

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

**ANDROGENETİK ALOPESİLİ HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİ İLE VİTAMİN D RESEPTÖRÜ VE ANDROJEN RESEPTÖRÜ
GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ŞEYMA YILMAZ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. NİDA KAÇAR**

DENİZLİ - 2013

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

**ANDROGENETİK ALOPESİLİ HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİ İLE VİTAMİN D RESEPTÖRÜ VE ANDROJEN
RESEPTÖRÜ GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ŞEYMA YILMAZ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. NİDA KAÇAR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 08.10.2012 tarih ve 2012TPF036 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2013

Doç. Dr. Nida KAÇAR danışmanlığında Dr. Şeyma YILMAZ tarafından yapılan “Androgenetik Alopesili Hastalarda Serum D Vitamini Düzeyleri ile Vitamin D Reseptörü ve Androjen Reseptörü Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması” başlıklı tez çalışması 12/12/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Şeniz ERGİN

ÜYE

Doç. Dr. Nida KAÇAR

ÜYE

Doç. Dr. M. Levent TAŞLI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

14/01/2014
Prof. Dr. Hasan HERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Şeniz ERGİN, Prof. Dr. Berna ŞANLI, Doç. Dr. Nida KAÇAR ve Doç. Dr. M. Levent TAŞLI' ya,

Tezimi hazırlama sürecinde desteklerini esirgemeyen ve beni yönlendiren tez danışmanım Doç. Dr. Nida KAÇAR' a,

Laboratuar ve genetik çalışmalar sırasındaki yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya Aybek ve Tıbbi Genetik Öğretim Üyesi Doç. Dr. Emre Tepeli'ye,

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşiremize ve personelimize,

İstatistik konusunda deneyim ve desteğini esirgemeyen Hande Şenol'a,

Beni bugünlere getiren canım aileme, her zaman yanımda olan, desteğini hep hissettiğim sevgili eşime,

Teşekkür ederim.

Dr. Şeyma YILMAZ

2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
KIL EMBRİYOLOJİSİ	3
KIL ANATOMİSİ	4
Kıl Folikülünün Yapısı	4
Kılın Katmanları	5
KIL PİGMENTASYONU	7
KIL TIPLERİ	7
KIL FOLİKÜL SIKLUSU	7
Anagen Evre	8
Katagen Evre	9
Telogen Evre	9
Ekzojen Evre	10
Saç Folikül Siklusunun Endokrin ve Nöral Kontrolü	10
ALOPESİ	10
Alopesi Sınıflaması	11
ANDROGENETİK ALOPESİ	11
Tanım	11
Epidemiyoloji	12
Etyoloji ve Patogenez	12
Tanı	14
Sınıflama	16
Tedavi	20

D VİTAMİNİ	23
VİTAMİN D RESEPTÖRLERİ	24
VDR Gen Polimorfizmleri	25
D VİTAMİNİ / VDR İLE SAÇ VE DERİ İLİŞKİSİ	26
ANDROJEN RESEPTÖRÜ	27
EKTODİSPLAZİN A2 RESEPTÖRÜ	27
AR/EDA2R İLE SAÇ VE DERİ İLİŞKİSİ	28
GEREÇ VE YÖNTEM	30
HASTA SEÇİMİ	30
KONTROL SEÇİMİ	32
KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI	33
SERUMDA 25-(OH) VİTAMİN D DÜZEYİ TAYİNİ	34
D Vitamini Sonuçlarının Değerlendirilmesi	35
MOLEKÜLER ÇALIŞMA	35
VDR Geni Polimorfizmlerinin RFLP Yöntemi İle İncelenmesi	36
AR/EDA2R Polimorfizmlerinin Dizi Analizi Yöntemi ile İncelenmesi	39
VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ	40
BULGULAR	41
DEMOGRAFİK VERİLER VE KLİNİK BULGULAR	41
SERUM 25-(OH) D VİTAMİN DÜZEYİ	43
VDR GEN POLİMORFİZMLERİ	44
Erkek Hasta ve Kontrollerde VDR Polimorfizm Dağılımları	46
Kadın Hasta ve Kontrollerde VDR Polimorfizm Dağılımları	48
AR/EDA2R GEN LOKUSU POLİMORFİZMLERİ	51
Erkek Hasta ve Kontrollerde AR/EDA2R Polimorfizm Dağılımları	53
Kadın Hasta ve Kontrollerde AR/EDA2R Polimorfizm Dağılımları	56
TARTIŞMA	60
SONUÇLAR	84
KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Androjenetik alopesi
AR	: Androjen reseptörü
BASP	: Temel ve spesifik sınıflama sistemi
DHT	: Dihidrotestosteron
DP	: Dermal papilla
EDAR	: Ektodermal displazi reseptörü
EDA2R	: Ektodisplazin A2 reseptör
ELISA	: Enzim bağlı immün assay
FPHL	: Kadın paterni saç dökülmesi
İKK	: İç kök kılıfı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RFLP	: Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi
TNFR	: Tümör nekrozis faktör reseptörü
VDBP	: Vitamin D bağlayıcı protein
VDR	: Vitamin D reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Erkek AGA Hamilton-Norwood sınıflaması	17
Şekil 2 Kadın AGA Ludwig sınıflaması	18
Şekil 3 Kadın AGA paternleri	19
Şekil 4 BASP sınıflaması	20
Şekil 5 VDR geni yapısı	25
Şekil 6 Lastik uçlu forseps	31
Şekil 7 VDR Geni polimorfizmlerine ait PZR-RFLP jel elektroforez görüntüleri	45
Şekil 8 AR geninde rs6152 polimorfizmi saptanan bireyin dizi analizi görüntüsü	52
Şekil 9 EDA2R geninde rs1385699 polimorfizmi olan bireyin dizi analizi görüntüsü	52

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Hasta ve kontrolleri belirleme kriterleri	33
Tablo 2 Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri	41
Tablo 3 Hastaların aile öyküsüne göre dağılımları	42
Tablo 4 Hasta grubunda aile öyküsüne göre ortalama AGA başlangıç yaşları	42
Tablo 5 Hastaların alopesi şiddetine göre dağılımı	42
Tablo 6 D vitamininin, cinsiyete göre hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	43
Tablo 7 Cinsiyete göre D vitamin sınıflaması	43
Tablo 8 Erken-geç başlangıçlı kadın AGA'da D vitamin sınıflaması ...	44
Tablo 9 Kadın hastalarda alopesi şiddetine göre D vitamin düzeyi sınıflaması	44
Tablo 10 Erkek hastalarda alopesi şiddetine göre D vitamin düzeyi sınıflaması	44
Tablo 11 Hasta ve kontrollerde VDR gen polimorfizm sıklıkları	46
Tablo 12 Erkek hasta ve kontrollerde VDR polimorfizmlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 13 Erkek hastalarda aile öyküsü ile VDR polimorfizm karşılaştırması	48
Tablo 14 Kadın hasta ve kontrollerde VDR polimorfizmlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 15 Erken ve geç başlangıçlı kadın AGA hastalarındaki VDR allel frekansları	50
Tablo 16 Kadın hastalarda aile öyküsüne göre VDR polimorfizm karşılaştırması	51
Tablo 17 Hasta ve kontrol gruplarında AR/EDA2R polimorfizmlerinin sıklığı	52
Tablo 18 Erkek hasta ve kontrollerde AR/EDA2R polimorfizmleri	53
Tablo 19 Erkeklerde AR/EDA2R lokusu rs6152-rs1385699 kombine	54

	genotipleri	
Tablo 20	Erkeklerde AR-EDA2R genotiplerinin birlikte değerlendirilmesi	54
Tablo 21	Erkek hastalarda aile öyküsü ile AR/EDA2R polimorfizm karşılaştırması	55
Tablo 22	Erkeklerde rs6152-rs1385699 kombine genotipleri ve aile öyküsü	55
Tablo 23	Erkek Hastalarda AR-EDA2R polimorfizmleri ile alopesi şiddeti dağılımı	56
Tablo 24	Kadın hasta ve kontrollerde AR/EDA2R polimorfizm karşılaştırması	56
Tablo 25	Kadınlarda rs6152-rs1385699 kombine genotiplerin dağılımı	57
Tablo 26	Kadınlarda AR-EDA2R genotiplerinin birlikte değerlendirilmesi	57
Tablo 27	Erken ve geç başlangıçlı kadın hastalarda AR/EDA2R allel frekansları	58
Tablo 28	Kadın hastalarda aile öyküsü ile AR/EDA2R polimorfizm karşılaştırması	58
Tablo 29	Kadın hastalarda alopesi şiddetine göre AR-EDA2R polimorfizm dağılımı	59

ÖZET

Androjenetik Alopesili Hastalarda Serum D Vitamini Düzeyleri ile Vitamin D Reseptörü ve Androjen Reseptörü Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

Dr. Şeyma YILMAZ

Androjenetik alopesi (AGA), her iki cinsiyette en sık görülen saç dökülmesidir. Bu saç hastalığının patogeneğinde genler ve hormonlar önemli rol oynar. Fakat AGA'nın patofizyolojisi ve genetik özellikleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda X kromozomundaki androjen reseptör (AR) geni ve ektodisplazin A2 reseptörü (EDA2R) genini içeren lokusun AGA için major sorumlu lokus olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca saç siklusunda vitamin D reseptörünün (VDR) önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, serum D vitamini (25-(OH) D vitamini) düzeyleri ile VDR (FokI, BsmI, TaqI ve ApaI) ve AR/EDA2R gen polimorfizmlerinin (rs6152 ve rs1385699) kadın ve erkek tipi AGA'daki olası rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya 18 yaş üstü AGA'sı olan 27 erkek ve 23 kadın hasta ile 40 yaş üstü sağlıklı 26 erkek ve 24 kadın birey olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. AGA tanısı öykü ve klinik muayeneye göre koyulmuş olup, trikogram ve trikoskopi ile desteklendi. AGA'nın düzeyi, erkek hastalar için Hamilton-Norwood skalası ve kadın hastalar için Ludwig skalasının uygulanmasıyla belirlendi. Hamilton-Norwood evre III veya daha üstü AGA'sı olan erkek hastalar ve Ludwig evre II veya daha üstü AGA'sı olan kadın hastalar çalışmaya alındı. Olguların periferik kan DNA örneklerinde VDR geni polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) ile incelenirken AR/EDA2R geni polimorfizmleri PCR-Dizi Analizi yöntemi ile değerlendirildi. Serum 25-(OH) vitamin D düzey tayini ise başvuru sırasına göre ilk 44 hasta ve 44 kontrolde enzim bağlı immün assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmamızda cinsiyetler arasında ortalama AGA başlangıç yaşı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Erkek AGA'lı hastalarda AGA başlangıç yaşı her iki tarafta AGA öyküsü olanlarda paternal AGA öyküsü olanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p=0.005$). Ortalama serum 25-(OH) D vitamin düzeyi açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). VDR gen polimorfizmlerine bakıldığında her iki cinsiyette de hastalar ile kontroller arasında genotip ve allel frekans dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Erkek hastalarda erkek kontrollere kıyasla rs6152 G allel ve GG genotip frekansı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı ($p=0.0001$, $p=0.0001$). Yine erkek hastalarda erkek kontrollere kıyasla rs1385699 A

allel ve AA genotip frekansı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık bulundu ($p=0.0001$, $p=0.006$). Ayrıca erkek hastalarda rs6152 polimorfizmi ve rs1385699 polimorfizmi arasında yüksek düzey pozitif korelasyon gözlemlendi. Yani erkek hastalarda rs6152 ve rs1385699 polimorfizmleri arasında bağlantı dengesizliği saptandı. Aksine kadın hastalar ile kadın kontroller arasında rs6152 polimorfizmi açısından fark yokken rs1385699 polimorfizminde kadın hastalarda G allel ve GA genotip frekansı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı ($p=0.0001$, $p=0.005$).

Sonuçlarımız doğrultusunda AGA ile D vitamin düzeyi ve VDR gen polimorfizmleri arasında ilişki saptanmazken rs6152 ve rs1385699 polimorfizmleri ile erkek AGA arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda AGA'nın erkekte ve kadında farklı etiyojijiye sahip olması mümkün gözükmemektedir. Patogenezi aydınlatmak için her iki cinsiyeti içeren daha geniş vaka serileriyle ileri genetik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: AR, EDA2R, VDR, AGA, FPHL

SUMMARY

The investigation of Serum Vitamin D Levels, Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Androgen Receptor Gene Polymorphisms in Patients with Androgenetic Alopecia

Dr. Şeyma YILMAZ

Androgenetic alopecia (AGA) is the most common cause of hair loss in both sexes. Genetic and hormonal factors play an important role in the pathogenesis of this hair disorder. However, the pathophysiology and the genetics of AGA have not been fully understood yet. Several studies have reported that the X-chromosomal locus containing the genes for the androgen receptor (AR) and the ectodysplasin A2 receptor (EDA2R) is the major genetic locus that causes susceptibility to AGA. In addition the vitamin D receptor (VDR) plays an important role in regulating the hair cycle. The aim of this study is to investigate possible role of the serum vitamin D levels (25-(OH) D), the VDR gene polymorphisms (FokI, BsmI, TaqI, ApaI) and the AR/EDA2R gene polymorphisms (rs6152 ve rs1385699) in male and female pattern AGA.

Our study included 100 participants, 50 with AGA (27 male and 23 female, >18 years) and 50 healthy control subjects (26 male and 24 female, >40 years). Diagnosis of AGA was based on history and clinical findings and confirmed by trichogram and trichoscopy. AGA severity was assessed according to the Hamilton-Norwood classification in male patients and the Ludwig scale in female patients. Male patients having Hamilton-Norwood grade III-VII AGA and female patients having Ludwig grade II-III AGA was included in the study. The VDR gene polymorphisms and the AR/EDA2R gene polymorphisms were evaluated by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and PCR-direct sequencing, consequently, in peripheral blood DNA samples. Serum 25-(OH) vitamin D levels were determined with Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay (ELISA) in the first 44 patients and the first 44 controls according to order of application.

No significant difference was found in terms of the average age of AGA onset between the two genders ($p>0.05$). In men, the average age of AGA onset with family history on either side was earlier than the average age of AGA onset in ones with parental family history ($p=0.005$). No significant difference in terms of serum 25-(OH) vitamin D levels was observed between the patients and the controls ($p>0.05$). When VDR gene polymorphisms were evaluated, none of the VDR allele or genotype frequencies showed statistically significant differences between the patients and controls in both sexes ($p>0.05$). The rs6152 G

allele and GG genotype frequencies were significantly higher in male patients compared to male controls ($p=0.0001$, $p=0.0001$). The rs1385699 A allele and AA genotype frequencies were significantly higher in male patients compared to male controls, as well ($p=0.0001$, $p=0.006$). In addition, a significant positive correlation between the rs6152 polymorphism and the rs1385699 polymorphism was determined in male patients, suggesting a linkage disequilibrium between the rs6152 polymorphism and the rs1385699 polymorphism. Conversely, in women, no significant difference in terms of rs6152 polymorphism was observed between the patients and the controls ($p>0.05$). The rs1385699 G allele and GA genotype frequencies in female patients were statistically significantly higher than female controls ($p=0.0001$, $p=0.005$).

According to our results, no association was determined between serum 25-(OH) vitamin D levels and VDR gene polymorphisms while a strong association was observed between male AGA and both rs6152 and rs1385699 polymorphisms. Our results suggest that there may be etiological differences between male and female AGA. Further genetic studies are needed to clarify the genetic susceptibility loci for AGA in larger samples.

Key words: AR, EDA2R, VDR, AGA, FPHL

GİRİŞ

Androjenetik alopesi (AGA), her iki cinsiyette en sık görülen, periferik androjenlerin etkisi sonucunda terminal kılların vellus kıllara dönüşmesi ile birlikte belirli paternlerde ortaya çıkan nonsikatrisyel doğada bir saç dökülmesidir (1,2). Etkilenen saç foliküllerinde minyatürizasyonun olması, anagen sürenin kısalıp telogen sürenin uzaması, AGA'nın her iki cinste görülen ortak özellikleri olmakla birlikte erkekte ve kadında klinik özellikleri farklıdır (2,3). Androjenler ve kadın AGA arasındaki belirsiz ilişki, patofizyolojisinde androjen-bağımsız mekanizmaların tanımlanmasının artması ve farklı saç dökülme paternleri nedeniyle kadın AGA için kadın paterni saç dökülmesi (FPHL) terimi de kullanılmaktadır (2,4).

Deri, D vitamininin sentez, aktivasyon ve aksiyon bölgesidir. İnsan keratinositlerinin de, 25-OH D3 vitamini ve 1,25-(OH)₂ D3 vitamini üretebilme yeteneği olduğu bildirilmiştir (5). Aktif vitamin D3 formu olan 1,25-(OH)₂ D3 vitamini, vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak hedef dokuya taşınır. Hedef hücrelerde vitamin D reseptörü (VDR) mevcuttur (5,6).

Vücutta birçok dokuda VDR saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. Bu etkilerini 1,25-(OH)₂ D3'ün VDR'ye bağlanarak ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin transkripsiyonlarını düzenleyerek gösterir (7).

VDR'nin rol oynadığı hastalıklardan biri de alopesidir (8,9). Mezodermal papilla hücreleri ve epidermal keratinositlerin dış kök kılıfı saç siklusu evreleriyle korele şekilde değişik düzeylerde VDR bulundurulur (8,10,11,12). In vitro çalışmalar postnatal saç siklusunun başlaması için VDR gerektiğini desteklemektedir. Saç siklusunda VDR'nin saç gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (8,9,10,13).

VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalize 427 aminoasitten oluşan yaklaşık 50 kD molekül ağırlıklı bir proteindir. VDR geni üzerindeki çalışmalarda güncel olarak 25'den fazla polimorfizm tariflenmiştir. Sıklıkla çalışılanlar FokI, BsmI, TaqI, Apal polimorfizmleridir. Polimorfizmler ile bazı hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur (14-17).

Bazı çalışmalarda AGA ile androjen reseptörü (AR) ve ektodisplazin A2 reseptör (EDA2R) geni polimorfizmleri arasında ilişki gösterilmiştir. Bu lokus AR/EDA2R gen lokusu olarak da adlandırılır. Çeşitli çalışmalarda X

kromozomundaki AR ve EDA2R'yi içeren bu lokusun AGA için major sorumlu lokus olduğu bulunmuştur (18-20).

Bazı çalışmalar 25-(OH) D vitamini ve seks steroidleri arasındaki bağlantıya işaret etmektedir, fakat doz-cevap ilişki şekli keşfedilmiş değildir. D vitamini ve androjenler arasında olası bir biyolojik ilişki söz konusudur. Sonuç olarak, androjen ile AR'nin ve D vitamini ile VDR'nin henüz net ortaya konamamış bir ilişkisinin söz konusu olduğu düşünülmektedir (21-25). Biz gerek bu ilişkiden yola çıkarak, gerekse VDR'nin kıl folikülü anagen faz üzerine olan etkilerini göz önünde bulundurarak anagen fazda kısalma olan ve androjenlerin etkisiyle oluşan AGA'da D vitamini eksikliğinin ve/veya VDR ve AR/EDA2R gen polimorfizmlerinin etiyolojide yer alabileceğini düşündük.

Bu çalışmada AGA'lı hastalarda serum D vitamini (25-(OH) D vitamini) düzeyleri ile VDR (FokI, BsmI, TaqI ve ApaI) ve AR/EDA2R gen polimorfizmlerinin (rs6152 ve rs1385699) sağlıklı kontrol grubundan farklı olup olmadığını değerlendirerek AGA'da D vitamininin ve VDR ile AR/EDA2R genlerinin rolünü araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KIL EMBRİYOLOJİSİ

İnsan derisinin taşıdığı kıl folikülü yaklaşık 5 milyon olarak hesaplanmıştır. Bunun yaklaşık 100.000 kadarı en görünür bölge olan ve psikososyal açıdan en çok öneme sahip saçlı deridedir (26). Üç ana tipteki kıl folikülü (lanugo, vellus, terminal) yapı ve pigment farklılıkları gösterse de, aynı yapım sürecini izler (27).

Fetus derisi gelişirken belirli zamanlarda, kıl folikülü morfogenezi mezenşimal kondensasyonun sağ üstünde, epidermiste küçük bir epitelyal tomurcuk oluşarak başlar ve olgun pilosebace ünitenin oluşumu için ilerler (28).

Kıl folikülü gelişiminde, sinyal olayları kabaca kıl folikülü gelişiminin indüksiyonu, organogenezi, hücre farklılaşması olarak ayrılmıştır (29).

İlk olarak herhangi bir morfolojik değişim saptanmadan önce (Evre 0), folikül indüksiyonunu inhibe veya aktive edici görevi olan sinyal elementlerinin etkileşim farklarının sonucu olarak epidermiste morfogenez için bir alan belirlenir. Bu olay keratinositlerin sınırlanmış bir plakod oluşturmaya neden olur (Evre 1) (28).

Foliküler organogenez esnasında, plakod oluştuktan sonra, kıl folikülünün mezenşimal komuta merkezinin (foliküler dermal papilla) gelişiminin indüklenmesi için kökeni henüz belirlenememiş bazı epitelyal sinyaller gereklidir (Evre 2-4) (28).

Folikül gelişiminin Evre 5'den 8'e kadar olan evrelerinde (hücre farklılaşma evresi), gelişmekte olan folikülün ayrı bölümlerinde, çok sayıda farklı faktörler görevlidir. Folikülün hücre farklılaşmasının başlaması (Evre 5) ile folikül pigment ünitesinde melanin üretiminin başlaması aynı zamana denk gelir. Evre 5'de folikül keratinositlerinin ayrı bir farklılaşma yolu tarafından iç kök kılıfı (İKK) gelişir. Bunlar folikülde terminal farklılaşan ilk epitelyal hücrelerdir; böylece kıl shaftını oluşturan merkezindeki trikositlerin sıkı hale gelmesiyle sert bir tüp oluşturur. Folikülün anahtar görevi olan kıl shaftı üretimine hazırlandığından dolayı İKK oluşumu kıl folikülü morfogenezinde önemli bir basamaktır (28).

Fizyolojik koşullar altında, deri gelişimi boyunca kıl folikülü oluşumu sadece bir kez gerçekleşir, mesela insanlarda doğumdan çok önce, farelerde doğumdan hemen sonra oluşur. İnsan derisi gelişimi boyunca, her kıl folikülü uterin dönemde iki kıl shaftı üretir: Birincisi koyu pigmente, ince, uzun lanugo kıllarıdır ve gebeliğin

7-8. aylarında dökülür. İkincisi, daha kısa, daha az pigmente, doğumdan 3-4 ay sonra dökülen kıllardır (27).

KIL ANATOMİSİ

Kıl folikülünün üst kısmında infundibulum ve isthmus, alt kısmında ise bulbus ve suprabulbar alan bulunmaktadır. Folikülün üst kısmı kalıcı olup, alt kısmı her bir saç siklusunda yeniden yapılmaktadır. Bulbusun alt ucunda damardan zengin bir bağ dokusu yumağı olan dermal papilla (DP) bulunur. Kılın büyüme ve gelişme noktası da burasıdır. Kıl folikülünde dıştan içe doğru fibröz kılıf, vitröz membran, dış kök kılıfı, iç kök kılıfı, en içte ise kütikula, korteks ve medulladan oluşan “kıl shaftı” bulunur (30,31). Kıl folikülünün multisilindrik kökü merkezinde dışa doğru hareket eden kıl shaftını içerir. Bu yapı folikülün temel fonksiyonu olan fiber üretimini sağlamak için tasarlanmıştır (28).

Kıl folikülü epidermis yüzeyine oblik açı ile yerleşmiştir. Kıl shaftı açısı, arrektor pili kası olarak adlandırılan, birbirleriyle örülmüş halde bulunan düz kas demetlerinin hareketi ile değişir. Oblik bir kas olan arrektor pili, folikül duvarının orta kısmından papiller dermise kadar uzanır. Arrektor pili kası, foliküler epitel kök hücrelerinin büyük oranda bulunduğu bilinen *bulge* seviyesinden foliküle bağlanır. Kasın üstünde bir veya daha fazla sayıda sebace gland bulunur. Pilosebace ünite sebace gland, arrektor pili kası ve kıl folikülünden oluşur (30,32).

Kıl Folikülünün Yapısı

Infundibulum

Infundibulum epidermisten sebace duktusun açıldığı yer olan isthmusa kadar uzanır. Infundibular epitel, granüler tabaka ve korneum tabakasından oluşur (32).

Isthmus

Isthmus, sebace glandın infundibulumundan arrektor pili kasının bağlantı yerine (*bulge*) kadar uzanır. Duysal ve otonomik sinir sistemi görevi görür (28,32).

Suprabulbar Alan

Isthmusun altı ve bulbusun üstünü içeren bölgedir (33).

Kıl Bulbusu

Kıl bulbusu, her kıl siklusunda dramatik morfolojik değişikliklere uğradığından folikülün siklik bölümü olarak da adlandırılır. Asıl kıl şaftı üreticisi olan anagen kıl bulbusu, memeli gövdesinde en hızlı bölünen hücre popülasyonu olan kıl matriks keratinositlerini içerir (28). Kıl bulbusu foliküler yapının en derin kısmıdır ve foliküler yapıyı çevreler. Bulbusun en geniş olan bölgesine Auber'in kritik hattı denir. Bu hattın altında kalan kısımda kıl büyümesini sağlayan mitotik aktivite ve İKK oluşumu gerçekleşir. Kıl matriks hücreleri İKK ve kıl şaftı hücrelerine farklılaşır (30,31).

Dermal papilla

DP kıl folikülünün büyümesini kontrol eder. Mezenkimal hücreler ve fibroblastlardan oluşur. Kıl folikülü büyüklüğü ve şaft çapı DP'nin hacmi ile belirlenir. Kıl folikülünün büyümesi DP ve matriks hücreleri arasındaki etkileşime bağlıdır. Bu etkileşimi çeşitli sitokin, kemokin, nöral ve vasküler büyüme faktörleri sağlar. Hasarlanmış DP, bulbus yakınındaki kıl folikülünün bağ dokusu kılıfı tarafından tamamen onarılabilir. Kıl folikülünün bu iki anahtar mezenşimal bölümleri arasında her telogen-anagen-katagen dönüşümünde, DP hacminde ve hücre yoğunluğunda önemli derecede değişikliğe neden olan şaşırtıcı bir fibroblast alışverişi olur. Kıl bulbusu içinden gelen ve sekretuar aktiviteleri olan DP fibroblastları yanında folikül çevresinden gelen bağ dokusu kılıfı fibroblastlarının oluşturduğu morfogen farkı kıl matriks keratinositlerinin aktivitesini belirler ve kontrol eder (28,30).

Kılın Katmanları

Fibröz kılıf

Dış kök kılıfı ve vitröz membranın dışındaki kollajen lifler, birkaç elastik lif ve fibroblastlardan oluşan bağ dokusu ile çevrili kılıftır (31).

Vitröz membran (Hyalin Bazal Membran)

Dış kök kılıfının bazal membran dışında uzanan şeffaf membranıdır (31).

Dış Kök Kılıfı

İKK ve içindekileri dermisten ayırır. İstmusta en kalın bulbusta en incedir. İstmusa kadar keratinize değildir. İKK'nin baskı etkisinden kurtulup keratinize olur.

Buna trikolemmal keratinizasyon denir (31). Temel görevlerinin; kök hücre rezervuarı, santral kıl folikül silindirleri için besin ve oksijen geçiş yolu, enerji deposu (glikojen) ve İKK ile shaft için destek ve yol gösterici yapı olduğu düşünülmektedir. Fibroblast büyüme faktörü 5, nörotrofin ve kıl folikülünün regresyonuna neden olup apoptozu uyaran otokrin ve parakrin etkili bir hormon olan prolaktin gibi birçok bilinen kıl siklusunu düzenleyen faktörleri ürettiğinden büyük ihtimalle aktif olarak kıl siklusunun kontrolünden sorumludur. Ayrıca kıl folikülünün yenilenmesi için önemli olan programlı hücre ölümünü de kontrol eder (28).

İç Kök Kılıfı

İKK dıştan içe doğru üç tabakadan oluşmaktadır: Henle tabakası, Huxley tabakası ve iç kök kutikül tabakası. İKK kutikülasının tabakaları onu sıkıca bağlayan kıl shaftı kutikülü ile kenetlenir (30,33).

Kutikül

Kutikül folikül içindeki shaftın korunmasından ve onanırından sorumludur. Kutikülde hasar olması kıl shaftının kırılmasına, çatlmasına ve kopmasına neden olur (28). Kutikül başlangıçta tek hücre tabakası halinde iken periferde doğru ilerledikçe üst üste binerek kıl gövdesinde çok katlı hücre tabakası oluşturur. Olgun hücreler kompakt kutikül keratini içeren ince pullardan oluşur. Kutikülün dış yüzeyi uzun zincirli bir yağ asidi tabakasıyla çevrilidir. Kutikül fiziksel ve kimyasal etkenlere karşı koruyucudur (30,33).

Korteks

Kıl shaftının temel yapısal komponenti kortekstir. Korteksi yapacak olan hücreler daha fuziform bir şekil alırlar ve kıl bulbusundan yukarı doğru yönlendirilir. Memelilerde kıl korteksinin yapıtaşını sert alfa keratin filamanları oluşturur. Keratin lifler, sülfürden zengin bir matriks içinde paketlenmiş durumdadırlar ve böylece kıl gövdesinin mekanik streslere karşı dayanıklılığını sağlarlar (30,33).

Medulla

Medulla değişken bir yapıdır. Devamlı ya da kesintili olabilir ya da hiç olmayabilir. Poligonal hücrelerden meydana gelir. Sadece terminal kıllarda görülür (30,32,33).

KIL PİGMENTASYONU

Kılların rengi, kıl kalınlığı ile melanin pigmentinin nicelik ve niteliğine bağlı olup genetik ve hormonal olarak kontrol edilir. Melanositler, foliküler papilla civarında, folikül matriksi içinde bulunur ve sentez ettikleri melanin pigmentini melanozomlar içerisinde dendritik oluşumlarla kıllara ulaştırırlar. Kılların renkleri, melanozomların özellikleri ve içerdikleri melanin pigmentine bağlı olarak değişir. 3 tip melanin vardır:

- 1) Ömelanin: Kahverengi-siyah rengi belirler.
- 2) Feomelanin: Sarı rengi belirler.
- 3) Eritromelanin: Kıvıll rengi belirler.

Melanin pigmentinin miktarı kılın renk tonunu belirler. Koyu renkli kıllarda pigment miktarı, açık renkli kıllarda bulunandan daha fazladır. Kıl, anagen evrede aktif olarak melanogeneze pigmentlenir. Katagen evrede melanin sentezi durur ve telogen evrenin basından sonuna kadar da görülmez (30,33,34).

KIL TİPLERİ

Kıllar yapılarına ve boylarına göre sınıflandırılır. Üç tip kıl vardır:

Lanugo kılı: Yumuşak, ince, medullasız kıldır. Fetusu kaplar ve genellikle intrauterin hayatın 7-8. aylarında dökülür.

Vellus kılı: Kısa, ince, medullasız kıllardır. Avuç içi, ayak tabanı, mukoza ve yarı mukozalar dışında tüm vücut yüzeyinde bulunurlar. Vellus kıllarının boyu nadiren 2 cm'i geçer, çapları ise yaklaşık 0.03 mm civarındadır.

Terminal kıl: Renkli, kalın, medullalı, uzun kıllardır. Saç, koltuk altı, sakal, pubis kılları örnek gösterilebilir (27,31,34).

KIL FOLİKÜL SIKLUSU

Kıl folikülünün ömür boyu süren regresyon ve rejenerasyon aktivitesi, kıl folikülünü tüm memeli organları içinde benzersiz kılar. Kıl folikülünün anagen (büyüme evresi), katagen (regresyon) ve telogen (dinlenme) olmak üzere 3 ana evresi vardır. Vücuttaki her kılın bağımsız bir siklusu vardır. Morfolojik olarak, kıl folikülünün, telogenden sırasıyla anagene ve katagene sonra tekrar telogen evresine dönüşümü, genetik olarak kodlanmış karakteristik folikül değişikliklerinin

oluşturduğu ritmik tekrarlanan diziyi takip eder. Erişkin insanda saçlı deride kıllar birbirinden bağımsız olarak, eş zamanlı olmadan büyür (28,30,31). Bununla beraber, saç folikülü gelişiminde olduğu gibi, farklı deri bölgelerindeki farklı kıl folikülü tipleri kısmen farklı siklus kontrolleri göstermektedir. Bunda sakallar üzerindeki androjenlerin paradoksik etkilerine karşı frontotemporal insan skalp saç folikülleri en belirgin örnek olarak gösterilebilir (28).

Her gün telogen evredeki yaklaşık 50-100 kıl dökülmektedir. Bu kayıp yaklaşık telogen kıl foliküllerinin %1'idir. Saçlı deride kıl büyüme hızı 0.37- 0.44 mm/gün arasındadır. Kıl folikül siklusundaki anormallikler çoğu saç gelişim bozukluklarının altında yatan faktörlerle ilişkilidir. Saç gelişim ve saç kaybı üzerinde bu siklusun önemli etkileri bulunmaktadır. Eğer anagen evre erken sona ererse ve katagen evre çok erken başlarsa etkilenen bölgede katagen-telogen foliküller artar ve dökülme olur (31).

Anagen Evre

Kıl folikülünün aktif büyüme evresidir. Melanogenez bu evrede gerçekleşir. Folikülün mitotik ve metabolik aktivitesinin en fazla olduğu dönemdir. Bu evrede kıl folikülündeki matriks hücreleri yüksek mitotik aktivite gösterir (30,32). Saçlı derideki ortalama 100.000 kılın %85-90'ı anagen evrede bulunmaktadır (35). Anagen evre, kılın kalınlığı ve yerleşimine bağlı olarak haftalar-yıllar sürebilir. Saçlı derideki terminal kıllar için bu süre 2-8 yıl arasında değişir. Anagen evrenin uzunluğu kılın boyunu belirler ve vücut bölgesine göre değişiklik gösterir. Kıl folikülünün tekrarlayan yapımı fetal kıl folikül morfogenezi ile benzerdir (31).

Anagen faz 7 evreye bölünebilir (31).

Evre 1: Metabolik aktivitede artma ile DP gelişimi görülür ve matrikste mitotik aktivite başlar.

Evre 2: Bulbus matriks hücreleri DP'yi sarar ve farklılaşmaya başlar.

Evre 3: Bulbus matriks hücreleri foliküler bileşenlerine farklılaşır.

Evre 4: Matriks melanositleri reaktif olur.

Evre 5: Kıl gövdesi çıkar ve telogen kılı çıkarır.

Evre 6: Yeni kıl gövdesi deri yüzeyinden çıkar.

Evre 7: Katagen evre başlangıcına kadar geçen sabit dönemdir.

Kıl gövdesi sentezi ve pigmentasyonu sadece anagen evrede olur (30,32).

Katagen Evre

Katagen, anagen ve telogen arasında geçiş evresidir ve 2-3 hafta sürer (32). Saçların %1'inden daha azı katagen evrede bulunmaktadır (30). Anagen sonlanımı ve katagene geçişte en erken morfolojik değişiklik melanosit dendritlerinde çekilme ile melanogenezde kapanmadır. Katagen boyunca, pigment ünitesinin birçok melanositi apoptoza uğrar. Matriks hücre çoğalması durdurulmadan önce melanositlerin pigment üretiminin sona ermesi telogen kıl foliküllerinin proksimal kıl gövdelerinin depigmente olmasına neden olur (31,35). Sonrasında katagen evrede matriks hücrelerinde mitotik aktivite durur, folikül involüsyon sürecine girer ve apoptozis görülür (31). Matriks ve dış kök kılıfının aksine DP'de apoptozu inhibe eden bcl-2 üretimi nedeniyle apoptozis görülmez. Katagen evrede DP yukarı doğru hareket eder ve *bulge* bölgesinin altına gelir (31,35). Diğer anagen fazı esnasında, folikülün yenilenme kapasitesini tehlikeye atmamak için, katagen sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (28).

Telogen Evre

İnvolüsyon sürecinin sonunda, kıl folikülü dinlenme evresi olarak adlandırılan telogen fazına girer. Bu fazda kıl siklusu boyunca, folikülün proliferatif ve biyokimyasal aktiviteleri en aza iner. Telogen fazın saçlı deride ortalama 3-4 ay (100 gün) kadar sürdüğü bilinse de ekstra ve intrafoliküler sinyallerden etkilendiği için süresi değişkendir. Bu fazda folikülün distal ucu sebase bezin açıldığı yerin tam altındadır ve epitel kesenin çevrelediği çomak şekilli kıl içerirler. Telogen folikülleri oldukça diferansiye mezenkimal, epitel ve nöroektoderm orijinli hücrelerden oluşurlar. Büyüyen kılların tersine telogen kıl folikülünün innervasyonu ve vaskülarizasyonu iyidir. Telogen, anageni engelleme görevi gördüğünden, isminin dinlenme fazı olmasının aksine aslında kıl folikül siklusu kontrolünde çok büyük öneme sahiptir (34). Saçların yaklaşık %15'i telogen evrede bulunmaktadır. Telogen fazın sonunda saçlar fırçalamayla veya spontan olarak dökülürler ve geride kalan epitel veya kök hücreleri dermisin derinlerine doğru hareket ederek papilla ile etkileşime girerler ve yeni anagen faz başlar (30).

Ekzojen Evre

Aktif kıl dökülmesi kıl siklusundan ayrı bir faz olarak kabul edildiğinden bu faz ekzojen faz olarak kabul edilmiştir. Bu dönemi kontrol eden aktif molekülün adezyon reseptör desmoglein 3 olabileceği düşünülmektedir. Keratinositler üzerindeki desmoglein 3 ekspresyonu kıl şaftını tutmada önemlidir (34).

Saç Folikül Siklusunun Endokrin ve Nöral Kontrolü

Günümüze dek tanımlanan hormonların birçoğunun saç büyümesini ve/veya siklüsünü etkilediği gösterilmiştir. Saç folikülünün kendisi hormon/nöropeptid sentezi ve metabolizma için bir üretim yeridir. Örneğin, gonadal veya adrenal testosteronu lokal olarak sentezlenen 5α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) çevirir ve proopiomelanokortini prohormon konvertaz aktivitesi ile ayrıştırır. Saç folikülü ayrıca kortikotropin salgılatıcı hormon ekspresyonunun ve prolaktin sentezinin hipofiz dışı bölgesidir. İnsan skalp saç foliküllerinin, hipotalamo-pitüiter-adrenal aksa benzer şekilde kortizol ve melatonin sentezlediği gösterilmiştir (28,36).

Androjenlerin normal insan saç büyümesinin ana düzenleyicisi olduğu söylenmektedir. Sistemik androjen seviyelerinin puberte sırasındaki artışı, androjene bağlı saç foliküllerinin (saç, aksiller ve pubik kıllar gibi) vellus formdan terminal forma dönüşümünün indüklenmesinde çok önemlidir ve AGA'da androjenlerin önemli rolü vardır. Fakat androjenler fetal saç folikülü gelişimi ve saç folikül siklüsü için elzem olmadıkları gibi, insan saç büyümesinin tek düzenleyicisi değildir. Androjenler; retinoidler, kalsitriol ($1,25\text{-(OH)}_2\text{ D}_3$), östrojen ve tiroksin gibi saç büyümesini ve siklusunu primer olarak değiştirmektedir (28,30,36).

Ayrıca, duyuşsal ve otonomik sinirlerden ve Merkel hücrelerinden santral olarak salınan nörotransmitterler, nöropeptitler ve nörotrofinlerden salınan genel stres yanıtının sistemik aktif mediatörleri saç folikülünü özellikle epitelyal kök hücresinde belirgin olarak innerve ederler (28,36).

ALOPESİ

Alopesi vücutta herhangi bir yerdeki özellikle saçlı derideki kıl kaybına verilen genel bir isimdir (2).

Alopesi Sınıflaması

Lokelize, skarsız: Alopesi areata, Trikotilomani, Travmatik alopesi, Traksiyon alopesisi*, Tinea kapitis*, Alopesi psoriatika* (skatrisyel olabilir*) (2).

Lokelize, skatrisyel: Liken planopilaris, Frontal fibrozan alopesi (Kossard), Kutanöz diskoid lupus eritematozus, Morfea, Akne keloidalis nukha, İnfeksiyöz (derin fungal infeksiyon, zona zoster, masif bakteriyel follikülit, keryonlu tinea kapitis), Follikülitis dekalvans, Radyasyonun indüklediği alopesi, Aplazia kutis konjenita, Epidermolizis bülloza (jonksiyonel, distrofik ya da akkiz) (2).

Diffüz skarsız: AGA, Telogen effluvium, Anagen effluvium, Alopesi areata, Androjenin indüklediği alopesi, Gevşek anagen sendromu, Papüler lezyonlu atrişi/herediter vitamin D-dirençli rikets, İktiyozis folikularis, konjenital atrişi ve fotofobi sendromu (2).

Diffüz kıl shaftı hastalıkları: Konjenital papüler atrişi, İzole saç shaft anomalili alopesi, Moniletriiks, Trikoreksis nodoza, Pili torti, Netherton sendromu, Trikotodistrofi, Menkes sendromu, Ektodermal displazi sendromları (2).

ANDROGENETİK ALOPESİ

Tanım

AGA, her iki cinsiyette en sık görülen saç dökülmesidir (2). AGA, periferale androjenlerin etkisi sonucunda terminal kılların vellus kıllara dönüşmesi ile birlikte belirli paternlerde ortaya çıkan nonskatrisyel alopesidir (1). Puberteden sonra herhangi bir zamanda başlayabilir. Her iki cinsiyette yaşla birlikte sıklık ve şiddet artar. Etkilenen saç foliküllerinde minyatürizasyonun olur ve anagen süre kısalıp telogen süre uzar (2). Erkeklerde ve kadınlarda farklı klinik özelliklerde prezente olur. Erkeklerde frontal çizginin gerilemesi, frontal ve verteksteki saçların inceliş oksipital bölgedeki saçların sağlam kalması tipiktir. Kadınlarda, erkeklerde görülen paternde AGA olmakla beraber, alopesi ileri derecede olmaz. Kadınlarda AGA'da tipik olarak santral kısımda progresif bir incelme olur (3). Bu durum için erkeklerde sıklıkla AGA ya da erkek AGA (MAGA) terimleri kullanılırken kadınlarda FPHL ya da kadın AGA (FAGA) terimleri kullanılır. Kadın AGA'nın epidemiyoloji, klinik özellikler, ayırıcı tanı, patofizyoloji, değerlendirme, tedavi ve metabolik sendrom ile ilişkili

olarak farklı yönleri mevcuttur. Ludwig, bu durumun erkek AGA'dan klinik ve patofizyolojik farklılıklarını kabul etmesine rağmen yine de kadınlarda AGA terimini kullanmıştır. Androjenler ve kadın AGA arasındaki belirsiz ilişki ve patofizyolojisinde androjenden bağımsız mekanizmaların tanımlanmasının artması nedeniyle bu durum için tercih edilen terim olarak FPHL öne çıkmıştır. Ancak bu terimlerin birbirinin yerine kullanımı devam etmektedir (4). AGA'nın sinonimleri olarak erkek ve kadın tipi saç kaybı, patern kellik (erkek ve kadın), sıradan kellik ve herediter kellik kullanılmaktadır (37).

Epidemiyoloji

AGA erkek ve kadınlarda tüm etnik topluluklarda mevcuttur. Puberteden sonra başlar ve yaşla birlikte sıklığı ve şiddeti artar. Tüm ırklarda görülebilmesine rağmen prevalansı ve tipleri ırklar ve bölgeler arasında farklılık gösterebilir (38-40). Birch ve arkadaşlarının Birleşik Krallık'ta yaptıkları çalışmada 50 yaş altı kadınların %6'sında, 50 yaş üzeri kadınların %38'inde AGA tespit edilmiştir. Desmond ve arkadaşları 20 yaş üzeri Avustralyalı erkeklerin %44.9'unda kadınların %32.2'sinde AGA saptamışlardır. Khumalo ve arkadaşları Afrikalı erkeklerde %14.6 ve Afrikalı kadınlarda %3.5 oranında AGA bularak Afrika'da nispeten düşük bir prevalans bildirmişlerdir (41). Kafkaslarda bildirilen prevalans ise yüksektir. 70 yaş üzeri Kafkas erkeklerin yaklaşık % 80'i ve kadınların % 42 kadarında AGA saptanmıştır. Otuz yaş altı Kafkas kadınlarda AGA prevalansı %3-6 olarak kaydedilmişken 70 yaş ve üstü Kafkas kadınlarda bu oran % 29-42'ye yükselmektedir. Asya popülasyonunda 70 yaş üzeri erkeklerde prevalans %46.9-60 olarak raporlanmıştır. Asya nüfusundaki kadın ve erkek hastalarda AGA sıklığı Avrupalılara kıyasla daha düşüktür. Genellikle hastalığın ilk işaretleri erkeklerde ergenlikle gelişir. Kadınlardaki AGA insidansı ise ergenlik ve postmenopozal dönemde pik yapmaktadır (38-40).

Etyoloji ve Patogenez

Bu saç hastalığının patofizyolojisinde genler ve hormonlar birlikte rol oynar ve kalıtım anne ve babanın birinden veya her ikisinden olmak üzere hemen her zaman poligeniktir (37,39). Ergenlikte androjen hormonlar olan testosteron ve

DHT'nin her birinin ayrı rolü bulunmaktadır. Testosteron artmış kas kitlesi, fallus ve skrotumun büyümesi, ses değişikliği, cinsel dürtü ile pubik ve aksiller terminal kılların varlığı ile ilişkilidir. DHT ise temporal saç çekilmesi, akne, prostat büyümesi ile sakal bölgesi, dış kulaklar, burun delikleri ve ekstremitelerde terminal kıl gelişiminde rol alır. Erkek tipi AGA genellikle DHT ile ilişkilidir. Testosteron DHT'ye 5 α -redüktaz enzimi tarafından dönüştürülür, bu enzimin tip I and tip II olmak üzere 2 izoenzimi bulunmaktadır. Tip I 5 α -redüktaz, ağırlıklı olarak sebace glandlar ve karaciğerde bulunurken, tip II 5 α -redüktaz ağırlıklı olarak karaciğer ve prostat glandının yanı sıra saçlı deri, sakal ve göğüs kıl foliküllerinde bulunur. Tip II 5 α -redüktazın genetik yokluğu erkek tipi AGA gelişimini engeller. Çeşitli teknikler kullanılarak araştırmacılar kıl folikülünün farklı bölgelerinde androjen metabolize eden enzimleri tespit etmişlerdir. AGA'sı olan erkek hastaların saçlı deri biyopsi materyallerinde, alopesisi olmayan saçlı deriye göre 5 α -redüktaz aktivitesi ve DHT düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür. DHT minyatürize kıl ve kıl folikülü gelişiminden sorumludur ve deri ve kan düzeyindeki azalma minyatürizasyonun geri dönüşüne neden olur. Androjen metabolizmasında rol alan diğer enzimlerde insan saçlı deri kıl folikülünde bulunmuştur ve patogeneizde rol oynayabilir (37).

Foliküler androjen etkisinde önemli bir diğer yapı da androjen reseptörleridir. Çok sayıdaki çalışmadan elde edilen bilgiler göstermiştir ki androjen reseptör konsantrasyonu androjene bağımlı foliküllerde androjene bağımlı olmayan foliküllerden daha yüksek seviyededir; erkeklerdeki foliküllerde de kadınlardakinden daha yüksek seviyededir (42).

Androjenlerin etkilerini genetik olarak yatkın saç foliküllerinde androjen reseptörü yoğunluğu ve/veya 5 α -redüktaz tip II aktivitesindeki artış üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. AGA'lı neredeyse tüm erkeklerde dolaşımdaki androjen seviyeleri normaldir. AGA için yatkınlık çoğunlukla genetik faktörlere bağlıdır. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar % 80 ila 90 güçlü uyum oranları göstermektedir. Aile analizleri önemli ölçüde göstermektedir ki erkeklerde AGA gelişme riski babasının da AGA olmasıyla artar. Tersine kellik olmayan kişilerin oğullarında risk önemli ölçüde azalır (39).

Kadınlarda, erkeklerdekine benzer bir patofizyolojik mekanizmayla androjenlerin, folikül minyatürizasyonu ve daha küçük, minyatürize kıl şaftı

oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Fakat kadınlarda kellik paterni ergenlik, perimenapozal dönem ve menapoz sırasında gelişebilir. Perimenapozal ve menapozal dönemde AGA gelişen kadınlarda saç kaybı sadece genetik yatkınlığa bağlı olarak değil, aynı zamanda kıl folikülü seviyesindeki androjen metabolizmasındaki değişiklikler ve sistemik hormonal değişikliklere de bağlı olabilir (37).

Kadınlarda AGA'nın genetik temeli üzerinde az sayıda çalışma vardır. Ergenlikten kısa süre sonra AGA gelişen kadınların erkek ve kadın aile bireylerinde sıklıkla AGA öyküsü bulunmaktadır. Erken ve geç başlangıçlı kadın AGA'nın genetik olarak farklı durumlar olması mümkündür. Kadın AGA içinde androjenlerin rolü daha az kesindir ve başka faktörler etkili olabilir. Bu amaçla AGA terimi her ne kadar kullanılsa da androjenlerin rolünde belirsizlikler vardır (37-39).

Tanı

Erkeklerde görülen AGA tanısı, anamnez ve klinik muayene ile kolaylıkla konur. Saç dökülmesinin belli bir paternde olması, saç dökülmesinin puberteden sonra başlaması, minyatürize saçların görülmesi, aile öyküsünün varlığı tanı koymada önemli kriterlerdir. Tanı koymada güçlük yaşanan durumlarda saçlı deri biyopsileri gerekmektedir (38,39).

Kadınlarda, özellikle, saç dökülmesi tipik patern dağılımında olan hastalar AGA açısından değerlendirilmelidir. Kadınlarda görülen AGA'nın fenotipteki farklılıkları, tanı koymada klinisyene zorluk yaşatmaktadır. Sentroparietal bölgede diffüz bir incelme, frontal saç çizgisinin korunması, orta hatta oluşan genişleme ve minyatürize saçların varlığı beklenen bulgulardır. Detaylı bir anamnez ile sistemik hastalıkların sorgulanması, ilaç kullanım öyküsü, endokrinolojik hastalıklar yönünden değerlendirme, yakın zamanda geçirilen operasyon veya gebelik hikayesinin sorgulanması, AGA tanısında ayırıcı tanıdaki hastalıkların dışlanması açısından gereklidir. Klinik muayenede mutlaka skalp muayenesi ve pull test yapılmalı, yüz ve vücut kıllanması ile tırnakların değerlendirilmesi ihmal edilmemelidir. Diffüz telogen effluvium, alopesi areata ve skatrisyel alopesilerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Klinik muayene ve anamnez ile tanıda şüphe duyulan durumlarda laboratuvar, trikolojik araştırmalar ve histoloji yardımcı olabilir (38,39).

Saç, saçlı deri, kaş ve kirpiklerin dermoskopik incelenmesine trikoskopi adı verilmiştir. Trikoskopi için tüm dermatoskoplar kullanılabilir. Trikoskopi ile görülebilen yapılar; saç gövdesi, saç folikül açıklıkları, perifoliküler epidermis, kutanoz mikrodamarlanmalardır. Trikoskopi ile terminal ve vellus kılların ayrımı yapılabilir. Kıl gövdesi anomalileri, ünlem işareti şeklinde saç, saçlı derideki renk anomalileri görülebilir. AGA trikoskopisinde en önemli ayırt edici özellik, % 20'den fazla saç çap farklılığı gözlenmesidir. Son zamanlarda, bu durum için anizotrikozis terimi önerilmiştir Saç gövdesinde değişkenlik de görülebilir. Saç çap farklılığı alopesi areatada da gözlenebilir. Bununla birlikte alopesi areata dermatoskopisi tek tip minyatürizasyon gösterir, AGA'da ise saç çaplarında farklı derecelerde incelmeye vardır. Saç çapı değişkenliği erken AGA'yı teşhis etmek için çok yararlıdır. Trikoskopik muayenede % 20'den fazla saç çap farklılığı gözlenmesi AGA için tanısaldır. Rakowska ve arkadaşları kadınlarda AGA'yı teşhis için majör ve minör trikoskopik kriterler önermiştir. Kadınlarda AGA için trikoskopi tanı kriterleri şöyle belirlenmiştir; Major kriterler i) frontal bölgede 70 büyütmede 4 imajda dörtten fazla sarı nokta olması ii) ortalama saç kalınlığının frontal bölgede oksipital bölgeye kıyas ile daha düşük saptanması (her bir alandan en az 50 saç değerlendirilecektir) iii) Frontal bölgede saçların %10'undan fazlasının ince (<0.03 mm) olması, Minör kriterler i) Tek saç birim yüzde oranı, frontal: oksipital bölge <2:1 ii) Vellüs saç sayısı oranı, frontal: oksipital >1.5:1 iii) Perifoliküler diskolorasyonu olan saç folikülleri oranı, frontal:oksipital >3. İki major veya bir major ve iki minör kriter saptanması % 98 özgüllükle AGA tanısını tespit eder. Rakowska ve arkadaşlarına göre özellikle frontal bölgede % 10'dan fazla ince kıllar varlığı AGA tanısını yüksek oranda destekler. AGA'da gözlenen diğer bir bulgu ise peripilar işaretidir (perifoliküler kahverenkli pigmentasyon). Bu işaret saç shaftı çevresinde yaklaşık 1 mm çapında kahverengi bir halodur. Bir çalışmada Kafkasyalılarda peripilar işaretin perifoliküler inflamasyon ile korele olduğu başka bir çalışmada ise peripilar işaretin Asyalılarda postinflamatuvar perifoliküler pigmentasyonun bir sonucu olduğu gösterilmiştir. Sarı benekler ileri AGA'da görülebilir. Bal peteği pigmentli ağ ve beyaz noktalar AGA hastalarının güneşe maruz kalan bölgelerinde belirgindir (39,43,44).

Trikogram (saç kökü analizi), semi-invazif bir tanı metodudur. Hastanın saçını şampuanlamasından 5 gün sonra, AGA'da frontal bölge orta hattın 2 cm sağ veya solundan ve saç çizgisinin 2 cm gerisinden, diğeri ise oksipital bölgede protuberantia oksipitalisin 2 cm sağ veya solundan olmak üzere iki farklı bölgeden örnekler alınır. Lastik uçlu klemp arasına sıkıştırılan 50-100 kadar saç teli çekildikten sonra lamel arasına yayılarak preparat verniği ile fikse edilir. Saç kökleri ışık mikroskopunda 40'luk büyütmede altında anagen, katagen ve telogen olarak değerlendirilir ve değerler yüzde olarak hesaplanır (45). Saçlı derinin normal bölgelerinde, anagen/telogen oranı 85/15'dir. AGA'da bu oran oldukça azalmıştır (1). Frontal bölgede telogen kök oranı %15 üzeri iken oksipital bölge telogen kök oranının normal (<15%) olması patolojiktir (46).

Fototrikogram, saçlı deride belli bir alanın yakın olarak görüntülenmesini esas alır. Belirlenen bölgedeki saçlar kesilir, ilk fotoğraflama yapılır ve periyodik olarak aynı bölge fotoğraflanır. Büyüyen saçlar anagen ve büyümeyenler ise telogen fazda olarak yorumlanır. Tanı koymada kullanılabilen başka bir metod olan *trichoscan* (otomatik yazılımlı bilgisayarlı fototrikogram), son yıllarda geliştirilmiştir. Kılın kalınlığı, yoğunluğu ve anagen/telogen oranı, saçın büyüme oranı bu teknik ile belirlenebilir. Saçlı deriden alınan biyopsilerin histopatolojik incelenmesi de tanı koymada yararlı diğeri bir metottur (39,47).

Sınıflama

1972 yılında Ebling ve Rook; Hamilton'un sınıflamasını modifiye ederek AGA'yi beş tipte sınıflamışlardır. Daha sonra Norwood 1000 erişkin erkekte yaptığı sınıflama ve insidans çalışması ile Hamilton sınıflamasını modifiye etmiştir (Şekil 1). Buna göre;

Tip I: Frontotemporal bölgede saç çizgisinde çekilme yok veya minimaldir.

Tip II: Frontotemporal bölgede saç çizgisi simetrik ve triangüler çekilme gösterir. Frontal bölgenin ortasında da dökülme veya seyrelme görülmesine rağmen frontotemporal bölgeden daha azdır.

Tip III: Alopesinin belirginleştiği dönemdir. Simetrik derin frontotemporal çekilme belirginleşmiştir.

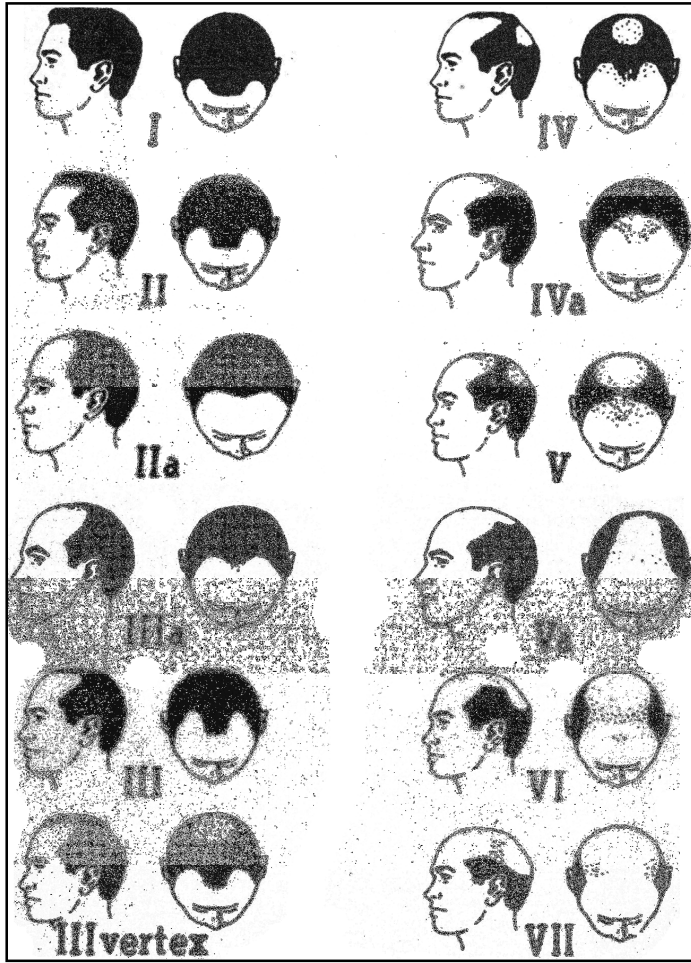
Tip IV: Şiddetli frontal ve frontotemporal saç kaybı vardır. Vertekste belirgin seyrekleşme gözlenir. Bu iki alan tepe boyunca kalın bir saç bandı ile birbirinden ayrılmıştır.

Tip V: Tip IV'de belirtilen saç bandının daha da inceldiği görülür. Verteks ve frontotemporal saçsız alanlar artmıştır.

Tip VI: Saç bandı olarak ifade edilen bölgeler de dökülmüş ve verteks ile frontotemporal saçsız alanlar birleşmiştir.

Tip VII: Şiddetli formdur. Kulağın önünden başlayıp, arkaya uzanan ve posterior bölgeyi at nalı şeklinde kuşatan saçlar kalmıştır.

Norwood'a göre; kozmetik olarak anlamlı saç dökülmesinin olduğu Tip III, IV, V, VI ve VII yaşla birlikte giderek artmaktadır (1,39).



Şekil 1. Erkek AGA Hamilton-Norwood sınıflaması (48)

Kadınlardaki AGA paterni erkeklerden biraz daha farklıdır. En sık görülen paternde frontal saç çizgisinin korunduğu gözlenir. Saçlı derinin sentroparietal alanında diffüz saç kaybı oluşur. Verteks bölgesinde tam kellik gelişmez. Bu nedenle de kolaylıkla diğer etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkan (tiroid hastalıkları, ilaçlara bağlı alopesi, ekzojen alopesi vb.) diffüz saç kayıpları ile karışabilir. Ludwig 1977 yılında kadınlarda görülen AGA tiplerini tanımlamış ve hastalığın seyrine göre 3 evreye ayırmıştır (Şekil 2). Bu sınıflamaya göre;

Evre 1: Frontal saç çizgisinin korunması, verteksteki saç kaybının belirgin bir şekilde farkedilmesi

Evre 2: Evre 1’de görülen alanlara ek olarak tepedeki saçların belirgin seyrekleşmesi

Evre 3: Evre 1 ve 2’deki alanların tamamen kelliği (49).



Şekil 2. Kadın AGA Ludwig sınıflaması (50)

Sinclair ve arkadaşları, 2004 yılında 207 kadın hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada kadın tipi AGA şiddet skorlamasında 5 dereceden oluşan, objektif olarak fotoğrafik metodlarla saç dökülme şiddetinin değerlendirildiği skalayı kullanmışlardır (51). Bu skalaya göre evre 1 ve 2’de saç kaybı aralıklı veya sürekli iken, evre 3, 4 ve 5’te saç kaybı santral bölgede genişleme şeklinde olup, saç dökülmesi aralıkları sıklaşmış veya sürekli (52).

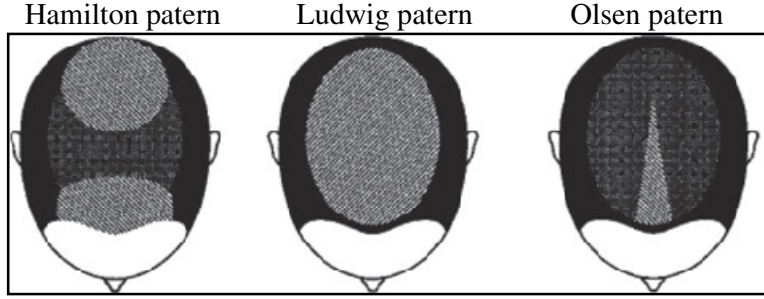
Olsen, 1994 yılında kadınlarda görülen AGA’nın mutlaka diffüz saç seyrelmesi şeklinde olmak zorunda olmadığını, frontal bölgede çam ağacı şeklinde saç dökülmesi olabileceğini bildirmiştir. Olsen’in tanımlamış olduğu çam ağacı paterninde alopesi, frontal saç çizgisini ve orta hattı içine almaktadır (53).

Mevcut bilgilere göre kadın AGA 3 farklı paternde oluşabilir (Şekil 3):

1-Frontal saç çizgisinin korunması ve tepe bölgesinde diffüz saçlarda incelmeye (Bu paterni en sık kullanılan Ludwig skala ve Sinclair skalası tanımlar)

2-Frontal saç çizgisini ve skalp orta hattı içine alan incelme paterni (Olsen skalası: çam ağacı paterni)

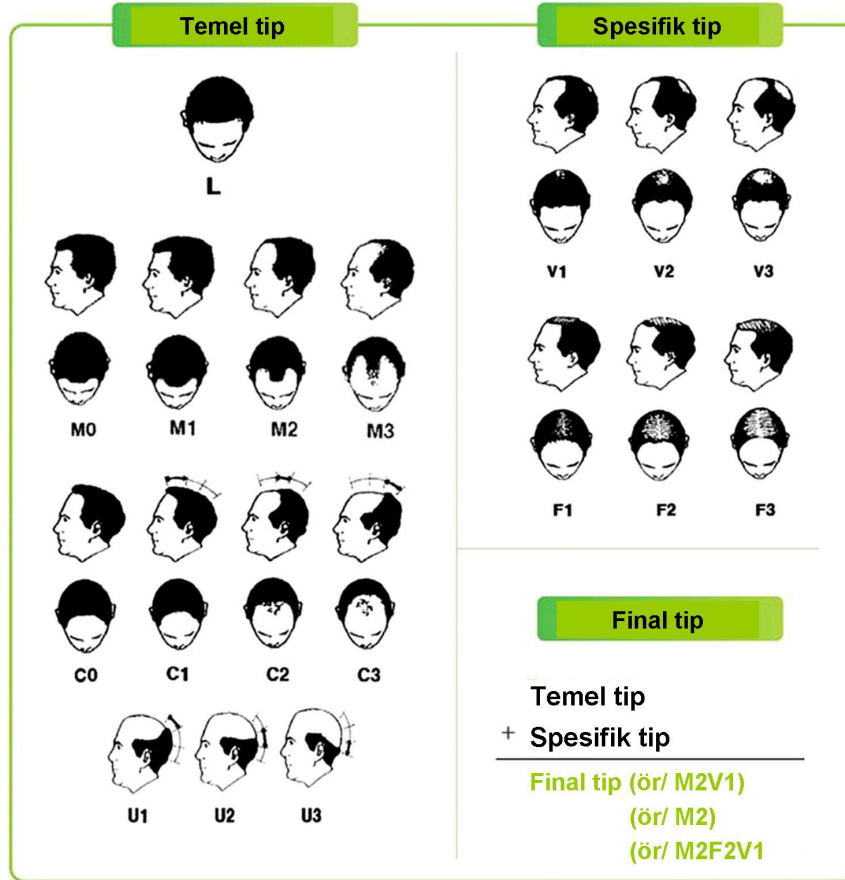
3-Bitemporal çekilme ile birlikte incelme (Hamilton–Norwood tip) (38,39)



Şekil 3. Kadın AGA paternleri (50)

AGA'da erkeklerde esas olarak Hamilton-Norwood sınıflaması, kadınlarda ise Ludwig sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamalar erkeklerde görülen FPHL ya da kadınlarda görülen MPHL gibi bazı olağandışı AGA tiplerini listelemez. Bu eksiklikler özellikle doğulu toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda belirgindir. Hindistan'da 150 AGA'lı hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların %18'i Norwood sınıflaması kullanılarak sınıflandırılmamıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada erkek AGA'ların %1,76'sı, Kore'de yapılan bir çalışmada ise erkek AGA'ların % 11,1'i FPHL kliniğini göstermiştir. Ayrıca, bu sınıflamalarda kozmetik açıdan ve tedavi değerlendirmesinde önemli olan ön saç çizgisi, daha az detaylandırılmıştır. Lee ve arkadaşları temel ve spesifik (BASP) sınıflama sistemini tanımlamışlardır. BASP sınıflaması çeşitli klinik paternleri tanımlayabilir (Şekil 4). Bu sınıflama ile beyaz ırktaki erkeklerde nadir olan ama Asyalı erkeklerde görülebilen FPHL tanımlanabilir ve bu sınıflama hem erkek hem kadınlara uygulanabilir. Bu sınıflamada 4 temel tip (L,M,C,U) ve 2 spesifik tip (F,V) tanımlanmıştır. Final tip bu ikisinin kombinasyonu ile belirlenir. Temel tiplerden L tipinde frontotemporal bölge ön saç çizgisi boyunca çekilme gözlenmez. M tipinde frontotemporal çekilme midanterior saç çizgisindeki çekilmeden daha belirgindir ve M harfine benzer. C tipinde midanterior saç çizgisindeki çekilme frontotemporal çekilmeden daha belirgindir ve C harfine benzer. U tipinde ön saç çizgisi atnalı şeklinde U harfi benzeri arkaya doğru uzaklaşır. Spesifik tiplerde ise frontal bölge

üzerindeki saç yoğunluğunu temsil eden F tipi ve vertex üzerindeki saç yoğunluğu temsil eden V tipleri vardır. Bunlar saç dökülmesinin şiddetine göre alt gruplara ayrılır (54).



Şekil 4. BASP sınıflaması (54)

Tedavi

A. Erkeklerde

Finasterid

Finasterid, sentetik 4-azasteroid derivatıdır. Spesifik olarak tip 2 5 α -redüktaz enzimini inhibe eder. Günlük 1 mg oral finasterid kullanımının AGA olan erkeklerde saçlı deri ve sistemik DHT düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Yapılmış olan çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, en az 12 ay boyunca günlük 1 mg oral finasterid kullanımının, saç kaybı progresyonunu engellediği ve plasebo kullanan hastalara göre saç sayısında belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir. Finasterid

tedavisinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için tedavinin düzenli olarak en az 6 ay devam etmesi gerekmektedir (3).

Minoksidil

Erkeklerde ve kadınlarda AGA tedavisinde ilk onaylanan ilaç olan minoksidilin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aktif metaboliti, finasterid sulfat, potasyum kanal agonistidir ve vazodilatasyona neden olur, fakat sa büyümesi üzerindeki etkilerini açıklamamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda dermal papillada vaskularizasyonu tetiklediği ve anjiyogeneze neden olduğu düşünülmektedir (3).

Minoksidil, parsiyel minyatürize saçları terminal kıllara dönüştürerek en azından kıl folikül morfolojisini kısmen normale dönüştürmektedir. Kullanım şekli günde 2 kez topikal olarak saçlı deriye uygulamaktır. Çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda %2 topikal minoksidilin erkeklerde etkin olduğu gösterilmiştir. Topikal minoksidil temporal bölgedeki saçlarda etkili değildir. Yapılan çalışmalarda %5 topikal minoksidilin daha hızlı ve daha fazla etki ettiği gösterilmiştir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için en az 6 ay tedavi sürdürülmelidir. Yan etkileri arasında iritan veya allerjik kontak dermatit, sistemik emilime veya kontaminasyona bağlı diffüz hipertrikoz yer almaktadır (3).

Minoksidil ve Tretinoin

Tretinoin, epitel hücrelerin büyümesini ve diferensiyasyonu regüle eden bir retinoiddir. Minoksidil (%0.5) ile tretinoin (%0.025) kombine edildiğinde, tedavinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Topikal tretinoin iritasyon yaptığından sık olarak tercih edilen bir tedavi değildir (3).

Cerrahi

şiddetli AGA tedavisinde ikinci bir seçenektir. Transplantasyon, skalp redüksiyonu, rotasyon flepleri, punch greftleme, tek folikül transplantasyonu cerrahi seçenekler arasında yer alır (3).

Sa protezleri

şiddetli AGA tedavisinde seçenekler arasındadır. Gerçek veya sentetik salar kullanılabilir (3).

B. Kadınlarda

Finasterid

Hafif ve orta şiddetli premenapozal dönemde erkek fetüsün feminizasyonuna neden olduğundan kontrasepsiyon yapılmalıdır. Bu potansiyel riskten dolayı kadınlarda finasterid kullanımı onaylanmamıştır (3). Çift kör, plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda postmenapozal dönemde finasterid kullanımı etkili bulunmamıştır. Hiperandrojenizmin eşlik ettiği sınırlı sayıda AGA hastasında finasterid kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (2).

Minoksidil

Topikal minoksidil, yapılan klinik çalışmalarda kadınlarda AGA tedavisinde etkili bulunmuştur. Bir çalışmada, kadınlardaki AGA tedavisinde %5 topikal minoksidilin %2 topikal minoksidile göre tedavi sonucunda anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir (2).

Antiandrojenler

Antiandrojenlerden Siproteron asetat ve Spironolakton bazı olgularda yararlı bulunmuştur. Siproteron asetat, AR antagonistidir, bilinen en güçlü antiandrojendir. AGA tedavisinde 25-100 mg/gün menstrüel siklusun ilk fazında kullanılması önerilmektedir. Etinil östradiol ile kombine kullanımı yaygındır. Siproteron asetat, saç kaybının progresyonunu engeller. Spironolakton'un AGA tedavisinde önerilen dozu 100-200 mg/gün'dür. Sistemik antiandrojenlerin yan etkileri arasında menstrüel düzensizlikler, memede hassasiyet, bulantı ve depresyon yer almaktadır (2,3).

Östrojenler

Kadın AGA'lı hastalarda uzun süreli ampirik rejimde topikal östrojen desteği yapılan klinik çalışmaların ikna edici sonuçları olsa da halen eksiktir. Topikal östrojenler arasında en sık 17beta-östradiol kullanılmaktadır (2).

Cerrahi

Şiddetli AGA tedavisinde medikal tedavi olarak topikal minoksidil ve oral antiandrojen kombinasyon tedavisi en iyi alternatiftir (3). Medikal tedaviden yarar göremeyen seçilmiş uygun AGA'lı hastalarda saç transplantasyon alternatifi düşünülebilir (2).

D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkalı bir sterol türevidir ve kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir (7). D vitaminin D2 ve D3 olmak üzere iki formu vardır. D2 vitamini bitkisel kökenli ergosterolden türer ve ergokalsiferol olarak da adlandırılır. Kolekalsiferol olarak da adlandırılan D3 vitamini hayvansal gıdalarda olmakla birlikte büyük kısmı deride sentezlenir. Diyetle alınan D2 ve D3 vitaminleri, proksimal ince bağırsaktan emilip spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içermez (7,55).

Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol deride önce previtamin D3'e daha sonra vücut ısısı ile hızla vitamin D3'e dönüşür (56,57). Deride D3 vitaminin sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle D3 vitamini sentezini indükleyen 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin previtamin D3 ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda D vitamini sentezleyebilmesi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (7).

Deride yapılan veya diyetle alınan D2 ve D3 vitaminleri biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, VDBP ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 α -hidroksilaz enzimi ile 25-(OH) D vitaminine dönüşmektedir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25-(OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 α -hidroksilaz enzimi ile 1,25-(OH)₂ D vitaminine dönüştürülmesi gerekmektedir. 1,25-(OH)₂ D vitamini ise aktif D vitamindir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1 α -hidroksilaz enzimi açısından zengindir. 1 α -hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir (57,58).

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25-(OH)₂ D vitamin ve 25-(OH) D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25-(OH) D vitamini yarılanma ömrü uzun olması, yaklaşık olarak 20 gün, nedeni ile vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Biyolojik olarak aktif form olan 1,25-(OH)₂ D vitamini ölçümü D vitamini düzeyi

değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü daha kısa ve dolaşan kan düzeyi 25-(OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Ayrıca hastada D vitamini yetersizliği varsa PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25-(OH)₂ D vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilmektedir (58). D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanmasında 25-(OH) D vitamininin normal aralığının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Benzer birçok çalışmadan yola çıkarak 25-(OH) D vitamini düzeyi; 20 ng/ml' den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (59).

VİTAMİN D RESEPTÖRLERİ

Vücutta birçok dokuda VDR saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (7). D vitamininin tüm formları serumda VDBP'ye bağlanarak taşınır ve total D vitamininin %1-3'ü serbest formdadır. 1,25-(OH)₂ D vitaminine ait reseptörler, deri, saç folikülleri, hipofiz, overler, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır (60,61).

D vitamini gerçek steroid hormon olmamakla birlikte, steroid hormonlar gibi nükleer reseptörler aracılığı ile görev yapmaktadır. VDR nükleer hormon reseptör ailesinin üyesidir. D vitamininin hormonal etkisini düzenlemektedir. Bu düzenlemeyi farklı genlerin transkripsiyonu kontrol ederek yapar (62). VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalize 427 aminoasitten oluşan yaklaşık 50 kD'luk molekül ağırlıklı bir proteindir. Sekiz intron ve 9 ekzondan oluşur. Fakat bazı kaynaklar 11 ekzondan oluştuğunu belirtir. Bunun nedeni 5' ucunda bulunan I. Ekzonun IA, IB ve IC olarak isimlendirilmesidir (63). VDR, amino ucunda 20 aminoasit uzunluğunda A/B bölgesi (Ekzon I), C bölgesi denilen 21-92 arasında aminoasitten oluşan bir DNA bağlayıcı alan (Ekzon II-III), 93-123 aminoasit arası bir bağlayıcı bölge, 124-427 aminoasit arası bir ligand bağlanma bölgesi (Ekzon IV-IX) içeren bir yapıya sahiptir (Şekil 5) (64). Her reseptörde D vitamininin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır (61).

A/B	DNA bağlayıcı bölge	D	Ligand bağlayıcı bölge
İlk 20 aminoasit	21-92. aminoasit	93-123. aminoasit	124-427. aminoasit

Şekil 5. VDR geni yapısı

D vitamini etkisinin ortaya çıkması 1,25-(OH)₂ D vitamini-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. 1,25-(OH)₂ D vitamini hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece retinoik asit X reseptörü ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta “1,25-(OH)₂ D-VDR- retinoik asit X reseptörü” birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Sonra bu kompleks kromatinine bağlanır. Böylece, 1,25-(OH)₂ D vitamininin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı olarak bilinen bölgeye bağlanarak hedef dokuda hormon etkisinin son aşaması da gerçekleşir (61,65).

VDR Gen Polimorfizmleri

Bir gen veya kromozomun bir toplumda iki veya daha fazla, sık rastlanan allellerinin varlığına polimorfizm denir. Allel sayısı arttıkça toplumda o gen için polimorfizm artar (60). Polimorfizmler belirli hastalıklara olan genetik eğilimlerin aydınlatılmasında önemli rol alırlar (65). VDR molekülünün fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen küçük değişikliklerin hücre ve doku homeostazının düzenlenmesinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir (60,65). VDR geni üzerindeki çalışmalarda birçok polimorfizm tariflenmiştir. Fakat üzerinde sıklıkla çalışılanlar FokI, BsmI, TaqI ve ApaI polimorfizmleridir. Bu bölgelere adını veren restriksiyon enzimleri ile yapılan polimorfizm analizleridir (62).

İnsan VDR geninde önemli sayıda restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) saptanmıştır. Genin 3' ucunda TaqI, ApaI ve BsmI enzimlerinin, 2. ekzonda transkripsiyon başlangıç noktasında FokI enzimini kesim yaptığı polimorfik bölgeler bulunur. Her bir endonukleaz için restriksiyon alanının bulunması geleneksel olarak enzimin ilk harfinin küçüğü ile (t, a, b, f), restriksiyon bölgesinin olmaması da büyük harfleri (T, A, B veya F) ile gösterilmektedir. Kesim durumuna göre bireylerin genotipi homozigotlar için tt, aa, bb, ff veya TT, AA, BB, FF ve heterozigotlar için Tt, Aa, Bb ve Ff olur. Genin 3' ucundaki 3 kesim noktasının oluşturduğu TaqI, ApaI

ve BsmI polimorfizmine ait alleler birbirine çok yakın (bağlı alleller) olup örneğin t allelinin varlığı diğer ikisinin de (a, b) olduğuna veya A ve B allellerinin (BsmI ve ApaI restriksiyon alanlarının) yokluğuna işaret etmektedir. Ekzon 2'de bulunan FokI polimorfizmi fonksiyonel olup kesimin olduğu allelde (f) transkripsiyon ilk ATG dizisinden başladığından normal, kesim yoksa (F alleli) transkripsiyon bir sonraki allelden başladığından transkrip daha kısa ama yine fonksiyonel olur. VDR geninde 4 önemli polimorfizm bulunmaktadır. Bunlardan birincisi 2. ekzonda bulunan FokI (başlangıç kodon) polimorfizmidir Başlangıç kodonu alan ATG de bulunan T-C değişimi sonucunda ATG, ACG'ye dönüşür ve translasyon 2. ATG'den başlar. Bunun sonucunda 424 aminoasit uzunluğunda VDR proteini sentezlenir. T-C değişimi olmadığı durumda ise translasyon ilk ATG'den başlar ve 3 aminoasit daha uzun olan VDR proteini sentezlenir. Bu polimorfizmi belirlemek için FokI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır. Polimorfizmlerden biri de 9. ekzonda bulunan TaqI polimorfizmidir ve T-C değişimi sonucunda ATT kodonu ATC'ye dönüşür. Hem ATT, hem de değişim sonucunda oluşan ATC kodonu izolösünü kodlamaktadır. Bu polimorfizmi belirlemek için TaqI restriksiyon enzimi kullanılır Diğer polimorfizmler ise 8. İntronda bulunan BsmI ve ApaI polimorfizmleridir. BsmI polimorfizmi için BsmI restriksiyon enzimi kullanılmakta iken ApaI polimorfizmini belirlemek üzere ApaI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır (15,62).

VDR'nin bazı hastalıklarda rol oynadığı bilinmektedir. VDR polimorfizmlerinin farklı populasyonlarda multipl skleroz, meme kanseri, diabetes mellitus, malign melanom ve psoriasis vulgaris gibi çeşitli malign ya da otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14).

D VİTAMİNİ / VDR İLE SAÇ VE DERİ İLİŞKİSİ

1,25-(OH)₂ D vitamininin keratinositler üzerinde DNA sentez inhibisyonu, hücre siklusunu durdurmak ve farklılaşmasını uyarmak gibi etkileri vardır (66).

VDR deride bol miktarda bulunur. Ayrıca saç kökü kılıflarının epitel hücreleri, ter bezleri ve yağ bezleri de VDR içerir (67,68).

VDR mutasyonunun neden olduğu herediter vitamin D -dirençli raşitizm hastalığında alopesi görülür (69). Dolayısıyla VDR mutasyonu alopesiye neden olmaktadır (8,9). VDR, saç gelişiminde önemli rol oynamaktadır (8,9,10,13).

Postnatal saç siklusunun başlaması için VDR gerekmektedir [8,10,11,12].Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada VDR'lerinin yıkımı ile kıl folikülünde anagen başlangıçta gelişim defekti olduğu görülmüştür (13,70). Ayrıca yapılan bir çalışmada kadın AGA hastalarında D2 vitamini düzeyi kontrollerden anlamlı derecede düşük saptanmıştır (71).

Bu çalışmada VDR'nin saç siklusunda önemli rol oynaması özellikle anagen başlangıcında etkili olması göz önünde bulundurularak anagen fazda kısalma olan AGA'da D vitamini düzeyinin ve VDR polimorfizmlerinin (FokI, BsmI, TaqI ve Apal) olası rolünün araştırılması hedeflenmiştir.

ANDROJEN RESEPTÖRÜ

AR, steroid ve tiroid hormon reseptör geni süper ailesinin üyesidir. AR geni lokalizasyonu X kromozomu kısa kolundadır (Xq11-12). Bu nükleer reseptör, hormonu sitoplazmada bağlayıp nükleusa aktarır. Nükleusta DNA bağlanması aşamasında dimerize olan hormon, androjene yanıt veren genin promotor bölgesine bağlanarak transkripsiyonel kompleks oluşturur (72).

Bu lokus insan genomunun en konservatif bölgelerinden bir tanesidir. Bu sebeple bu bölgede çok az sayıda mutasyon olmaktadır (73,74). Genin büyüklüğü 90 kb olup 918 aminoasit içermektedir. AR transaktivasyon, DNA bağlanma ve ligand bağlanma bölgeleri içermektedir. Ayrıca ligand bağımsız reseptör aktivasyonundan sorumlu bir aktivasyon bölgesi de bulunmaktadır. Reseptör aktivasyonundan sonra DNA zinciri (androjen sorumlu elementler) üzerindeki uygun hedef bölgeler üzerine etki oluşur ve sonuç olarak androjene-bağımlı genlerde (PSA, büyüme faktörleri ve diğer birçok faktör) kodlanan bilgi ifadelenir (74). AR gen mutasyonlarının AGA, androjen duyarsızlığı, spinal ve bulbar muskuler atrofi, prostat kanser gibi çeşitli hastalıklarda risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (18).

EKTODİSPLAZİN A2 RESEPTÖRÜ

Sinonimleri tümör nekrozis faktör reseptör (TNFR) süperailisi üyesi 27, X'e bağlı ektodisplazin-A2 reseptörü (XEDAR), Ektodisplazin A2 izoform reseptör, EDA-A2 reseptörü ve EDA-A2R'dir (75).

TNFR süperailisi üyeleri konak savunması immünite ve inflamasyon kontrolü açısından önemlidir. Hipohidrotik ektodermal displazi sendromlarından sorumlu olarak tanımlanan genler TNFR süperailisi üyeleridir ve ektodermal organogenezisin önemli mediatörleridir. Bu sendromlarda saç, diş ve ter bezlerini kapsayan bazı ektodermal organların hipoplazik gelişimi söz konusudur (76). Ektodermal displazi reseptörü (EDAR) TNFR ailesinin ektodermal diferansiyasyon sürecinde anahtar rol oynayan üyesidir (77).

EDA-A1 ve EDA-A2 anhidrotik ektodermal displazi geni tarafından kodlanmış ektodisplazinin iki izoformudur. Bu iki izoform için spesifik iki reseptör tespit edilmiştir. EDAR, EDA-A1'in reseptörü, EDA2R ise EDA-A2'nin reseptörüdür. Yan ve arkadaşlarının çalışmasında EDA2R'yi kodlayan cDNA tespit edilmiştir. EDA2R 3 sistein bakımından zengin tekrarlar ve tek bir transmembran alanı içerir, ancak, N-terminali sinyal peptidi yoktur. Hücre dışı bir N terminali ve hücrel bir sitoplazmik C-terminali olan TNFR ailesinin tip III transmembran proteindir (75).

EDA2R ekspresyonu matür foliküllerde büyük miktarda olduğu embriyonik 16. ve 17. güne kadar zar zor ayırt edilebilir. Postnatal 1. gün ekspresyon paterni saç folikülleri ile sınırlıdır. EDAR'ı bağlayan EDA-A1 ekspresyonu çevresel iken EDA2R' yi bağlayan EDA-A2 gelişmekte olan saç folikülünün merkez çekirdeğinde daha yoğun ekspresyon gösterir (75). EDA2R geni lokalizasyonu X kromozomu kısa kolundadır (78).

AR/EDA2R İLE SAÇ VE DERİ İLİŞKİSİ

Çeşitli çalışmalarda X kromozomundaki AR ve EDA2R'yi içeren AR/EDA2R lokusunun AGA için major sorumlu lokus olduğu bulunmuştur. Bu bölgede saptanan bazı mutasyonlarla AGA arasında bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. AR gen üzerinde yapılan bazı çalışmalarda AGA ile ilişkili bulunan polimorfizmlerden biri de rs6152 polimorfizmidir. Ayrıca bazı yayınlarda bu mutasyonun henüz bilinmeyen bir fonksiyonel mutasyonla *linkage disequilibrium* (bağlantı dengesizliği) olabileceği belirtilmiştir. Aynı kromozom veya haplotipte bazı allellerin birbirleri ile birlikte görülme sıklıkları beklenenden daha yüksek saptanabilmektedir. Bu durum bağlantı dengesizliği olarak ifade edilir (19,79).

EDA ve EDAR mutasyonları ter bezleri, diş ve sa kaybıyla karakterize ektodermal displazi'ye neden olurken EDA2R mutasyonları neden olmaz. EDAR'ın Asyalılardaki sa kalınlığına etkisi olabileceğine dair çalışmalar vardır. EDA2R'nin ise AGA başlangıcı üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir (19,75,78). Ayrıca yetişkin farelerde, EDA2R'nin sa bulbusunda eksprese olduğu ve sa matriksi diferansiyasyonunu etkileyebildiği gösterilmiştir (80). Bazı yayınlarda EDA2R zerindeki birtakım polimorfizmlerin AGA yatkınlığı oluşturduğu bildirilmiştir. Bunlardan biri de rs1385699 polimorfizmidir (19). Çalışmamızda AR/EDA2R gen lokusunda bulunan rs6152 ve rs1385699 polimorfizmlerini AGA'lı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında değerlendirerek AGA'da bu polimorfizmlerin olası rolünün araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

“Androjenetik Alopesili Hastalarda Serum D Vitamini Düzeyleri ile Vitamin D Reseptörü ve Androjen Reseptörü Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması” adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair 15.05.2012 tarihinde onay alındı.

Çalışmamıza, 17.05.2012-17.05.2013 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, klinik olarak AGA tanısı konan 18 yaş üstü 50 hasta ve 40 yaş üstü herhangi bir kronik inflamatuvar deri hastalığı olmayan AGA bulguları saptanmayan ve 1. derece akrabalarında AGA öyküsü olmayan sağlıklı 50 kontrol dahil edildi.

Çalışmaya alınan her hastaya ve sağlıklı kontrole çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen “Genetik Materyal Üzerinde Yapılacak Araştırmalar Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Belgesi” ve “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Belgesi” dolduruldu ve imzalatıldı.

Hasta grubu ve kontrol grubunun tamamında VDR (FokI, BsmI, TaqI ve ApaI) ve AR/EDA2R gen polimorfizmlerine (rs6152 ve rs1385699) bakıldı. Serum D vitamini düzeyleri ise kit yetersizliği nedeni ile sadece ilk başvuran 44 hasta ve 44 kontrolde çalışılabilir. Serum D vitamini düzeyleri enzim bağımlı immün assay (ELISA) yöntemi ile (Cusabio Biotech, Wuhan, China) çalışıldı.

HASTA SEÇİMİ

Saç dökülmesi şikayeti ile başvuran, dermatolojik muayenesinde skalpte frontal/pariyetal bölgede artmış saç incelleme paterni ile birlikte oksipital bölgede daha fazla saç yoğunluğu saptanan erkek hastalar AGA olarak değerlendirildi. Kadın hastalardan frontal saç çizgisinin korunduğu santral pariyetal bölgede diffüz incelleme saptanan Ludwig paterninde AGA izlenenler göz önüne alındı. Hamilton-Norwood evre III veya daha üstü AGA’si olan erkek hastalar ve Ludwig evre II veya daha üstü AGA’sı olan kadın hastalar çalışmaya alındı (81,82).

Çalışmaya dahil edilen hastalara trikogram ve trikoskopik (Dermlite II PRO HR; 3Gen, San Juan Capistrano, CA, USA) incelemeler yapıldı. Trikogram için saç örnekleri 1) frontal bölgeden saç çizgisinin 2 cm gerisinden, orta hattın 2 cm sağı

veya solundan, ve 2) oksipital bölgeden protuberentia oksipitalisin 2 cm sağ veya solundan, lastik uçlu forseps (Şekil 6) arasına 50-100 kadar saç teli sıkıştırılarak alındı. Saç kökleri immersiyon yağı kullanılarak ışık mikroskopunda 40'lık büyütme altında incelendi. Anagen, katagen ve telogen saç oranları değerlendirildi (45). Frontal bölgede telogen kök oranı %15 üzeri iken oksipital bölge telogen kök oranının normal(<15%) olması patolojik kabul edildi (46).



Şekil 6. Lastik uçlu forseps

Trikoskopik muayenesinde ortalama saç çapı farklılığı %20'den fazla saptanan hastalar AGA olarak kabul edildi (43,46). Klinik olarak skatrisyel alopesi ile uyumlu deri lezyonları olan ve trikoskopik olarak foliküler açıklıklar gözlenmeyen ve/veya tufted saçlar, foliküler hiperkeratoz, pili torti, kırmızı noktalar, pembe-beyaz görünüm, kabuklar ve püstüller izlenen hastalar çalışmaya alınmadı (83).

Tüm hastalardan ayrıntılı öykü alındı ve sistem sorgusu yapıldı. Saç dökülmesinin süresi, seyri (akut-kronik), şiddeti, eşlik eden ek yakınma, yaygın saç kaybı ile ilişkili olduğu bilinen herhangi bir hastalık ve/veya ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. Saç dökülmesinin başlamasından önce yüksek ateş, ani açlık, şiddetli duygusal stres, kaza veya cerrahi gibi bir travma, saç dökülmesi yaptığı bilinen herhangi bir ilaç kullanımı veya başlangıç öncesi 1 yıl içerisinde doğum (kadın

hastalarda) öyküsü detaylı bir şekilde sorgulandı (1,39). Hastaların maternal (anne, annenin ebeveynleri) aile öyküsü ve paternal (baba, babanın ebeveynleri) aile öyküsü ayrıntılı bir şekilde alındı (84). Dermatolojik muayenede alopesi paterni ve şiddeti, saçlı deri ve tüm vücut kılları değerlendirildi. Tüm hastaların demir, ferritin ve TSH düzeylerine bakıldı (39). Sistem sorgusunda ve/veya fizik muayenesinde saç dökülmesine yol açabilecek herhangi bir hastalığın varlığını düşündüren (sistemik lupus eritematozus, sifiliz, ...) semptom ve/veya bulguları söz konusu olan hastalardan bu doğrultuda ek tahliller ve konsültasyonlar istendi. Ek olarak, hormonal disregülasyon (adet düzensizliği, hirsutizm,...) şüphesi olan kadın hastalardan total testosteron, SHBG, DHEAS, prolaktin tetkikleri yapıldı (39). Tetkik sonuçlarında anormallikler saptanan, yaygın saç kaybı ile ilişkili olduğu bilinen herhangi bir ek özellik ve/veya ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

AGA’nın düzeyi, erkek hastalar için Hamilton-Norwood skalası (III-IV-V-VI-VII) ve kadın hastalar için Ludwig skalası’nın (II-III) uygulanmasıyla belirlendi (81,82).

KONTROL SEÇİMİ

Polikliniğimize kronik inflamatuvar deri hastalığı ve/veya saç dökülmesi dışında herhangi bir şikayet ile başvuran veya başvuran hastaya refakat eden, kendisinde ve 1. derece akrabalarında AGA öyküsü olmayan, çalışmaya katılmayı kabul edip gönüllü bilgilendirme onam formunu imzalayan 40 yaş ve üzeri sağlıklı kişiler kontrol grubunu oluşturdu (19) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrolleri belirleme kriterleri

	Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Hastalar	≥ 18 yaş olmak	Gebelik veya laktasyon
	Erkek hastalar için Hamilton-Norwood evre III veya daha üstü AGA' nın varlığı Kadın hastalar için Ludwig evre II veya daha üstü AGA' nın varlığı	Eşlik eden diğer alopesi tipleri Hormon (testesteron, östrojen, progesteron, ve benzeri) replasman tedavisi
Kontroller	Çalışmaya katılmanın kabul edilip hasta bilgilendirme onam formunun imzalanması	Oral kontraseptif veya akut/kronik kortikoid tedavi Hiperaldosteronizm varlığı Bilinen bir hiperandrojenizm nedeninin [tümör veya polikistik over sendromu gibi) söz konusu olması Son 3 ay içerisinde depo veya günlük dozlarda D vitamini preparatı kullanım öyküsü Kronik inflamatuvar deri hastalıkları varlığı
	≥ 40 yaş üstü olmak	Hastalar için tanımlanan dışlama kriterlerinin söz konusu olması
	Çalışmaya katılmanın kabul edilip gönüllü bilgilendirme onam formunun imzalanması	AGA varlığı 1. derece akrabalarda AGA öyküsü

KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Hastalardan ve kontrollerden 5 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kan örneğinin 2 ml'si moleküler genetik çalışma için EDTA'lı tüplerde moleküler

analizler yapılana kadar -20°C’de saklandı. Geri kalan 3 ml kan örneği ise vitamin D düzeyi çalışılmak üzere antikoagülan içermeyen jelli tüplere aktarıldı.

SERUMDA 25-(OH) VİTAMİN D DÜZEYİ TAYİNİ

Serum 25-(OH) D vitamin düzey tayininde kullanılan Human Vitamin D 25-hydroxylase (CYP2R1) ELISA kiti CusaBio markalı olup, katalog numarası CSB-EL006431HU’dur. Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri desteği ile alınan bir adet ELISA kit ile 92 örnek çalışılabilmektedir. Kit içeriğinin 8 örneklilik kısmı kalibrasyon ve kontrol aşamasında kullanıldığından başvuru sırasına göre ilk 44 hasta ve 44 kontrol olmak üzere toplamda 88 olguda 25-(OH) D vitamin düzeyleri çalışıldı.

Alınan periferik kan örnekleri antikoagülan içermeyen jelli tüplere aktarıldı. Tüp içerisindeki kan kendiliğinden pıhtılaşana kadar 2 saat oda sıcaklığında bekletildi ve sonra 15 dk. 1000xg’de santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri gode tüplerine aktararak analizleri yapılıncaaya kadar -20°C’de saklandı. Serum örneklerinde 25-OH vitamin D tayinleri ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi. Ölçüm işlemleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

Kullanılmadan 30 dakika önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.

1- Biotin-antikoru(1x): Açmadan önce flakon santrifüj edildi. Biotin-antikoru, 100 kat seyreltildi. Yüz kat seyreltme için 10 ul Biotin-antikoru + 990 ul Biotin-antikoru Diluent kullanıldı

2- HRP-avidin (1x): Açmadan önce flakon santrifüj edildi. HRP-avidin, 100-kat seyreltildi. Yüz kat seyreltme için 10 ul HRP-avidin + 990 ul HRP-avidin Diluent kullanıldı.

3- Wash Buffer (1x): Yirmi ml Wash Buffer konsantre (25 x) distile su ile dilüe edilerek 500 ml Wash Buffer (1x) hazırlandı.

4- Standart: Standart flakonu 8000 rpm’de 30s süreyle santrifüj edildi. 1 ml Sample Diluent ile sulandırılarak 1000 pg/ml stok solüsyonu üretildi.

Her bir tüpe (S0-S6) 250 µl Sample Diluent kondu. Stok solüsyonu 2. dilüsyon için kullanıldı. Diğerine transfer edilmeden önce her tüp iyice karıştırıldı. Dilüe edilmemiş standart (S7) yüksek standart (1000 pg/ml) olarak değerlendirildi. Sample

Diluent (S0) ise sıfır standart (0 pg/ml) olarak değerlendirildi. ELISA yönteminin basamakları:

Ayrıca, standart ve örnekler talimatlara göre hazırlandı

Her kuyucuğa 100 µl standart ve 100 µl örnek eklendi. 2 saat 37 °C’de inkübe edildi.

Her bir kuyucuk içerisindeki sıvılar aspire edildi.

Her bir kuyucuğa 100 µl biotin-antikoru (1x) eklendi.1 saat 37 °C’de inkübe edildi.

Aspire edildi ve 3 kez yıkandı.

Her bir kuyucuğa 100 µl HRP-avidin (1x) eklendi.1 saat 37 °C’de inkübe edildi.

Aspire edildi ve 5 kez yıkandı.

Her bir kuyucuğa 90 µl TMB substratı eklendi.20 dakika 37 °C’de inkübe edildi. Örnekler ışıktan korundu.

Her bir kuyucuğa 50 µl Stop Solüsyonu eklendi. 5.dakikada 450 nm’de değerler okundu.

D Vitamini Sonuçlarının Değerlendirilmesi

25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml’ den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml’den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml’den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmiştir (59).

MOLEKÜLER ÇALIŞMA

Pamukkale Üniversitesi Genetik Tanı Birimi laboratuvarlarında 50 hasta ve 50 kontrolün periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu FUJIFILM Quick Gen-Mini 80 DNA Ekstraksiyon Robotu ile FUJIFILM DNA whole blood kit kullanılarak yapıldı.

•Periferik kan örneği bulunan EDTA’lı tüp 15 saniye vorteksenerek karıştırıldı.

•1.5 ml’lik ependorf tüpünün içerisine, 30 µl proteaz kondu.

- Daha sonra EDTA'lı tüp içerisinde bulunan periferik kan örneğinden 200 µl alınıp ependorf tüpe eklendi.

- 250 µl Lysis Buffer eklenip, 15 saniye vorteksenerek karıştırıldı.

- 1.5 ml'lik ependorf tüpünün kapağına yapışan damlaların düşmesi için kısa süreli santrifüj yapıldı.

- 56 °C'de 2 dakika inkübe edildi.

- 1.5 ml'lik ependorf tüpünün kapağına buharlaşma nedeniyle yapışan damlaların düşmesi için kısa süreli santrifüj yapıldı.

- %96'luk 250 µl etanol eklendi, 15 saniye vortekslendikten sonra tekrar kısa süreli santrifüj yapıldı.

- QG-Mini80 cihazındaki tüp taşıyıcılarından, W olarak adlandırılan ön kısmına atık kabı, E olarak adlandırılan arka tarafına DNA'nın toplanacağı 1,5 ml'lik yeni ependorf tüpü yerleştirildi. Kitle birlikte gelen filtreli kartujlar atık kaplarının üstlerine yerleştirildikten sonra lizatın tamamı dikkatlice bu kartujlara aktarıldı.

- QG-Mini80 cihazında basınçlama işlemi (pressurization) yapıldı.

- Kartuja 750 µl yıkama tamponu eklendikten sonra QG-Mini80'de basınçlama işlemi yapıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı.

- QG-Mini80 cihazında W kısmında yerleştirilmiş olan DNA'nın bulunduğu kartuj, E kısmındaki saf DNA'nın toplanacağı ependorf tüpünün üstüne transfer edildi.

- Filtratı içeren atık tüpü atıldı.

- 200 µl elüsyon tamponu (Elution Buffer) kartuja eklendi, basınçlama işlemi yapıldı ve böylece DNA elde edildi.

VDR Geni Polimorfizmlerinin RFLP Yöntemi İle İncelenmesi:

Fokl polimorfizmi tespiti için araştırılmakta olan gen bölgesi forward 5'- AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT -3' ve reverse 5'- ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC -3' primer çifti kullanılarak amplifiye edildi. Toplam 25 µL hacim içinde 1,5 µl primer F, 1,5 µl primer R, 12,5 µl Master Mix, 7,5 µl H₂O ve 2 µL DNA'dan oluşan reaksiyon karışımı kullanılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) koşulları:

Denatürasyon: 95° C → 7 dakika

94 ° C → 45 saniye

Primer Bağlanması: 62 ° C → 30 saniye

(35 siklus) 72 ° C → 45 saniye

Uzama: 72 ° C → 7 dakika

PCR sonrası elde edilen ürünler % 2'lik agaroz jelde 30 dakika yürütülmüştür. Daha sonra PCR ürünlerinin restriksiyon enzimi kullanılarak kesimleri gerçekleştirilmiştir.

RFLP işlemi için;

- 0,2 µl Restriksiyon Enzimi (FokI)

- 2,5 µl Buffer

- 6 µl PCR Ürünü

- 16,3 µl Steril H₂O

içeren toplam 25 µl karışım hazırlandı ve 37 °C'de 60 dakika, 65°C'de 20 dakika bekletildi. Enzim kesimi işleminden sonra reaksiyon sonrası ürünler % 3,5'lik agaroz jelde yürütülmüştür. Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar incelenerek allel tanımlaması ve genotiplenmeler yapılmıştır.

BsmI polimorfizm tespiti için araştırılmakta olan gen bölgesi F: 5'-CAA CCA AGA CTA CAA GTA CCG CGT CAG TGA -3' ve R:5'-AAC CAG CGG GAA GAG TCA AGG G-3' primer çifti kullanılarak amplifiye edildi. Toplam 25 µL hacim içinde 1,5 µl primer F, 1,5 µl primer R, 12,5 µl Master Mix, 7,5 µl H₂O ve 2 µL DNA'dan oluşan reaksiyon karışımı kullanılmıştır. PCR koşulları:

Denatürasyon: 95° C → 7 dakika

94 ° C → 45 saniye

Primer Bağlanması: 55 ° C → 30 saniye

(35 siklus) 72 ° C → 45 saniye

Uzama: 72 ° C → 7 dakika

PCR sonrası elde edilen ürünler % 2'lik agaroz jelde 30 dakika yürütülmüştür. Daha sonra PCR ürünleri restriksiyon enzimi kullanılarak kesimleri gerçekleştirilmiştir.

RFLP işlemi için;

- 0,2 µl Restriksiyon Enzimi (BsmI)

- 2,5 µl Buffer

- 8 µl PCR Ürünü

- 14,3 µl Steril H₂O

içeren toplam 25 µl karışım hazırlandı ve 37 °C'de 60 dakika, 65°C'de 20 dakika bekletildi. Enzim kesimi işleminden sonra reaksiyon sonrası ürünler % 3,5'lik agaroz jelde yürütülmüştür. Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar incelenerek allel tanımlaması ve genotiplenmeler yapılmıştır.

TaqI ve Apal polimorfizmi tespiti için araştırılmakta olan gen bölgesi F: 5'-CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA G-3' ve R: 5'-GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC A-3' primer çifti kullanılarak amplifiye edildi. Toplam 25 µL hacim içinde 1,5 µl primer F, 1,5 µl primer R, 12,5 µl Master Mix, 7,5 µl H₂O ve 2 µL DNA'dan oluşan reaksiyon karışımı kullanılmıştır. PCR koşulları:

Denatürasyon: 95° C → 7 dakika

94 ° C → 45 saniye

Primer Bağlanması: 60 ° C → 30 saniye

(35 siklus) 72 ° C → 45 saniye

Uzama: 72 ° C → 7 dakika

PCR sonrası elde edilen ürünler % 2'lik agaroz jelde 30 dakika yürütülmüştür. Daha sonra PCR ürünlerinin restriksiyon enzimi kullanılarak kesimleri gerçekleştirilmiştir.

TaqI polimorfizmini belirlemek üzere yapılan RFLP işlemi için;

- 0,2 µl Restriksiyon Enzimi (TaqI)

- 2,5 µl Buffer

- 6 µl PCR Ürünü

- 16,3 µl Steril H₂O

içeren toplam 25 µl karışım hazırlandı ve 65°C'de 1 saat bekletildi. Enzim kesimi işleminden sonra reaksiyon sonrası ürünler % 3,5'lik agaroz jelde yürütülmüştür.

Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar incelenerek allel tanımlaması ve genotiplenmeler yapılmıştır. Apal polimorfizmini belirlemek üzere yapılan RFLP işlemi için;

- 0,5 µl Restriksiyon Enzimi (ApaI)

- 2,5 µl Buffer

- 10 µl PCR Ürünü

- 12,5 µl Steril H₂O

içeren toplam 25 µl karışım hazırlandı ve 37 °C'de 16 saat, 65°C'de 20 dakika bekletildi. Enzim kesimi işleminden sonra reaksiyon sonrası ürünler % 3,5'lik agaroz

jelde yürütülmüştür. Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar incelenerek allel tanımlaması ve genotipleme yapılmıştır.

AR/EDA2R Polimorfizlerinin Dizi Analizi Yöntemi ile İncelenmesi

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen DNA örneklerinden AR geninin rs6152 ve EDA2R geninin rs1385699 numaralı tanımlı polimorfizm bölgelerine yönelik dizayn ettiğimiz primer çiftleri kullanılarak PCR çalışması yapıldı ve bu genlerin incelediğimiz polimorfik bölgeleri çoğaltıldı. Elde edilen DNA'nın PCR'ını kurmak için örnek başına kullanılan malzemeler:

25 µl PCR master mix

3 µl primer forward

3 µL primer reverse

14 µl H₂O

5 µl DNA

PCR şartları:

94 °C 7 dakika 1 döngü

94 °C 45 saniye 35 döngü

58 °C 30 saniye 35 döngü

72 °C 45 saniye 35 döngü

72 °C 7 dakika 1 döngü

PCR kurulduktan sonra %2'lik agaroz jel döküldü. Örnekler (5 µl) jele yüklendi. 25 dakika 100 voltta yürütüldü. Jel görüntüleme sisteminde bantlara bakıldı. Örnekler pürifiye edildi. Kullanılan pürifikasyon malzemeleri: 500 µl PCR buffer, 750 µl wash buffer, 50 µl elution buffer.

Pürifiye edilen ürünlerin sekans PCR'ı kuruldu. Kullanılan malzemeler:

DTCS 4 µl

Primer 1 µl

H₂O 11 µl

Pürifikasyon ürünü 4 µl

Sekans PCR termal şartlar:

94 °C 2 dakika 1 döngü

96 °C 20 saniye 30 döngü

50 °C 20 saniye 30 döngü

60 °C 4 dakika 30 döngü

94 °C 30 saniye 1 döngü

Sekans PCR'ı kurulan örneklerin sekans sonrası pürifikasyonu yapıldı. 2 µl norAsetat, 2 µl norEDTA, 1 µl glikojen kullanılarak taze stop solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan solüsyon 5 µl ependorflara dağıtıldı. Üzerine sekans PCR'ı kurulan örnekler ilave edildi. Pipetaj yapıldı. Sekans sonrası pürifikasyon için kullanılan malzemeler:

%96'lık etanol (örnek başına 70 µl)

%70'lik etanol (örnek başına 170 µl)

Formamid (örnek başına 40 µl)

Seperation buffer

Mineral yağı

Sekans sonrası pürifikasyonu yapılan örnekler formamidde çözüldükten sonra dizi analizi için 96 kuyucuklu paketlere yüklendi. Dizi analizi okuması bittiğinde ilgili bölgedeki polimorfizme bakıldı.

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 18 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. İncelenen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Bağımsız grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Post hoc karşılaştırmalar için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerde Ki-kare analizi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ olduğunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DEMOGRAFİK VERİLER VE KLİNİK BULGULAR

Çalışmamıza, klinik olarak AGA tanısı konulan toplam 50 hasta ve sağlıklı 50 kontrol olgusu dahil edildi. Hastaların 23'ü (%46) kadın, 27'si (%54) erkek olup yaş ortalaması 34.4±13.9 (19-70) olarak hesaplandı. Yaş ortalaması kadın hastalarda 38.7±15.5 (21-70), erkek hastalarda 30.9±11.6 (19-66) olarak belirlendi. Kontrol grubunun 24'ü (%48) kadın, 26'sı (%52) erkekti. Yaş ortalaması tüm kontrol olguları için 51.5±7.9 (40-71), kadın kontroller için 53.7±8.7 (41 -71) ve erkek kontroller için 49.4±6.8 (40-66) olarak hesaplandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Hasta	Kontrol	P değeri
Kadın, n (%)	23 (%46)	24 (%48)	>0.05
Erkek, n (%)	27 (%54)	26 (%52)	>0.05
Yaş ortalaması (min-max)	34.4±13.9 (19-70)	51.5±7.9 (40-71)	0.0001
Kadınlarda yaş ortalaması (min-max)	38.7±15.5 (41-71)	53.7±8.7 (41-71)	0.001
Erkeklerde yaş ortalaması (min-max)	30.9±11.6 (19-66)	49.4±6.8 (40-66)	0.0001

Çalışmamıza dahil edilen hastaların eğitim durumu incelendiğinde hastaların 28'i (%56) üniversite mezunu, 14'ü (%28) lise mezunu, 8'i (%16) ise ilköğretim mezunu olarak saptandı.

Erkek hastalarda AGA başlangıç yaşı ortalaması 22.3±5.2 (16-35), kadın hastalarda ise 25±11 (16- 52) olarak hesaplandı (p>0.05). Kırk-yedi hastada (27E,20K) erken yaş başlangıçlı AGA söz konusuydu. Geç yaş başlangıçlı AGA'sı olan üç hasta da kadındı.

Çalışmamızdaki bütün hastaların paternal ve/veya maternal AGA öyküsü vardı. Kadın hastaların 10'unda (%43.5) maternal, 9'unda (%39.1) paternal ve 4'ünde (%17.4) hem maternal hem de paternal AGA öyküsü saptandı. Erkek hastaların 4'ünde (%14.8) maternal, 16'sında (%59.3) paternal, 7'sinde (%25.9) hem maternal hem de paternal AGA öyküsü saptandı. Kadın ve erkek hastalar arasında aile öyküsü dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların aile öyküsüne göre dağılımları

	Maternal taraf	Paternal taraf	Her iki taraf	P değeri
Kadın	10 (%43.5)	9 (%39.1)	4 (%17.4)	
Erkek	4 (%14.8)	16 (%59.3)	7 (%25.9)	>0.05
Toplam	14 (%28)	25 (%50)	11 (%22)	

Kadın hastalarda AGA başlangıç yaşı ortalaması maternal AGA öyküsü olanlarda 30.1±14.8, paternal AGA öyküsü olanlarda 19.9±4.04, hem maternal hem de paternal AGA öyküsü olanlarda ise 23.7±5.3 saptandı (p>0.05).

Erkek hastalarda AGA başlangıç yaşı ortalaması maternal AGA öyküsü olanlarda 19.2±4.03, paternal AGA öyküsü olanlarda 24.5±5.3, her iki tarafta AGA öyküsü olanlarda 18.9±1.9 saptandı (p=0.009) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubunda aile öyküsüne göre ortalama AGA başlangıç yaşları

	Maternal taraf	Paternal taraf	Her iki taraf	P değeri
Kadın	30.1±14.8	19.9±4.04	23.7±5.3	>0.05
Erkek	19.2±4.03	24.5±5.3*	18.9±1.9	0.009
Tüm hastalar	27±13.5	22.8±5.3	20.6±4.1	>0.05

*Bu farklılık her iki tarafta AGA öyküsü olanlarda AGA başlangıç yaşı ortalamasının paternal AGA öyküsü olanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olmasından kaynaklanıyordu (p=0.005).

Hastaların AGA şiddeti sınıflamasına göre dağılımları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların alopesi şiddetine göre dağılımı

Erkeklerde alopesi şiddeti	Erkek hastalar, n (%)
Hamilton-Norwood Tip 3	10 (%37.1)
Hamilton-Norwood Tip 4	9 (%33.3)
Hamilton-Norwood Tip 5	3 (%11.1)
Hamilton-Norwood Tip 6	3 (%11.1)
Hamilton-Norwood Tip 7	2 (%7.4)
Kadınlarda alopesi şiddeti	Kadın hastalar, n (%)
Ludwig tip 2	16 (%69.6)
Ludwig tip 3	7 (%30.4)

SERUM 25-(OH) D VİTAMİN DÜZEYİ

Ortalama serum 25-(OH) D vitamin düzeyi açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Benzer şekilde kadın hastalar ile kadın kontroller arasında ve erkek hastalar ile erkek kontroller arasında ortalama serum 25-(OH) D vitamin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte ortalama serum 25-(OH) D vitamin düzeyi erkek hastalarda kadın hastalara kıyasla, erkek kontrollerde de kadın kontrollere kıyasla daha düşük bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. D vitamininin, cinsiyete göre hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol	P değeri
Serum 25-(OH) D vitamin düzeyi, ort±SD	<i>Kadın</i>	45.1±32.1	44.6±39.6	>0.05
	<i>Erkek</i>	21.2±16.7	20.9±17.3	>0.05
	<i>P değeri</i>	0.03	0.01	

Serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 20 hasta (7K, 13E) ile 21 kontrolde (6K, 15E) D vitamin eksiklik sınırı olarak kabul edilen 20 ng/ml'nin altında, 3 hasta (3E) ile 4 kontrolde (3K, 1E) 21-29 ng/ml arasında iken ve 21 hasta (14 K, 7E) ile 19 kontrolde (13K, 6E) normal düzeyde (30 ng/ml ve üzerinde) bulundu. Hem hasta hem de kontrol grubunda D vitamini düşüklüğü erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyete göre D vitamin sınıflaması

		D vitamin düzeyi, n (%)		P değeri
		29 ve altı	30 ve üzeri	
Hasta	<i>Kadın</i>	7 (%33.3)	14 (%66.7)	0.016
	<i>Erkek</i>	16 (69.6)	7 (%30.4)	
Kontrol	<i>Kadın</i>	9 (%40.9)	13 (%59.1)	0.033
	<i>Erkek</i>	16 (%72.7)	6 (%27.3)	
Tüm grup	<i>Kadın</i>	16 (%37.2)	27 (%62.8)	0.001
	<i>Erkek</i>	32 (%71.1)	13 (%28.9)	

AGA başlangıç yaşı 35 ve üzeri olarak tespit edilen toplam 3 kadın hastanın 2'sinde (%66.7) D vitamini eksikliği mevcut iken erken başlangıçlı AGA olarak

değerlendirilen 18 kadın olgunun 5'inde (%27.8) D vitamini eksikliği saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Erken-geç başlangıçlı kadın AGA'da D vitamin sınıflaması

D vitamin düzeyi	Erken başlangıçlı AGA	Geç başlangıçlı AGA	P değeri
30 ve üzeri	13(%72.2)	1(%33.3)	
20 ve altı	5(%27.8)	2(%66.7)	>0.05
Toplam	18(%100)	3(%100)	

Kadın hastalarda ortalama serum 25-(OH) D vitamin düzeyi ile alopesi şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 9). Erkek hastalarda alopesi şiddetine göre yapılan D vitamin düzeyi sınıflaması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Kadın hastalarda alopesi şiddetine göre D vitamin düzeyi sınıflaması

Ludwig evresi	D vitamin düzeyi (ng/ml)			Toplam
	20 ve altı	30 ve üzeri	Ortalama±SD	
Evre 2	6 (%40)	9 (%60)	39.3±31.5	15(%100)
Evre 3	1 (%16.7)	5 (%83.3)	59.8±31.4	6(%100)
P değeri	>0.05	>0.05	>0.05	

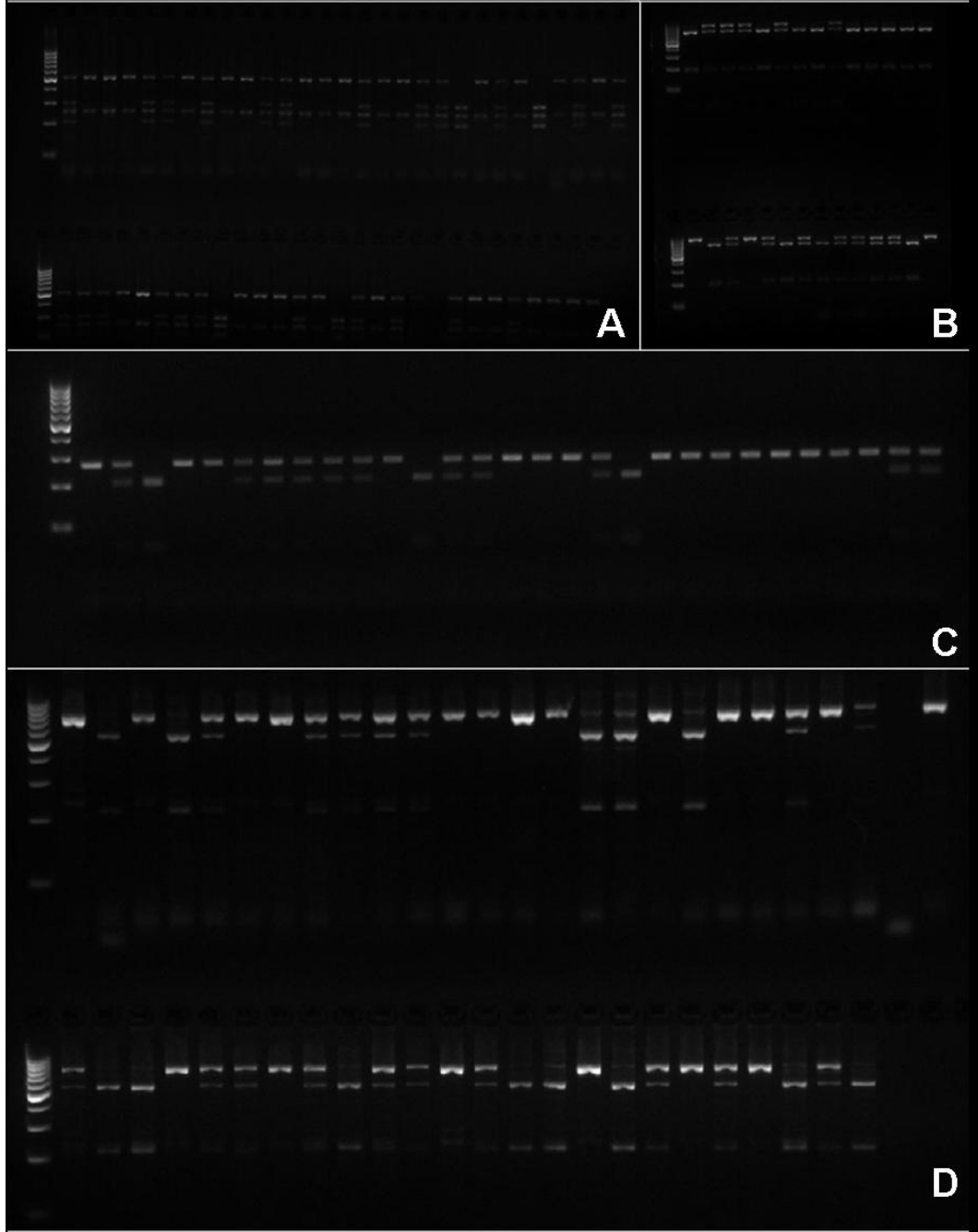
Tablo 10. Erkek hastalarda alopesi şiddetine göre D vitamin düzeyi sınıflaması

Hamilton-Norwood evresi	D vitamin düzeyine göre n (%)			Toplam, n (%)
	≤20 ng/ml, n (%)	21-29 ng/ml, n (%)	≥30 ng/ml, n (%)	
Evre 3	5(% 71.4)	1(%14.3)	1(%14.3)	7(%100)
Evre 4	4(%50)	1(%12.5)	3(%37.5)	8(%100)
Evre 5	0	1(%33.3)	2(%66.7)	3(%100)
Evre 6	2(%66.7)	0	1(%33.3)	3(%100)
Evre 7	2(%100)	0	0	2(%100)

VDR GEN POLİMORFİZMLERİ

Çalışmanın bu bölümünde FokI, BsmI, TaqI ve ApaI enzimleri kullanılarak VDR Genine ait polimorfizmlerin analizi yapıldı (Şekil 7). FokI genotipleri arasından FF genotipi, BsmI genotipleri arasından Bb genotipi, ApaI genotipleri arasından Aa genotipi hem hasta hem de kontrol grubunda en sık kaydedilen

genotiplerdi. TaqI geotipleri açısından hastalarda en sık Tt, kontrollerde ise TT genotipi saptandı. FokI F allel, BsmI b allel, TaqI T allel, Apal A allel frekansı hem hasta hem de kontrol grubunda en sık kaydedildi (Tablo 11).



Şekil 7. VDR Geni polimorfizmlerine ait PZR-RFLP jel elektroforez görüntüleri. A-FokI, B-BsmI, C-TaqI, D-Apal polimorfizmi

Tablo 11. Hasta ve kontrollerde VDR gen polimorfizm sıklıkları

Genotip	Hasta			Kontrol			
	Kadın, <i>n</i>	Erkek, <i>n</i>	Toplam, <i>n</i> (%)	Kadın, <i>n</i>	Erkek, <i>n</i>	Toplam, <i>n</i> (%)	
Fokl Genotip	FF	13	15	28 (%56)	15	15	30 (%60)
	Ff	9	8	17 (%34)	7	10	17 (%34)
	ff	1	4	5 (%10)	2	1	3 (%6)
Allel	F	35	38	73 (%73)	37	40	77 (%77)
	f	11	16	27 (%27)	11	12	23 (%23)
BsmI Genotip	BB	2	4	6 (%12)	6	2	8 (%16)
	Bb	15	14	29 (%58)	10	11	21 (%42)
	bb	6	9	15 (%30)	8	13	21 (%42)
Allel	B	19	22	41 (%41)	22	15	37 (%37)
	b	27	32	59 (%59)	26	37	63 (%63)
TaqI Genotip	TT	11	11	22 (%44)	9	14	23 (%46)
	Tt	10	14	24 (%48)	11	10	21 (%42)
	tt	2	2	4 (%8)	4	2	6 (%12)
Allel	T	32	36	68 (%68)	29	38	67 (%67)
	t	14	18	32 (%32)	19	14	33 (%33)
ApaI Genotip	AA	5	14	19 (%38)	8	11	19 (%38)
	Aa	12	11	23 (%46)	13	14	27 (%54)
	aa	6	2	8 (%16)	3	1	4 (%8)
Allel	A	22	39	61 (%61)	29	36	65 (%65)
	a	24	15	39 (%39)	19	16	35 (%35)

Erkek Hasta ve Kontrollerde VDR Polimorfizm Dağılımları

Hem erkek hastalarda hem de erkek kontrollerde Fokl polimorfizm genotiplerinden FF (sırası ile %55.6 vs. %57.7) ve F alleli (sırası ile %70.4 vs. %76.9) en sık kaydedildi. Erkek hastalarda BsmI genotiplerinden en sık Bb genotipi (%51.9), erkek kontrollerde ise en sık bb genotipi (%50) görülmele birlikte her iki grupta da en sık b allel frekansı (sırası ile %59.3 vs. %71.2) saptandı. Erkek hastalarda TaqI genotiplerinden en sık Tt genotipi (%51.9), erkek kontrollerde ise en sık TT genotipi (%53.8) görülürken her iki grupta da T allel frekansı (sırası ile %66.7 vs. %73.1) en sık saptandı. Erkek hastalarda ApaI genotiplerinden en sık AA genotipi

(%51.9), erkek kontrollerde ise en sık Aa genotipi (%53.8) saptanırken her iki grupta da en sık A allel frekansı (sırası ile %72.2 vs. %69.2) tespit edildi. Erkek hastalar ve erkek kontroller arasında FokI, BsmI, TaqI, ApaI genotip ve allel frekans dağılımları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Erkek hasta ve kontrollerde VDR polimorfizmlerinin karşılaştırılması

Polimorfizm		Erkek		P değeri
		Hasta(n/%)	Kontrol(n/%)	
FokI	Genotip	FF	15(%55.6)	>0.05
		Ff	8(%29.6)	
		ff	4(%14.8)	
BsmI	Allel	F	38(%70.4)	>0.05
		f	16(%29.6)	
	Genotip	BB	4(%14.8)	
TaqI		Bb	14(%51.9)	>0.05
		bb	9(%33.3)	
	Allel	B	22(%40.7)	
ApaI		b	32(%59.3)	>0.05
		TT	11(%40.7)	
	Genotip	Tt	14(%51.9)	
FokI		tt	2(%7.4)	>0.05
		T	36(%66.7)	
	Allel	t	18(%33.3)	
BsmI		AA	14(%51.9)	>0.05
	Genotip	Aa	11(%40.7)	
		aa	2(%7.4)	
TaqI		A	39(%72.2)	>0.05
	Allel	a	15(%27.8)	
			16(%30.8)	

Erkek hastalarda başlangıç yaşı ve aile öyküsüne göre VDR polimorfizmleri

Erkek hastalarda başlangıç yaşı ile VDR allel frekansları arasında yapılan Spearman korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı.

Erkek hasta grubunda VDR genotip ve allel frekansları ile aile öyküsü karşılaştırıldı. Aile öyküsüne göre oluşturulan gruplar arasındaki VDR allel frekans farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Erkek hastalarda aile öyküsü ile VDR polimorfizm karşılaştırması

	Polimorfizm	Aile öyküsü, n(%)			P değeri		
		Maternal	Paternal	Her ikisi			
Fokl	Genotip	FF	3(%75)	9(%56.25)	3(%42.9)	—	
		Ff	0	5(%31.25)	3(%42.9)		
		ff	1(%25)	2(%12.5)	1(%14.2)		
	Allel	F	6(%75)	23(%71.9)	9(%64.3)		>0.05
		f	2(%25)	9(%28.1)	5(%35.7)		
Bsml	Genotip	BB	0	3(%18.75)	1(%14.2)	—	
		Bb	3(%75)	8(%50)	3(%42.9)		
		bb	1(%25)	5(%31.25)	3(%42.9)		
	Allel	B	3(%37.5)	14(%43.7)	5(%35.7)		>0.05
		b	5(%62.5)	18(%56.3)	9(%64.3)		
TaqI	Genotip	TT	3(%75)	5(%31.25)	3(%42.9)	—	
		Tt	1(%25)	10(%62.5)	3(%42.9)		
		tt	0	1(%6.25)	1(%14.2)		
	Allel	T	7(%87.5)	20(%62.5)	9(%64.3)		>0.05
		t	1(%12.5)	12(%37.5)	5(%35.7)		
ApaI	Genotip	AA	1(%25)	10(%62.5)	3(%42.9)	—	
		Aa	3(%75)	5(%31.25)	3(%42.9)		
		Aa	0	1(%6.25)	1(%14.2)		
	Allel	A	5(%62.5)	25(%78.1)	9(%64.3)		>0.05
		A	3(%37.5)	7(%21.9)	5(%35.7)		

Kadın Hasta ve Kontrollerde VDR Polimorfizm Dağılımları

Hem kadın hastalarda hem de kadın kontrollerde Fokl polimorfizm genotiplerinden FF (sırası ile %56.5 vs. %62.5) ve F alleli (sırası ile %76.1 vs. %77.1), Bsml polimorfizm genotiplerinden Bb (sırası ile %65.2 vs. %41.7) ve b alleli (sırası ile %58.7 vs. %54.2) en sık kaydedildi. Kadın hastalarda TaqI genotiplerinden

en sık TT genotipi (%47.8), kadın kontrollerde ise en sık Tt genotipi (%45.8) görülürken, her iki grupta da en sık T allel polimorfizmi (sırası ile %69.6 vs. %60.4) saptanmıştır. Hem kadın hasta hem de kadın kontrollerde Apal polimorfizminde en sık Aa genotipi (sırası ile %52.2 vs. %54.2) görülürken, kadın hastalarda a allel frekansı (%52.2) kadın kontrollerde ise A allel frekansı (%60.4) daha yüksek saptanmıştır. Kadın hastalar ile kadın kontroller arasında VDR polimorfizmi genotip ve allel frekans dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Kadın hasta ve kontrollerde VDR polimorfizmlerinin karşılaştırılması

Polimorfizm	Kadın		P değeri	
	Hasta(n/%)	Kontrol(n/%)		
Genotip	FF	13(%56.5)	15(%62.5)	>0.05
	Ff	9(%39.1)	7(%29.2)	
	ff	1(%4.3)	2(%8.3)	
Allel	F	35(%76.1)	37(%77.1)	>0.05
	f	11(%23.9)	11(%22.9)	
Genotip	BB	2(%8.7)	6(%25)	>0.05
	Bb	15(%65.2)	10(%41.7)	
	bb	6(%26.1)	8(%33.3)	
Allel	B	19(%41.3)	22(%45.8)	>0.05
	b	27(%58.7)	26(%54.2)	
Genotip	TT	11(%47.8)	9(%37.5)	>0.05
	Tt	10(%43.5)	11(%45.8)	
	tt	2(%8.7)	4(%16.7)	
Allel	T	32(%69.6)	29(%60.4)	>0.05
	t	14(%30.4)	19(%39.6)	
Genotip	AA	5(%21.7)	8(%33.3)	>0.05
	Aa	12(%52.2)	13(%54.2)	
	aa	6(%26.1)	3(%12.5)	
Allel	A	22(%47.8)	29(%60.4)	>0.05
	a	24(%52.2)	19(%39.6)	

Kadın hastalarda başlangıç yaşı ve aile öyküsüne göre VDR polimorfizmleri

Kadın hastalarda başlangıç yaşı ile VDR allel frekansları arasında yapılan Spearman korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı ($P>0.05$).

Kadın hasta grubunda erken ve geç başlangıçlı AGA hastalarındaki VDR allel frekansları karşılaştırıldı. Başlangıç yaşına göre oluşturulan gruplar arasındaki Fokl, Taql, Apal allel frekans farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bsml b allel frekansı geç başlangıçlı kadın AGA hastalarında %100 oranında saptanmış olmakla birlikte bunun istatistiksel önemi değerlendirilememiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Erken ve geç başlangıçlı kadın AGA hastalarındaki VDR allel frekansları

Polimorfizm	Kadın, (n/%)		P değeri
	Erken başlangıçlı	Geç başlangıçlı	
Fokl	F	30(%75)	>0.05
	f	10(%25)	
Bsml	B	19(%47.5)	--
	b	21(%52.5)	
Taql	T	27(%67.5)	>0.05
	t	13(%32.5)	
Apal	A	21(%52.5)	>0.05
	a	19(%47.5)	

Kadın hasta grubunda VDR allel ve genotipleri ile ailede AGA öyküsü karşılaştırıldı. Taql allel frekansları ve ailedeki AGA öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.024$). Fokl, Bsml, Apal allel frekansları ile aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 16).

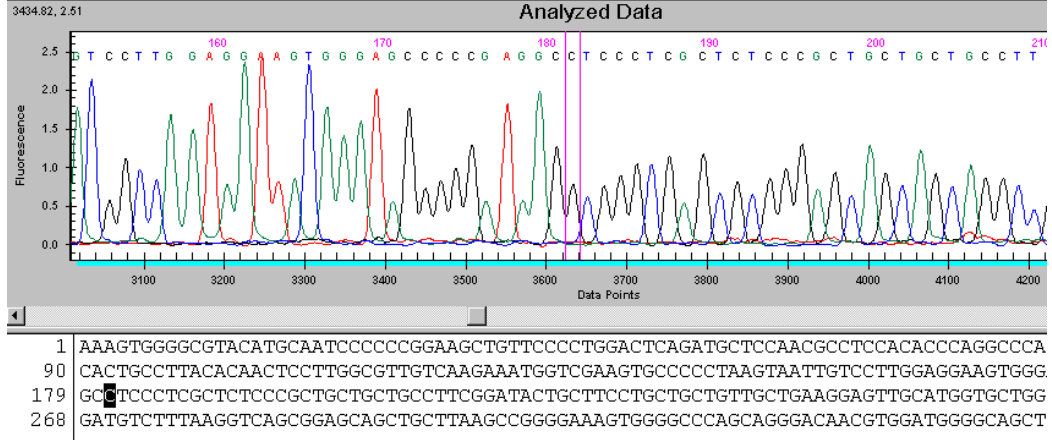
Tablo 16. Kadın hastalarda aile öyküsüne göre VDR polimorfizm karşılaştırması

VDR polimorfizm		Aile öyküsü, n(%)			P değeri	
		Maternal	Paternal	Her ikisi		
Fokl	Genotip	FF	6(%60)	4(%44.4)	3(%75)	—
		Ff	4(%40)	4(%44.4)	1(%25)	
		ff	0	1(%11.1)	0	
	Allel	F	16(%80)	12(%66.7)	7(%87.5)	>0.05
		f	4(%20)	6(%33.3)	1(%12.5)	
		BB	1(%10)	1(%11.1)	0	
Bsml	Genotip	Bb	6(%60)	6(%66.7)	3(%75)	—
		bb	3(%30)	2(%22.2)	1(%25)	
		B	8(%40)	8(%44.4)	3(%37.5)	
	b	12(%60)	10(%55.6)	5(%62.5)		
	TT	4(%40)	7(%77.8)	0		
	TaqI	Genotip	Tt	5(%50)	2(%22.2)	3(%75)
tt			1(%10)	0	1(%25)	
T			13(%65)	16(%88.9)	3(%37.5)	0,024*
t		7(%35)	2(%11.1)	5(%62.5)		
AA		2(%20)	1(%11.1)	2(%50)		
ApaI		Genotip	Aa	5(%50)	5(%55.6)	2(%50)
	aa		3(%30)	3(%33.3)	0	
	Allel	A	9(%45)	7(%38.9)	6(%75)	>0.05
		a	11(%55)	11(%61,1)	2(%25)	

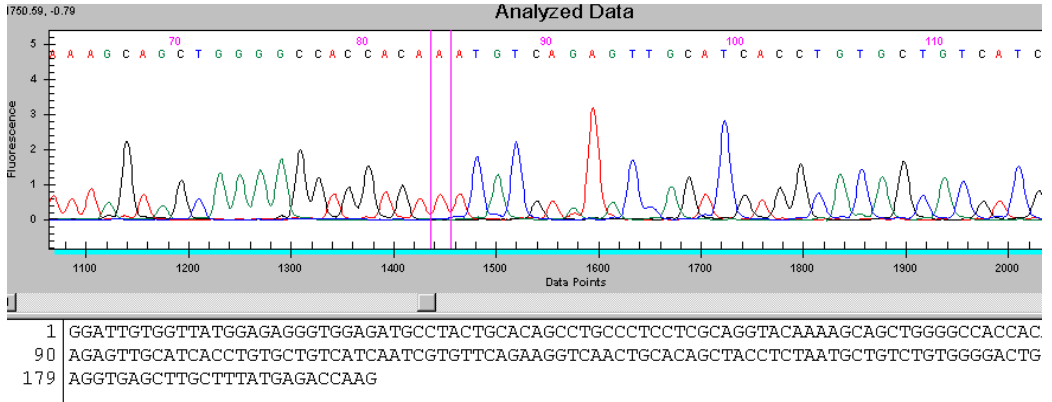
*Bu farklılık TaqI T allel frekansının ailede paternal AGA öyküsü olanlarda her iki tarafta AGA öyküsü olanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha sık olmasından kaynaklanıyordu (p=0.014).

AR/EDA2R GEN LOKUSU POLİMORFİZMLERİ

AR/EDA2R geni rs6152 ve rs1385699 polimorfizmlerinin PCR-Dizi Analizi yöntemi ile analizleri yapıldı (Şekil 8, Şekil 9). Hasta ve kontrol gruplarında AR/EDA2R polimorfizmlerinin sıklığı Tablo 17’de gösterilmiştir.



Şekil 8. AR geninde rs6152 polimorfizmi saptanan bireyin dizi analizi görüntüsü



Şekil 9. EDA2R geninde rs1385699 polimorfizmi olan bireyin dizi analizi görüntüsü

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarında AR/EDA2R polimorfizmlerinin sıklığı

AR/EDA2R		Hasta (n/%)			Kontrol (n/%)			
polimorfizm		Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	
rs6152	Genotip	AA	1(%4.3)	2(%7.4)	3(%6)	0	5(%19.2)	5(%10)
		AG	8(%34.8)	1(%3.7)	9(%18)	8(%33.3)	11(%42.3)	19(%38)
		GG	14 (%60.9)	24(%88.9)	38(%76)	16(%66.7)	10(%38.5)	26(%52)
	Allel	G	36(%78.3)	49(%90.7)	85(%85)	8(%16.7)	21(%40.4)	71(%71)
	A	10(%21.7)	5(%9.3)	15(%15)	40(%83.3)	31(%59.6)	29(%29)	
rs1385699	Genotip	GG	4(%17.4)	2(%7.4)	6(%12)	0	9(%34.6)	9(%18)
		GA	11(%47.8)	0	11(%22)	4(%16.7)	2(%7.7)	6(%12)
		AA	8(%34.8)	25(%92.6)	33(%66)	20(%83.3)	15(%57.7)	35(%70)
	Allel	G	19(%41.3)	4(%7.4)	23(%23)	4(%8.3)	20(%38.5)	24(%24)
	A	27(%58.7)	50(%92.6)	77(%77)	44(%91.7)	32(%61.5)	76(%76)	

Erkek Hasta ve Kontrollerde AR/EDA2R Polimorfizm Dağılımları

Erkek hastalarda erkek kontrollere kıyasla rs6152 polimorfizm genotiplerinden GG genotipi (sırası ile %88.9 vs. %38.5) ve G allel (sırası ile %90.7 vs. %59.6) frekansı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı (p=0.0001, p=0.0001). Yine erkek hastalarda erkek kontrollere kıyasla rs1385699 polimorfizm genotiplerinden AA genotipi (sırası ile %92.6 vs. %57.7) ve A allel (sırası ile %92.6 vs. %61.5) frekansı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık bulundu (p=0.006, p=0.0001) (Tablo 18).

Tablo 18. Erkek hasta ve kontrollerde AR/EDA2R polimorfizmleri

Polimorfizm	Erkek		P değeri		
	Hasta (n/%)	Kontrol (n/%)			
rs6152	Genotip	AA	2 (%7.4)	5 (%19.2)	0.0001
		AG	1 (%3.7)	11 (%42.3)	
		GG	24 (%88.9)	10 (%38.5)	
	Allel	G	49 (%90.7)	31 (%59.6)	0.0001
		A	5 (%9.3)	21 (%40.4)	
rs1385699	Genotip	GG	2 (%7.4)	9 (%34.6)	0.006
		GA	0	2 (%7.7)	
		AA	25 (%92.6)	15 (%57.7)	0.0001
	Allel	G	4 (%7.4)	20 (%38.5)	
		A	50(%92,6)	32(%61,5)	

Erkeklerde rs6152-rs1385699 arasında bağlantı dengesizliği değerlendirmesi

AR/EDA2R lokusunda rs6152 genotiplerine eşlik eden rs1385699 genotiplerinin dağılımı Tablo 19'da gösterilmiştir. Buna göre erkek hastaların 24'ünde (%88.9) rs6152 GG genotipine rs1385699 AA genotipinin eşlik ettiği tespit edilmiştir.

Tablo 19. Erkeklerde AR/EDA2R lokusu rs6152-rs1385699 kombine genotipleri

Grup	rs6152-rs1385699								
	GG-AA	AA-GG	GA-AA	GG-GA	GA-GG	GA-GA	GG-GG	AA-GA	AA-AA
Hasta	24	2	1	0	0	0	0	0	0
Kontrol	7	3	7	1	4	0	2	1	1
Toplam	31	5	8	1	4	0	2	1	1

AR/EDA2R lokusu rs6152-rs1385699 genotipleri birlikte değerlendirildiğinde sırasıyla GG-AA genotipi ile diğer kombine genotipler cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında erkek hastalarda GG-AA genotipi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p=0.0001$) yüksek saptanmıştır (Tablo 20). Buna göre erkek hastalarda rs6152 GG genotipine rs1385699 AA genotipinin eşlik etmesi anlamlı bulunmuştur.

Erkek hastalarda yapılan Spearman korelasyon analizinde rs6152 G allel frekansı ile rs1385699 A allel frekansları arasında yüksek düzey pozitif korelasyon ($p=0,0001$, $r=0,832$) tespit edilmiştir.

Tablo 20. Erkeklerde AR-EDA2R genotiplerinin birlikte değerlendirilmesi

Grup	rs6152-rs1385699 genotipleri		Toplam	P değeri
	GG-AA	Diğerleri		
Hasta (n/%)	24(%88.9)	3(%11.1)	27(%100)	0,0001
Kontrol (n/%)	7(%26.9)	19(%73.1)	26(%100)	

Erkek hastalarda başlangıç yaşı ve aile öyküsüne göre AR-EDA2R polimorfizmleri

Erkek hastalarda başlangıç yaşı ile AR/EDA2R allel frekansları arasında yapılan Spearman korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı.

Erkek hasta grubunda AR/EDA2R(rs6152, rs1385699) genotip ve allel frekansları ile aile öyküsü dağılımı Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Erkek hastalarda aile öyküsü ile AR/EDA2R polimorfizm karşılaştırması

Polimorfizm		Aile öyküsü, n(%)			
		Maternal	Paternal	Her ikisi	
rs6152	Genotip	AA	0	2 (%12.5)	0
		AG	0	1 (%6.2)	0
		GG	4 (%100)	13 (%81.2)	7 (%100)
	Allel	G	8 (%100)	27 (%84.4)	14(%100)
		A	0	5 (%15.6)	0
		GG	0	2(%12.5)	0
rs1385699	Genotip	GA	0	0	0
		AA	4 (%100)	14 (%87.5)	7 (%100)
		G	0	4 (%12.5)	0
	Allel	A	8 (%100)	28 (%87.5)	14(%100)

Erkek hastalarda rs6152-rs1385699 kombine genotipleri GG-AA olarak saptanmayan toplam 3 hastanın da sadece paternal aile öyküsü olduğu tespit edilmekle birlikte grupların sayısal dağılımı nedeniyle istatistiksel önemi değerlendirilememiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Erkeklerde rs6152-rs1385699 kombine genotipleri ve aile öyküsü

Aile öyküsü	rs6152-rs1385699 genotipleri	
	GG-AA, n(%)	Diğerleri, n(%)
Paternal	13 (%54.2)	3 (%100)
Maternal veya her ikisi	11 (%45.8)	0
Toplam	24 (%100)	3 (%100)

Erkek hastalarda alopesi şiddetine göre AR/EDA2R polimorfizm dağılımı

Erkek hasta grubunda rs6152 ve rs1385699 genotipleri ile Hamilton-Norwood evrelemesine göre alopesi şiddeti karşılaştırması Tablo 23'de gösterilmiştir. rs6152-rs1385699 kombine genotipleri AA-GG olan 2 hasta da Hamilton-Norwood evre 3 olarak saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Erkek Hastalarda AR-EDA2R polimorfizmleri ile alopesi şiddeti dağılımı

Polimorfizm	Hamilton	Hamilton	Hamilton	Hamilton	Hamilton
	Norwood tip 3	Norwood tip 4	Norwood tip 5	Norwood tip 6	Norwood tip 7
rs6152	AA	2 (%20)	0	0	0
	GA	0	1 (%11.1)	0	0
	GG	8 (%80)	8 (%88.9)	3 (%100)	3 (%100)
rs1385699	GG	2(%20)	0	0	0
	GA	0	0	0	0
	AA	8 (%80)	9 (%100)	3 (%100)	3 (%100)

Kadın Hasta ve Kontrollerde AR/EDA2R Polimorfizm Dağılımları

Hem kadın hastalarda hem de kadın kontrollerde rs6152 polimorfizm genotiplerinden GG genotipi (sırası ile %60.9 vs. %66.7) ve G alleli (sırası ile %78.3 vs. %83.3) en sık kaydedildi. rs6152 polimorfizmi genotip ve allel frekans dağılımları açısından kadın hastalar ile kadın kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0.05$). Kadın hastalarda kadın kontrollere kıyasla rs1385699 genotiplerinden GA genotipi (sırası ile (%47.8 vs. %16.7) ve G allel frekansı (sırası ile %41.3 vs. %8.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı (sırası ile $p=0.001$ vs. $p=0.0001$) (Tablo 24).

Tablo 24. Kadın hasta ve kontrollerde AR/EDA2R polimorfizm karşılaştırması

Polimorfizm		Kadın		P değeri
		Hasta(n/%)	Kontrol(n/%)	
rs6152	Genotip	AA	1 (%4.3)	0
		AG	8 (%34.8)	8 (%33.3)
		GG	14 (%60.9)	16 (%66.7)
	Allel	G	36 (%78.3)	40 (%83.3)
		A	10 (%21.7)	8 (%16.7)
rs1385699	Genotip	GG	4 (%17.4)	0
		GA	11 (%47.8)	4 (%16.7)
		AA	8 (%34.8)	20 (%83.3)
	Allel	G	19 (%41.3)	4 (%8.3)
		A	27 (%58.7)	44(%91.7)

*Bu farklılık kadın hastalarda rs1385699 GA genotipinin kadın kontrollere kıyasla daha sık olmasından kaynaklanıyordu ($p=0.005$).

Kadında rs6152-rs1385699 bağlantı dengesizliği değerlendirmesi

AR/EDA2R lokusunda rs6152 genotiplerine eşlik eden rs1385699 genotiplerinin dağılımı Tablo 25’de gösterilmiştir.

Tablo 25. Kadınlarda rs6152-rs1385699 kombine genotiplerin dağılımı

Grup	rs6152-rs1385699								
	GG-AA	AA-GG	GA-AA	GG-GA	GA-GG	GA-GA	GG-GG	AA-GA	AA-AA
Hasta	8	0	0	5	3	5	1	1	0
Kontrol	13	0	8	3	0	0	0	0	0
Toplam	21	0	8	8	3	5	1	1	0

Kadınlarda rs6152-rs1385699 genotipleri birlikte değerlendirildiğinde sırasıyla GG-AA genotipi ile diğer kombine genotipler kadınlarda hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Kadınlarda AR-EDA2R genotiplerinin birlikte değerlendirilmesi

Grup	rs6152-rs1385699 genotipleri		Toplam	P değeri
	GG-AA	Diğerleri		
Hasta (n/%)	8(%34,8)	15(%65,2)	23(%100)	>0.05
Kontrol (n/%)	13(%54,2)	11(%45,8)	24(%100)	

Kadın hastalarda yapılan Spearman korelasyon analizinde rs6152 G allel frekansı ile rs1385699 A allel frekansı arasında orta düzey pozitif korelasyon ($p=0,004$, $r=0,570$) tespit edilmiştir.

Kadın hastalarda başlangıç yaşı ve aile öyküsüne göre AR/EDA2R polimorfizmleri

Kadın hastalarda başlangıç yaşı ile AR/EDA2R allel frekansları arasında yapılan Spearman korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı.

Kadın hasta grubunda erken ve geç başlangıçlı AGA hastalarındaki AR/EDA2R allel frekansları karşılaştırıldı. Başlangıç yaşına göre oluşturulan gruplar arasındaki rs1385699 allel frekans farklılıkları anlamlı bulunmamıştır. rs6152 allel frekansları karşılaştırmasında ise istatistiksel önem değerlendirmesi yapılamamıştır (Tablo 27).

Tablo 27. Erken ve geç başlangıçlı kadın hastalarda AR/EDA2R allel frekansları

AR/EDA2R polimorfizm		Erken başlangıçlı n(%)	Geç başlangıçlı n(%)	P değeri
rs6152	G	30 (%75)	6 (%100)	--
	A	10 (%25)	0	
rs1385699	A	22 (%55)	5 (%83,3)	>0.05
	G	18 (%45)	1 (%16,7)	

Kadın hasta grubunda AR/EDA2R polimorfizmleri ile aile öyküsü karşılaştırıldığında rs6152 ve rs1385699 allel frekansları ile aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Kadın hastalarda aile öyküsü ile AR/EDA2R polimorfizm karşılaştırması

AR/EDA2R polimorfizm		Aile öyküsü, n(%)			P değeri	
		Maternal	Paternal	Her ikisi		
rs6152	Genotip	AA	0	1 (%11.1)	0	—
		AG	3 (%30)	4 (%44.4)	1 (%25)	
		GG	7 (%70)	4 (%44.4)	3 (%75)	
	Allel	G	17 (%85)	12 (%66.7)	7 (%87.5)	>0.05
		A	3(%15)	6(%33.3)	1 (%12.5)	
		GG	1(%10)	2(%22.2)	1(%25)	
rs1385699	Genotip	GA	4(%40)	6(%66.7)	1(%25)	—
		AA	5(%50)	1(%11.1)	2(%50)	
	Allel	G	6(%30)	10(%55.6)	3(%37.5)	>0.05
		A	14(%70)	8(%44.4)	5(%62.5)	

Kadın hastalarda alopesi şiddetine göre AR/EDA2R polimorfizm dağılımı

Kadın hasta grubunda rs6152 ve rs1385699 genotipleri ile Ludwig evrelemesine göre alopesi şiddeti karşılaştırıldı. Alopesi şiddeti ile rs6152 genotiplerinin karşılaştırılmasında Ludwig evre 2 hastalarda en sık GG genotipi; Ludwig evre 3 hastalarda ise en sık GA genotipi bulundu. Her iki evrede de en sık rs6152 G allel frekansı saptanmakla birlikte allel frekansları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Alopesi şiddetine göre rs1385699 genotiplerine bakıldığında Ludwig evre 2 hastalarda en sık AA genotipi, Ludwig evre 3 hastalarda ise GA genotipi saptandı. Ludwig evre 3 hastalarda rs1385699 polimorfizmi G allel frekansı Ludwig evre 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0.036) (Tablo 29).

Tablo 29. Kadın hastalarda alopesi şiddetine göre AR-EDA2R polimorfizm dağılımı

AR-EDA2R polimorfizm	Ludwig evre 2	Ludwig evre 3	P değeri
rs6152	AA	1 (%6.25)	0
	Genotip GA	4 (%25)	4(%57.1)
	GG	11 (%68.75)	3 (%42.9)
	Allel A	6 (%18.75)	4 (%28.6)
	G	26 (%81.25)	10 (%71.4)
rs1385699	GG	2 (%12.5)	2 (%28.6)
	Genotip GA	6 (%37.5)	5 (%71.4)
	AA	8 (%50)	0
	Allel G	10 (%31.25)	9 (%64.3)
	A	22 (%68.75)	5(%35.7)

TARTIŞMA

AGA, periferal androjenlerin etkisi sonucunda terminal kılların vellus kıllara dönüşmesi ile birlikte belirli paternlerde ortaya çıkan nonsikatrisyel alopesidir (1). AGA erkek ve kadınlarda tüm etnik topluluklarda mevcuttur. Puberteden sonra herhangi bir zamanda başlayabilir. Her iki cinsiyette yaşla birlikte sıklık ve şiddet artar. AGA tüm ırklarda görülebilmesine rağmen prevalansı ve tipleri ırklar ve bölgeler arasında farklılık gösterebilir. Genellikle hastalığın ilk işaretleri erkeklerde ergenlikle gelişir. Kadınlardaki AGA insidansı ise ergenlik ve postmenopozal dönemde pik yapmaktadır (38-40).

Bu saç hastalığının patofizyolojisinde genler ve hormonlar birlikte rol oynar. Kalıtımın anne ve babanın birinden veya her ikisinden olmak üzere hemen her zaman poligenik olduğu düşünülmektedir (37,39). Kadın AGA içinde androjenlerin rolü erkeklerle göre daha az kesindir ve başka faktörlerin de etkili olabileceği düşünüldüğü için kadın tipi saç dökülmesi olarak da adlandırılmaktadır (37-39).

AGA'nın genetik özellikleri bugüne kadar yapılan çalışmalarda tam bir netliğe kavuşturulamamıştır. Sıklıkla genetik geçişin maternal olduğu düşünülse de literatürde otozomal dominant geçişten bahsedilmektedir. Dorothy Osborn tarafından 1916 yılında yapılan çalışmada 22 aile değerlendirilmiş ve erkeklerde otozomal dominant, kadınlarda otozomal resesif geçiş olduğu düşünülmüştür (85,86).

Kuster ve Happle 1984 yılında poligenik hipotezi öne sürmüşlerdir. Poligenik kalıtım, 4-gen modeli kullanılarak açıklanabilir. Sadece bir gen geçişi olduğunda hastada bir dönem az sayıda saç kaybı olur. İki veya üç gen geçişinde orta yaşta saç dökülmesi başlar ve dört gen geçişinde ise erken yaşta saç kaybı görülür. Tek gen ile kalıtım gösteren hastalıkların sıklığı 1/1000'in üzerine nadiren çıkmaktadır. AGA'nın frekansını tam olarak tespit etmek zor olsa da erkeklerde %40-%60 arası olduğu tahmin edilmektedir. Toplumdaki sıklığın bu kadar fazla olması daha yaygın bir kalıtım modeli olan poligenik hipotezi desteklemektedir (85).

AGA patogenezinde birçok gen polimorfizmi araştırılmıştır (85). AR/EDA2R, 20p11 ve HDAC9 lokusları ile AGA arasındaki ilişki hakkında elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Yine bu lokuslar ile AGA arasında etnik kökene, kadın veya erkek tipi AGA olmasına ve araştırmaya göre farklı sonuçlara ulaşılmıştır (19,81,87,88).

Sonuç olarak AGA'da etiyolojik ve genetik faktörler hala belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada erkek ve kadın AGA'lı hastalarda serum D vitamini düzeyleri ile VDR (FokI, BsmI, TaqI ve ApaI) ve AR/EDA2R gen polimorfizmlerinin (rs6152 ve rs1385699) sağlıklı kontrol grubundan farklı olup olmadığını değerlendirerek bu hastalıkta D vitamini ile VDR ve AR/EDA2R genlerinin rolünü araştırdık.

Çalışmamızda kontrol grubunda yaş ortalaması hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Çünkü AGA olasılığının ilerleyen yaşla arttığı düşünülerek benzer çalışmalarda olduğu gibi kontrol grubu 40 yaş üstü kişilerden seçilmişti.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların eğitim durumu incelendiğinde hastaların çoğunluğunun eğitim seviyesinin yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgular, eğitim seviyesi yüksek olan kişilerin kozmetik olarak dış görünüşü etkileyen bir hastalık olan AGA'yı daha ciddiye aldığıyla açıklanabilir.

AGA için yatkınlıkta genetik faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar tek yumurta ikizlerinde AGA varlığı açısından % 80 ila 90 oranlarında güçlü uyum oranları saptamıştır. Aile analizleri önemli ölçüde göstermektedir ki erkeklerde AGA gelişme riski babada da AGA olmasıyla artar. Tersine, kellik problemi olmayan kişilerin oğullarında risk önemli ölçüde azalır (39).

Kadınlarda AGA'nın genetik temeli üzerine az sayıda çalışma vardır. Ergenlikten kısa süre sonra kellik gelişen kadınların erkek ve kadın aile bireylerinde sıklıkla AGA öyküsü bulunmaktadır. Smith ve Wells'in çalışmasında 30 yaş üzeri AGA'lı birinci derece erkek akrabası olan kadınlarda AGA insidansı % 54 ve kadın akrabası olanlarda ise % 21 olarak rapor edilmiştir (37,38,39,89).

Ellis ve arkadaşlarının 1998'de Avustralya'da yaptığı çalışmada 54 AGA'lı erkek ve babaları arasındaki uyum incelenmiştir. Otozomal dominant kalıtım modeline göre oğullarda AGA kalıtımı anne ve babalardan eşit oranda sağlanması beklenir. Fakat bu çalışmada otozomal dominant kalıtım beklentilerini aşacak şekilde AGA'lı hastaların %81.5'inin babasında Hamilton-Norwood evre III ve üzeri düzeyde AGA saptanmıştır (90).

Tüm bu sonuçlar baba-oğul paternli kalıtıma neden olan predispozan genin Y kromozomunda lokalize olabileceğini ya da parental *imprinting* özelliğine sahip bir gen tutulumu olduğunu düşündürmüştür. *Imprinting* genetik materyalin anneden

veya babadan kalıtılmış olmasına bağlı olarak, farklı ekspresyonudur. Sadece bir ebeveyn den kalıtılan genin ekspresyonu ile sonuçlanır. Böylece, AGA yatkınlığının baba-oğul geçişli bir gen veya genleri de içeren poligenik kompleks bir kalıtım şekli olması muhtemeldir (85).

Chumlea ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletler’inde yapılan 2004’te yayınlanan çalışmalarında 18-49 yaş arası 254 katılımcıda erkek AGA ve aile öyküsü ilişkisi araştırılmıştır. Erkeklerde AGA Hamilton-Norwood evrelemesi ve global değerlendirme ile ölçülmüş, aile öyküsü belirleyicileri ebeveynler, büyükbaba ve bykannelerdeki AGA yküsü olmuştur. Hamilton-Norwood evrelemesi ile yapılan değerlendirmelerde babaları ve maternal bykbabalarında sa dökülmesi olan vakalarda sa dökülmesi iki kat daha fazla saptanmıştır. Maternal büyükbabanın pozitif öyküsünün bir eğilim olarak kaydedilmesine rağmen sa dökülmesi belirleyicisi olmak için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Babalarında sa dökülmesi olan erkeklerde belli bir düzeyde sa dökülmesi olma olasılığı babalarında sa dökülmesi olmayan erkeklere kıyasla 2.5 kat fazla bulunmuştur. Global değerlendirme yapılanlarda da benzer sonuçlar bulunmuş olup ayrıca maternal bykbabasinda sa dökülme öyküsü olan erkeklerde sa dökülme olasılığı yaklaşık 3 kat fazla saptanmıştır. Erkeklerin sadece %9’unda annede AGA yks varken, bu kişilerde maternal AGA’sı olmayanlara göre sa dökülme riskinde artış saptanmıştır. Her iki ebeveyninde AGA olan hastalarda sa dökülmesi olasılığı her iki ebeveyninde olmayanlara göre 8 kat yüksek, ebeveynlerden birinde AGA’sı olan erkeklerde sa dökülme olasılığı her iki ebeveyninde olmayanlara göre 2,5 kat yüksek olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre herhangi bir ebeveyninde AGA yks olan erkeklerde sa dökülmesi olma olasılığı daha fazladır. Bu alışma maternal bykbabadaki AGA varlığının AGA gelişiminde önemli rol oynadığına dair yaygın inancı desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmayla baba, anne ve maternal bykbabada AGA olmasının bir erkekte AGA oluşması için riski önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (84).

Lee ve arkadaşlarının 2011’de yayınlanan Güney Kore’de yaptıkları çalışmada 998 erkek ve 222 kadın olmak üzere toplamda 1220 katılımcı BASP sınıflama sistemine göre sınıflandırılmış ve anket çalışması yapılmıştır. Aile öyküsünde anne ve babalarda AGA varlığı ve tipleri sorgulanmıştır. Ailede AGA yks, erkek

hastaların %58.2'sinde (paternal %47.1, maternal %2.7, her iki tarafta %8.4), kadın hastaların ise %52.1'inde (paternal %28.1, maternal %8.4, her iki tarafta %15.6) saptanmıştır. Her bir BASP temel sınıflama tipine göre paternal ve maternal aile öyküsü gruplandırılmış ve sonra her bir gruptaki ebeveynleriyle aynı temel tipte AGA'ya sahip olanların oranı hesaplanmıştır. En sık kalıtılan saç dökülmesi tipi erkeklerde M tipi iken kadınlarda L tipi olarak saptanmıştır (54).

Jang ve arkadaşlarının 2013'de yayınlanan Koreli hastalarda yaptıkları çalışmada AGA'lı erkek hastaların %70.2'sinde (585/833), AGA'lı kadın hastaların %66.2'sinde (255/385) aile öyküsü saptanmıştır. Hem erkek hem kadın hastalar en sık paternal kalıtım ile ilişkili bulunmuştur (41).

Çalışmamızda bütün hastaların paternal ve/veya maternal akrabalarında aile öyküsü vardı. Kadın ve erkek hastalar arasında aile öyküsü dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte kadın hastalarda maternal, erkek hastalardaki paternal taraf aile öyküsü yüksek oranda idi. Daha önceki çalışmaların sonuçlarına kıyasla kadın AGA'lı hastalarda maternal AGA öyküsünü belirgin daha sık saptadık; bu farklılık Jang ve arkadaşlarının çalışmalarının retrospektif olmasından, Lee ve arkadaşlarının çalışmalarında maternal ifadesinin sadece annede AGA öyküsü olması olarak kabul edilmesinden veya ırksal faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda ailedeki AGA varlığı daha önceki çalışmalara benzer şekilde muayene ile değil, hastaların anamnezine dayandırılmıştı. Hastalar kadın tipi AGA'yı tanımakta yetersiz olabileceği için çalışmamızda özellikle maternal aile öyküsü açısından sınırlılık söz konusu olabilir.

Chumlea ve arkadaşlarının çalışmasında, AGA'lı erkeklerde saç kaybının yaşla birlikte artış gösterdiği ve AGA gelişme olasılığı 20 yaşında yaklaşık %10 tahmin edilmekteyken 50 yaşında bu tahminin %70'lere çıktığı saptanmıştır. Araştırmacılar, bu yaşa bağlı saç dökülmesi hususunda ailede saç dökülmesi öyküsünün önemli ölçüde katkısı bulunduğunu tespit etmişlerdir. Yirmi yaşında saç dökülme olasılığı kişinin ailesindeki AGA'lı akraba sayısına bağlı olarak %30-50'ye yükselmiştir. Aile öyküsünün AGA üzerine olan etkisi 25-45 yaş arasında en fazla saptanmıştır. Diğer bir deyişle aile öyküsü olan ve olmayanlar arasındaki fark en fazla 25-45 yaş aralığında görülmüştür. Bu yaş aralığındaki kişilerde AGA'sı bulunan akraba sayısının saç dökülmesi olasılığını büyük ölçüde arttırdığı ortaya konmuştur (84).

Lee ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerde ortalama AGA başlangıç yaşı aile öyküsü olmayanlarda 27.20 ± 8.50 ; paternal aile öyküsü olanlarda 28.28 ± 9.10 ; maternal aile öyküsü olanlarda 30.41 ± 9.81 ve her iki tarafta da aile öyküsü olanlarda 29.47 ± 10.28 olarak tespit edilmiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kadınlarda ortalama AGA başlangıç yaşı aile öyküsü olmayanlarda 33.89 ± 13.74 ; paternal taraf aile öyküsü olanlarda 30.32 ± 10.54 ; maternal taraf aile öyküsü olanlarda 33.83 ± 14.44 ve her iki tarafta da aile öyküsü olanlarda 29.36 ± 12.69 olarak saptanmıştır. Kadınlarda da gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Başlangıç yaşının aile öyküsüyle ilişkisi karşılaştırıldığında katılımcılar 30 yaş altı başlangıç yaşı olanlar erken, 30 yaşından sonra başlayanlar ise geç başlangıç yaşı olarak sınıflandırılmıştır. Erken başlangıçlı AGA olan erkeklerde geç başlangıçlı gruba göre daha yüksek oranda paternal aile öyküsü saptanmıştır. Bu sonuçlara göre babalarında AGA olanların çoğunun 30 yaşından önce saç dökülmesi başlamaktadır. Kadınlarda aile öyküsü ile erken ve geç başlangıçlı AGA arasında ilişki tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda araştırmacılar paternal faktörlerin erkek tipi AGA'yı kadın patern saç dökülmesinden daha fazla etkilediğini iddia etmişlerdir. AGA tipleri prevalansı erkek ve geç başlangıçlı gruplarda incelendiğinde erkeklerde L tip en erken başlangıç yaşına, U tipi en geç başlangıç yaşına sahip olarak bulunmuştur ama kadınlarda AGA tipi ve başlangıç yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (54).

Araştırmamızda da kadın hastalarla erkek hastalar arasında AGA başlangıç yaşı açısından anlamlı bir farklılık bulmadık. Ek olarak, hastalarda ailede AGA öyküsüne göre ortalama AGA başlangıç yaşlarını değerlendirdik. Kadın ve erkek hastaları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde erkek AGA'lı hastalarda her iki tarafta AGA öyküsü olanlarda AGA başlangıç yaşı ortalamasını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde en düşük, paternal AGA öyküsü olanlarda ise en yüksek olarak saptadık. Bu farklılık her iki tarafta AGA öyküsü olan erkek hastalarda AGA başlangıç yaşı ortalamasının paternal AGA öyküsü olanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olmasından kaynaklanıyordu. Maternal ve paternal AGA öyküsü olan erkek hastalar arasında AGA başlangıç yaşı ortalaması açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen maternal AGA öyküsü olanlar ile her iki tarafta AGA öyküsü olanların AGA başlangıç yaşı ortalaması (sırası ile 19.2 ± 4.03 ve 18.9 ± 1.9) çok

yakındı. Bu nedenle erkek hastalarda AGA başlangıç yaşını düşüren faktörün özellikle maternal taraftan gelen katkı olduğunu düşündük. Kadın hastalarda aile öyküsü ile AGA başlangıç yaşı arasında paternal taraf aile öyküsü olanlarda daha erken başlangıç, maternal taraf aile öyküsü olanlarda daha geç başlangıç eğilimi saptamakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Sonuç olarak çalışmamızda, Chumlea ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralel şekilde erkek AGA'da aile öyküsünün yaşa bağlı saç dökülmesi için önemli olduğu kaydedildi (84). Bulgumuz doğrultusunda, Lee ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, erkek AGA'da her iki tarafta ailede AGA öyküsü olmasının erken AGA başlangıç yaşına etkisi olduğu söylenebilir (54).

Vitamin D'nin vücuttaki oluşum ve aktivasyonu, vitaminden daha çok hormon olarak düşünülmesi gerektiğinin bir işareti olarak kabul edilmektedir. 1,25-(OH)₂D₃ vitamini, VDBP'ye bağlanarak hedef dokuya taşınır (5,6). Hedef hücrelerin nükleer VDR'si mevcuttur. Reseptörün 2 çinko bağı olan, hormon bağlayan ve DNA bağlayan iki alanı mevcuttur. Bu reseptör, retinoid x reseptör ile heterodimer oluşturur ve özgün biyolojik etkilerini ortaya çıkarmak üzere hedef DNA'nın Vitamin D hassas elementlerine bağlanır. Birçok koaktivatör ve korepresör moleküller reseptör kompleksine bağlanır ve transkripsiyonu regüle eder (6). 1,25-(OH)₂D₃ vitamini keratinositler üzerinde DNA sentez inhibisyonu, G0/G1 fazları arasında hücre siklusunu durdurmak ve farklılaşmasını uyarmak gibi çok sayıda etkisi vardır. 1,25-(OH)₂D₃, Ki67 ekspresyonunu da ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca yenidoğan farelerde, kemoterapinin indüklediği alopesiyi azalttığı gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada yetişkin farelerde, 1,25-(OH)₂D₃ vitamini normal pigmentli saç shaftının yeniden büyümesini artırmış, saç bulbusunda apoptozu azaltmış, ancak siklofosfamide bağlı alopesiyi önlemeyi veya geciktirmeyi sağlamamıştır (66).

Iyanda 2012 yılında 20-60 yaş aralığında Hamilton-Norwood evre III ve üzeri AGA'lı erkek hasta ve sağlıklı kontrolleri sigara ve alkol alma durumlarına göre sınıflayarak folik asit, riboflavin, niasin, vitamin A, vitamin C, vitamin D ve vitamin E düzeylerini karşılaştırmıştır. Çalışmada hastalar 30'ar kişilik sigara içen AGA, alkol tüketen AGA ve sigara içmeyen-alkol almayan AGA olarak 3 gruba ayrılmış ve 40 kişilik sigara içmeyen-alkol almayan kontrol grubu oluşturulmuştur. Sigara

içmeyen-alkol almayan AGA'lı hasta grubu ile kontrol grubu arasında vitamin D dahil olmak üzere tüm vitamin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (91).

Rasheed ve arkadaşlarının 2013'te yayınladıkları çalışmada 18-45 yaş aralığındaki kadınlarda 38 AGA ve 42 kronik telojen effluvium hastası ile 40 sağlıklı kontrolde serum ferritin ve vitamin D düzeyi karşılaştırılmıştır. AGA hastalarının 15'i (%39.5) Ludwig evre I, 13'ü (%34.2) Ludwig evre II, 10'u (%26.3) Ludwig evre III olarak saptanmıştır. Çalışmada kadın AGA hastalarında serum 25-(OH) D2 vitamin düzeyini kontrollerden anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca AGA şiddeti ve serum 25-(OH) D2 vitamin düzeyleri arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Ludwig evre III hastalardaki ortalama serum vitamin D2 düzeyleri Ludwig evre I ve evre II hastalar ile karşılaştırıldığında evre III AGA'lı hastalarda serum 25-(OH) D2 vitamin düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada kadın AGA tanısında yapılan ROC analizde 25-(OH) D2 vitamin cut-off değeri 67,9 nmol/l olarak saptanmıştır (71).

Araştırmamızda hasta grubunun ortalama serum 25-(OH) D vitamin düzeyi ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamadık. Kadınları ayrı değerlendirdiğimizde Rasheed ve arkadaşlarının çalışmasının tersine kadın hastalar ile kadın kontroller arasında da ortalama serum 25-(OH) D vitamin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık (71). D vitamini depolama durumunu belirlemek için en uygun gösterge 25-(OH) D vitamini olarak kabul edilmektedir. 25-(OH) D vitaminini oluşturan en büyük iki form olan 25-(OH) D2 ve 25-(OH) D3 vitaminlerinin moleküler yapıları biraz farklı olmakla birlikte temelde aynı fizyolojik aktiviteye sahiptirler. Bu yüzden D vitamini depolama durumunu değerlendirmek için, çalışmamızda yapıldığı gibi, 25-(OH) D2 ve 25-(OH) D3 vitaminlerinin ikisinin de ölçülmesi gereklidir (92). Rasheed ve arkadaşlarının çalışmasında ise sadece 25-(OH) D2 vitamin düzeyleri göz önüne alınmıştır. Bu durum çalışma sonuçları arasındaki farklılığa yol açmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda Rasheed ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak hasta grubuna Ludwig evre II ve üstü hastalar dahil edilirken kontrol grubu da 40 yaş ve üstü kişilerden seçilmiştir. Başka bir deyişle, hasta grubumuzda alopesi şiddeti daha

yüksekken, kontrol grubumuz daha yaşlı ve gelecekte AGA gelişme olasılıkları daha düşüktür (71).

Erkekleri değerlendirdiğimizde de Iyanda'nın çalışmasıyla uyumlu olarak erkek hastalar ile erkek kontroller arasında ortalama serum 25-(OH) D vitamin düzeyi açısından anlamlı fark saptamadık (91). Ayrıca D vitamin eksikliği olan kişi sayısı değerlendirildiğinde cinsiyetlere göre hasta ve kontrol gruplarında anlamlı fark gözlemedik. Sonuç olarak çalışmamızda hem erkek AGA hem de kadın AGA ile D vitamin düzeyleri arasında ilişki saptamadık.

Hekimsoy ve arkadaşlarının 2010 yılında Ege bölgesinde kış mevsiminde, kırsalda yaşayan 20 yaş üzeri 391 erişkinde yaptıkları bir çalışmada ortalama 25-(OH) D vitamin düzeyi 16.9 ± 13.09 ng/mL bulunmuştur. D vitamini düzeyi vakaların sadece %11.3'ünde yeterli saptanmış, %13.8 kişide yetersizlik (20-29.99 ng/mL) ve %74.9 kişide eksiklik (<20 ng/mL) düzeyinde tespit edilmiştir (Cİ). Araştırmamızda tüm grupta cinsiyete göre yapılan D vitamin sınıflamasında erkek cinsiyette D vitamin eksikliği olan kişi sayısı kadınlara göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Bu sonuçlarla çalışmamızda ilginç olarak AGA'dan bağımsız olarak erkeklerde D vitamin eksikliği görülme oranı kadınlardan fazla saptanmıştır. Ülkemizde ve dünyada yapılan D vitamini çalışmalarında genelde kadınlarda erkeklere göre daha fazla D vitamin eksikliği saptanırken çalışmamızda aksine erkeklerde D vitamin eksikliği görülme oranı daha yüksek bulunmuştur (93-98).

Araştırmamızda erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı AGA'lı kadın hastalar arasında D vitamini eksikliği görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Kadın AGA'da, Rasheed ve arkadaşlarının aksine, alopesi şiddetine göre D vitamin düzeyini ilişkili bulmadık (71). Çalışmamızda D vitamini eksikliği ve erkek AGA şiddeti arasında her bir Hamilton-Norwood evresine düşen hasta sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapmadık. D vitamin düzeyi ile AGA başlangıç yaşı ve alopesi şiddeti arasında daha geniş hasta gruplarıyla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vücutta birçok dokuda VDR'nin saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. Bu etkilerini D vitaminin aktif formu olan 1,25-(OH)₂ D₃'ün VDR'ye bağlanması ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gösterir (7). VDR'nin deride bol miktarda

ekprese edildiği ve epidermal epitelyal hücreler, saç kökü kılıfı epitel hücreleri, ter bezleri ile yağ bezlerinde olduğu gösterilmiştir (67,68).

VDR'nin bazı hastalıklarda rol oynadığı bilinmektedir. 1,25-(OH)₂ D₃ vitamin düzeylerindeki değişiklikler ve VDR polimorfizmleriyle multipl skleroz, meme kanseri, diabetes mellitus, malign melanom ve psoriasis vulgaris gibi çeşitli malign ya da otoimmün hastalıkların ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). VDR'nin rol oynadığı düşünülen diğer bir hastalık grubu da alopesilerdir (8,9). Alopesi, moleküler temeli VDR mutasyonuna dayanan hereditör vitamin D -dirençli raşitizmin bir özelliğidir. Alopesi VDR ablasyonu yapılan farelerde görülür ancak D vitamin eksikliği olan insan ya da kemirgenlerde gözlenmez. Bu durum ligand yokluğunun ve reseptör yokluğunun saç folikülünün döngüsel yenilenmesinden sorumlu hücrelerin üzerinde farklı etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir (69). VDR veya retinoid X reseptöründe fonksiyonel mutasyon kaybı olan fareler ile saçsız farelerin alopesi tiplerinde şaşırtıcı benzerlikler olması; VDR ve retinoid X reseptör gibi genlerin anagen-katagen dönüşümünü kontrol eden büyük genlerin düzenlenmesinde önemli olan aynı veya çakışan yollarda yer aldığını göstermektedir (28).

Mezodermal papilla hücreleri ve epidermal keratinositlerin dış kök kılıfı saç siklusu evreleriyle korele şekilde değişik düzeylerde VDR bulundurur (8,10,11,12). Saç folikülü morfonogenezi ve postnatal saç siklusu düzenlenmesi, saç folikülünün keratinosit ve dermal papilla bileşenleri arasındaki karşılıklı etkileşimlere bağlıdır. Saç folikülündeki *bulge* bölgesinde keratinosit kök hücreler bulunur ve bunların mezodermal dermal papilla sinyallerine cevap vermesinin yeni bir saç döngüsünün başlatılmasını sağladığı düşünülmektedir. VDR'nin normal keratinosit kök hücre fonksiyonları için zaruri olduğu, keratinosit kök hücrelerinin kendini yenilemesini ve saç folikülü keratinositlerine farklılaşmasını sağladığı ileri sürülmektedir (69).

Saç siklusunda VDR'nin saç gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (8,9,10,13). In vitro çalışmalar postnatal saç siklusunun başlaması için VDR varlığının gerektiğini desteklemektedir (8,10,11,12). VDR ablasyonu yapılmış farede, kıl follikülünün normal gelişimine devam ettiği ancak depilasyon sonrasında anagen başlangıçta gelişim defekti olduğu belirlenmiştir (13,70). Bu durum epitelyal-mezenkimal bağlantının olmadığı VDR defektli keratinositlere bağlıdır. VDR'si olmayan fareye, insan VDR geninin verilmesiyle postnatal saç siklusu düzelmiştir

fakat kalsiyum metabolizması düzelmemiştir (99). VDR yokluğunda saç kaybı doğumdan sonra üçüncü ayda hızla başlamış ve sekizinci ayda hemen hemen tüm saç dökülmüştür. Histolojik olarak dilate kıl folikülleri ve kist formasyonu izlenmiştir. Saç anormalliklerine ek olarak interfolliküler epidermis diferansiyasyon da etkilenmiştir. Bu hücrelerdeki involucrin, profilaggrin ve loricrin ekspresyonunda azalma ve keratohyalin granüllerinde kayıp gözlenmiştir. Fare derisine yüksek doz 1,25-(OH)₂ D₃ vitamini uygulanması saç gelişimini indüklememiştir (100).

VDR'si olmayan farelerin fenotipinde görülen alopesi ve dermal kistler yüksek kalsiyum, laktoz ve fosfat diyeti ile iyileştirilemez. Ancak şaşırtıcı bir şekilde, 1,25-(OH)₂ D₃ vitamini sentezleyemeyen farelerin derisinde buna karşılık gelen patolojik bir fenotip yoktur. Bu deride VDR'nin 1,25-(OH)₂ D₃ ligandından bağımsız hareket ettiğini düşündürmektedir. Memeli saç siklusuna izin vermek için keratinositlerde VDR ile birlikte, β -katenin mutlaka gereklidir. Ayrıca VDR'nin saç siklusunda ligand bağımsız hareketine aracılık edenin deri kök hücrelerindeki Wnt sinyal yolu olduğu düşünülmektedir (68).

Çeşitli çalışmalar ile AGA ve AR/EDA2R polimorfizmleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (18). AR ve VDR gibi nükleer reseptörlerin Wnt sinyal yolunda anahtar rolleriyle etkileşimde olduğu ortaya konmuştur (69). Bazı çalışmalar 25-(OH) D vitamini ve seks steroidleri arasındaki bağlantıya işaret etmektedir, fakat doz-cevap ilişki şekli keşfedilmiş değildir. D vitamini ve androjenler arasında olası bir biyolojik ilişki söz konusudur (21-23). Prostat kanserine yönelik yapılan bazı çalışmalarda LNCaP prostat kanseri hücre kültürlerinde AR tarafından VDR'nin transkripsiyonel aktivitesinin negatif regülasyona uğradığı gösterilmiştir. AR ve VDR arasında paylaşılan koregulatorlerin rekabeti androjen-AR sinyallerinin VDR aktivitesi üzerine baskılayıcı etkisini açıklamak için olası bir mekanizmadır (24). Yapılmış başka bir araştırmada ise androjenlerin varlığında VDR'nin güçlü bir şekilde ekspresye edildiği ve 1,25-(OH)₂ D₃ vitamini sentetik analogu 1 α -(OH)D₅'in bu hücrelerde proliferasyonu baskılamakta ve apoptozisi indüklemekte etkili olduğu gösterilmiştir (25). Sonuçta androjen ve AR ile D vitamini ve VDR'nin henüz net ortaya konmamış bir ilişkisi söz konusudur. Gerek bu ilişkiden yola çıkarak, gerekse VDR'nin kıl folikülü anajen faz üzerine olan etkilerini göz önünde bulundurarak anajen fazda kısılma olan ve androjenlerin etkisiyle oluşan AGA'da D vitamininin

ve/veya VDR ve AR'nin etiolojide yer alabileceği düşünülebilir. Ayrıca AR/EDA2R gen lokusu X kromozomu üzerinde yer aldığı için sadece maternal kalıtımı söz konusudur. Yapılan birçok çalışmada saç kaybı paterninde babalar ve oğulları arasında çarpıcı benzerlikler bulunmuştur (85). Bu benzerlikler AR/EDA2R lokusunun X'e bağlı kalıtımıyla açıklanamamaktadır; ama multifaktoryel kalıtım modeline göre bu benzerliklerden sorumlu olabilecek diğer kromozomlarda lokalize henüz tanımlanmamış genlerin olması makul gözükmemektedir (85,79,101). Saç siklusunda önemli bir yeri olan VDR'yi kodlayan genin otozomal lokalizasyonu her iki ebeveynle olan benzerlikleri açıklayabileceğini düşünerek VDR geninin AGA etiolojisinde rol oynayabileceğini düşünmek olasıdır.

Bildiğimiz kadarı ile literatürde AGA ile VDR polimorfizmlerinin (BsmI, ApaI, TaqI ve FokI) ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Alopesi grubu hastalıklardan alopesi areatada VDR polimorfizmleri (FokI, BsmI, TaqI ve ApaI) araştırılmış ve ilişki bulunmamıştır (102).

Çalışmamızda erkek hastalar ile erkek kontroller arasında FokI, BsmI, TaqI, ApaI genotip ve allel frekans dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık. Erkek hastalarda AGA başlangıç yaşı ile VDR allel frekansları arasında korelasyon yoktu. VDR allel frekansları ile ailede AGA öyküsü arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Kadınları incelediğimizde kadın hastalar ile kadın kontroller arasında da FokI, BsmI, TaqI, ApaI genotip ve allel frekans dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık. Erkek hastalara benzer şekilde kadın hastalarda da AGA başlangıç yaşı ile VDR allel frekansları arasında korelasyon saptamadık. Yine, erken ve geç başlangıçlı kadın AGA hastaları arasında da FokI, TaqI, ApaI allel frekansları benzerdi. Geç başlangıçlı kadın hasta sayımız az olmakla birlikte BsmI b allel frekansını geç başlangıçlı kadın AGA hastalarında %100 oranında saptadık. BsmI b allel frekansını geç başlangıçlı kadın AGA arasında ilişki olabilir, bunun daha geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi gereklidir. Ailede AGA öyküsü ile VDR allel frekanslarını karşılaştırdığımızda TaqI polimorfizmi T allel frekansını paternal AGA öyküsü olanlarda ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık. Bu farklılık TaqI T allel frekansının ailede paternal AGA öyküsü olanlarda her iki tarafta AGA öyküsü olanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha sık olmasından

kaynaklanıyordu. Bulgularımıza göre kadın AGA'da paternal AGA öyküsü ile Taql T alleli arasında ilişki olduğu söylenebilir. Diğer VDR polimorfizm allel frekansları ile ailede AGA öyküsü arasında anlamlı ilişki bulmadık.

Sonuç olarak çalışmamızda VDR polimorfizmleri ile AGA arasında ilişki saptamadık. Kadın hastalarda geç başlangıçlı AGA'sı olanlarda BsmI polimorfizmi b allel frekansını, paternal aile öyküsü olanlarda Taql polimorfizmi T allel frekansını yüksek olarak bulmamıza rağmen erkek hastalarda benzer bir sonuca ulaşmadık. Bulgularımıza dayanarak VDR'nin AGA'da major bir etken olmadığı söylenebilirse de AGA'nın kompleks patogenezi göz önüne alındığında VDR'nin etkisini daha iyi anlayabilmek için özellikle kadın AGA'da daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Saç folikül siklusünü değerlendirmede çözülmemiş sorunlar, bir saç folikülünde sikluslerin sayısının sınırlandırılıp sınırlandırılmadığı veya bu sayının folikül morfogenezinde zaten programlanıp programlanmadığı ve bu sikluslerin sayısının androjenlerden nasıl etkilendiğidir. Androjenlerin normal insan saç büyümesinin ana düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir. Sistemik androjen seviyelerinin puberte sırasındaki artışı, androjene bağlı saç foliküllerinin vellus formdan terminal forma dönüşümünün indüklenmesinde çok önemlidir ve AGA'da androjenlerin önemli rolü vardır. Ayrıca araştırmacılar, farklı folikül topluluklarında (örn; sakal ve temporal saç folikülleri) DHT'nin paradoksik etkisinin moleküler temelini anlamaya çalışmaktadır (28).

Hormonal ve gen ekspresyon çalışmalarında AGA'lı hastalarda skalpte yüksek seviyelerde DHT ile birlikte artmış AR ekspresyonu saptanmıştır. Ek olarak, AGA'lı kişilerde skalpte AR gen ekspresyonu frontal ve verteks bölgelerinde artmış saptanırken, parietal ve oksipital bölgelerde normal düzeydedir (101,103,104). Bu dokuya özel dağılım AR genindeki arttırıcı promoter bölgelerde fonksiyonel mutasyonların meydana gelerek bu mutasyonların etkilenen skalp bölgesinde transkripsiyon ve translasyona neden oluyor olabileceğini düşündürmektedir (82). Ancak AR'nin bu dokuya özel anormallikleri AGA nedenlerini açıklamak için tek başına yeterli değildir.

X kromozomu q11-12'de lokalize AR geninde tanımlanmış olan 3 esas polimorfizm iki trinükleotid tekrar (CAG ve GGC) polimorfizmleri ve StuI

restriksiyon bölgesi polimorfizmidir. StuI restriksiyon bölgesi, rs6152 polimorfizmi olarak da adlandırılır. Bu polimorfizm AR geni ekzon 1'de lokalizedir-ve üçüncü bazın Adeninden (A), Guanine (G) değiştiği tek nükleotid polimorfizmidir. Yapılan bazı çalışmalarda StuI polymorphism AR aktivitesiyle ve AGA riskiyle ilişkili bulunmuştur (18). Fakat bu polimorfizm amino asid değişikliğine neden olmaz ve fonksiyonel bir etkisi bilinmemektedir. Üçüncü baz değişikliği nadiren RNA ekspresyon seviyesini etkileyebilir ya da mRNA *splicingi* değiştirerek daha uzun ya da daha kısa protein oluşumuna yol açabilir (105). Alternatif olarak bu mutasyon henüz bilinmeyen bir fonksiyonel mutasyonla bağlantı dengesizliği içerisinde olabilir (79).

Ellis ve arkadaşları ≤ 30 yaş kel erkeklerin %98.1'inde, ≥ 50 yaş kel erkeklerin %92.3'ünde AR geninde StuI restriksiyon bölgesini saptamışlardır. ≥ 50 yaş kel olmayan erkeklerde ise bu bölgeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sıklıkta (%76.6) kaydetmişlerdir. Her ne kadar ≥ 50 yaş kel olmayan erkeklerde AR geninde StuI restriksiyon bölgesi kel erkeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sıklıkta kaydedilse de kel olmayan erkeklerin de $\frac{3}{4}$ 'ünden fazlasında bu bölge mevcut bulunmuştur. Ayrıca çalışmalarında trinükleotid tekrar polimorfizmlerini de araştırmışlar ve kısa CAG-kısa GGC tekrar birliktelik sıklığını da kel erkeklerde kel olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptamışlardır. Araştırmacılar bu nedenle AR geninde StuI restriksiyon bölgesi olmaksızın kellik olasılığının çok düşük olacağını; ancak kellik gelişimi için yeterli olmadığını ve bu bölge ancak varsayılan bir mutasyon ile bağlantı dengesizliği içerisinde ise veya başka gerekli poligenik nedenler de varsa kellik ortaya çıkıyor olabileceğini iddia etmişlerdir (82).

Bazı çalışmalarda AR gen polimorfizmi ve AGA riski arasında ilişki saptanmış olmakla birlikte çalışmalar arasındaki etnik köken, yaş ve cinsiyet farklılıkları nedeniyle hala ilişki tartışmalıdır (18).

Farklı etnik gruplarda yapılan çeşitli çalışmalarda X kromozomunda 20p11'de bulunan AR ve EDA2R'yi içeren AR/EDA2R gen lokusunun AGA için major sorumlu lokus olduğu bulunmuştur (19,20)

EDA2R, NF-kB yolağı aktivasyonu ya da AR transaktivasyonu için kritik rol oynadığı gösterilen c-Jun yoluyla AGA başlangıcını etkileyebilir (78). Ayrıca

yetişkin farelerde, EDA2R saç bulbusu ve saç matriks farklılaşmasında eksprese edilmektedir (80). EDA2R embriyonik yaşam boyunca ve özellikle doğum sonrası ilk haftalarda eksprese edilmektedir. Sonrasında ekspresyon 17 yaşına kadar görünmemektedir. On yedi yaş civarında deri gibi farklı dokularda ekspresyon tekrar başlar. Bu ekspresyon paterninin puberte civarında başlayan AGA sürecine çok iyi uyduğu dikkat çekmektedir (19,75).

EDA2R geni Ekzon 2’de bulunan tek nükleotid polimorfizmi rs1385699, amino asit 57’deki argininin lizinle yer değiştirmesine neden olur. Prodi ve arkadaşlarının çalışmasında bu polimorfizm ile erkek AGA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (19).

Literatürde kadın tipi AGA’nın ve erkek tipi AGA’nın ortak bir genetik temeli paylaştığı öne sürülmüştür. Bu hipotezi her ikisinin de aynı histolojide olması ve her ikisinde de ailede AGA öyküsü olması desteklemiştir (89,106,107,108,109,110).

Hillmer ve arkadaşları 2005’te Almanya’da yaptığı çalışmada erken başlangıçlı AGA’lılarda AR lokustaki 39 tek nükleotid polimorfizmi, CAG ve GGN tekrar polimorfizmleri ve bir biallelik insersiyon polimorfizmi değerlendirilmiştir. Kırk yaş altı erken başlangıçlı AGA’sı olan 198 erkek, etkilenmiş grupta; 60 yaş üstü AGA’sı olmayan 157 erkek, etkilenmemiş birey grubunda yer almıştır. Kontrol grubu ise sadece yaş, cinsiyet ve etnik köken bilgileri olan kan transfüzyon merkezindeki 188 donörden oluşturulmuştur. Bu çalışmada rs6152 ve rs1385699 polimorfizmleri de değerlendirilmiştir. AR lokustaki rs6152 polimorfizmine bakıldığında hastalarda 0.954 kontrollerde 0.799 etkilenmemiş bireylerde ise 0.718 olarak saptanmıştır. Değerlendirilen diğer bir polimorfizm olan rs1385699 A allel frekansı ise hastalarda 0.887 kontrollerde 0.708 etkilenmemiş bireylerde ise 0.722 olarak saptanmıştır. Hem rs6152 hem de rs1385699 polimorfizmleri ile AGA riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sadece GGN tekrar polimorfizmi ve AGA arasında ilişki saptanmıştır (111).

Levy-Nissenbaum ve arkadaşları 2005’te yayınladıkları çalışmada İsrail’de 40 yaş altı evre VII Hamilton-Norwood AGA’lı 41 erkek hasta ve 50 yaş üstü AGA’sı bulunmayan 39 sağlıklı erkek kontrol AR geni rs6152 polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. Homozigot polimorfizm 41 hastanın 39’unda, 38 kontrolden ise 26’sında saptanmıştır. Heterozigot genotipe rastlanmamıştır. Hasta grubunda G allel

sayısı 78 frekansı 0.95, kontrol grubunda G allel sayısı 52 frekansı 0.67 bulunarak rs6152 polimorfizmi ile AGA arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (79).

Xu ve arkadaşları 2006'da Çin'de 101 AGA'lı birey ve 104 kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada G allel frekansı hastalarda 0.98 ve kontrollerde 0.96 oranında bulunmuştur. AGA ve rs6152 polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmada hasta ve kontrollerdeki oldukça yüksek G allel frekansı dikkat çekmektedir (18).

Ellis ve arkadaşlarının 2007'de yayınlanan Avustralya'da yaptıkları çalışmada AR ekzon 1'den rs6152 polimorfizmi, CAG ve GGN tekrar polimorfizmleri araştırılmıştır. Bu polimorfizmler Victorian Family Heart çalışmasından AGA sınıflaması yapılmış babalar ve oğullarından oluşan 1203 erkekte analiz edilmiştir. Bu çalışma kapsamında 1172 kişide rs6152 genotiplendirmesi yapılmıştır. AGA riski ile rs6152 polimorfizmi arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiş fakat CAG ve GGN tekrar polimorfizmleri ile AGA arasında ilişki gözlenmemiştir. Çalışmada yaş ile AGA arasında güçlü pozitif ilişki saptanmıştır. Bu araştırmada Hillmer ve arkadaşlarının çalışmasından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklı sonuçlar, Avustralyalı ve Alman populasyonlarındaki rs6152 ve GGN tekrar polimorfizmi arasındaki bağlantı dengesizliği güç farklılıklarına bağlı olma olasılığıyla ilişkilendirilmiştir. AR bölgeleri arasındaki güçlü bağlantı dengesizliği, fonksiyonel varyantların kodlanmayan sekanslarda ya da genin çevresinde olabileceğini göstermektedir (88).

Prodi ve arkadaşlarının 2008'de yayınladıkları çalışmada İtalya'da AGA başlangıç yaşı 30'dan önce olan Hamilton-Norwood evre IV ve üzeri 492 erkek hasta ile 40 yaş ve üzeri AGA bulgusu olmayan 492 erkek kontrol rs6152 polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda G allel frekansı 0.92, kontrol grubunda 0.76 tespit edilerek AGA ve rs6152 arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Ayrıca yine aynı çalışmada hasta ve kontrol grubundan rastgele seçilen 20 hasta ve kontrolde rs1385699 polimorfizmleri karşılaştırılmıştır ve hasta grubunda 0.92 kontrol grubunda 0.7 allel frekansıyla anlamlı ilişki saptanmıştır. AR/EDA2R gen lokusunda her bir gen için en çok ilişkili iki belirteç olarak bulunan rs6152 ve rs1385699 arasında bağlantı dengesizliği saptanmıştır. Çalışmada rs6152 varlığında rs1385699 analizi çok güçlü ilişkili saptanırken, rs1385699 varlığında yapılan rs6152 analizinde

p değeri 0.04 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar İtalyan populasyonunda EDA2R gen varyasyonlarının AGA yatkınlığına neden olduğunu göstermiştir. AR gen polimorfizmlerinin bağlantı dengesizliği yoluyla AGA ile ilişkili olması muhtemel bulunmuştur. Bununla birlikte, bağlantı dengesizliğinde her iki gendeki diğer varyantların AGA ile ilişkili olabileceği ihtimali ve AR'nin işlevsel öneminin zaten birçok yoldan kanıtlandığı ve bu patolojiye katılımının göz ardı edilemeyeceği düşünülmüştür (19).

Brockschmidt ve arkadaşlarının 2010'da yayınlanan Alman populasyonunda yaptıkları çalışmada 673 erkek AGA ve 60 yaş üstü AGA'sı bulunmayan 248 erkek kontrolü AR/EDA2R lokusundaki 26 polimorfizm varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada en güçlü ilişki rs12558842 polimorfizmi ile saptanmış olup rs1385699 ile saptanan ilişki rs12558842 ile gözlemlenen göre birkaç kat daha zayıf bulunmuş ve rs1385699 polimorfizminin AGA riskini artırma ihtimali son derece düşük bulunmuştur. Benzer şekilde rs6152 polimorfizmi de AGA ile ilişkili bulunmamıştır (20).

Liang ve arkadaşlarının 2013'te yayınlanan çalışmalarında Çinli populasyonda AGA'lı 445 erkek hasta ve 546 erkek kontrolde AR/EDA2R, 20p11 ve HDAC9 lokuslarını karşılaştırmışlardır. Hasta grubuna 30 yaş altı evre IV-VII AGA veya 40 yaş altı evre V-VII AGA, kontrol grubuna 60 yaş üstü AGA bulgusu olmayan sağlıklı kontroller alınmıştır. Çalışmada AR/EDA2R lokusunda rs1385699 polimorfizmine bakılmıştır ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Avrupa'da yapılan çalışmalarda AR/EDA2R ve HDAC9 lokusları ile AGA riski arasında anlamlı ilişki bulunmuşken Çinli populasyonda yapılan bu çalışmada bu lokuslarla AGA ilişkisi saptanmamıştır. Redler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Birleşik Krallık ve Alman hastalarda 20p11 lokusu ile AGA riski arasında ilişki bulunmazken bu çalışmada 20p11 lokusu AGA riskiyle ilişkili bulunmuştur (87).

Araştırmamızda erkek hastalarda rs6152 polimorfizmi GG genotipi ile G allel frekansını ve rs1385699 polimorfizmi AA genotipi ile A allel frekansı erkek kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık. Çalışmamızın rs6152 polimorfizm sonuçları, Ellis ve arkadaşlarının 2001 ve 2007'deki çalışmaları ile Levy-Nissenbaum ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu iken, hem rs6152 hem de rs1385699 sonuçlarıyla Prodi ve arkadaşlarının

çalışmasıyla örtüşmektedir (19,79,82,88). Bizim çalışmamız Türklerde yapılmışken bu çalışmalar Avustralya, İsrail ve İtalyan etnik kökeninde yapılmıştır. Polimorfizm ve hastalık ilişkisini araştıran çalışmalarda kullanılan hasta ve kontrol grubunun etnik kökeni önemlidir. Çünkü genetik çeşitlilik, farklı etnik gruplarda farklı allel sıklıklarının ve farklı hastalık risklerinin ortaya çıkmasına sebep olur. Dolayısıyla oluşan polimorfizmlerin hastalık üzerindeki etkileri de çalışma grubunun etnik kökenine bağlı olarak değişebilir. Çinli erkeklerde yapılan çalışmalarda ne rs6152 polimorfizmi ile ne de rs1385699 polimorfizmi ile AGA arasında ilişki saptanmamıştır (18,87). Hillmer ve arkadaşları ile Brockschmidt ve arkadaşlarının AGA'lı Alman erkeklerde yaptığı çalışmalarında da Çinlilerde olduğu gibi erkek tipi AGA ile rs6152 ve rs1385699 polimorfizmleri arasında ilişki saptanmamıştır (20,111). Farklı sonuçların toplumlar arası genetik heterojeniteye bağlı olduğu düşünülmektedir (18).

Araştırmamızda erkek hastalarda erkek kontrollere kıyasla rs6152 GG genotipine rs1385699 AA genotipi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık eşlik etmekteydi. Ayrıca erkek hastalarda rs6152 G allel frekansı ile rs1385699 A allel frekansları arasında yüksek düzey pozitif korelasyon tespit ettik. Çalışmamızda da Prodi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde her iki polimorfizm birlikteliğini erkek hastalarda erkek kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sık saptadık (19). Sonuç olarak erkek AGA'da rs6152 G alleli ile rs1385699 A alleli arasında bağlantı dengesizliği tespit ettik. Bu iki genin muhtemel etkileşiminin erkek AGA etiyolojisinde rol oynamakta olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumda rs6152 ve rs1385699 genotipleri sırasıyla GG-AA olarak saptanan erkek kontrollerde hastalığın daha ileri yaşlarda fenotipik olarak ekspresyonu sözkonusu olabilir.

Ellis ve arkadaşlarının 2001'deki çalışmasında AR genindeki *StuI* restriksiyon bölgesi allel frekansları açısından ≤ 30 yaş AGA'lı erkekler ve daha yaşlı ≥ 50 yaş AGA'lı erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte erken başlangıçlı AGA'sı bulunan olgularda bu polimorfizm daha yaygın bulunmuştur (82). Araştırmamızda da benzer şekilde erkek hastalarda başlangıç yaşı ile rs6152 ve rs1385699 allel frekansları arasında korelasyon saptamadık. Fakat erkek hastalarımızın hepsinde AGA başlangıç yaşı ≤ 35 yaş olduğu için hepsinde erken başlangıçlı AGA söz konusuydu. Literatürde erken

başlangıç yaşı olarak 30 yaş, 35 yaş, 40 yaş gibi farklı tanımlamalar mevcuttur. Erken başlangıç yaşı tanımlaması yapılırken etnik köken, cinsiyet gibi faktörlerin göz önüne alınmasının gerekliliği bilinmemektedir.

Çalışmamızda erkek hasta grubunda rs6152-rs1385699 genotipleri sırasıyla GG-AA olarak saptanmayan üç hastanın da dikkat çekici bir şekilde sadece paternal AGA öyküsü olmakla birlikte erkek hastalarda genel olarak paternal AGA öyküsü yüksek oranda idi. AR/EDA2R, X kromozomunda lokalize olduğu için genetik geçiş maternal taraftan beklenmektedir. AGA'nın kompleks kalıtımı patogeneizde ek genlerinde olduğunu destekler. Bir varsayıma göre tam fenotipik ekspresyon için ayrıca plazma ya da doku androjen konsantrasyonlarını etkileyen diğer poligenler gerekmektedir (79,85,101). Bizim çalışmamızdaki AR/EDA2R lokusu polimorfizm verilerine göre AGA'lı erkek ve maternal büyükbabaları arasındaki ortalama fenotipik benzerliklerin babalarıyla olandan daha fazla olması beklentisi oluşmaktadır. Fakat erkek hastalardan yüksek oranda paternal aile öyküsü alınmıştır. Babalar ve oğulları arasındaki benzerliği açıklayabilecek kalan etiyolojik nedenlerin otozomal bir lokusta ya da Y kromozomundaki genetik varyasyona bağlı olması muhtemeldir. Erkek AGA'da pek çok gen polimorfizmleri ile ilgili birliktelik çalışmaları yapılmıştır. Androjenler üzerindeki etkileri düşünülerek 5 α -redüktaz enzimi kodlayan genler erkek AGA hastalarında araştırılmıştır. SRD5A1 ve SRD5A2 genleri 5 α -redüktaz tip 1 ve 2 enzimini kodlamaktadır. Bu iki genle ilgili yapılan vaka-kontrol çalışmalarında her iki gende allel sıklığı bakımından bir fark bulunamamıştır. İnsülin geni, AGA patogenezinde araştırılan diğer bir genidir. Yapılan çalışmalar sonucunda bu gende oluşan fonksiyonel mutasyonlar ile erkek tipi AGA arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Aromatazı kodlayan otozomal gende (CYP19) bulunan yaygın bir polimorfizmin allel frekansları AGA'lı erkek olgu ve kontrollerde karşılaştırılmış ve herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Östrojen reseptörünün iki formunu kodlayan ER α ve ER β genleri vardır. ER α gen polimorfizmleri ve erkek AGA olguları arasında ilişki gözlenmemiştir. Baba-oğul geçişli AGA'nın muhtemel nedeninin Y kromozomu üzerindeki genler olabileceği hipotezine dayanarak yapılan çalışmada Y kromozomu üzerinde yaygın bir polimorfizm bölgesindeki allel frekansları vaka-kontrol grubunda karşılaştırılmış ve hiçbir nedensel mutasyon saptanamamıştır. Saç siklusu düzenleyicilerinden olan

insülin-benzeri büyüme faktörü tip 2'yi kodlayan ve imprinting özelliği bulunan gende erkek AGA'lı hastalarda farklılık bulunmamıştır (85). *Hairless* geni ile yapılan çalışmalarda da erkek AGA hastalarında bu genin göz ardı edilemeyecek küçük bir rolü olsa da AGA gelişiminde güçlü bir katılımı olmadığı saptanmıştır (112). Araştırmamızda da saç siklusunda önemli rol oynayan otozomal bir gen olan VDR ile AGA arasında ilişki saptamadık. Bu durumda erkek AGA'da paternal geçişi açıklayacak kalan etiyolojik nedenleri aydınlatmak için öncelikle androjen metabolizması ile ilişkili genler, anagenin farklı evreleri için gerekli büyüme faktörleri ve saç folikülü ile çevre dokuların yapısal molekülleri gibi muhtemel diğer genlerle ilişkili araştırmalar yapılmalıdır.

Hayes ve arkadaşlarının 2005'te yayınlanan Avustralya'da yapılan çalışmalarında prostat kanseri olan hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda rs6152 polimorfizmi ve AGA varlığı değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda 575 kişide AGA tespit edilmiş, 136 kişide ise AGA bulgusuna rastlanmamıştır. G allel frekansı AGA bulgusu olmayanlarda %81, frontal AGA'da %83, verteks AGA'da %85, verteks ve frontal AGA birlikteliğinde %93 saptanırken AGA'da ortalama olarak %87 oranında bulunmuştur. Frontal AGA ve rs6152 polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmada AGA başlangıç yaşı ve vakaların yaş aralığı ile ilgili bilgi yoktur (113).

Ellis ve arkadaşlarının 2007'de yayınlanan çalışmalarında AGA fenotipi 4 aşamada [1-Normal (Hamilton-Norwood evre I), 2-Frontal seyrelme (Hamilton-Norwood evre II, III), 3-Vertekste seyrelme (Hamilton-Norwood evre III-verteks, IV), 4-Frontal ve vertekste seyrelme (Hamilton-Norwood evre V, VI, VII)] değerlendirilmiştir. rs6152 polimorfizmi en az evre II düzeyde AGA'sı olanlarda AGA'sı olmayanlara kıyasla daha sık saptanmış, yine bu bulguya paralel şekilde ciddi AGA'da da orta düzey AGA'ya kıyasla daha yüksek bulunmuştur. En az evre II AGA olan erkeklerin yaş arttıkça kellik düzeyi artar, ama bu artış rs6152 G allele sahip erkeklerde daha hızlıdır. En az evre V AGA'sı olan erkeklerde A allele göre çok daha yüksek oranda G alleli öngörülmüştür (88).

Çalışmamızda rs6152-rs1385699 polimorfizmleri saptanmayan toplam 2 erkek hastada da sadece frontal bölgede Hamilton-Norwood evre 3 AGA gözlenmekle birlikte vaka sayısı kısıtlılığı nedeniyle alopesi şiddeti ve polimorfizmler arasındaki

bağlantı değerlendirilememiştir. Daha geniş serilerde frontal, verteks ile frontal ve verteks'te saç kaybı değerlendirilerek polimorfizm ve saç kaybının olduğu bölge arasında ilişki olup olmadığı araştırılabilir.

El-Samahy ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan Mısır'da yaptıkları çalışmada premenapozal evre II Ludvig AGA'lı 30 kadın hasta ile eş yaşlarda 11 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. AGA'lı hastalarda G allel frekansı %73.3, kontrol grubunda ise %54.5 saptanmıştır. Her iki grup arasında genotip ve allel frekansları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (114).

Redler ve arkadaşları 2012'de yayınladıkları çalışmada Sinclair evre II-V veya Ludwig evre II-III AGA'sı bulunan Birleşik Krallık'tan 145 kadın ve 85 Alman kadın ile Birleşik Krallık'tan 60 yaş üstü AGA'sı bulunmayan 179 kadın kontrol ve Alman kan donörlerinden sağlıklı 150 kadın kontrolü karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada AR/EDA2R lokusunda bulunan 25 tek nükleotid polimorfizmine ve 20p11 lokusunda bulunan 5 tek nükleotid polimorfizmine bakılmıştır. 53 hastanın (42 Birleşik Krallık, 11 Alman) şiddetli AGA'sı (Sinclair evre IV-V, Ludwig evre III) varken 85 hasta (57 Birleşik Krallık, 28 Alman,) erken başlangıçlı AGA (AGA başlangıcı < 40 yaş) olarak kaydedilmiştir. Bu çalışma kapsamında AR/EDA2R lokusunda bulunan rs6152 ve rs1385699 polimorfizmleri de değerlendirilmiştir. Çalışmada rs6152 polimorfizmi için G allel frekansı Alman AGA grubunda %80 iken kontrol grubunda %86 olarak; Birleşik Krallık AGA grubunda %88 iken kontrol grubunda %84 tespit edilmiş ve her iki etnik kökünde de rs6152 polimorfizmi ve kadın AGA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde rs1385699 polimorfizmi için A allel frekansı Alman AGA grubunda %77 iken kontrol grubunda %78 olarak; Birleşik Krallık AGA grubunda %84 iken kontrol grubunda %79 tespit edilmiş ve her iki etnik kökünde de rs1385699 polimorfizmi ve kadın AGA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada sadece Birleşik krallık grubunda AR/EDA2R lokusunda bulunan rs1397631 polimorfizmi ile kadın AGA arasında düşük bir ilişki bulunmuştur (81,114).

Araştırmamızda kadın hastalar ve kontroller arasında rs6152 genotip ve allel frekans dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık. Bizim sonuçlarımız ve El-Samahy ve arkadaşları ile Redler ve arkadaşlarının çalışmalarının sonuçları AR/EDA2R lokusunda bulunan rs6152 polimorfizmi ile

kadın AGA arasında ilişki olmadığı yönündedir (81,114). Hem bu çalışmalarda hem de çalışmamızda kadınlarda G allel frekansının yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bütün bulgular ışığında rs6152'nin erkek AGA'da bir belirteç olarak kullanılabilirken, kadın AGA için bunun söz konusu olmadığı söylenebilir. Bu durumda erkek AGA ve kadın AGA ortak bir genetik temeli paylaşmamaktadır. Gerek bahsi geçen çalışmaların gerekse bizim çalışmamızın sonuçları kadın AGA'nın, erkek AGA'nın kadın versiyonu olmadığını ve farklı bir hastalık olarak kabul edilmesi gerektiğini düşündürmektedir (19,79,81,82,88,114).

Çalışmamızda AR gen polimorfizmi ile erkek AGA'nın ilişkili bulunurken kadın AGA'da ilişkili saptanmaması kadın AGA patofizyolojisinde androjen-bağımsız mekanizmaların tanımlanmasına paralel bulgulardır. Kadın AGA etiyojisinde androjenlerin rolü belirsizdir (4). Çok sayıdaki çalışmadan elde edilen bilgiler göstermiştir ki androjen reseptör konsantrasyonu erkeklerdeki foliküllerde kadınlardakinden daha yüksek seviyededir (42). Sadece androjenler değil aynı zamanda östrojenler ve retinoidler de, saç büyümesini ve siklusunu değiştirir, bunu *TGF-β* üyelerini salgılanmış 'ikincil mesajcılar' olarak saç büyümesini düzenlemedeki büyük etkilerini göstermek için toplarlar. Bu bağlamda, kadın ve erkek skalp saç foliküllerinin cinsiyete bağlı olarak östrojen stimülasyonuna da çok farklı cevaplar verirler ve bunu da sadece gen regülasyonunda değil aynı zamanda östrojen reseptör dağılımında da farklılıklar göstererek yaparlar. Bu derimizde belirli bir bölgedeki saç foliküllerinin aynı saç büyümesi düzenleyici ajanı ile stimülasyonundaki cinsiyet farklılıklarını açıklar (28). Yip ve arkadaşlarının bir çalışmasında *ERβ* gen varyasyonlarının kadın AGA ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Ayrıca ilişkili *ERβ* varyantlarının geç başlangıçlı kadın AGA için daha güçlü bir yatkınlık oluşturduğu düşünülmüştür (115). Yine Yip ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aromatazı kodlayan gen (*CYP19A1*) polimorfizmiyle kadın AGA arasında ilişki saptanmıştır (115). Sonuç olarak östrojen reseptörleri ve aromataz gen gibi etiyojide daha önce erkek AGA'da ilişki saptanmamış genlerin kadın AGA için yatkınlık oluşturduğu saptanabilir. Kadın AGA'da erkeklerden bağımsız farklı etiyojisi çalışmaları da yapılmalıdır.

Araştırmamızda, erkeklerden farklı olarak, kadın hastalarda kadın kontrollere kıyasla rs1385699 GA genotipini (sırası ile %47.8 ve %16.7) ve G allel frekansını

(sırası ile %41.3 ve %8.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptadık. Redler ve arkadaşlarının çalışmasında G allel frekansı Alman kadın AGA'lılarda %23, kadın kontrollerde %22 olarak; Birleşik Krallık kadın AGA'lılarda %16, kontrollerde %21 tespit edilmiştir. Dolayısıyla Redler ve arkadaşlarının çalışmasında Almanlarda ve Birleşik Krallık vatandaşlarında kadın tipi AGA ile rs1385699 polimorfizminin G allel frekansı arasında ilişki saptanmamıştır (81). Bulgularımız doğrultusunda Türklere kadın AGA ile rs1385699 GA genotipi ve G allel frekansı arasında ilişki olduğu iddia edilebilir. Yine erkeklerde ve kadınlarda farklı rs1385699 genotipi ve allel baskınlığı saptamamız kadın AGA'nın erkek AGA'nın kadın versiyonu olmadığını ve farklı bir hastalık olarak kabul edilmesi gerektiği düşüncemizi destekler niteliktedir. Ayrıca kadın kontrollerimizde Alman ve Birleşik Krallık kadın kontrollerinden farklı olarak A allel dominansı (%91,7) saptamamız da Türk toplumunda kadınlarda A allelinin *wild* tip olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir olasılık ise kadın ve erkek AGA'nın farklı hastalıklar olduğu düşünülerek bazı kadınların erkek AGA genetiğini taşıdıkları fakat kadın cinsiyetinin genotip-fenotip korelasyonunu etkileyerek fenotipik olarak normal görüntü sağlamasıdır. Erkek AGA'nın fenotipik ekspresyonu androjen/östrojen dengesi ile daha ileri şekilde düzenlendiği için kadınlarda fenotipik olarak ortaya çıkmaması muhtemeldir. Erkek AGA için asemptomatik kadın taşıyıcılar olması, X kromozomunda bulunan ve çalışmamızda erkek AGA yatkınlığı ile ilişkili olduğu saptanan rs6152-rs1385699 genlerinin maternal aile öyküsü olmaksızın nasıl geçtiğini açıklayabilir.

Çalışmamızda kadın hastