyozlularda da AGA gelişebilmektedir [58]. X-bağımlı adrenolökodistofi mutasyonu, AGA için suçlanan poligenik gen lokusları arasında yer alır [59].

X kromozom q12 üzerindeki androjen reseptör (AR) geninde polimorfizm, hem AGA gelişimi hem de AGA'nın yaygınlığından sorumlu genlerden biri olabilir. Alopesik saçlı deride daha yüksek AR gen ekspresyonu olduğu bulunmuştur [60]. AR'de ya da yakınındaki fonksiyonel bir mutasyon varlığı bu durumu açıklayabilir [61]. A alleli ve AGA'ya karşı koruyuculuk arasında belirgin bir korelasyon mevcuttur [42]. Erken ve geç başlangıçlı AGA'lı erkekleri karşılaştıran bir çalışmada, AR geninde genetik polimorfizm saptanmış ve bunun erken başlangıçlı AGA gelişiminde önemli bir role sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır [19, 25, 42, 62]. AR geninin, X kromozomu üzerinde bulunması, erken başlangıçlı AGA grubunda başlangıçta maternal kalıtımı öne çıkarmıştır; ancak paternal kalıtımı açıklayacak başka genlerin de etkin olduğu anlaşılmaktadır [52]. Bir AR geni olan Stu1 RFLP (restriction

fragment length polymorphism) geni PAGA'luların %98.1'inde, geç AGA'luların %92.3'ünde, saç dökülmesi olmayanların %77'sinde saptanmıştır [61, 63]. Çalışılan diğer genler; insülin geni, aromataz geni, östrojen reseptörü alfa geni, Y kromozomu non rekombinant bölgesi ve tip2 GF genleriyle bir ilişki bulunamamıştır. Kromozom 3q26 ile bir ilişki saptanmıştır, ancak genetik önemi açısından ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır [64].

2.2.2.3 Lokal Etmenler

Verteksten önkola transplante edilen kıl folikülü greftleri, önkolda minyatürizasyonlarına devam ederken; sakal bölgesinden vertekse aktarılan greftlerin halen donör bölgesinin özelliklerini devam ettirmeleri, lokal mikroevresel etmenlerin önemini gündeme getirmiştir. Testosteron etkisiyle salınan İGF-1 gibi otokrin faktörler, dermal papilla ve kıl korteks çapını artırmakta, TGF-beta1 ise keratinosit inhibisyonuyla kıl siklusunu bloke etmektedir. AR, sadece dermal papillada mı var, yoksa folikül genelinde yaygın mı olduğu netleşmemekle birlikte, AR sayısı da sakal, pubik bölge gibi alanlardaki androjen duyarlılığını açıklayabilir [26].

2.2.2.4 Risk Faktörleri ve Diğer Hastalıkların AGA'ya Etkisi

Vertekste erken saç dökülmesi, özellikle hipertansiyon ve dislipidemili genç erkeklerde erken başlangıçlı koroner arter hastalığının bir bulgusu gibi görünmektedir [5, 45]. Bu konuda en geniş alışma, 22071 Amerikalı erkek doktor üzerinde yapılmış ve zayıf bir ilişki bulunmuştur [65]. 35 yaş öncesi ortaya çıkan erken başlangıçlı AGA tanısı olan 19-50 yaşları arasındaki hastalarda, hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkili olabilecek obezite, hipertansiyon, dislipidemi insidansının arttığı bildirilmiştir [18]. AGA'lı hastalarda prostatın boyutu ve kanser insidansının [66] da özellikle verteksteki dökülmeye paralel olarak arttığı vurgulanmıştır [41]. Bu ilişkilerin patofizyolojileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Koroner arter hastalığı, prostat kanseri ve insülin direnciyle, androjen yolaklarının nerelerde keşiştiğiyle ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.2.5 İnsülin Direnci - AGA İlişkisi

Erkeklerde AGA, insülin direnci ve yüksek İGF-1 düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda yayın bildirilmiştir [7-9]. Nabaie ve ark insülin direncini belirlemek için açlık insülin düzeyini kullandıkları, 97 olguluk çalışmalarında insülin direnci ve AGA arasında ilişki olmadığını saptamış ancak insülin direncinin kıl foliküllerinin ileri derecede minyatürizasyonunda ek bir rolü olabileceğini de reddetmemişlerdir [1]. İnsülin direncinin patogenezdaki etkisi halen net değildir. İnsülin, androjen metabolizması ya da kıl döngüsündeki değişiklikler üzerinden etki ederek saçlı deride erkek tipi dökülmeye neden oluyor olabilir. İnsülinin kendisine ya da direncine bağlı oluşan vazokonstriksiyon, azalmış kan akımı ya da foliküler mikroçevredeki besinsel yetmezlik AGA'ya yol açıyor olabilir [18]. Dermal papilladaki IGF-1 ekspresyonunun da AGA gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Vertekte saç dökülmesi olan yaşlı erkeklerde plazma IGF-1 düzeyleri yüksek ve IGF bağlayıcı protein 3 seviyeleri ise düşük bulunmuş, alopesik saçlı deride IGF-1 ekspresyonu da azalmış olarak saptanmıştır [9, 67].

Kıl döngüsünün anajen döneminde siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz aktivitesinin arttığı bilinmektedir. DHT ise adenilsiklaz aktivitesini inhibe ederek cAMP üretimini azaltır. DHT gibi androjenlerin de insülin ve IGF-1 üzerinden minyatürizasyona yol açıyor olabileceği düşünülmektedir [68].

Sonuçta temel patofizyolojik süreç halen tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Genetik yatkınlığın ve androjenlerin androjenetik alopesiyi, endotel disfonksiyonunun ve inflamatuvar mediyatörlerin ise insülin rezistansını tetikleyen mekanizmalar olduğu bildirilmektedir [4].

2.2.3 Androjenetik Alopeside Erken Başlangıç

AGA başlama yaşı oldukça değişken olup; AGA, skala değeri olarak tip 2 ve üzeri olarak tanımlanırsa, bu dermatoz erkeklerin %40'ında 18-29 yaşında, %24'ünde 30'lu, %3'ünde 40'lı, %5'inde 50'li %9'unda 60'lı, %2'sinde 70'li yaşlarda; %1'inde ise 80 yaşından sonra ortaya çıkar [3]. Etnik ve genetik farklılıklar olmakla birlikte, AGA'da bazı otörlerce 30 bazılarınca 35 yaşına ulaşmadan Hamilton-Norwood tip 3

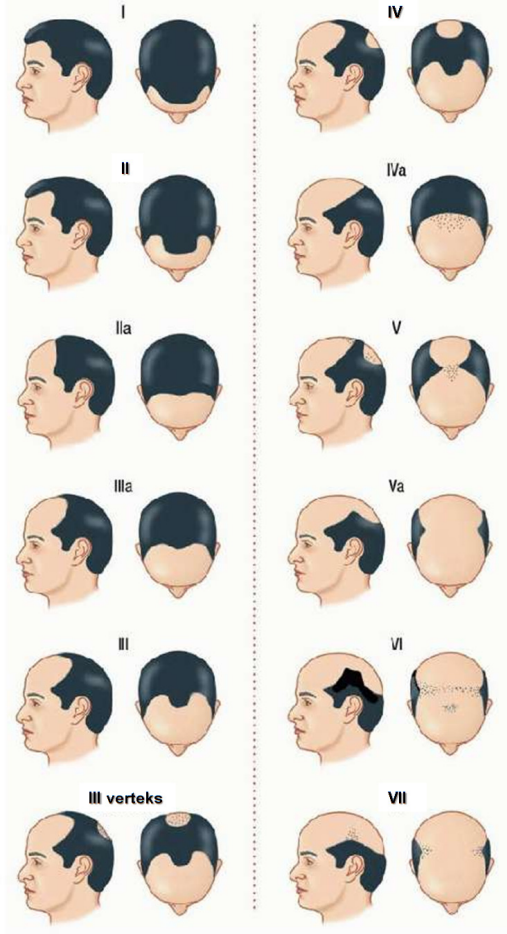
skorlanması, PAGA olarak tanımlanır ve benzer hormon profili saptanması dolayısıyla; PAGA, kadınlarda görülen PKOS'un erkek varyantı olarak kabul edilmeye başlanmıştır [14, 69].

20'li yaşlarda HN tip 5-6 AGA'sı olanlarda hızlı progresyon görülür. 20'li yaşlarda PAGA tanısı alanlar dekad başına, skalada 1-2 basamak birden ilerlerken, geç başlangıçlı AGA'lar, her skala basamağı için 2 dekad geçirir. AGA genetik yatkın bireylerde hormonların etkisiyle olduğu için adölesan çağdan sonra ve genç erişkinlikte ilk bulgularını gösterir. En erken adrenarştan sonra, bazen pubarştan bile önce ortaya çıkabilir. Prevalans 50 yaşında %50 ve yaşam boyu %90'ın üzerindedir. Erkeklerin %40'ında 20'li yaşlarda AGA bulguları ortaya çıkmakla birlikte tüm erkeklerin sadece %30'u tip 6-7 skala değerine ulaşır. Erken frontoparietal çekilmesi olan genç erkekler için bile kaçınılmaz bir sondan söz edilemez [26].

17-19 yaşları arası 496 adölesan erkeğin tarandığı çok-merkezli bir çalışmada 77 kişi (%15.5) Hamilton Norwood skalasında tip 2 ve üzerinde derecelendirilmiş, bunlardan 70'i (%14.1) AGA bulgusu olarak değerlendirilmiştir [70].

2.2.4 Androjenetik Alopeside Klinik ve Klinik Sınıflandırma

AGA'lı erkek erişkin hastalarda saçlı derideki güçlü, kalın, pigmente terminal kılların; ince, soluk, cansız vellus benzeri kıllarla aşamalı replasmanı, farklı patternlerde olabilir. Sınıflandırma; klinik bulguların kaydedilmesinde, saç transplantasyonu için seçilecek adayların saptanmasında ve tedavi izleminin dökümantasyonunda standardizasyonun sağlanması açısından gereklidir [2]. 1951 yılında Hamilton ve ark; kadın ve erkek bireylerde 1 - 8 arasında derecelenen ilk sınıflamayı ortaya koymuştur. Hamilton'un bu ilk sınıflamasında tip1 prepubertal saçlı deriyi tanımlarken; tip 7 ve 8 ise sadece oksipital ve pariyetal bölgede kalan saçları işaret etmekteydi [31]. Norwood ise frontal saç çizgisindeki gerilemeyi derecelendiren III anterior (a), IVa, Va ile tip III'ü geçmeyen ancak verteksteki dökülmeyi gösteren "III verteks (v)" tiplerini de ilave ederek Hamilton skalasını modifiye etmiştir [3] [Şekil 2.4].



Şekil 2.4. Erkeklerde Modifiye Hamilton-Norwood Skalası (Wolff K GL, Katz S, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ (ed.): Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7 edn: Mc Graw Hill; 2008)

Rook ve ark farklı etnik gruplarda her iki cinste 5 dereceli bir skala tanımlamışlardır [71]. Rook, etnik sınıflamasında: Sınıf A; “beyaz ırkta” sonuçta santral bir perçemin korunduğu varyantları; sınıf B; ön saç çizgisinde seyrelme ve frontotemporal bölgelerde diffüz bir incelmeye olduğu “Asyalı alt tipleri” tanımlarken; sınıf C; Hamilton tipi dökülmeye karşılık gelen “Akdeniz veya Latin alt tipini”; sınıf D ise yaygın incelmeye ve ön saç çizgisinin büyük ölçüde korunduğu “kadınlardaki dökülme alt tipini” tanımlamıştır [71].

Kadınlarda AGA paterni erkeklerden biraz daha farklıdır. Frontal saç çizgisi genel olarak korunmuştur; santropariyetal alanda diffüz saç kaybı oluşur ve çam-ağacı

(Olsen) paterni olarak ifade edilir [72]. Erkeklerdekinin aksine vertex tamamen kelleşmediği için diğer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan diffüz saç kayıpları ile ayrımı yapılmalıdır. 1977 yılında Ludwig tarafından kadınlarda görülen AGA; 3 alt gruba ayrılmıştır (Ludwig paterni). Bazen erkeklerde de Ludwig tipi alopesi görülebilir. Bir çalışmada, 80 yaş ve üzeri kadınların %32'sinde AGA bulgusuna rastlanmazken; erkeklere oranla daha geç başlayan AGA bulgularının çalışmaya katılan kadınların %3'ünde 29, %13'ünde 49, %8'inde 69 yaşından önce ortaya çıktığı; %6'sında ise bu durumun 70 yaş ve üzerinde meydana geldiği bildirilmiştir [73, 74]. Olsen ve ark, kadınlardaki AGA'nın, kadınların %1'inden azında Hamilton Norwood tip 4 (Ludwig tip 3'e eşdeğer) ve üzeri değerlere ilerleyebileceğini bildirmişlerdir [72].



Şekil 2.5. Kadınlarda Görülen AGA Paternleri (Wolff K GL, Katz S, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ (ed.): Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7 edn: Mc Graw Hill; 2008)

Kadınlarda saç çizgisi her zaman korunmayabilir. 20'li yaşlara ulaşan kadınların %25'inde bitemporal saç kaybı oluşurken; genellikle bu kayıp daha fazla ilerleme göstermez [26]. Kadınlarda AGA sıklığı ile ilgili yapılan diğer bazı çalışmalar, bu tip alopesinin sanıldığından daha sık olduğunu ortaya koymuştur. Venning ve Dawber, inceledikleri 564 kadının tamamında 20 yaşından sonra saçlarda incelleme ve bir patern değişikliği olduğunu bildirmişlerdir. Dekadlara göre ayrılan hastalarda premenapozal kadınların %13, postmenapozal kadınların %37'sinde fronto-pariyetal regresyon ve Hamilton skalasıyla uyumlu paternler izlenirken, premenapozal kadınların %87, postmenapozal kadınların %63'ünde çeşitli evrelerde Ludwig patern değişiklikleri saptanmıştır [75].

2.2.5 Androjenetik Alopeside Prevalans ve Etnik Farklılıklar

Literatürde farklı prevalans oranlarına rastlanmaktadır. Birçok otör, beyaz erkeklerde AGA yaşam-boyu görülme sıklığını %90-96 arasında raporlamışlardır [26, 31, 76, 77]. 70 yaş ve üzerindeki erkeklerin %80'inde AGA mevcuttur [26]. 20-40 yaş arası beyaz erkeklerin %62'sinde bitemporal gerileme, 30 yaş üstündekilerin ise %54'ünde AGA tespit edilmiştir [78]. AGA yaşla birlikte artış gösterir. 18-29 yaş arasındakilerin %16'sında; 40-49 yaş arası erkeklerin %53'ünde Hamilton Norwood tip 3 ve üzeri saç dökülmesi mevcuttur [79]. AGA gelişim riski anne, baba ve annenin babasında pozitif aile hikayesi ile artar [47].

2.2.5.1 Etnik Farklılıklar

Yaşla, şiddeti ve prevalansı artan AGA, beyaz ırkta daha sık olmakla birlikte tüm ırklarda görülür. Hamilton; AGA'nın beyaz ırka oranla Çinliler'de daha seyrek görüldüğünü, daha az yaygın olduğunu ve etkilenenlerde frontal saç çizgisinin daha iyi korunduğunu saptamıştır [31]. Japonlar'da saç dökülmesi ortalama 10 yıl daha geç başlar ve beyaz ırka oranla dekad başına 1.4 kat daha düşük insidansa sahiptir [2]. Afrika kökenlilerde de beyaz ırka göre 4 kat daha az sıklıkta görüldüğü raporlanmıştır [80]. Diğer araştırmalarda prevalanslar; Doğu Hindistan'da %87, Çinliler'de %61 [81] olarak raporlanırken; Hamilton Norwood tip 3 ve üzeri dökülme prevalansı Koreliler'de %14.1 [82], Taylandlılar'da %38.5 [83] olarak hesaplanmıştır. Ülkemize ait prevalans çalışması ise bulunmamaktadır.

2.2.6 Androjenetik Alopeside Tanı ve Tanısal Testler

Tanı erkeklerde genellikle çok zor değildir. AGA skatris bırakmayan ve kıl folikül açıklığının korunduğu bir alopesidir. Karakteristik bir paterne sahiptir. Kıl shaftı çapları arası varyasyon artmıştır. Bazen yalnızca dermoskop ya da büyüteç yardımıyla fark edilebilen vellus-benzeri kılların oluşumuyla sonuçlanan folikül minyatürizasyonu mevcuttur. Kalitatif testler: saç çekme testi (hafif çekme testi), kontrast kağıdı, dermoskopi kullanılabilecek tanı araçlarıdır. Saç çekme testi genellikle negatiftir ancak telogen sayısının yüksek olduğu aktif evrelerinde, etkilenen alanlarda pozitif saptanabilir. Test, saçlı deriye yakın biçimde kavranan 50-60 tel ile yapılır. Proksimal uçlar kontrast

bir yüzeye bırakılarak sayılır, eğer 3 ya da fazla tel varsa pozitifdir. Kıl shaft çaplarında varyasyon ve minyatürizasyon, incelenen alanın ardına yerleştirilen kontrast bir kağıt ile belirlenebilir. Dermoskopi ise foliküler açıklıkların ve minyatürizasyonun gösterilmesini sağlar. AGA'lı hasta izleminde, standardize fotodökümantasyon, saç kaybı sürecinin izlemi ve tedaviye olan yanıt takibinde yardımcıdır [2].

Saçlı deri biyopsisinin tanıda rutin bir yeri yoktur; ancak histolojik özellikler tanıyı kesinleştiririp alan başına vellus ve terminal kıl sayıları ile anajen ve telojen oranlarını saptamaya yarar. AGA için skar bırakan invazif bir yöntemdir [2].

Tedavinin takibinde trikogram ve trikotarama gibi kantitatif testlerin kullanılması anlamlıdır. Trikogram ya da klasik saç kökü incelemesi yarı-invazif, standardize, ışık mikroskop tekniğidir. Yaklaşık 50 kılın birden hızla çekilmesiyle gerçekleştirilir. Çekilen kıllar ışık mikroskopunda bir lam üzerinde incelenir ve her bir kök ayrı ayrı değerlendirilir. Bu yöntemle anajen, displazik, telojen, katajen saçların oranları belirlenebilir. Enfeksiyon, organik hastalıklar ya da değişik ilaçlardan kaynaklanan hasarlı saçlar tespit edilebilir. İşlem sonrasında saçları çekilen alan fark edilebilir, ancak çekim işlemi daha az ağrılıdır. Kılların sayım olanağı olmaması dezavantajdır. Yalnızca, önceden sınırları tam olarak belirlenen epile edilmiş bir bölge belirlenirse terminal kıllar sayılabilir. Bu kez de hasta, birkaç hafta kel bir alan ile bırakılmış olur. Vellus kılların sayımı trikogramla mümkün değildir [2].

Trikotarama ise klasik trikogram ve fototrikogramın modifikasyonudur. İnvazif olmayan fotoğrafik bu teknikte, terminal ve vellus kılların dansiteleri ile büyüyen ve büyümeyen kılların oranları belirlenebilir [84]. Trikotarama için 1.8 cm çaplı alandaki saçlar aynı boyda kesilerek siyaha boyanır. Dijital fotodökümantasyon sonrası, bilgisayar vasıtasıyla terminal ve vellus kıl dansiteleri analiz edilir. Bu yöntem sadece Fitzpatrick deri tipi 1-3 olan açık tenli hastalar için uygundur.

Laboratuvar tetkiki eğer eşlik eden diffüz saç dökülmesi yoksa gereksizdir. AGA'sı olan tüm hastalar anabolik steroid kullanımını açısından sorgulanmalıdır.

2.2.7 Androjenetik Alopeside Histoloji

AGA'nın patolojik özelliklerinin çalışılabilmesi için en uygun olduğu düşünülünü 4 mm'lik panç biyopsidir. Kesitler, vertikal ve horizontal olarak hazırlanmalıdır. Histopatolojide en karakteristik bulgu; terminal kılların minyatürizasyonu ve vellus-benzeri foliküllere değişimidir [85].

AGA'da belli bir alandaki kıl folikül sayısı değişmez. Aynı kesitte farklı derinlikte kıl kökleri ve farklı çaplara sahip kıl shaftları bulunur. Anajen faz kısalarırken, minyatürizasyon sürecindeki kıl foliküllerinin telojen fazları uzar ve telojen folikül sayısı ise artar. Kıl kaybının ileri aşamalarında terminal kıl oranı azalır. İlk bulgu; diğer yönlerden tamamen normal anajen foliküllerde, bağ doku kılıfının alt üçte birlik kısmında nonspesifik fokal perivasküler bazofilik dejenerasyondur. Bu ilk bulguyu, sebace kanal düzeyinde nonspesifik perifoliküler lenfositik infiltrasyon izler. Bazen multinükleer dev hücreler de eşlik edebilir [86]. Önceden derin yerleşimli terminal kıl foliküllerine ait olan bağ doku kılıfının bazofilik ve sklerotik artıkları, minyatürize foliküllerin hemen altında bulunur. Fibrotik ipçikler olarak adlandırılan bu yapılar minyatürize foliküllerde her zaman saptanabilir. Sebace bezler ise tüm süreç boyunca korunur; hatta bir miktar büyürler [87]. Kıl foliküllerinin terminal: vellus oranı 8:1'den 4:1'e; anajen: telojen oranı 12:1'den 5:1'e iner [85].

2.2.8 Androjenetik Alopeside Progresyon ve Tedavi Seçenekleri

AGA'da, progresyon oldukça değişkendir. Saç dökülmesinin ne kadar yaygın olacağı genetik yatkınlıkla ilişkilidir. Genel olarak saç dansitesinin her yıl ortalama %6 azaldığı, ilerleyici bir seyir görülür [88]. Bir çalışmada erkek hastaların %25'inde 5 yıl sonunda evre değişikliği görülmediği bildirilirken; son basamak olan evre 7'ye ulaşım bazı erkeklerde 5, bazılarında 50 yıl sürmüştür [26].

Tamamen kelleşmiş saçlı deriyi, tam olarak eski haline getirmek henüz olası değildir. Tümsek bölgesindeki kök hücre havuzu, epitelyal yara iyileşmesinin başlatılmasında aktif rol alır. Ancak tümsek kök hücreleri, yeni folikül oluşumunu, WNT geni aşırı aktif olan transgenik farelerdekinin aksine, genellikle anlamlı düzeylerde uyarmaz [89].

Kök hücre çalışmalarının alopesi tedavisi konusunda gelecekte önemli bir yere sahip olacağı düşünülmektedir [90, 91]

AGA için medikal, cerrahi tedavi ve kamuflaj yöntemleri denenebilir.

2.2.8.1 Kamuflaj ve Peruk Kullanımı

Halen en sık kullanılan, en ucuz ve basit tedavi yöntemidir. Mevcut saçlarla alopesik alanların örtülmesi; elektrostatik yöntemlerle küçük fiberlerin eklenmesi ya da saç rengindeki suya dayanıklı toz boyalarla saçlı derinin boyanması en sık kullanılan kamuflaj teknikleridir. Sentetik akrilik ya da gerçek saçlardan yapılan peruklar ise özellikle bayan hastalarca tercih edilir; yıkanıp, şekil verilebilir. Avrupa ya da Asya tipi gerçek saçların kullanıldığı peruklar, daha doğal görünümde ve daha uzun ömürlüdür; ancak daha pahalıdır. Sıcak günlerde uygulama zorluğu kullanımını sınırlamaktadır.

Bayanlarda minoksidil ve antiandrojen tedaviler olan siproteron asetat, spironolakton ve flutamid kullanılmaktadır. Topikal östradiol ve demir takviyesi ile ilgili çelişkili yayınlar vardır. Erkeklerde AGA için onay alan iki farmakolojik tedavi vardır: Finasterid ve topikal minoksidil. Duasterid ise onay alması muhtemel diğer ajandır [77].

2.2.8.2 Finasterid

Sentetik bir azosteroid olan Finasterid, 1997 yılından bu yana AGA tedavisinde kullanılmaktadır. Güçlü ve oldukça seçici 5alfa-redüktaz izoenzim tip-2 inhibitörüdür [92]. 5alfa-redüktaz izoenzim tip-2'ye geri-dönüşümsüz bağlanır ve testosteronun kendinden daha güçlü bir androjen olan DHT'ye dönüşümünü engeller. Yarılanma ömrü ortalama 8 saattir. 1 mg/dl dozunda finasterid DHT'nin saçlı deri ve serum konsantrasyonunu %60'tan fazla azaltır [92]. Doz-cevap eğrisi düz bir çizgi olmadığından, yüksek dozlar, DHT'de daha fazla anlamlı bir baskılanmaya ya da klinik yarara neden olmaz [93]. Birçok kontrollü klinik çalışmada, verteks ya da frontal alopeside saç sayısında artış bildirilmiştir [94, 95]. Bu çalışmalar sonucunda, finasteridin vertekste açılması olan hastaların %80'inde; frontal kaybı olanların ise %70'inde saç kaybını “durdurduğu” söylenebilir. Orta-hafif derecede “yeniden saç çıkış” şansı; vertekste %61; frontal bölgede ise %37'dir [96]. Yine, 1 yıllık finasterid kullanımı sonrası terminal saç ortalama sayısında, bazal düzeylere göre %10'luk bir artış

saptanmıştır [65]. 24 ay boyunca sürekli kullanım sonrası, hastaların %66'sında verteks bölgesinde anlamlı miktarda saçın yeniden ortaya çıktığı gösterilmiştir [97]. Hastaların çoğunluğunda yeni saç kaybı olmaz. 2 yılı aşan sürekli kullanımlar yeni saç miktarını arttırmaz, ama saç dansitesinin, yeni çıkanlarla birlikte stabilize olmasını sağlar [98]. Tedavi kesilince saç dökülmesi kaldığı yerden devam edeceğinden, tedaviye devam edilmelidir [25].

Yan etkiler nadir olmakla birlikte, libido azalması: %1.8; erektil disfonksiyon: %1.3; azalmış ejakulat hacmi: %0.8 görülebilir [65, 99]. Finasterid 1 mg/gün dozda; 19-41 yaş arası erkeklerde spermatogenez ya da semen üretimini etkilemez [100]. Prostat hacmi ve prostat spesifik antijen (PSA) ise genç erkeklerde nadiren etkilenirken [100], yaşlı erkeklerde PSA seviyeleri %50 azalmıştır [101]. Bu nedenle, 40 yaş üstü erkekte mutlaka tedavi öncesi bazal PSA düzeyleri ölçülmeli, tarama amaçlı eşik değerleri buna göre ayarlanmalıdır [96]. Uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir. 5 mg Finasteridle yapılan 7 yıllık geniş randomize kontrollü bir çalışmada finasteridin prostat kanserinin (ca) ortaya çıkmasını genel olarak engellediği; ancak yüksek risk prostat ca şansını hafifçe arttırdığı bildirilmiştir [102]. Henüz bildirilen olgu olmamasına ve etki edecek minimal dozun çok altında olmasına rağmen, semene geçtiği bilinen Finasterid, teratojen olduğundan, gebe eşle korunmasız ilişki teorik olarak kontrendikedir [103].

2.2.8.3 Duasterid

Kombine 5alfa-redüktaz izoenzim tip-1 ve 2 inhibitörüdür. Serum ve saçlı deri DHT düzeylerini yine doz bağımlı olarak, finasteride oranla daha fazla baskılar ve daha etkilidir [104]. Seksüel yan etkileri de görece daha fazladır. Benign prostat hiperplazisinde 0.5 mg/gün dozunda endikedir. Henüz onay almamış olmakla birlikte AGA tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmektedir [26].

2.2.8.4 Minoksidil

Minoksidil bir piperidinopirimidin türevidir; aslında vazodilatasyon yapan bir antihipertansiftir. Bir yan etki olarak fark edilen hipertrikoz, topikal tedaviye zemin hazırlamıştır. Erkeklerde kullanılan %2, %5 topikal losyon ve 2006'da onay alan köpük formları mevcuttur. Tek başına ya da finasteridle kombine olarak kullanılabilen

biyolojik yanıt düzenleyicisidir [72, 96]. Etki mekanizması halen tam anlaşılamamıştır [105]. Epidermal hücrelerin ömrünü uzatan hormonal olmayan mitojenik etkileri [106] ve in vitro kıl folikül proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir [107]. Dermal papilla kan akımı üzerine etkilerinin vazodilatasyon ya da vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile indüklenen vaskülarizasyonla gerçekleştiği öne sürülmüş [108, 109], ancak kan akım yokluğunda da kıl ömründe uzama gösterilmiştir [110]. Minoksidilin saç üzerine olan etkilerini lizin hidroksilaz [111] ve prostaglandin sentaz enzimleri üzerinden gerçekleştirdiği de öne sürülmüştür [112]. Minoksidil, alt dış kök kılıfında yer alan sulfotransferaz enzimi tarafından, aktif metaboliti olan minoksidil-sülfata çevrilir [113]. Potasyum kanal agonizma ve artmış potasyum kanal geçirgenliği etkisiyle hücre-içi kalsiyum dengesinde değişiklik olur ve içeri kalsiyum girişi artar; böylece VEGF azalır ve saç büyümesi artar [114]. Minoksidilin etkinliği birçok klinik çalışmayla gösterilmiştir. Çalışmaların çoğu “vertekte” yapılmış olmasına rağmen, eğer tamamen vellüs benzeri minyatürizasyona uğramamışsa “frontal saçlı deride” de ilacın belirgin bir etkisi söz konusudur.

%2 solüsyon kullanan ekeklerde saç sayı ve ağırlığındaki artışla belirlenen ortaciddi düzelme hastaların %30-35’inde beklenebilir [115]. %5’lik solüsyon, %2’lik solüsyon ve plasebo kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, %5’lik solüsyonla, diğerlerine oranla %45 daha fazla ve daha erken yanıt alınmıştır [116]. Tedavi kesildikten sonra saç sayısı bazal düzeylere geriler ya da daha açık bir ifadeyle ilacı hiç kullanmamış olsaydı olacağı duruma ulaşır [117].

Başlıca yan etkileri, kontakt dermatit (%6.5); bayanlarda yüzde hipertrikozdur (%3-5) [118]. Kontakt dermatitlerin çoğu minoksidile karşı gerçek bir kontakt allerji olmayıp içeriğindeki propilen glikolün meydana getirdiği irritasyondan kaynaklanır. Hastaların çoğu %2’lik solüsyon ya da köpük gibi farklı bir forma geçişten yarar görür. Minoksidilin çok küçük bir kısmı sistemik dolaşıma geçer. Hemodinamik etki gösterebilecek sistemik düzeylerden çok daha düşük serum konsantrasyonlarında seyretmesine karşın ilacı kullanan 1000 kişiden 1’inde taşikardi ve hipotansiyon bildirilmiştir. Bu nedenle hipotansiyonu ya da bir kalp hastalığı olan olgularda daha dikkatli olunmalı ve mutlaka kardiyoloji bölümünce onay alınmalıdır. Önceki

çalışmalarda bildirilen kardiyak yan etkiler doğrudan minoksidile bağlanamaz. Bu durum muhtemel olarak AGA'lı erkek hastalarda arttığı bildirilen koroner kalp hastalığı ile ilişkili olabilir [45]. Tedavinin ilk aylarında saç dökülmesinde olabilecek artış konusunda hastalar mutlaka uyarılmalıdır. Bu etki, telojen kılların foliküllerden daha erken atılarak, yerlerini anajen kıllara bırakmalarından kaynaklanır. Frontopariyetal ve vertex bölgesindeki saçlar 5 kısma ayrılarak, her kısma 1 damla olacak ve toplamda 1 ml'yi geçmeyecek şekilde; günde 2 kez, kuru saça uygulanmalıdır. Losyon parmaklar yardımıyla yayılır, masaj şart değildir. Losyon en az 4 saat saçlı deride kalmalıdır. Çalışmalar bu süre zarfında ilacın %75 emildiğini göstermiştir [119]. İlk etkiler için 4-6 ay, tedavinin maksimal etkinliğe ulaşması için ise 1 yıl gereklidir. Minoksidille yapılan 5 yıllık bir takip çalışmasında, kıl sayıları bir yıl sonunda ulaşılan sayının biraz altında, ancak bazal seviyelere göre oldukça iyi bir düzeyde plato çizmeye başlamıştır [115]. Terminal kıllara ya da orta düzeyde minyatürize saçlara sahip hastalar, bu tedavi için daha uygun adaylardır. Açık-uçlu çalışmalar, finasterid ve minoksidil kombinasyonunun daha üstün bir etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir [120, 121]. Minoksidil tedavisinden finasterid tedavisine geçmek isteyen hastalar, saç dökülmesi yaşamamaları için, dört ay kombine kullanım sonrasında tek başına oral finasterid tedavisine alınmalıdır.

2.2.8.5 Saç Restorasyon Cerrahisi

Saç dağılımı, kel alanların eksizyonu, otogreft ya da flep uygulamasıyla değiştirilebilir. Greftler en fazla 4 mm'ye kadar hazırlanmalı, doğal görünüm sağlamak için mini ya da mikro greftler tercih edilmelidir. Kel alan elips şeklindeki eksizyonlarla küçültülebilir ve ekspansiyon teknikleriyle özellikle travma sonrası alopesiler başarıyla tedavi edilebilir [122]. Yapay implantlar ise yabancı cisim reaksiyonu ve enfeksiyon riski nedeniyle tercih edilmemelidir [123, 124]. Sonuçta oluşacak patern tamamlanmadan çok önce yapılan cerrahi müdahaleler ve adjuvan medikal tedavi uygulanmaması, hastalarda doğallıktan uzak görünümlere ve ileri ek cerrahi girişimlere neden olabilmektedir [125].

Uygun adaylarda en etkili ve en kalıcı tedavi, saç restorasyon cerrahisi yöntemleri gibi görünmektedir. Bu yöntemler saç transplantasyonu (ST) ve saçlı deri

redüksiyon cerrahisi (SRC) işlemlerini içerir. ST yapılması düşünülen bir hastanın kabul edilebilir beklentilerinin olması, alıcı bölgede kozmetik düzelme sağlayabilecek yeterli bir verici kaynağa sahip olması ve cerrahi işlem için kontrendikasyonunun bulunmaması gerekir. 25 yaş altı genç ve erken AGA'lı hastalar genellikle uygun adaylar değildir. Kesin tanı mutlaka konmalı; aile öyküsü araştırılmalı, AGA derecesi ve ilerleme durumu iyi değerlendirilmelidir. Eski fotoğraflar da AGA aktivitesinin belirlenmesinde yardımcıdır. En belirgin kozmetik düzelme, Hamilton-Norwood ileri düzey (VI ve VII) ile anterior belirgin alt-tiplerde (IIIa ve IVa) olmaktadır. İleride oluşabilecek saç kayıplarını önlemede mevcut saçların arasına da küçük greftlerin yerleştirilmesi önerilmektedir. Eğer ilerleyici bir dökülme varsa strip ya da foliküler ünite ekstrasyon (FUE) yöntemleriyle donör sahasının rasyonel kullanımı ile çoklu seanslar gerçekleştirilebilir. Bugüne kadar, ST cerrahisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara dayanan yeterli kanıt elde edilememiştir. Androjen bağımlı sahalarda saçları halen bulunan ilerleyici AGA'lı hastalarda; yapılan cerrahi yöntem mutlaka medikal tedaviyle desteklenmelidir. Postoperatif finasterid ve/veya minoksidil kullanımı cerrahi başarısını arttırarak, sonuçların ortaya çıkmasını hızlandırmaktadır [126-128].

ST, donör baskınlığı olarak adlandırılan, verici bölgedeki androjen bağımsız foliküllerin androjen duyarlı alıcı sahaya transplante edildiklerinde, önceki özelliklerini korumaları temeline dayanmaktadır. Verici kaynak kapasitesi, strip alanıyla ve verici bölgedeki saç yoğunluğu ile sınırlıdır.

Strip yöntemi en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle, çok sayıda folikül aynı anda, hızlıca çıkartılır ve geride lineer ince bir skar kalır. Çıkarılan bant greft, mikroskop altında tek bir bağ doku kılıfında büyüyen kıl gruplarının oluşturduğu foliküler ünitelere ayrıştırılır. Greftler daima soğuk ve bazı özel saklama solüsyonlarıyla ıslak tutulmalıdır.

Yeni bir teknik olan FUE yöntemiyle küçük pançlar kullanılarak foliküler ünitelerin ayrı ayrı çıkarılması sağlanır [129]. Hasta için daha basit bir cerrahi prosedür olması, uzun lineer bir skar oluşumunun engellenmesi, mikroskopik ayrıştırma için daha az işgücü harcanması tercih nedenidir. Daha düşük saç yoğunluğuna sahip verici alanı ve saçlı deri elastisitesi düşük olanlar için bu yöntem daha uygun olabilir. Greft sayısının

diğer yönteme oranla daha düşük kalması, birçok seansa ihtiyaç duyulması, multipl küçük topluigne başı skarlar oluşması, cerrah için daha fazla fiziksel iş ve zaman harcanması dezavantajlarını oluşturur [2]. Alıcı bölgede, greftlerin byklg, yn ve aılanmasına göre değişik çaplarda insizyonlar açılır. n sa çizgisinin oluşturulması ve insizyonların hazırlanması en kritik aşamadır. Hastanın yüz şekline ve birçok estetik kritere göre belirlenmelidir. n sa çizgisi yere paralel ya da fronto-temporal apeksten hafifçe yukarıda olmalı, çok düşük olmamalıdır. Genellikle küçük ve ince kıllar küçükten byge sıralanarak ekim yapılır [2].

Hasta, cerrahi riskler ve yeni sa çıkışının bazen 6 ay sonrasına sarkabildiği konusunda uyarılmalıdır. Transplante edilen ve/veya alıcı bölgedeki mevcut saçların bir kısmının başlangıç döneminde kaybedilebileceği yönünde bilgilendirilmelidir. Bazı hastalar ek seanslara ihtiyaç gösterebilir, ancak bu durum verici kaynakla sınırlıdır.

2.3 Metabolik Sendrom

İnsülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı isimlerle de bilinen metabolik sendrom (MS), diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların riskini arttıran bir dizi metabolik değişiklikler topluluğudur [130]. 1998 yılında DSÖ'nn ilk kez tanımladığı kriterler, klinik deneyimler ve uzlaşı toplantılarıyla, zamanla değişimler göstermiştir. Major komponentleri; santral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyleri, hiperglisemi ve hipertansiyondur [131].

2.3.1 Epidemiyoloji

Dünya genelinde MS prevalansı, çalışılan populasyonun yaş ve etnik durumu ile kullanılan tanı kriterlerine göre farklılıklar gösterir [132]. Dünya genelinde en yüksek prevalans NCEP-ATP3 tanı kriterlerine göre, 45-49 yaş aralığındaki kadınların %60'ı, erkeklerin %45'i MS tanısı alan Amerika yerlilerindedir [133]. Fransa'da yapılan bir kohort çalışmasında, 30-64 yaş aralığında her iki cinsiyette prevalansın %10'un altında olduğu bulunurken, bu oran 60-64 yaş aralığında %17.5 olarak saptanmıştır. Ortalama

MS prevalansı erişkinlerde %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda %6.7 iken, 60-69 yaş gurubunda %43.5 oranında görülmektedir [130]. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide MS olduğu ve KAH geliştiren bireylerin %53'ünde aynı zamanda MS varlığı gözlenmiştir. Ülkemizde MS sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40'tır [130, 134]. Sanayileşmeyle birlikte obezitenin artması, toplumlarda yaşla artan MS'e neden olurken, metabolik sendromu başlatan en önemli öge olan obezitenin özellikle çocuklarda daha sık görülmeye başlaması, genç popülasyonlarda MS prevalansını arttırmaktadır [131].

2.3.2 Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır.

Bu çalışmada insülin direncini içermeyen; fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Erişkin Tedavi Paneli III tanı kriterleri kullanılmıştır.

2001-NCEP ATP III ve en sık kullanılan diğer tanı kriterleri [130]:

NCEP ATP III-2001 MS 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)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-1999 MS Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az birinin varlığı olmalıdır:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar diabetes mellitus ve

Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı olmalıdır:

- Hipertansiyon (kan basıncı $> 140/90$ mmHg veya antihipertansif kullanıyorsa)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl ise)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90 , kadında > 0.85 ise)
- Mikroalbuminüri (idrara albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g ise)

Uluslararası Diyabet Örgütü (IDF)-2005 MS Tanı Kriterleri

- Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm)

ve

Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı olmalıdır:

- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

2.3.3 Metabolik Sendrom Risk Faktörleri

Obezite: Gövde yerleşimli yağlanma MS patogeneğinde kilit bir role sahiptir. Bel çevresindeki artış, artan obezite ile MS prevalansındaki artışla koreledir [131]. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %34'ünde abdominal obezite görülmektedir. Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli MS olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir [135]

Sedanter Yaşam: Fiziksel hareketsizlik, kardiyovasküler riskler ve mortalitenin göstergesidir. Sedanterizm, santral adipoz doku artışı ve HDL düzeyindeki azalma ile doğrudan ilişkililikten, genetik yatkın bireylerde TG artışı, hipertansiyon ve glukoz artışı da sedanterizmle artar [136]. Bilgisayar, televizyon veya video başında 4 saatin üstünde zaman geçirenlerde MS sıklığı, 1 saatten az zaman harcayanlara kıyasla 2 kat daha fazla bulunmuştur [131].

Yaşlanma: ABD'de 50 yaş üstü popülasyonda MS oranı %44 olarak saptanırken; yaşlı kadın popülasyonunda prevalans daha yüksek bulunmuştur. MS sıklığı, yaşla doğru orantılıdır [131].

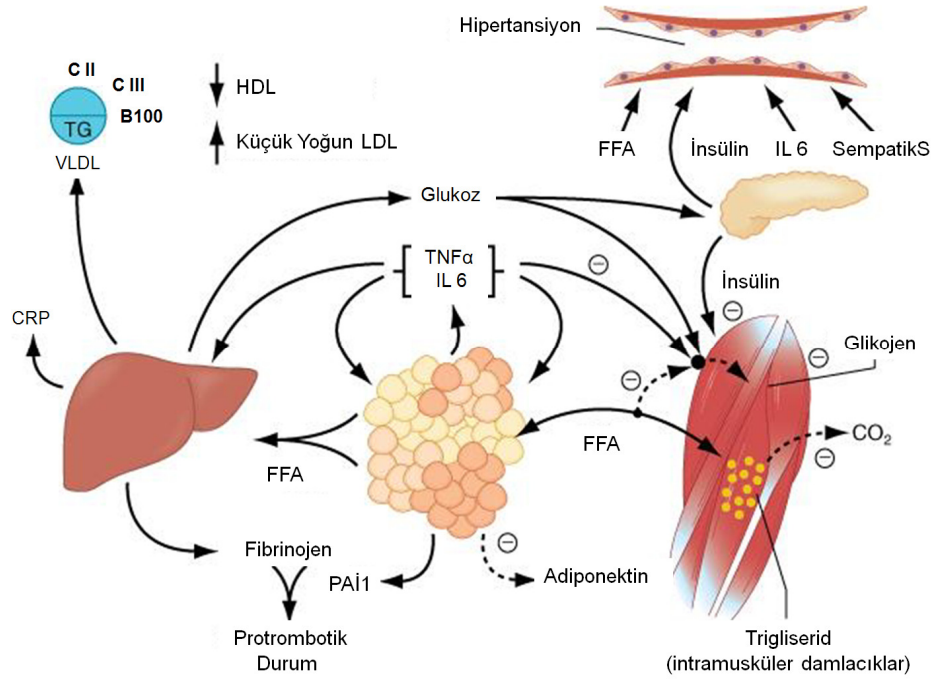
Diabetes Mellitus: Hem NCEP hem de IDF kriterlerine göre, DM ayrı bir tanı kriteridir. DM tip 2 ya da bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanısı alanların yaklaşık %75'inde MS olduğu düşünülmektedir. MS bulunan grubun, bulunmayanlara göre daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski vardır [131].

Koroner Kalp Hastalığı: KKH olanların %50'sinde ve prematür (45 yaş ve aşağısında) koroner arter hastalığı olan bayan hastaların %37'sinde, MS tanısı vardır [131].

Lipodistribüsyon: Hem genetik (Berardinelli-Seip konjenital lipodistrofisi, Dunnigan ailesel parsial lipodistrofisi) hem de akkiz (HIV- antiretroviral asosiyel lipodistrofi) lipodistrofi formları, ciddi insülin direncine ve birçok MS komponentine zemin hazırlar [131].

2.3.4 Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi (Şekil 2.6)

MS'nin tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. MS insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık zemininde modern kent yaşamının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromu tetiklemektedir.



Şekil 2.6. Metabolik Sendrom Patofizyolojisi: Genişleyen yağ dokusundan, serbest yağ asitleri (FFA) salınır. Artan FFA'ler, karaciğerde daha fazla glukoz, trigliserid (TG), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimine neden olur; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde azalma ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde artış da eşlik eder. FFA'ler, kaslarda insülin duyarlılığını, insülin aracılı glukoz alımını inhibe ederek azaltır. Böylece glukozun glikojene dönüşümü azalır, TG sentezi hızlanır. Dolaşımda artan glukoz ve FFA düzeyleri, insülin sekresyonunu da artırarak, hiperinsülinemiye neden olur. Hiperinsülinemi ve bir dereceye kadar da FFA'ler tuz reabsorpsiyonunu ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olarak hipertansiyona yol açar. Artan FFA'ler proinflamatuvar süreci ve sonunda insülin direncini baskın hale getirir. Aktive makrofaj ve adipositlerden salınan interlökin 6 (IL6) ve tumor nekrotizan faktör (TNF) alfa, yağ dokusunda trigliseridlerinden daha fazla FFA oluşumuna neden olur. IL6 gibi sitokinler hepatik glukoz ve VLDL üretimini, kasta insülin direncini artırır. Sitokinler ve FFA'ler ayrıca karaciğerde fibrinojen üretimini ve yağ dokusundan plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) üretimini artırarak protrombotik duruma yol açar. Sitokinler, karaciğerden C-reaktif protein (CRP) yapımını artırırken; antiinflamatuvar ve insüline duyarlandırıcı etkisi olan adiponektin üretimi azalır. (Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17 edn; 2008)

2.3.4.1 İnsülin Direnci

MS patogeneğinde, yaygın kabul edilen temel mekanizma insülin direncidir (Şekil2.7). MS dışında sağlıklı popülasyonun %25'inde, bozulmuş glukoz toleransı saptananların %60'ında ve tip 2 DM'si olanların %60-75'inde insülin direnci görülür [130]. İnsülin direnci, insülin etkisinde, nedeni henüz tam anlaşılamayan azalma sonucu ortaya çıkar. Direncin başında, insülin seviyeleri postprandial olarak artarken, açlık döneminde hiperinsülinemi olur ve sonunda hiperglisemi görülür. Bu prosese katkıda bulunan temel faktör dolaşan serbest yağ asitlerindeki (FFA) artıştır. FFA temel olarak hormon-duyarlı lipazlar tarafından yağ dokusundaki TG'lerden serbestlenir. Başka bir kaynak da trigliseridlerden zengin lipoproteinlerden lipoprotein-lipaz enzimlerince serbestlenme yoludur. İnsülin hem lipolizi engeller, hem de yağ dokusundaki lipoprotein lipazı aktive eder. Bu nedenle insülin direnci geliştiğinde, artan lipoliz nedeniyle daha fazla FFA oluşurken, insülinin antilipolitik etkisi daha da azalmış olur. FFA'ler, insüline bağlı glukoz alımını bozarak, iskelet ve kalp kasında TG olarak birikirken, karaciğerde glukoz üretimi ve TG depolanması artar [131]. Oksidatif stres teorisi yaşlanmayla MS riskindeki artışı ortak bir mekanizmayla açıklamaktadır. İnsülin direnci olan obez ya da tip2 DM'li hastalarda, tip2 DM'i bulunan hastaların çocuklarında ve yaşlılarda; mitokondrial oksidatif defosforilasyon mekanizmasında defekt saptanmış olup, bu durumun kas dokusunda TG ve diğer yağ moleküllerinin depolanmasına; kasta yağ depolanmasının da insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir [131].

2.3.4.2 Bel Çevresi

MS kriterlerinin önemli bir bileşenidir. Geniş bel çevresi nedenin viseral ya da subkutan yağ kaynaklı olup olmadığını belirtmez. Bu ayrım ancak manyetik rezonans görüntüleme ya da bilgisayarlı tomografi ile yapılabilir. Viseral yağ doku artımında, yağ doku kaynaklı FFA'ler, doğrudan karaciğere yönelerek, burada depolanır. Subkutan yağ doku artımında ise serbestleşen FFA'ler dolaşıma geçerek, daha az hepatik etkiye neden olur. Asyalılar'da bel çevresi artışı, viseral yağ artışıyla daha yakından ilişkili olup MS prevalansı Asyalı popülasyonda bu nedenle yüksek olabilir. Zencilerde ise bel çevresi, subkutan yağ artışıyla daha fazla ilişkilidir [131].

2.3.4.3 Dislipidemi

Karaciğere FFA akışı artınca, ApoB içeren, TG'den zengin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımı artar. İnsülinin bu olaya etkisi net olmamakla birlikte hipertrigliseridemi, insülin direncinin çok iyi bir göstergesidir [131].

HDL düşüklüğü, HDL yapı ve metabolizmasındaki değişikliğin bir bulgusudur. 180 mg/dL'yi aşan TG değerleri, hemen her zaman aterojenik potansiyeli yüksek olan düşük yoğunluklu LDL artışı ile ilişkilidir. Endotel için toksik olan bu yapılar, endotel bazal membranından geçip glikozaminoglikanlara yapışır. Oksidasyona meyilli olan bu yapılar, makrofajlarca toplanır. Düşük yoğunluklu LDL ve TG düzeyleri yüksek bireylerde aterojenik potansiyeli yüksek VLDL1 ve 2 de yüksek saptanır [131].

MS'da TG ve VLDL yüksek, HDL düşük iken, LDL genellikle artmamıştır. İnsülin direnci arttıkça, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL ise düşmektedir. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini artırır [130].

2.3.4.4 Glukoz İntoleransı

İnsülinin etkileri bozulunca, karaciğer ve böbrekte glukoz üretimi baskılanamaz, kas ve yağ dokusu gibi insülin duyarlı dokularda glukoz alımı ve metabolizması azalır. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) ile insülin direnci arası ilişki; yapılan insan, insan-dışı primat ve rodent çalışmalarıyla kanıtlanmıştır. Öglisemiye sağlamak için insülin salınımı ve/veya yıkımı modifiye edilmek zorundadır. İleri aşamalarda bu dengeleyici mekanizma yetersiz kalır ve insülin salınımı yetersiz kaldığında da DM gelişir [131].

2.3.4.5 Hipertansiyon

İnsülin direnci ile ilişkisi gösterilmiştir. Paradoksal olarak, insülin fizyolojik koşullarda vazodilasyona ve sekonder olarak da böbreklerde sodyum tutulumuna neden olur. İnsülin direncinde ise vazodilatasyon etkisi kaybolur ancak tuz tutucu etki devam eder. Özellikle beyaz ırkta belirgin olan bu etki, Asya ve Afrikalılarda gösterilememiştir. İnsülin sempatik sinir sistemini aktive eder, insülin direncinde bu özellik de korunur.

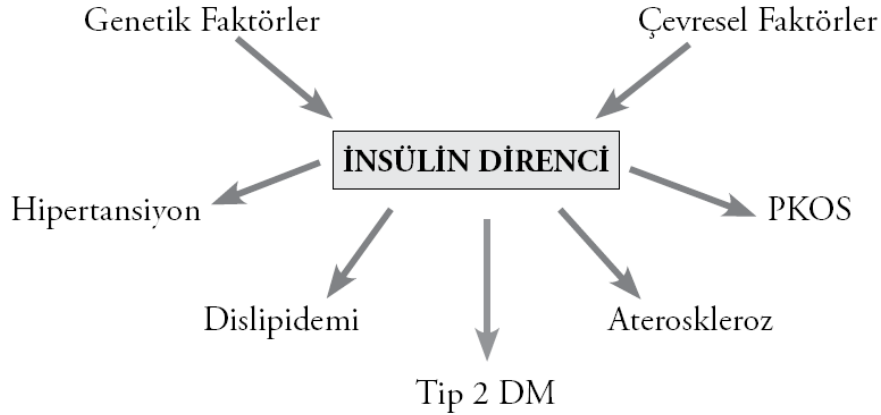
İnsülin direnci, fosfotidilinozitol 3 kinaz sinyal yolağının spesifik olarak bozulmasıyla karakterlidir. Endotelde, nitrik oksit ve endotelin 1 salınımı arasındaki denge bozulur ve kan akımı azalır. MS’da HT oluşumunda bu mekanizmalar orta düzeyde etkilidir [131].

2.3.4.6 Proinflamatuvar Sitokinler

İnsülin direnci gelişimindeki rolü ve derecesi bilinmemekle birlikte, interlökin (IL) 1, 6, 18, resistin, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, ve C reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar sitokinlerin, genişleyen yağ dokudan lokal üretimi ve sistemik dolaşıma salınımı artmıştır [131].

2.3.4.7 Adiponektin

Tamamı adipositlerde üretilip, salınan adiponektin, antiinflamatuvar özellikte bir sitokindir. İnsülin duyarlılığını artırır. Karaciğerde glukoneojenik enzimleri ve glukoz üretimini azaltır. Kaslarda glukoz transferini ve FFA oksidasyonunu artırır. MS’da adiponektin azalmıştır. Proinflamatuvar sitokin artışı ya da adiponektinin relatif yetmezliğin MS gelişimine katkısı tartışmalıdır [131].



Şekil 2.7. İnsülin Direnci ve Etkileri (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu)

2.3.5 Metabolik Sendromun İlişkili Olduğu Hastalıklar

2.3.5.1 Kardiyovasküler Hastalıklar

DM bulunmayan MS hastalarında KVH riski 1.5-3 kat artmıştır. Orta yaş populasyonun 8 yıllık izleminin yapıldığı Framingham çalışmasında KVH riski, MS tanısı alan erkeklerde %34, kadınlarda %16 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, MS ve DM her ikisi de artmış kalp krizi riski ile ilişkiliyken, MS'lilerde (%19), DM bulunanlara göre (%7) daha fazla bir risk artışı vardır. MS hastalarında ayrıca periferik damar hastalık sıklığı da artmıştır [131]. Kardiyovasküler mortalite MS'li hastalarda %12 iken, MS'i bulunmayanlarda bu oran %2.2'dir [130].

2.3.5.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

MS hastalarında DM riski 3 ila 5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında, MS tanılı hastalar için olası tip 2 DM riski, erkeklerde %62, kadınlarda %47 olarak saptanmıştır [131]. Tip 2 diyabetiklerin tamamında insülin direnci saptanmamakla birlikte, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı MS tanı kriterlerinden biridir ve DM varlığında ayrıca direnç varlığı aranmaz [130].

Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dl = diabetes mellitus

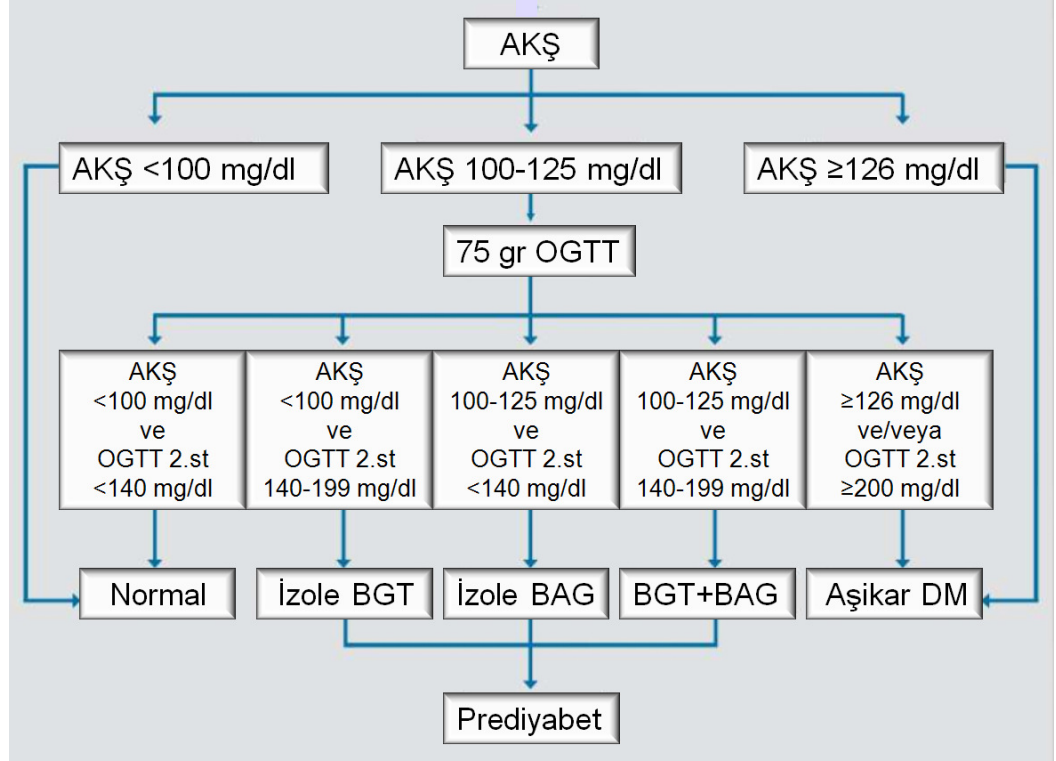
B. OGTT değerlerine göre;

2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal

2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2. saat plazma glukozu \geq 200 mg/dl = diabetes mellitus

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar diabetes mellitus gelişme riski artmıştır ve bu hastalar pre-diyabet olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.8) [130].



Şekil 2.8. OGTT Sonuçlarına Göre Tanımlamalar (AKŞ: Açlık Kan Şekeri, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, DM: Diabetes Mellitus) (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu)

Artmış apoB ve C III, ürik asit, protrombotik faktörler (fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör 1), serum viskozitesi, asimetrik dimetilarjinin, homosistin, beyazküre, pro-inflamatuvar sitokinler, CRP düzeyleri, mikroalbuminüri, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve/veya nonalkolik steatohepatit (NASH), polikistik over sendromu ve obstruktif uyku apne sendromu (OSA) MS ile ilişkili diğer durumlar arasında sayılabilir [131].

2.3.5.3 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

MS'da basit yağlanma olan nonalkolik hepatosteatoz, transaminaz artışı ve inflamasyon bulgularıyla giden nonalkolik steatohepatit ve hatta siroz riski artmıştır. NAYKH, relatif olarak daha sıktır. Batı ülkelerinde NASH sıklığı %2-3 civarındadır. Obezlerin % 75'inde hepatosteatoz, % 20'sinde steatohepatit, % 2'sinde siroz gözlenir [130]. Metabolik sendrom ve obezite arttıkça NASH, son dönem karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri riskinin en sık nedenlerinden biri haline gelecektir [131].

2.3.5.4 Hiperürisemi

Hiperürisemi, insülinin azalan etkisiyle, ürik asidin azalan renal tubuler reabsorbsiyonu sonucu oluşur [131].

2.3.5.5 Endotel Disfonksiyonu

Nitrik oksit sentaz enziminin endojen inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin artışı ve mikroalbuminüri endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir [131]. Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen nitrik oksit gibi vazodilatör ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör faktörler salar. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı, endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır ve MS'te henüz diğer bulguların belirgin olmadığı ilk dönemlerinde bile endotel disfonksiyonunun ortaya çıktığı gösterilmiştir [130]. Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvuru olan yöntem, brakial arterde akıma bağlı dilatasyonun doppler ultrasonografi ölçümüdür [130].

2.3.5.6 Subklinik İnflamasyon

C-reaktif protein (CRP) düzeyleri; abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve kan glukozu gibi MS bileşenleriyle korelasyon gösterir. MS'li vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünölmektedir.

2.3.5.7 Hiperkoagülabilité

MS'te, protrombotik faktörler (fibrinojen, plazminojen aktivator inhibitör 1) ve koagülan sistem bileşenlerinin (faktör-VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) düzeyleri yükselir; serum viskozitesi artar. Bu durum makrovasküler hastalık riskini artırır [130].

2.3.5.8 Polikistik Over Sendromu

Kadınlarda PKOS insülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir [130]. PKOS tanılı hastalardaki MS prevalansı %40-50'dir. BGT veya DM tanısı da benzer şekilde PKOS'lu bayanların %40'ında pozitiftir. PKOS'u bulunan bayanlarda MS riski, bulunmayanlara göre, 2-4 kat daha fazla saptanmıştır [131]. Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır.

2.3.5.9 Obstruktif Uyku Apne Sendromu

OSA, obezite, hipertansiyon, artmış sitokinler, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ile ilişkilidir. Dolayısıyla MS ile ilişkili olması da şaşırtıcı değildir. Sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) tedavisi uygulanması insülin direncini de geriletmektedir [131].

2.3.6 Metabolik Sendrom Tedavisi

Metabolik sendrom tedavi hedefleri, insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda medikal tedaviye başlanmasıdır. Kilo kaybı, düzenli egzersiz, diyet ve sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri dışında, MS'i tedavi edebilecek tek bir ajan söz konusu değildir [130].

Kilo Kaybı: %5-10'luk kilo kaybı bile MS'in tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir. %7'lik kilo kaybı ve düzenli fiziksel aktivite, 4 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riskini %50 oranında azaltmaktadır. Alınan toplam kalorinin %50-60'ı karbonhidratlardan, %15'i proteinlerden, %10'undan azı poliansatüre, % 20'sinden azı

monoansatüre yağlardan oluşmalı ve günlük diyet en az 20-30 gram lif içermelidir [130].

Fiziksel Aktivite: Düzenli fiziksel aktivite, insülin direncini düzelterek glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolü sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları düzeltir. Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak haftada 3 kez her gün 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10.000 adım atılması da önerilmektedir [130].

İnsülin Direnci: İnsülin direncini tedavi eden ilaçların başında metformin gelmektedir. Anti-hiperglisemik etkilerinin yanında iştahı azaltarak kilo kaybı sağlarlar. Kan yağları üzerine de olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser riskini de azalttıkları gösterilmiştir.

Glitazonlar ise PPAR (Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptörü)-gama reseptörlerini aktive ederek insülin direncini düzeltirler. Lipidler üzerinde olumlu etkileri vardır. Subkutan yağ dokusunda artışa neden olurken; visceral yağ dokuyu etkilemezler. Ödem ve kilo alımına neden olabilirler. Kalp yetmezliğinde kullanılmamalı, koroner arter hastalığı ve osteoporozda ise dikkatli izlenmelidir. DM’u bulunmayan metabolik sendromlu hastalarda metformin ve glitazonların kullanımı için ülkemizde henüz onay bulunmamaktadır [130].

Tip 2 Diabetes Mellitus: İlk tercih edilecek ilaçlar insülin direnci için kullanılanlar olmalıdır. Hedeflenen glisemik değerler sağlanamazsa kombinasyon tedavilerine geçilmelidir. Metformin ve akarboz dışındaki tip2 DM ilaçları kilo alımına neden olabilir [130].

Dislipidemi: Serum TG düzeyini azaltıp, HDL’yi yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol etmek için fibratlar kullanılırken, aşikar DM veya KAH varlığında statinler, hedef LDL düzeyinin hedefe ulaşmasında etkilidir. HDL düşüklüğünü kontrol etmede ayrıca sigara kullanımı önlenmeli; düzenli egzersiz yapılmalıdır [130].

Obezite: Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/veya orlistat kullanılabilir. Morbid obez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir [130].

Hipertansiyon: Diyetle tuz kısıtlanmalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri, insülin duyarlılığını artırarak Tip 2 DM gelişimini önlemeleri ve kardiyoprotektif ile böbrek fonksiyonunu koruyucu etkileri nedeniyle MS 'de kullanılırlar. Kalsiyum kanal blokörleri ve alfa-blokörler ise MS'nin diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. Tiyazid grubu diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkilere, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden oldukları ve HDL düşüklüğüne yol açtıkları bildirilmektedir [130].

Antiinflamatuvar Tedavi: Aşık tip 2 DM veya koroner arter hastalığı gelişmiş tüm bireylerin asetilsalisilat (75-150 mg/gün) kullanması önerilmektedir [130].

2.4 İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İnsülin direncinin belirlenmesinde halen altın standart olarak kabul edilen yöntem öglisemik klemp testidir. Ancak örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalarda, pratik olmaması, maliyetinin yüksek olması ve uygulama zorluğu nedeniyle alternatif yöntemler tercih edilir.

İnsülin direncini değerlendirmek için çalışmalarda en sık kullanılan testler şunlardır:

1. İnsülin Direnci Değerlendirme Denge Modeli (HOMA-IR)
2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
3. İnsülin Tolerans Testi
4. İnsülin Duyarlılık İndeksleri
5. İnsülin/Glukoz-C-peptid Oranları

6. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
7. Sürekli Glukoz İnfüzyonu Değerlendirme Modeli
8. Minimal Model

2.4.1 İnsülin Direnci Değerlendirme Denge Modeli (HOMA-IR)

İlk kez Matthews ve ark tarafından tanımlanan HOMA yöntemi, insülin direncinin kantitatif olarak hesaplanmasını sağlayan matematiksel bir formül ile yapılmaktadır. Bu formül diğer yöntemlerden farklı olarak bazal insülin direncini bildirmektedir [137].

Test için 10 saatlik gece açlığını takiben alınan 3 farklı kan örneğinde, açlık plazma glukozu, insülin ve C-peptid değerlerinin ortalaması alınır. İnsülin kullanan hastalar için formülde insülin yerine C-peptid değerleri kullanılabilir. Hesaplanan HOMA-IR değerleri için standart bir cut-off değeri olmamakla birlikte, çoğu çalışmada $HOMA \geq 2,7$ saptandığında insülin direnci lehine kabul edilir. HOMA-IR formülü ile insülin direnci saptanırken, HOMA- β ile beta hücre fonksiyonu hesaplanmaktadır. 35 yaş altındaki normal kilolu kişilerde, açlık insülin ve glukoz düzeyleri ile hesaplanan hedef değer insülin direnci için 1.0'dir.

HOMA modellerinden elde edilen bu değerler insülin rezistansını değerlendiren öglisemik ve hiperglisemik klemp tekniği, oral ve intravenöz glukoz tolerans testi diğer tetkiklerle elde edilen verilerle de koreledir. HOMA-IR formülü hesaplanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır.

İnsülin direnci (HOMA-IR)

= Açlık Plazma İnsülini (μ U/ml) x Açlık Glukozu (mmol/l) / 22.5 ya da

= Açlık Plazma İnsülini (mIU/L) x Açlık Plazma Glukozu (mmol/L) / 405

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı ve Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Haziran 2009 - Temmuz 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Süleyman Demirel Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, klinik olarak erken başlangıçlı androgenetik alopesi tanısı alan 18-35 yaş aralığında 80 erkek hasta ile aynı yaş ve cins grubundaki 55 sağlıklı gönüllü olmak üzere, toplam 135 denek dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubundaki olgular, çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verilerek ve ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak çalışmaya alındı.

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan yazılı onay alınmıştır. (Etik kurul: Tarih: 04.06.2009, Sayı: 2009/116) Çalışmamız, yerel etik kurallara ve Helsinki deklarasyonuna uygun bir şekilde tamamlanmıştır.

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-35 yaş arasında olması,
2. Erkek olması,
3. Hasta grubu için Hamilton Norwood skalasında tip 3 ve üzeri olarak skorlanmış olması,
4. Kontrol grubu için Hamilton Norwood skalasında tip 1 veya tip 2 olarak skorlanmış olması,

3.1.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. 18 yaşından küçük, 35 yaşından büyük olması,
2. Bayan olması,

3. Alopesinin AGA dışı bir nedene bağlı olması,
4. Özgeçmişinde akut ya da subakut eşlik eden hastalık öyküsünün bulunması (diabetes mellitus, glukoz intoleransı, koroner arter hastalığı, tiroid, pitiuto-hipotalamik ya da adrenal bozukluk)
5. İnsülin direnci ile ilişkisi olabileceği son yıllarda vurgulanan psöriazis, vitiligo, alopesi areata vb başka bir dermatolojik hastalığının bulunması
6. Son 6 ayda androjen, antiandrojen, glukokortikoid ya da insülin duyarlandırıcı ilaç kullanım hikayesinin bulunması
7. Son 3 ayda aşırı kilo kayıp ya da kilo alım hikayesinin bulunması
8. Tiroid hormon düzeylerini etkileyecek ilaç kullanımı öyküsünün olması (propiltiyourasil, metimazol, kortikosteroid, lityum, amiodaron, propranolol, radyoaktif iyot alımı gibi)
9. Testleri yaptırmayı kabul etmemesi

Çalışmamızda, dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilen deneklerin tamamından ayrıntılı klinik anamnez ve soygeçmiş bilgileri alındı. Fizik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Tüm katılımcılar, androjenetik alopesi derecelendirmesi için aynı araştırmacı tarafından Hamilton-Norwood skalası kullanılarak değerlendirildi.

NCEP ATP III-2001 metabolik sendrom tanı kriterlerine göre;

Tüm katılımcıların boy (m) ve ağırlık (kg) ölçümleri yapılarak, ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m^2) hesaplandı.

Kan basıncı ölçümleri, hastalar sakin bir ortamda 10 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, sağ kol antekübital bölgenin 3 cm üzerinden, ideal bir sifingomanometreyle yapıldı.

Bel çevresi (cm), hastalar açken, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından yere paralel olacak şekilde ölçüldü.

Tüm katılımcılardan 12 saatlik gece açlığını takiben alınan kan örneklerinde, glukoz (AKŞ), kolesterol, TG, HDL, LDL; total testosteron, serbest testosteron, DHEAS, SHBG ve insülin değerlerine bakıldı. Tüm katılımcılara ayrıca 12 saatlik gece açlığını takiben uygulanan 75 gr glukoz alımı sonrası 2. saat plazma glukoz değerleri ölçülerek OGTT taraması yapıldı.

İnsülin direncini belirlemek için İnsülin Direnci Homeostatik Modeli (HOMA-IR) formülü kullanıldı. $(\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Plazma İnsülini (mIU/L)} \times \text{Açlık Plazma Glukozu (mmol/L)} / 405)$. Elde edilen değer ortalamaları, hasta ve kontrol gruplarında ve skala alt gruplarında hesaplanarak karşılaştırıldı.

Çalışmamıza ait tüm laboratuvar işlemleri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya AD Laboratuvarları'nda gerçekleştirildi.

3.2 Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Analiz Yöntemleri

3.2.1 Açlık ve OGTT 2.Saat Plazma Glukoz Ölçümü

Plazma glukoz ölçümleri; Olympus System Reagents (İrlanda) glukoz kiti kullanılarak Olympus AU 600 otoanalizatöründe, Hekzokinaz/G6P-DH yöntemiyle çalışıldı, mg/dl olarak ifade edildi.

3.2.2 Lipid Parametreleri Ölçümü

Trigliserid ölçümleri, Olympus System Reagents (İrlanda) trigliserid kiti kullanılarak Olympus AU 600 otoanalizatöründe, enzimatik renk test (Lipaz-GK / GPO-POD) yöntemiyle çalışıldı.

Total kolesterol ölçümleri, Olympus System Reagents (İrlanda) kolesterol kiti kullanılarak Olympus AU 600 otoanalizatöründe, enzimatik renk test (Kolesterol esteraz-Kolesterol oksidaz/Peroksidaz) yöntemiyle çalışıldı.

HDL kolesterol ölçümleri, Olympus System Reagents (İrlanda) HDL Kolesterol kiti kullanılarak, Olympus AU 600 otoanalizatöründe, enzimatik renk test (Anti insan- β - lipoprotein antikoru - Kolesterol esteraz - Kolesterol oksidaz / Peroksidaz) yöntemiyle çalışıldı.

LDL kolesterol ölçümleri, Friedwold formülü ile $[LDL = \text{total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)]$ hesaplandı. Tüm parametreler mg/dl olarak ifade edildi. TG 400 ve üzeri değerlerde LDL hesaplanamadığı için bu değerler ifade edilmedi.

3.2.3 İnsülin Ölçümü

İnsülin ölçümleri; Roche-Hitachi Elecsys (Almanya) insülin kiti kullanılarak, Roche-Hitachi Modüler E 170 cihazında, electrochemiluminescence immunoassay yöntemi ile yapıldı, $\mu\text{U/mL}$ olarak ifade edildi.

3.2.4 DHEAS Ölçümü

DHEAS ölçümleri; Roche-Hitachi Elecsys (Almanya) DHEAS kiti kullanılarak Roche-Hitachi Modüler E 170 cihazında, electrochemiluminescence immunoassay yöntemiyle çalışıldı, $\mu\text{g/dL}$ olarak ifade edildi.

3.2.5 SHBG Ölçümü

SHBG ölçümleri; DRG Inst.GmbH (Almanya) SHBG kiti kullanılarak, enzim immunoassay yöntemiyle, $\mu\text{-Quant}$ (Bio-tek Inst. Inc.) ve EL X 50 Auto Strip Washer (Bio-tek Inst. Inc.) cihazları ile çalışıldı, nmol/L olarak ifade edildi.

3.2.6 Total Testosteron Ölçümü

Total testosteron ölçümleri; Roche-Hitachi Elecsys (Almanya) testosteron kiti kullanılarak Roche-Hitachi Modüler E 170 cihazında, electrochemiluminescence immunoassay yöntemiyle çalışıldı, ng/mL olarak ifade edildi.

3.2.7 Serbest Testosteron Ölçümü

Serbest testosteron ölçümleri, Immunospec Corp. (ABD) serbest testosteron ELISA kiti kullanılarak $\mu\text{-Quant}$ (Bio-tek Inst. Inc.) ve EL X 50 Auto Strip Washer (Bio-tek Inst. Inc.) cihazları ile enzim immunoassay yöntemiyle çalışıldı, pg/mL olarak ifade edildi.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubuna ait tüm demografik veriler, (kategorik ve sayısal) “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) for Windows 16.0 (standart versiyon) (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programına kaydedilerek, istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. Sayısal veriler ortalama (ort) \pm standart sapma (SS) (gerekli yerlerde median, minimum (min)- maksimum (mak)) şeklinde ifade edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama \pm standart sapma) değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. İsimsel ve sıralı değişkenler, gruplar arasında Ki-kare testleri ile değerlendirildi (Fisher Exact, Pearson Ki-kare testleri).

Grupların biyokimyasal ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili parametrelerine ait düzeyleri varsayımların sağlanması durumunda, bağımsız gruplarda t testi (Student t testi), varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney u testi ile karşılaştırıldı. Univariate analizler sonucunda anlamlı bulunan ve anlamlı olmadığı halde klinik olarak önemi olan parametreler kullanılarak, AGA için risk faktörlerini saptamak amacıyla, lojistik regresyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmaya, 18-35 yaş aralığında, PAGA tanısı konan 80 erkek birey ile 55 sağlıklı gönüllü olmak üzere, toplam 135 denek alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 28.41 ± 4.35 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 27.67 ± 5.04 yıl olarak tespit edilmiş ve yaş açısından gruplar birbiriyle benzer bulunmuştur ($t=0.91$, $p=0.364$). Hasta grubunun VKİ ortalaması 25.30 ± 3.61 kg/m^2 , kontrol grubunun VKİ ortalaması 25.22 ± 3.26 kg/m^2 olarak hesaplanmış ve VKİ açısından da gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($t=0.136$ $p=0.892$). Çalışmada değerlendirilen parametreler açısından grupların karşılaştırılması Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmada Değerlendirilen Parametrelerin Gruplara Göre Dağılımı

Değişken	Hasta Grubu (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ort±SS)	Sonuç	
Yaş (yıl)	28.41±4.35	27.67±5.04	t=0.910	p=0.364
VKİ (kg/m^2)	25.30±3.61	25.22±3.26	t=0.136	p=0.892
Bel çevresi (cm)	94.69±10.75	93.07±10.33	t=0.875	p=0.383
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121.56±11.13	119.18±9.07	t=1.315	p=0.191
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79.00±8.36	77.09±7.86	t=1.336	p=0.184
Açlık kan şekeri (mg/dl)	89.69±9.25	87.69±8.08	t=1.296	p=0.197
OGTT 2.saat kan şekeri (mg/dL)	88.01±18.25	92.13±18.34	t=-1.285	p=0.201
İnsülin ($\mu\text{IU/ml}$)	9.92±5.40	8.52±2.96	t=1.739	p=0.084
LDL (mg/dl)	113.7±36.24	101.36±30.15	t=2.047	p=0.043
TG (mg/dl)	169.34±150.56	115.02±48.49	t=2.582	p=0.011
HDL (mg/dl)	47.00±9.55	48.78±7.20	t=-1.173	p=0.243
Total kolesterol (mg/dl)	191.12±47.60	169.22±34.66	t=2.921	p=0.004
Total testosteron (ng/ml)	4.96±1.66	4.64±1.68	t=1.109	p=0.270
Serbest testosteron (pg/ml)	17.99±8.32	15.87±7.24	t=1.510	p=0.133
SHBG (nmol/l)	19.86±9.13	15.63±9.82	t=2.544	p=0.012
DHEAS ($\mu\text{g/dl}$)	313.53±121.37	304.55±96.25	t=0.459	p=0.647
HOMA-IR	2.21±1.26	1.84±0.64	t=2.017	p=0.046

*independent t test

Her iki gruptaki bireyler ölçülen parametreler açısından karşılaştırıldığında LDL, trigliserid, total kolesterol, SHBG ve HOMA-IR değerleri için gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), diğer parametreler bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, AKŞ, OGTT 2. saat kan şekeri, insülin, HDL, total testosteron, serbest testosteron, DHEAS açısından gruplar arası farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Gruplar HOMA-IR indeksleri açısından değerlendirildiğinde PAGA'lı gruptaki ortalama HOMA-IR değeri 2.21 ± 1.26 ; kontrol grubundaki ise 1.84 ± 0.64 olarak bulunmuş; gruplar arası fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($t=2.017$ $p=0.046$). HOMA-IR değeri ≥ 2.7 sınır değerine göre değerlendirildiğinde; insülin direnci varlığı tespit edilen olgular her iki grup içinde karşılaştırıldığında ise; Tablo 4.2'de görüldüğü gibi PAGA'lı hasta grubundaki 80 olgunun 19'unda (%23.8) insülin direnci saptanırken; kontrol grubundaki 55 olgunun yalnızca 6'sında (%10.9) insülin direnci saptanarak; gruplar arası farklılık, anlamlı bulunmamıştır (Fisher exact 2 yönlü: $p=0,073$).

Tablo 4.2. Grupların İnsülin Direnci Açısından Karşılaştırılması

			İnsülin Direnci		Toplam
			Var	Yok	
Gruplar	Hasta	Sayı	19	61	80
		%	%23.8	%76.2	%100
	Kontrol	Sayı	6	49	55
		%	%10.9	%89.1	%100
Toplam		Sayı	25	110	135
		%	%18.5	%81.5	%100

$$\chi^2=3.562, p=0.073$$

Gruplar Hamilton-Norwood sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; kontrol grubunu oluşturan 55 kişiden 50'si (%90.9) evre I'de, 5'i (%9.1) evre II'de bulunmaktaydı. Hasta grubundaki 135 kişiden 8'i (%10.0) evre III'te, 7'si (%8.8)

evre IIIa (anterior)'da, 19'u (%23.8) evre IIIv (verteks)'de, 8'i (%10.0) evre IV'te, 5 (%6.3) evre IVa'da, 15'i (%18.8) evre V'te, 3'ü (%3.8) evre Va'da, 10'u (%12.5) evre VI'da, 2'si (%1.5) evre VII'de ve 3 'ü (%3.8) Ludwig sınıflamasında değerlendirildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların Hamilton-Norwood Sınıflamasına Göre Dağılımı

Gruplar	Evreler	Kişi Sayısı	Tüm Gruplardaki Yüzdesi	Kendi Grubundaki Yüzdesi
Kontrol Grubu	1	50	%37.0	%90.9
	2	5	%3.7	%9.1
	Toplam	55	%40.7	%100.0
Hasta Grubu	3	8	%5.9	%10.0
	3a	7	%5.2	%8.8
	3v	19	%14.1	%23.8
	4	8	%5.9	%10.0
	4a	5	%3.7	%6.3
	5	15	%11.1	%18.8
	5a	3	%2.2	%3.8
	6	10	%7.4	%12.5
	7	2	%1.5	%2.5
	Ludwig	3	%2.2	%3.8
	Toplam	80	%59.3	%100.0
Toplam		135	%100.0	%100.0

Evre III-IV ile EvreV-VI-VII istatistiksel nedenlerle insülin direnci açısından birlikte değerlendirildi. Ludwig sınıflamasındaki 3 hasta ise küçük örneklem sayısı nedeniyle analiz dışı bırakıldı. Bu 3 hastanın 2'sinde insülin direnci mevcuttu.

Skala grupları, kontrol grubuyla insülin direnci açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bireylerde insülin direnci görülme oranı (%10.9), AGA'lı gruptaki evrelere göre (%29.4 ve %16.7) daha düşüktü; ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.325$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hamilton Norwood Skala Değerlerinin İnsülin Direnci Açısından Karşılaştırılması

			İnsülin Direnci (HOMA-IR \geq 2.7)		Toplam
			Var	Yok	
Gruplar	Kontrol	Sayı	6	49	55
		%	%10.9	%89.1	%100
	Evre III-IV	Sayı	12	35	47
		%	%29.4	%70.6	%100
	Evre V-VI-VII	Sayı	5	25	30
		%	%16.7	%83.3	%100
Toplam		Sayı	23	109	132
		%	%17.4	%82.6	%100

χ^2 for trend, p=0.325

Tablo 4.5. Grupların Metabolik Sendrom Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

			Metabolik Sendrom		Toplam
			Var	Yok	
Gruplar	Hasta	Sayı	13	67	80
		%	%16.3	%83.7	%100
	Kontrol	Sayı	3	52	55
		%	%5.4	%94.6	%100
Toplam		Sayı	16	119	135
		%	%11.9	%88.1	%100

$\chi^2=3.636$, p=0.047

Gruplar metabolik sendrom sıklığı açısından karşılaştırıldığında PAGA'lı grupta 13 (%16.3), kontrol gurubunda 3 (%5.4) kişide metabolik sendrom tespit edilmiş, iki grup Fischer exact test ile karşılaştırılmıştır. Aradaki farklılık, başlangıç (H_0) hipotezi, hasta grubunda MS sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olacağı kabul edildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.047$) (Tablo 4.5). Tablo 4.6'da ise gruplardaki metabolik sendrom tanı kriterleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6. Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerini (NCEP-ATP III) Sağlayan Kişi Sayısı Açısından Grupların Karşılaştırılması

	Bel Çevresi >102cm	HT ≥130/85mmHg	AKŞ ≥110mg/dl	HDL <40mg/dl	TG ≥150mg/dl
Hasta 80 (% 100)	15 (%18.8)	38 (%47.5)	2 (%2.5)	15 (%18.8)	35 (%43.8)
Kontrol 55 (% 100)	11 (%20.0)	19 (%34.5)	1 (%1.8)	5 (%9.1)	14 (%25.5)

Gruplar sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında AGA'lı grupta 29 (%36.2); kontrol grubunda ise 14 (%25.5) birey sigara kullanmaktaydı. Aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($x^2=1.750$, $p=0.196$).

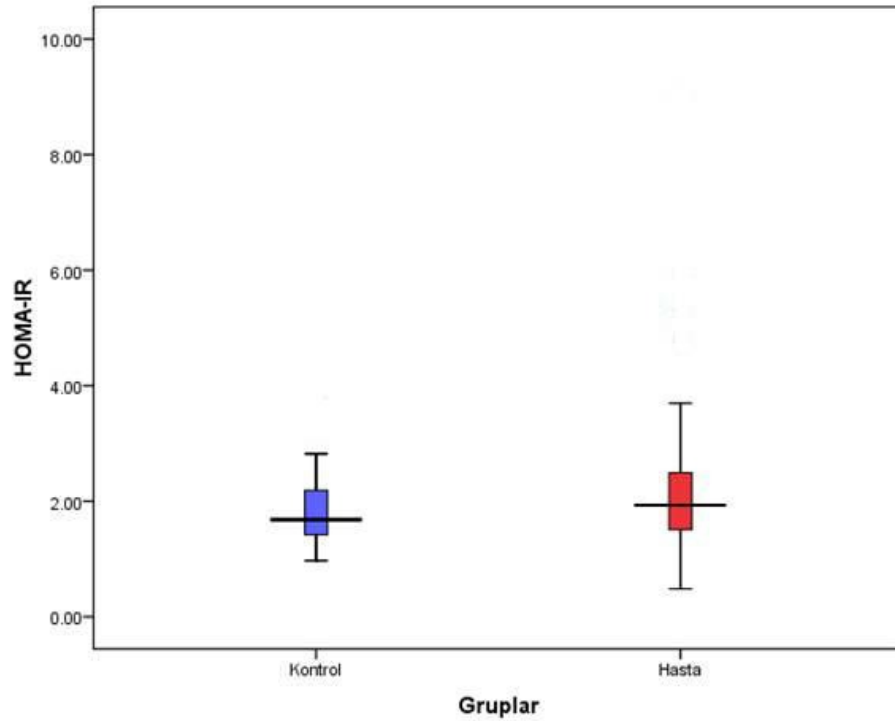
Tablo 4.7. Grupların AGA Aile Öyküsü Açısından Karşılaştırılması

	Ailede AGA Varlığı				Toplam	
	Yok	Yalnız Baba Tarafı	Yalnız Anne Tarafı	Her İki Tarafı		
Grup Kontrol	Sayı	39	10	4	2	55
	Yüzdesi	%70.9	%18.2	%7.3	%3.6	%100.0
Hasta	Sayı	6	22	14	38	80
	Yüzdesi	%7.5	%27.5	%17.5	%47.5	%100.0
Toplam	Sayı	45	32	18	40	135
	Yüzdesi	%33.3	%23.7	%13.3	%29.6	%100.0

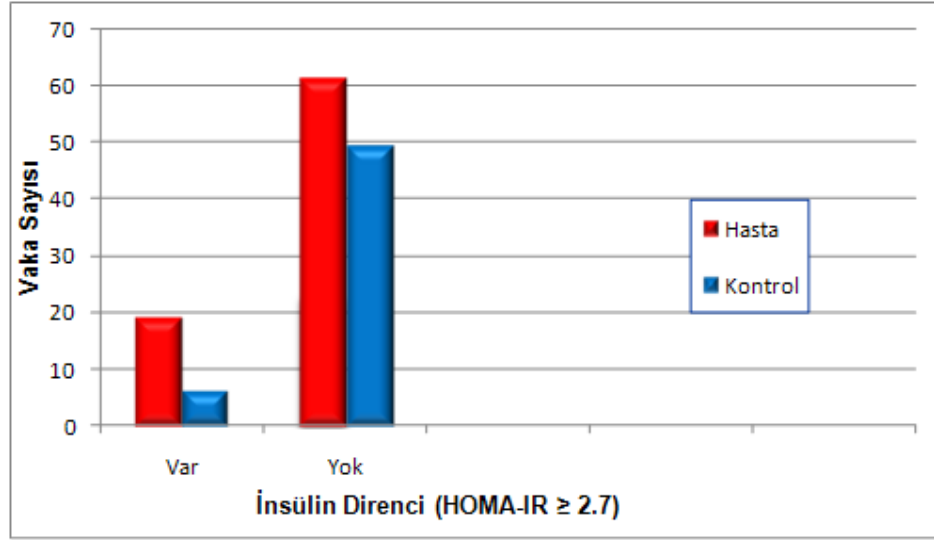
Pearson $x^2=64.229$; $p<0.001$

AGA'lı gruptaki 80 bireyin 74'ünde (%92.5), kontrol grubundaki 55 kişinin ise 16'sında (%29.1) ailede AGA öyküsü saptanmış olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=58.970$, $p<0.001$) (Tablo 4.7).

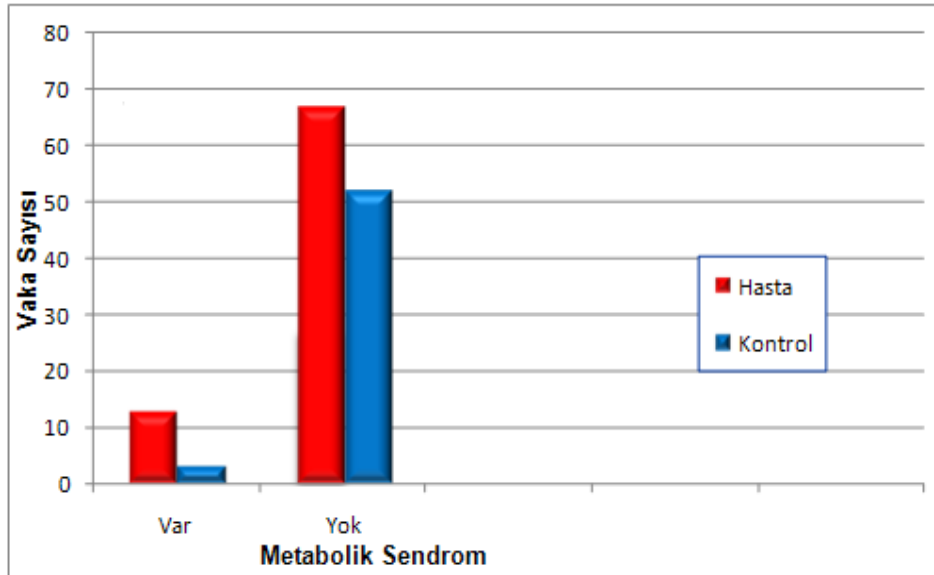
Univariate analizler sonucunda elde edilen sonuçlar kullanılarak oluşturulan çokdeğişkenli lojistik regresyon modeline göre, AGA için risk faktörleri: Ailede AGA varlığı ve total kolesterol olarak saptanmıştır. Buna göre ailede AGA varlığı, kişide AGA olma riskini 40.15 kat (%95 güven aralığı: 12.14-132.74) ve total kolesteroldeki her on birimlik artış kişide AGA olma riskini 1.15 kat (%95 güven aralığı: 1.02-1.29) artırmaktadır. Bu değerler yaşa göre düzeltilmiştir.



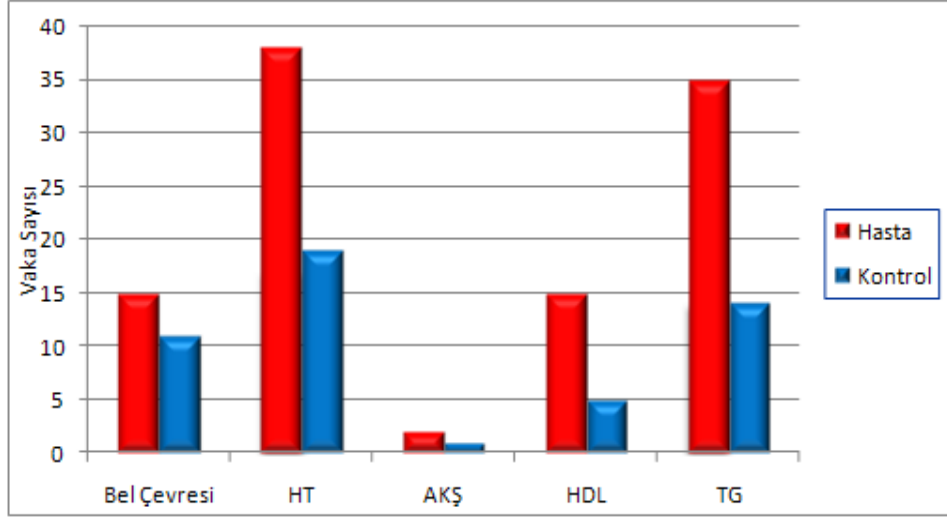
Şekil 4.1. Kontrol ve Hasta Gruplarında HOMA-İR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması ($p=0.046$)



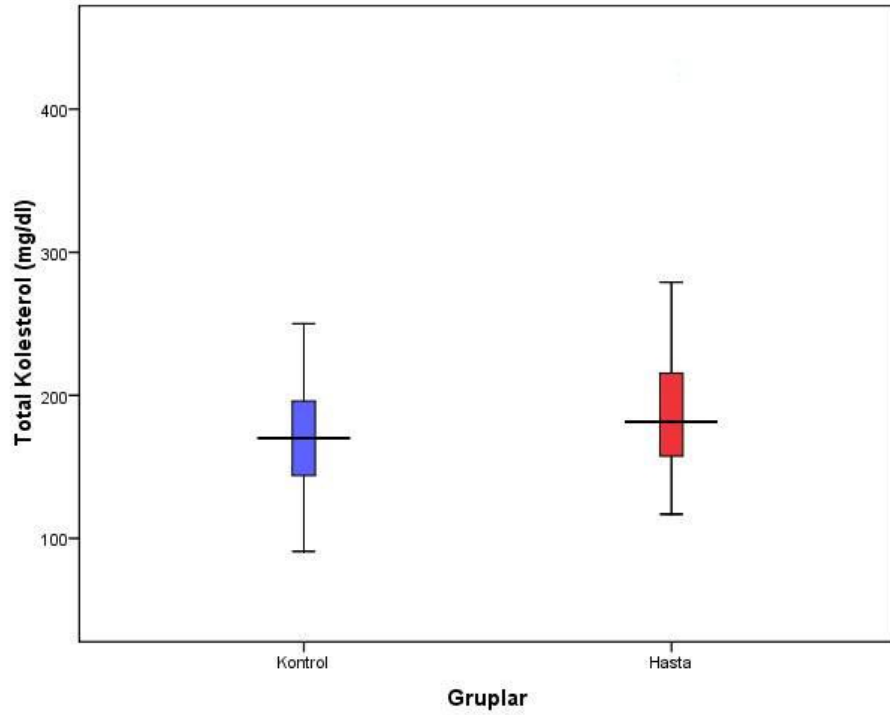
Şekil 4.2. Kontrol ve Hasta Gruplarının İnsülin Direnci Varlığı Açısından Karşılaştırılması (p=0,073)



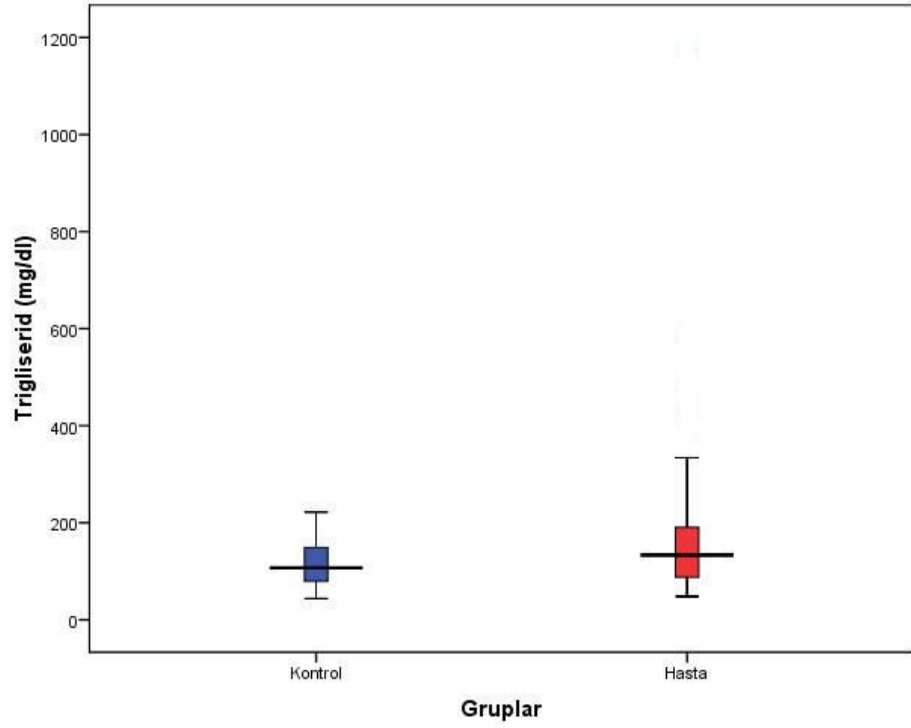
Şekil 4.3. Kontrol ve Hasta Gruplarının Metabolik Sendrom Varlığı Açısından Karşılaştırılması (p=0.047)



Şekil 4.4. Kontrol ve Hasta Gruplarında Metabolik Sendrom Kriterlerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.5. Kontrol ve Hasta Gruplarında Total Kolesterol Değerlerinin Karşılaştırılması (p=0.004)



Şekil 4.6. Kontrol ve Hasta Gruplarında Trigliseric Değerlerinin Karşılaştırılması (p=0.011)

5 TARTIŞMA

Çalışmamızda, erken başlangıçlı androjenetik alopesili erkek hastalarda kontrol grubu kullanılarak, insülin direnci ve bu direncin Hamilton-Norwood skala değerleriyle olan ilişkisi araştırılmış; PAGA'nın insülin direnciyle seyreden metabolik sendromun klinik bir bulgusu olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Son dönemde insülin direnci, MS ya da koroner arter hastalığı ile AGA ilişkisini araştıran yayınların sayısı artmaktadır. Önceki çalışmalarda, AGA ile insülin direnci [18, 138-140], MS [139-141], kardiyovasküler hastalıklar (KVH) [5, 139, 140, 142], hipertansiyon [4-6, 18, 46, 139, 140, 143-145], lipid profil anomalileri [6, 18, 139, 140, 146] ve obezite [18] arasında bir ilişki olduğu iddia edilirken; diğer bazı çalışmalarda bu ilişki desteklenmemiştir [4, 6, 43, 45, 147-150]. Bu ve benzer yayınlar tarandığında, çalışmalardan bir çoğunun dermatoloji dışı branş hekimlerince yapılmış olduğu, küçük örneklerde yürütüldüğü, klinik tanı için kullanılan skalalarda farklılıklar olduğu, denek seçim kriterlerinin farklı olduğu ve bazı önyargılar içerdikleri, diğer risk faktörlerinin yeterince elimine edilemediği gibi durumlarla karşılaşılır [4]. Tüm bu olumsuzluklara karşın incelenen yayınların çoğunda insülin direnci, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı ve özellikle erken başlayan ve ileri skala değerlerindeki AGA arasında bir ilişkiye dikkat çekilmektedir.

Benzer çalışmalar incelendiğinde, bu çalışmaların hiçbirinde insülin direnci ile ilişkisi olabileceği son yıllarda vurgulanan psöriazis, vitiligo, alopesi areata gibi başka bir dermatolojik hastalık öyküsüne dikkat edilmediği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda bu tür bir hastalık öyküsü bulunması dışlama kriterleri arasında sayılmıştır.

Hasta grubunun %92.5'inde; kontrol grubunun %29.1'inde ailede AGA öyküsü saptandı ($p<0.001$). Benzer şekilde, Arias ve ark çalışmalarında AGA aile hikayesi olasılığını oldukça yüksek düzeylerde (hastaların %83.11'i ve kontrol grubunun %19.45'inde) bulmuşlardır [139, 140]. Bu veriler genetik faktörlerin AGA patogeneziindeki önemini ortaya koymaktadır.

AGA ile insülin direnci ilişkisinden söz eden birçok çalışma ileri yaş grubunda gerçekleştirilmiştir. Hirsso ve ark tarafından yaşlı populasyonda bildirildiği üzere insülin direnci insidansı AGA'dan bağımsız olarak yaşla birlikte artar [8]. Önceki benzer çalışmalardan farklı olarak çalışmamız, 18-35 yaş aralığında, oldukça genç bir populasyonda yürütülmüştür. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi; kardiyovasküler ya da metabolik komplikasyonlar daha ortaya çıkmadan, HOMA-IR kullanarak insülin direncini erken bir bulgu olarak saptamak, ikincisi ise insülin direnci insidansının AGA'dan bağımsız olarak, yaşla birlikte artması nedeniyle; yaş faktörünün etkisini minimize etmeye çalışmaktır.

Çalışmamızda her iki gruptaki bireyler ölçülen parametrelerin ortalamaları açısından karşılaştırıldığında LDL, trigliserid, total kolesterol, SHBG ve HOMA-IR değerleri için gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), diğer parametreler (bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, AKŞ, OGTT 2. saat kan şekeri, insülin, HDL, total testosteron, serbest testosteron, DHEAS) açısından gruplar arası farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

İnsülin Direnci İlişkisi

Çalışmamızda, HOMA-IR indeks ortalamaları karşılaştırıldığında, PAGA'lı grupta ortalama HOMA-IR değeri 2.21 ± 1.26 , kontrol grubunda 1.84 ± 0.64 olarak bulunmuş, gruplar arası fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p=0.046$). HOMA-IR için ≥ 2.7 değeri sınır kabul edilerek, 80 hastanın 19'unda (%23.8), 55 olguluk kontrol grubunun 6'sında (%10.9) insülin direnci saptanmış, ancak farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=0,073$).

Hiperinsülinemi ve kardiyovasküler hastalıklarla AGA ilişkisi vaka- kontrol çalışması olarak ilk kez Matilainen ve ark tarafından bildirilmiştir [18]. 35 yaşından önce başlayan AGA'sı olan 19-50 yaş arasındaki 154 erkek olguluk bu çalışmada; hiperinsülinemi, 10 mikroU/l üstü insülin değerleri olarak tanımlanmış; benzer yaş profilindeki kontrol grubuna göre hiperinsülinemi ile dislipidemi, obezite ve hipertansiyon gibi insülin direnciyle ilişkili hastalık oranları daha yüksek bulunmuştur, ancak hasta grubunun daha obez olması sonuçların yorumlanmasını güçleştirmiştir [18].

Yaş gibi obezite de insülin direncini ortaya çıkaran en güçlü parametrelerden biridir [131]. Bu nedenle çalışmamız; yaş, VKİ, kilo ve bel çevrelerine göre istatistiksel olarak birbiriyle uyumlu gruplarda yürütülmüştür.

Gonzalez ve ark çalışmalarında, obez hasta grubunda HOMA-IR değerlerini, kontrol ve obez olmayan hasta gruplarına göre daha yüksek bulmuşlardır [7]. Nabaie ve ark ise 97 olguluk vaka-kontrol çalışmalarında kan yağları ve insülin direnci açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulamadıklarını bildirmişler, AGA ile insülin direnci ilişkisini sorgulamışlardır [1].

AGA ile insülin direnci ilişkisini açıklayan mekanizma net olmamakla birlikte, periferik insülin rezistansı sonucu ortaya çıkan hiperinsülineminin vazokonstriksiyona ve saçlı deride nütrisyonel yetmezliğe yol açtığı ve böylece DHT etkilerine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır [151]. Alopesik alanlardaki mikrovasküler yetmezliğin de hiperinsülinemi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [152].

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve AGA arasında ortaya çıkan ilişkiyi açıklayabilecek olası mekanizmalardan birisi, insülin benzeri büyüme faktörü-1'dir. IGF-1 kıl döngüsünün kontrolü ve kıl şaftının farklılaşmasında önemli bir role sahiptir [153], ancak IGF AGA ilişkisini gösteren çelişkili yayınlar mevcuttur.

IGF-1'in primer eksikliğiyle ortaya çıkan ve büyüme hormonunun primer duyarsızlığına yol açan, otozomal resesif kalıtılan bir sendrom tanımlanmıştır. Laron Sendromu olarak adlandırılan bu sendromda, etkilenen çocuklarda, kolayca kopan, ince, seyrek saçlar ve frontal gerileme ile genç erişkinlerde değişik derecelerde alopesi gözlenir [154]. Bu sendrom, IGF-1'in AGA ile olası bağıntısını güçlendirmekte, IGF eksikliği ile ilişkisini gündeme getirmektedir. Signorello ve ark, IGF-1 seviyelerindeki artışla verteks kelleşmesi arasında bir bağlantı olabileceğini göstermişlerdir. Bu da IGF-1 düzeylerindeki artışla AGA arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [155].

Androjenler de AGA'daki etkilerinin en azından bir kısmını IGF-1 aracılığıyla göstermektedir. İtami ve ark, oluşturdukları in-vitro modellerinde, insan foliküler keratinositleri ile androjen duyarlılıkları farklı olan sakal ve alopesik frontal bölgeden alınan dermal papilla hücrelerini (DPH) hücre kültürlerinde bir araya

getirmişlerdir [156]. Androjene maruz bırakıldıklarında sakal DPH'nin bulunduğu keratinosit kültüründe proliferasyon olurken, frontal bölgeye ait DPH içeren hücre kültüründe keratinositlerde regresyon gözlenmiştir. Bu durum, sakal DPH'nin androjen bağımlı büyüme faktörleri salgıladıklarını gösterir. Sakal hücre kültüründe androjen bağımlı parakrin büyüme faktörlerinden biri olarak IGF-1 ve frontal saçlı deri DPH içeren keratinosit kültüründe ise TGF beta 1 izole edilmiştir [156]. Androjenlerin AGA'da yol açtığı foliküler minyatürizasyonu, IGF-1 gibi parakrin faktörler üzerinden gerçekleştirdiği sonucu çıkarılabilir.

AGA etyopatogenezinde öne sürülen diğer bir mekanizma ise mikrovasküler yetmezliktir. İnsülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasındaki yakın ilişki göz ardı edilmemelidir. Goldman ve ark, 9 hastalık çalışmalarında, frontal kel alan ve temporal saçlı bölgelerin oklüzyon sonrası transkutanöz PO₂ ölçümlerini karşılaştırmış ve AGA'lı grupta temporal PO₂'yi frontal bölgeye kıyasla daha yüksek bulmuşlardır [152]. Aynı çalışmada AGA'lı grubun frontal alopesik saçlı derisindeki PO₂ değerleri, kontrol grubuna ait frontal ve temporal bölge değerlerine göre de daha düşük bulunmuştur. Bu durum, AGA patogenezinde doku hipoksisinin önemini ortaya koymaktadır [152]. Çalışmamızda, doku hipoksisi ve IGF-1 düzeyi araştırılmadı.

Metabolik Sendrom İlişkisi

Hastalarımızda insülin direnci yanında, NCEP-ATP3 kriterlerine göre metabolik sendrom da sorgulandı. MS tanısı alan vakalar değerlendirildiğinde aradaki farklılık, başlangıç (H₀) hipotezi, hasta grubunda MS sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olacağı kabul edildiğinde istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.047). Çalışmamızda, MS tanı kriterlerinden LDL, trigliserid ve total kolesterol açısından fark saptanırken; bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, AKŞ ve HDL değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Genel populasyonda, MS prevalansı % 7.5 – 20'dir [139, 140]. Ülkemizde MS prevalansı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 olarak bildirilmiştir [134]. Çalışmamızdan elde edilen veriler, ülke ortalamasının altında olup PAGA'lı grupta %16.3 ve kontrol grubunda %5.4'tür. Çalışmamıza genç erişkin yaş grubu alınmış ve gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur (p=0.047).

Severi ve ark, 2-4 arası skorları hafif-orta; 5 ve üzeri değerleri şiddetli olarak değerlendirdikleri klinik çalışmalarında, şiddetli AGA'nın MS riskini 2.2 kat arttırdığını iddia etmişlerdir [32].

Arias-Santiago ve ark; daha önce AGA'lılarda, NCEP-ATP 3 kriterlerini kullanarak MS prevalansını araştıran yayına rastlamadıklarını belirtmişler [140]; Ebling ve Ludwig skalası kullanarak grupladıkları, 35-55 yaş arasındaki, 40'ı erkek toplam 77 hastalık çalışmalarında, ATP3 kriterlerini kullanarak MS ve karotid arter doppler ultrasonografisi ile aterom plağını araştırmışlardır. MS riskini, hem erkek hem de kadın AGA'lılarda artmış (erkeklerde %60 (kontrol grubunda %12.5); bayanlarda %48.6 (kontrol grubunda %8.1)) olarak değerlendirmişler ve aterom plağı riskini hasta grubunda 2.3 kat fazla saptamışlardır [140]. İnsülin değerlerini de hasta gruplarında hafifçe artmış olarak değerlendirmişler; karotid arter doppler ultrasonografi ve MS kriterlerinin araştırılmasının KVH risk araştırılmasında yararlı olacağı yorumunu yapmışlardır. Aynı çalışmada aterom plağı oluşumu, fibrinojen, C-reaktif protein ve D-dimer değerleri PAGA'lı grupta daha fazla saptanmıştır [140].

Su ve ark 40-91 yaşları arası 740 erkek katılımcıyla yaptıkları kesitsel populasyon çalışmalarında, AGA varlığının MS için 1.21; HDL düşüklüğü için 3.95 katlık bir riskle ilişkilendirerek; bu durumu koroner arter hastalığı için risk artışı olarak yorumlamışlardır. Diğer lipid parametreleri ve insülin direnci ile bir ilişki bulamamışlardır [141].

Kan Basıncı Değerleri

Hirso ve ark [15], AGA'lı erkek hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek kan basıncı değerleri (%65-45) olduğunu raporlamışlar; Ahouansou ve ark [145] hipertansif hastaların %82'sinde ve normotensif hastaların %56'sında AGA tespit etmişlerdir. Bu durumla ilgili iki açıklama öne sürülmüştür. AGA'ya yol açan androjenlerin mineralokortikoid reseptörlerine bağlanması; diğeri ise doğrudan alopesiye de yol açan ve transgenik fare modellerinde de gösterilen aldosteron artışıdır [157]. Çalışmamızda ise sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama değerleri benzer bulunmuştur. Çalışmamızda androjen düzeyleri de gruplar arası benzer bulunduğundan androjen duyarlılığı olabilir; ancak hipertansiyona yol açacak bir farktan söz edilemez.

Kan Lipid Değerleri

Çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında, LDL ($p=0.043$), TG ($p=0.011$), total kolesterol ($p=0.004$) düzeyleri arası farklılık anlamlı bulunurken; HDL düzeyleri arası farklılık anlamlı değildir. Yaşa göre düzeltilmiş çok-değişkenli lojistik regresyon modeline göre; artmış total kolesterol değerleri AGA için risk faktörleri arasındadır. (%95 güven aralığıyla total kolesteroldeki her on birimlik artış kişide AGA olma riskini 1.15 kat artırmaktadır). Arias ve ark da çalışmamızdakine benzer lipid profili ve HDL değerlerinde azalma olduğunu bildirmiş ve aterom plağı oluşumu için lipid profil değişikliklerini sorumlu tutmuştur [139, 140]. Sadighha [146] ve Matilainen [5] çalışmalarında trigliserid düzeylerini AGA'lı grupta artmış olarak bulmuşlardır. Kan lipid değişiklikleri ile ilgili farklı yayınlar bildirilmiş olsa da, çalışmamızın desteklediği gibi, AGA'nın lipid profilindeki olumsuz değişikliklerle ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Glisemik Değerler

Hirso ve ark glisemik değerlerde, AGA'lı hastaların %21'inde kontrol grubunun %12'sinde diyabet olduğunu bildirmişlerdir [15]. Çalışmamızda bilinen bir insülin direnci ya da diyabet öyküsü dışlama kriteri olarak tanımlanmıştır. Gruplara 75 gr OGTT uygulanarak, diyabet açısından risk taşıyan hastalar tespit edilmeye çalışılmıştır. Gruplar arasında, AKŞ, OGTT 2.saat plazma glukoz değerleri, insülin değerleri arasında beklenenin aksine anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hasta grubunda 2, kontrol grubunda 1 olguda bozulmuş glukoz toleransı tespit edilmiş; gerekli diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri yanında, hastalar ilgili bölümlerce takibe alınmıştır. Olgularda aşikar diyabet saptanmamıştır.

Hormonal Parametreler

Metabolik sendrom [158] ve diyabet [159, 160] ile androjenik etkiler; SHBG ve serbest testosteron değerleri arasında negatif korelasyon daha önce bildirilmiştir. Hormonal parametrelerle AGA ilişkisi konusunda günümüzdeki genel kanı, AGA'lı hastalarda androjen düzeylerinden ziyade, periferik androjen duyarlılığının arttığı yönündedir. Çalışmamızda, total testosteron, serbest testosteron, DHEAS değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel bir anlamlılık yoktur ($p>0.05$).

Çalışmamızda, SHBG değerlerine bakıldığında ise hasta grubunda değerlerin anlamlı olduğu saptanmış ($p=0.012$); ancak 3 düşük uç değer çalışma dışı bırakıldığında bu anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür ($p>0.05$). SHBG düzeyleri ile tip2 diyabet ve AGA arasında bir ilişki tanımlanmıştır [161]. Starka ve ark 30 PAGA'lı erkekte kontrol grubuna göre SHBG ve FSH düzeylerinde azalma, serbest androjen indeksinde artış olduğunu tespit etmişler ve bu hormon profilini bayanlardaki PKOS hormon profiline benzeterek AGA'nın PKOS'un erkeklerdeki karşılığı olduğunu iddia etmişlerdir. Hormon profili daha bozuk olanlarda insülin direncinin de daha şiddetli olduğu düşünülmüştür [162]. Çalışmamız, androjenlerin fizyolojik değerlerinin erkeklerde AGA etyopatogenezi için yeterli olduğu ve androjen duyarlılığının etyopatogenezde daha önemli olabileceği fikrini desteklemiştir.

PKOS'lu kadın hastaların birinci derece yakınlarında, prematür AGA vakalarına daha sık rastlanır [14]. PKOS'un da insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olduğu düşünüldüğünde PAGA vakalarının en azından bir kısmının PKOS'un erkek varyantı olduğu düşünülebilir [14, 162, 163]. Çalışmamızda, hasta grubundan 3, kontrol grubundan 1 olguda birinci derece kadın akrabasında PKOS tanısı bulunduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Ancak bu sayıların her iki grup için de beklenenin altında olduğu ve gerçek sayıyı yansıtmadığı kanaatindeyiz.

KVH İlişkisi

Son yıllarda, AGA ile KVH'yı ilişkilendiren çok sayıda yayına rastlanır. Çoğu çalışma kalp hastalığı sonucu ortaya çıkan myokardiyal enfarktüs (MI) ve mortaliteyi KV risk faktörlerini yeterince değerlendirmeden ilişkilendirmiştir [5, 139, 140, 142]. AGA ile KVH arası ilişki, AGA'da arttığı düşünülen insülin direnci ile ilişkili olabileceği gibi; bu durumun genetik nedenlere dayandığını savunan yazarlar da vardır. MS; KVH ve DM ile çok yakın ilişkilidir [141]. NCEP-ATP 3 kriterlerine göre MS tanısı alanlarda 10 yıl içindeki KVH riskinin 2.59 kat arttığı gösterilmiştir [164]. Arias-Santiago ve ark [139, 140] ateroskleroz plağı oluşumunu, Dogramacı ve ark [150] ise intima media kalınlığını AGA şiddeti ile doğru orantılı olarak ilişkilendirmişlerdir.

Çalışmamızda, yaşa göre düzeltilmiş çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre %95 güven aralığıyla; ailede AGA varlığı, kişide AGA olma riskini 40.15 kat; total kolesteroldeki her on birimlik artış 1.15 kat artırmaktadır. Çalışmamızda, sigara kullanımı değerlendirildiğinde, AGA'lı grupta %36.2; kontrol gurubunda %25.5 bireyde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.196$). Su ve ark çalışmalarında, AGA'lı bireylerde sigara kullanımını anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır [165].

Sonuçta, genç erkeklerde AGA saptanması, insülin direnci ve ileri komplikasyonları olan hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet açısından uyarıcı olmalıdır. Bu çalışma, Hamilton-Norwood sınıflamasına göre 3 ve üzeri derecede dökülmesi olan ve prematür AGA tanısı alan genç erkek hastaların insülin direnci ve kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya, 18-35 yaş aralığında, PAGA tanısı konan 80 erkek birey ile 55 sağlıklı gönüllü olmak üzere; toplam 135 birey dahil edilmiştir. Yaş ortalamaları; hasta grubunda 28.41 ± 4.35 yıl; kontrol grubunda 27.67 ± 5.04 yıl olarak tespit edilmiştir ($t=0.91$, $p=0.364$). VKİ ortalamaları karşılaştırıldığında; hasta grubunda 25.30 ± 3.61 kg/m^2 ; kontrol grubunda 25.22 ± 3.26 kg/m^2 olarak bulunmuştur ($t=0.136$ $p=0.892$). Gruplar hem yaş, hem de VKİ açısından birbiriyile benzer bulunmuştur.
2. Her iki gruptaki bireyler ölçülen parametreler açısından karşılaştırıldığında, LDL, trigliserid, total kolesterol, SHBG ve HOMA-IR değerleri için gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).
3. Bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, AKŞ, OGTT 2. saat kan şekeri, insülin, HDL, total testosteron, serbest testosteron, DHEAS açısından gruplar arası farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).
4. Gruplar HOMA-IR indeks ortalamaları açısından değerlendirildiğinde PAGA'lı gruptaki ortalama HOMA-IR değeri: 2.21 ± 1.26 ; kontrol grubundaki ise: 1.84 ± 0.64 olarak bulunmuş; gruplar arası fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p=0.046$).
5. HOMA-IR değeri ≥ 2.7 sınır değerine göre değerlendirildiğinde; insülin direnci varlığı tespit edilen olgular her iki grup içinde karşılaştırıldığında; PAGA'lı hasta grubundaki 80 olgunun 19'unda (%23.8) insülin direnci saptanırken; kontrol grubundaki 55 olgunun ise yalnızca 6'sında (%10.9) insülin direnci saptanarak; gruplar arası farklılık, anlamlı bulunmamıştır ($p=0,073$).
6. Gruplar metabolik sendrom sıklığı açısından karşılaştırıldığında PAGA'lı grupta 13 (%16.3), kontrol gurubunda 3 (%5.4) kişide metabolik sendrom tespit edilmiş; Fischer exact test uygulanmıştır. Aradaki farklılık, başlangıç (H_0) hipotezi, hasta grubunda MS sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olacağı kabul edildiğinde, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.047$).

7. AGA'lı gruptaki 80 bireyin 74'ünde (%92.5); kontrol grubundaki 55 kişinin ise 16'sında (%29.1) ailede AGA öyküsü saptanmıştır (p<0.001).
8. Çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre; AGA için risk faktörleri: Ailede AGA varlığı ve total kolesterol değerleri olarak saptanmıştır. Buna göre ailede AGA varlığı, kişide AGA olma riskini 40.15 kat (%95 güven aralığı: 12.14-132.74) ve total kolesteroldeki her on birimlik artış kişide AGA olma riskini 1.15 kat (%95 güven aralığı: 1.02-1.29) artırmaktadır. Bu değerler yaşa göre düzeltilmiştir.

İleri çalışmalarla da desteklenmesi gereken bulgular ışığında,

- ✓ PAGA'nın insülin direncinin ve hiperinsülineminin erken bir bulgusu olabileceği;
- ✓ Bu hastaların ileri komplikasyonlar açısından araştırılması gerektiği,
- ✓ AGA'nın ise metabolik sendromun bir komponenti gibi düşünülebileceği sonucu çıkartılabilir.

7 KAYNAKLAR

1. Nabaie L, Kavand S, Robati RM, Sarrafi-Rad N, Shahgholi L, Meshkat-Razavi G: Androgenic alopecia and insulin resistance: are they really related? *Clin Exp Dermatol* 2009, 34(6):694-697.
2. Otberg N, Finner AM, Shapiro J: Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36(2):379-398.
3. Norwood OT: Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J* 1975, 68(11):1359-1365.
4. Rebora A: Baldness and coronary artery disease: the dermatologic point of view of a controversial issue. *Archives of Dermatology* 2001, 137(7):943-947.
5. 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.
6. Sasmaz S, Senol M, Ozcan A, Dogan G, Tuncer C, Akyol O, Sener S: The risk of coronary heart disease in men with androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999, 12(2):123-125.
7. Gonzalez-Gonzalez JG, Mancillas-Adame LG, Fernandez-Reyes M, Gomez-Flores M, Lavallo-Gonzalez FJ, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Perez JZ: Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 71(4):494-499.
8. Hirsso P, Laakso M, Matilainen V, Hiltunen L, Rajala U, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S: Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health* 2006, 14(2):78-81.
9. Platz EA, Pollak MN, Willett WC, Giovannucci E: Vertex balding, plasma insulin-like growth factor 1, and insulin-like growth factor binding protein 3. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000, 42(6):1003-1007.
10. Kashyap SR, Defronzo RA: The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diab Vasc Dis Res* 2007, 4(1):13-19.
11. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, Imai R, Okino K, Takahashi H, Ono T: Association of insulin resistance with de novo coronary stenosis after percutaneous coronary artery intervention in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2008, 109(1):c9-17.
12. Luttich WW: Postprandial insulin resistance as an early predictor of cardiovascular risk. *Ther Clin Risk Manag* 2007, 3(5):761-770.
13. Sourij H, Schmoelzer I, Dittrich P, Paulweber B, Iglseder B, Wascher TC: Insulin resistance as a risk factor for carotid atherosclerosis: a comparison of the Homeostasis Model Assessment and the short insulin tolerance test. *Stroke* 2008, 39(4):1349-1351.
14. Kurzrock R, Cohen PR: Polycystic ovary syndrome in men: Stein-Leventhal syndrome revisited. *Med Hypotheses* 2007, 68(3):480-483.
15. Hirsso P, Rajala U, Hiltunen L, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S, Nayha S: Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology* 2007, 214(2):125-129.
16. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB: Insulin gene polymorphism and premature male pattern baldness in the general population. *Clin Sci (Lond)* 1999, 96(6):659-662.

17. Hirsso P, Rajala U, Laakso M, Hiltunen L, Harkonen P, Keinänen-Kiukaanniemi S: Health-related quality of life and physical well-being among a 63-year-old cohort of women with androgenetic alopecia; a Finnish population-based study. *Health Qual Life Outcomes* 2005, 3:49.
18. Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S: Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet* 2000, 356(9236):1165-1166.
19. Hillmer AM, Hanneken S, Ritzmann S, Becker T, Freudenberg J, Brockschmidt FF, Flaquer A, Freudenberg-Hua Y, Jamra RA, Metzzen C *et al*: Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet* 2005, 77(1):140-148.
20. Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y: The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 2007, 17(1):21-25.
21. Wolff H: Diseases of Hair. In: *Braun Falco's Dermatology*. Edited by W.H.C. B: Springer; 2009: 1029-1033.
22. Köktürk A: Saç ve Saçlı Deri Hastalıklarında Trikogramın Yeri. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1997.
23. Randall VA, Ebling FJ: Seasonal changes in human hair growth. *Br J Dermatol* 1991, 124(2):146-151.
24. Camacho FM RV, Price VH.: Hair and its disorders: biology, pathology and management. London; 2000.
25. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB: Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2002, 4(22):1-11.
26. Burns TBS BS, Cox N, Griffiths C (ed.): Rook's Textbook of Dermatology, 8 edn: Wiley Blackwell; 2010.
27. Grimalt R: Psychological aspects of hair disease. *J Cosmet Dermatol* 2005, 4(2):142-147.
28. Cash TF: The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol* 1999, 141(3):398-405.
29. Hamilton J: Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat* 1942, 71(3):451-480.
30. Sawaya ME, Hordinsky MK: Advances in alopecia areata and androgenetic alopecia. *Adv Dermatol* 1992, 7:211-226; discussion 227.
31. Hamilton JB: Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* 1951, 53(3):708-728.
32. Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Boyle P, Giles GG: Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol* 2003, 149(6):1207-1213.
33. Zouboulis CC, Degitz K: Androgen action on human skin -- from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol* 2004, 13 Suppl 4:5-10.
34. Sawaya ME, Price VH: Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *Journal of Investigative Dermatology* 1997, 109(3):296-300.
35. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC: Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *Journal of Investigative Dermatology* 2001, 116(5):793-800.
36. Courchay G, Boyera N, Bernard BA, Mahe Y: Messenger RNA expression of steroidogenesis enzyme subtypes in the human pilosebaceous unit. *Skin Pharmacol* 1996, 9(3):169-176.

37. Grino PB, Griffin JE, Wilson JD: Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 1990, 126(2):1165-1172.
38. Harris G, Azzolina B, Baginsky W, Cimis G, Rasmusson GH, Tolman RL, Raetz CR, Ellsworth K: Identification and selective inhibition of an isozyme of steroid 5 alpha-reductase in human scalp. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, 89(22):10787-10791.
39. Winiarska A, Mandt N, Kamp H, Hossini A, Seltmann H, Zouboulis CC, Blume-Peytavi U: Effect of 5alpha-dihydrotestosterone and testosterone on apoptosis in human dermal papilla cells. *Skin Pharmacol Physiol* 2006, 19(6):311-321.
40. Itami S, Sonoda T, Kurata S, Takayasu S: Mechanism of action of androgen in hair follicles. *J Dermatol Sci* 1994, 7 Suppl:S98-103.
41. Giles GG, Severi G, Sinclair R, English DR, McCredie MR, Johnson W, Boyle P, Hopper JL: Androgenetic alopecia and prostate cancer: findings from an Australian case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11(6):549-553.
42. Hayes VM, Severi G, Eggleton SA, Padilla EJ, Southey MC, Sutherland RL, Hopper JL, Giles GG: The E211 G>A androgen receptor polymorphism is associated with a decreased risk of metastatic prostate cancer and androgenetic alopecia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(4):993-996.
43. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB: Male pattern baldness is not associated with established cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Sci (Lond)* 2001, 100(4):401-404.
44. Burton JL, Halim MM, Meyrick G, Jeans WD, Murphy D: Male-pattern alopecia and masculinity. *Br J Dermatol* 1979, 100(5):567-571.
45. Herrera CR, D'Agostino RB, Gerstman BB, Bosco LA, Belanger AJ: Baldness and coronary heart disease rates in men from the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995, 142(8):828-833.
46. Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE: Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physicians' Health Study. *Archives of Internal Medicine* 2000, 160(2):165-171.
47. Chumlea WC, Rhodes T, Girman CJ, Johnson-Levonas A, Lilly FR, Wu R, Guo SS: Family history and risk of hair loss. *Dermatology* 2004, 209(1):33-39.
48. Kuster W, Happle R: The inheritance of common baldness: two B or not two B? *Journal of the American Academy of Dermatology* 1984, 11(5 Pt 1):921-926.
49. Bergfeld WF: Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder. *Am J Med* 1995, 98(1A):95S-98S.
50. Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, Franks S, Williamson R: Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet* 1994, 3(10):1873-1876.
51. Hayakawa K, Shimizu T, Ohba Y, Tomioka S, Takahasi S, Amano K, Yura A, Yokoyama Y, Hayakata Y: Intrapair differences of physical aging and longevity in identical twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1992, 41(2-3):177-185.
52. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB: Genetic analysis of male pattern baldness and the 5alpha-reductase genes. *J Invest Dermatol* 1998, 110(6):849-853.
53. Imperato-McGinley J: 5alpha-reductase-2 deficiency and complete androgen insensitivity: lessons from nature. *Adv Exp Med Biol* 2002, 511:121-131; discussion 131-124.

54. Hillmer AM, Kruse R, Macciardi F, Heyn U, Betz RC, Ruzicka T, Propping P, Nothen MM, Cichon S: The hairless gene in androgenetic alopecia: results of a systematic mutation screening and a family-based association approach. *Br J Dermatol* 2002, 146(4):601-608.
55. Garton RA, McMichael AJ, Sugarman J, Greer K, Setaluri V: Association of a polymorphism in the ornithine decarboxylase gene with male androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005, 52(3 Pt 1):535-536.
56. Happle R, Hoffmann R: Absence of male-pattern baldness in men with X-linked recessive ichthyosis? A hypothesis to be challenged. *Dermatology* 1999, 198(3):231-232.
57. Trueb RM, Meyer JC: Male-pattern baldness in men with X-linked recessive ichthyosis. *Dermatology* 2000, 200(3):247-249.
58. Axt-Gadermann M, Schlichting M, Kuster W: Male-pattern baldness is common in men with X-linked recessive ichthyosis. *Dermatology* 2003, 207(3):308-309.
59. Konig A, Happle R, Tchitcherina E, Schaefer JR, Sokolowski P, Kohler W, Hoffmann R: An X-linked gene involved in androgenetic alopecia: a lesson to be learned from adrenoleukodystrophy. *Dermatology* 2000, 200(3):213-218.
60. Hibberts NA, Howell AE, Randall VA: Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol* 1998, 156(1):59-65.
61. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB: Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *Journal of Investigative Dermatology* 2001, 116(3):452-455.
62. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG: Genetic basis of male pattern baldness. *Journal of Investigative Dermatology* 2003, 121(6):1561-1564.
63. Rexbye H, Petersen I, Iachina M, Mortensen J, McGue M, Vaupel JW, Christensen K: Hair loss among elderly men: etiology and impact on perceived age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005, 60(8):1077-1082.
64. Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S, Eigelshoven S, Kortum AK, Brockschmidt FF, Golla A, Metzen C, Thiele H, Kolberg S *et al*: Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet* 2008, 82(3):737-743.
65. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, Price VH, Van Neste D, Roberts JL, Hordinsky M *et al*: Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998, 39(4 Pt 1):578-589.
66. Hawk E, Breslow RA, Graubard BI: Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9(5):523-527.
67. Tang L, Bernardo O, Bolduc C, Lui H, Madani S, Shapiro J: The expression of insulin-like growth factor 1 in follicular dermal papillae correlates with therapeutic efficacy of finasteride in androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003, 49(2):229-233.
68. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti G: Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993, 342(8876):883-887.
69. Duskova M, Hill M, Straka L: [The polycystic ovary syndrome and its male equivalent]. *Cas Lek Cesk* 2007, 146(3):251-255.

70. Trancik RJ, Spindler JR, Rose S: Incidence of androgenetic alopecia in males 15 to 17 years of age. In: *Poster presented at: 3rd Intercontinental Meeting of the Hair Research Societies: June 13-15 2001; Tokyo, Japan: P127*
71. Rook A: Hair II Racial and other genetic variations in hair form. *Br J Dermatol* 1975, 92(5):599-600.
72. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, Roberts JL, Stough D, Washenik K, Whiting DA: Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005, 52(2):301-311.
73. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG: Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2001, 144(2):297-304.
74. Norwood OT: Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg* 2001, 27(1):53-54.
75. Venning VA, Dawber RP: Patterned androgenic alopecia in women. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1988, 18(5 Pt 1):1073-1077.
76. Wolff K GL, Katz S, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ (ed.): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7 edn: Mc Graw Hill; 2008.*
77. Gan DC, Sinclair RD: Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005, 10(3):184-189.
78. Smith MA, Wells RS: Male-Type Alopecia, Alopecia Areata, and Normal Hair in Women; Family Histories. *Archives of Dermatology* 1964, 89:95-98.
79. Rhodes T, Girman CJ, Savin RC, Kaufman KD, Guo S, Lilly FR, Siervogel RM, Chumlea WC: Prevalence of male pattern hair loss in 18-49 year old men. *Dermatol Surg* 1998, 24(12):1330-1332.
80. Setty LR: Hair patterns of scalp of white and Negro males. *Am J Phys Anthropol* 1970, 33(1):49-55.
81. Tang PH, Chia HP, LL C: A community study of male androgenetic alopecia in Bishan, Singapore. *Singapore Med J* 2000, 41(5):202-205.
82. Paik JH, Yoon JB, Sim WY, Kim BS, Kim NI: The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol* 2001, 145(1):95-99.
83. Pathomvanich D, Pongratananukul S, Thienthaworn P, Manoshai S: A random study of Asian male androgenetic alopecia in Bangkok, Thailand. *Dermatol Surg* 2002, 28(9):804-807.
84. Hoffmann R: TrichoScan: combining epiluminescence microscopy with digital image analysis for the measurement of hair growth in vivo. *European Journal of Dermatology* 2001, 11(4):362-368.
85. Whiting DA: Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1993, 28(5 Pt 1):755-763.
86. Domnitz JM, Silvers DN: Giant cells in male pattern alopecia: a histologic marker and pathogenetic clue. *Journal of Cutaneous Pathology* 1979, 6(2):108-112.
87. Kligman AM: The comparative histopathology of male-pattern baldness and senescent baldness. *Clinics in Dermatology* 1988, 6(4):108-118.
88. Rushton DH, Ramsay ID, Norris MJ, Gilkes JJ: Natural progression of male pattern baldness in young men. *Clin Exp Dermatol* 1991, 16(3):188-192.
89. Ito M, Yang Z, Andl T, Cui C, Kim N, Millar SE, Cotsarelis G: Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature* 2007, 447(7142):316-320.
90. Cotsarelis G: Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *Journal of Investigative Dermatology* 2006, 126(7):1459-1468.

91. Moore KA, Lemischka IR: Stem cells and their niches. *Science* 2006, 311(5769):1880-1885.
92. Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, Swinehart J, Unger WP, Cotterill PC, Thiboutot DM, Lowe N, Jacobson C, Whiting D *et al*: The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999, 41(4):550-554.
93. Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J, Whiting D, Olsen E, Shupack J, Stough D, DeVillez R, Rietschel R, Savin R *et al*: Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5alpha-reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999, 41(4):555-563.
94. Leyden J, Dunlap F, Miller B, Winters P, Lebwohl M, Hecker D, Kraus S, Baldwin H, Shalita A, Draelos Z *et al*: Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999, 40(6 Pt 1):930-937.
95. McClellan KJ, Markham A: Finasteride: a review of its use in male pattern hair loss. *Drugs* 1999, 57(1):111-126.
96. Bolduc C, Shapiro J: Management of androgenetic alopecia. *Am J Clin Dermatol* 2000, 1(3):151-158.
97. Whiting DA, Olsen EA, Savin R, Halper L, Rodgers A, Wang L, Hustad C, Palmisano J: Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss. *European Journal of Dermatology* 2003, 13(2):150-160.
98. Whiting DA: Advances in the treatment of male androgenetic alopecia: a brief review of finasteride studies. *European Journal of Dermatology* 2001, 11(4):332-334.
99. Price VH: Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999, 341(13):964-973.
100. Overstreet JW, Fuh VL, Gould J, Howards SS, Lieber MM, Hellstrom W, Shapiro S, Carroll P, Corfman RS, Petrou S *et al*: Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. *J Urol* 1999, 162(4):1295-1300.
101. Pannek J, Marks LS, Pearson JD, Rittenhouse HG, Chan DW, Shery ED, Gormley GJ, Subong EN, Kelley CA, Stoner E *et al*: Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998, 159(2):449-453.
102. 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.
103. Pole M, Koren G: Finasteride. Does it affect spermatogenesis and pregnancy? *Can Fam Physician* 2001, 47:2469-2470.
104. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, Wilson T, Rittmaster RS: The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006, 55(6):1014-1023.
105. Messenger AG, Rundegren J: Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004, 150(2):186-194.
106. Cohen RL, Alves ME, Weiss VC, West DP, Chambers DA: Direct effects of minoxidil on epidermal cells in culture. *Journal of Investigative Dermatology* 1984, 82(1):90-93.

107. Buhl AE, Waldon DJ, Kawabe TT, Holland JM: Minoxidil stimulates mouse vibrissae follicles in organ culture. *Journal of Investigative Dermatology* 1989, 92(3):315-320.
108. Wester RC, Maibach HI, Guy RH, Novak E: Minoxidil stimulates cutaneous blood flow in human balding scalps: pharmacodynamics measured by laser Doppler velocimetry and photopulse plethysmography. *Journal of Investigative Dermatology* 1984, 82(5):515-517.
109. Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL: Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998, 138(3):407-411.
110. Price VH, Menefee E, Strauss PC: Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999, 41(5 Pt 1):717-721.
111. Hautala T, Heikkinen J, Kivirikko KI, Myllyla R: Minoxidil specifically decreases the expression of lysine hydroxylase in cultured human skin fibroblasts. *Biochem J* 1992, 283 (Pt 1):51-54.
112. Michelet JF, Commo S, Billoni N, Mahe YF, Bernard BA: Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect. *Journal of Investigative Dermatology* 1997, 108(2):205-209.
113. Buhl AE, Waldon DJ, Baker CA, Johnson GA: Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles. *Journal of Investigative Dermatology* 1990, 95(5):553-557.
114. Buhl AE, Waldon DJ, Conrad SJ, Mulholland MJ, Shull KL, Kubicek MF, Johnson GA, Brunden MN, Stefanski KJ, Stehle RG *et al*: Potassium channel conductance: a mechanism affecting hair growth both in vitro and in vivo. *Journal of Investigative Dermatology* 1992, 98(3):315-319.
115. Olsen EA, Weiner MS, Amara IA, DeLong ER: Five-year follow-up of men with androgenetic alopecia treated with topical minoxidil. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990, 22(4):643-646.
116. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, Koperski JA, Swinehart JM, Tschen EH, Trancik RJ: A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002, 47(3):377-385.
117. Olsen EA, Weiner MS: Topical minoxidil in male pattern baldness: effects of discontinuation of treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987, 17(1):97-101.
118. Shapiro J, Price VH: Hair regrowth. Therapeutic agents. *Dermatol Clin* 1998, 16(2):341-356.
119. Ferry JJ, Shepard JH, Szpunar GJ: Relationship between contact time of applied dose and percutaneous absorption of minoxidil from a topical solution. *J Pharm Sci* 1990, 79(6):483-486.
120. Khandpur S, Suman M, Reddy BS: Comparative efficacy of various treatment regimens for androgenetic alopecia in men. *J Dermatol* 2002, 29(8):489-498.
121. Arca E, Acikgoz G, Tastan HB, Kose O, Kurumlu Z: An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology* 2004, 209(2):117-125.
122. Masser MR: A twin tissue expander used in the elimination of alopecia. *Plast Reconstr Surg* 1988, 81(3):444-449.

123. Auerback R: Dangers of synthetic fiber implantation for male pattern baldness. *Cutis* 1980, 26(4):416.
124. Lepaw MI: Therapy and histopathology of complications from synthetic fiber implants for hair replacement. A presentation of one hundred cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1980, 3(2):195-204.
125. Unger WP: Hair transplantation: current concepts and techniques. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005, 10(3):225-229.
126. Leavitt M, Perez-Meza D, Rao NA, Barusco M, Kaufman KD, Ziering C: Effects of finasteride (1 mg) on hair transplant. *Dermatol Surg* 2005, 31(10):1268-1276, discussion 1276.
127. Avram MR, Cole JP, Gandelman M, Haber R, Knudsen R, Leavitt MT, Leonard RT, Jr., Puig CJ, Rose PT, Vogel JE *et al*: The potential role of minoxidil in the hair transplantation setting. *Dermatol Surg* 2002, 28(10):894-900; discussion 900.
128. Bouhanna P: Topical minoxidil used before and after hair transplantation. *J Dermatol Surg Oncol* 1989, 15(1):50-53.
129. Bernstein RM, Rassman WR: Follicular unit transplantation: 2005. *Dermatol Clin* 2005, 23(3):393-414, v.
130. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu [URL: <http://www.semt.org.tr/newsfiles/425metabolik.pdf>]
131. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17 edn; 2008.
132. Ruiz-Narvaez EA, Bare L, Arellano A, Catanese J, Campos H: West African and Amerindian ancestry and risk of myocardial infarction and metabolic syndrome in the Central Valley population of Costa Rica. *Human Genetics* 2010, 127(6):629-638.
133. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, 287(3):356-359.
134. 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.
135. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dincceg N *et al*: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002, 25(9):1551-1556.
136. Chang PC, Li TC, Wu MT, Liu CS, Li CI, Chen CC, Lin WY, Yang SY, Lin CC: Association between television viewing and the risk of metabolic syndrome in a community-based population. *BMC Public Health* 2008, 8:193.
137. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28(7):412-419.
138. 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.
139. 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 Dermosifiliogr* 2010, 101(3):248-256.
140. Arias-Santiago S G-SM, Castellote-Caballero L, Buendia-Eisman A, Naranjo-Sintes R: Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: A comparative study. *J AM ACAD DERMATOL* 2010, [Epub ahead of print].

141. Su LH, Chen TH: Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey. *Br J Dermatol* 2010, 163(2):371-377.
142. Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, Evans DW: Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972, 34(5):458-464.
143. Trevisan M, Farinaro E, Krogh V, Jossa F, Giumetti D, Fusco G, Panico S, Mellone C, Frascatore S, Scottoni A *et al*: Baldness and coronary heart disease risk factors. *J Clin Epidemiol* 1993, 46(10):1213-1218.
144. Cooke NT: Male pattern alopecia and coronary artery disease in men. *Br J Dermatol* 1979, 101(4):455-458.
145. Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V: Association of androgenetic alopecia and hypertension. *European Journal of Dermatology* 2007, 17(3):220-222.
146. Sadighha A, Zahed GM: Evaluation of lipid levels in androgenetic alopecia in comparison with control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23(1):80-81.
147. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S: A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 1993, 269(8):998-1003.
148. Ford ES, Freedman DS, Byers T: Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. *Am J Epidemiol* 1996, 143(7):651-657.
149. Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, Szklo M: Baldness and myocardial infarction in men: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2008, 167(6):676-683.
150. Dogramaci AC, Balci DD, Balci A, Karazincir S, Savas N, Topaloglu C, Yalcin F: Is androgenetic alopecia a risk for atherosclerosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23(6):673-677.
151. Klemp P, Peters K, Hansted B: Subcutaneous blood flow in early male pattern baldness. *Journal of Investigative Dermatology* 1989, 92(5):725-726.
152. Goldman BE, Fisher DM, Ringler SL: Transcutaneous PO₂ of the scalp in male pattern baldness: a new piece to the puzzle. *Plast Reconstr Surg* 1996, 97(6):1109-1116; discussion 1117.
153. Weger N, Schlake T: Igf-I signalling controls the hair growth cycle and the differentiation of hair shafts. *Journal of Investigative Dermatology* 2005, 125(5):873-882.
154. Lurie R, Ben-Amitai D, Laron Z: Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity): a unique model to explore the effect of insulin-like growth factor 1 deficiency on human hair. *Dermatology* 2004, 208(4):314-318.
155. Signorello LB, Wu J, Hsieh C, Tzonou A, Trichopoulos D, Mantzoros CS: Hormones and hair patterning in men: a role for insulin-like growth factor 1? *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999, 40(2 Pt 1):200-203.
156. Itami S: [Pathomechanism of androgenetic alopecia and new treatment]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2004, 41(6):598-600.
157. Sainte Marie Y, Toulon A, Paus R, Maubec E, Cherfa A, Grossin M, Descamps V, Clemessy M, Gasc JM, Peuchmaur M *et al*: Targeted skin overexpression of the mineralocorticoid receptor in mice causes epidermal atrophy, premature skin barrier formation, eye abnormalities, and alopecia. *Am J Pathol* 2007, 171(3):846-860.
158. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, Zajac JD, Jerums G: Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(5):1834-1840.

159. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB: Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(3):843-850.
160. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL, Rosen R, McKinlay JB: Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(9):3403-3410.
161. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, Buring JE, Gaziano JM, Liu S: Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009, 361(12):1152-1163.
162. Starka L, Duskova M, Cermakova I, Vrbikova J, Hill M: Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul* 2005, 39(4):127-131.
163. Yilmaz M, Bukan N, Ersoy R, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M: Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005, 20(9):2414-2420.
164. Assmann G, Schulte H, Seedorf U: Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Int J Obes (Lond)* 2008, 32 Suppl 2:S11-16.
165. Su LH, Chen TH: Association of androgenetic alopecia with smoking and its prevalence among Asian men: a community-based survey. *Archives of Dermatology* 2007, 143(11):1401-1406.

EK-1 Olgu Takip Formu

Erken Başlangıçlı Androjenetik Alopesili Erkek Hastalarda Hamilton Norwood Skala Değerleri ile İnsülin Rezistansı İlişkisinin Kontrol Grubu ile Değerlendirilmesi

HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı : Dosya no:
Yaşı : Boy:
Cinsiyet : Kilo:
Meslek : VKİ:
Adres :

Telefon : Ev: Cep: İş:

Hastanın Yakınması/Öyküsü:

Sistem sorgulaması:

Androjenetik Alopesiye Yönelik Sorgulama:

Başlama yaşı:

Kullanmakta olduğu tedaviler:

Özgeçmiş :

Bilinen sistemik hastalık öyküsü:

Operasyon: Travma:
Sigara Kullanma:.....pktyıl Alkol Alışkanlığı:

Soygeçmiş:

Ailede androjenetik alopesi hikayesi / başlama yaşı:

Baba Tarafı:

Anne Tarafı:

Ailede PKOS Hikayesi:

Ailede DM/KV/HT Hikayesi: Yakınlık Derecesi:

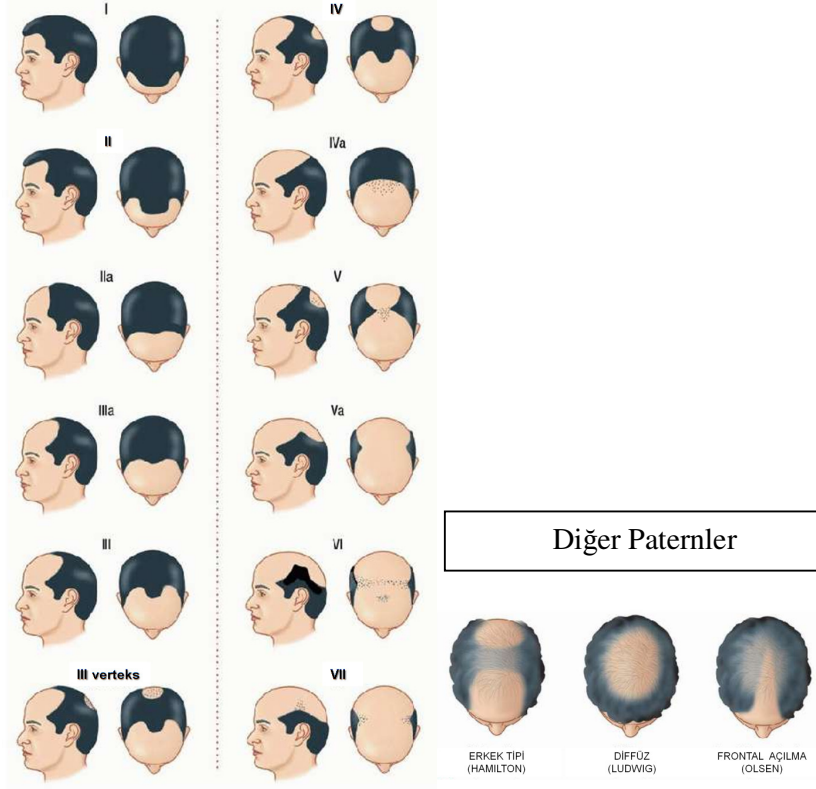
Fizik muayene:

(Patolojik bulgular)

Dermatolojik muayene:

(Patolojik bulgular)

Hamilton Norwood Skalası:



KAN BASINCI S/D:

VKİ:

BEL ÇEVRESİ:

LABORATUVAR

AKŞ:

OGTT 2.saat:

İnsülin:

LDL:

TG:

HDL:

Kol:

tTestosteron:

sTestosteron:

SHBG:

DHEA-S:

Diğer analizler:

HOMA-IR:

EK-2 Kırıkkale Üniversitesi Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın katılımcı, bizler “Erken Başlangıçlı Androjenetik Alopesili Erkek Hastalarda Hamilton Norwood Skala Değerleri ile İnsülin Rezistansı İlişkisinin Kontrol Grubu ile Değerlendirilmesi” isimli araştırmayı yürütmekte olan araştırmacılar olarak sizi araştırmamız konusunda bilgilendirmek istiyoruz. Siz bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırma temel olarak, erken başlangıçlı erkek tipi saç dökülmesi olan hastalar ile olmayan kontrol grubu arasında insülin direnci sıklığı arasındaki farkın, HOMA-IR endeksi gibi bazı yöntemler kullanılarak değerlendirilmesini hedeflemektedir.

Erken Başlangıçlı Androjenetik Alopesi (AGA) 35 yaş ve öncesinde başlayan ve saç dökülmesi derecelendirilmesinde kullanılan Hamilton-Norwood skalasında tip 3 ve üzeri saç dökülmesi olarak tanımlanmaktadır. Önceki bazı tıbbi yayınlar, kalp damar hastalıkları ve bunun bir belirtisi olan insülin direnci ile erken başlayan kellik arasında bir ilişkisi olabileceği yönünde şüphe uyandırmıştır. Bu nedenle bu ilişkinin varlığı yönündeki bulguların artması erken başlayan erkek tipi saç dökülmesi olan hastalar için bu duruma yönelik erken tanı ve tedavi imkanına katkıda bulunacaktır. Katılmakta olduğunuz bu çalışmada, sizde insülin direnci denilen ve şeker hastalığı, metabolik sendrom ve kardiyovasküler diğer hastalıklarla ilişkisi bulunan bir durumun varlığı araştırılacaktır. Tespit edilen vakalar erken tanı, önleyici tedbirler ve tedavi planı açısından ilgili bölümlere yönlendirilecektir.

Araştırmayla, erken başlayan erkek tipi saç dökülmesi olan hastalarda insülin direnci sıklığının araştırılması amaçlanmaktadır.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni; erken başlayan erkek tipi saç dökülmesi tespit edilmesi nedeniyle insülin direnci mevcudiyeti açısından değerlendirilmek üzere davet edildiniz

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda aşağıda tanımlanan işlem(ler) uygulanacaktır.

Boy, kilo, bel çevresi ve tansiyon ölçümü yapılacaktır

Rutin biyokimya, tam kan sayımı, kan lipidleri, hormon tahlili, kan şeker düzeyi “açlık ve 75 gr glukoz ile hazırlanacak OGTT solüsyonundan içtikten sonra” bakılmak üzere 2 kez venöz kan alınması

Bu tetkiklerin yapılabilmesi ve ilgili soruların cevaplanması için bir miktar zaman ayırmanız gerekecektir.

Uygulamanın katılımcıya getirebileceği muhtemel olumsuz durumlar:

75 gr OGTT öncesi 3 günlük perhiz yapılması gerekmektedir

Aynı gün içinde 2 kez kan vermeniz gerekecektir. Bu konularda eğer rahatsızlık yaşıyorsanız lütfen hekiminizi uyarınız.

Açlık ve tokluk kan şekeri ölçümleri yapılması gerektiğinden aç karna gelinmesi ve doktorunuzca hazırlanacak (sadece şeker ve su içeren) OGTT solüsyonundan içmeniz gerekecektir. Bu şekilde insülin direnci tespit edilmektedir.

Araştırmanın size kesinlikle maddi bir yükü olmayacaktır. Araştırmadan elde edilen kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışma sırasında size ait elde edilmiş tüm bilgiler gizli kalacaktır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr M Can EMEKSİZ tarafından KÜTF Dermatoloji AD'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, KÜTF Dermatoloji AD'den Yrd Doç Dr Özgür Gündüz (0318) 225 24 86 /2318 ve Arş Gör Dr M Can Emeksiz (0318) 225 24 86/2319' dan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı

reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı Soyadı, Ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza: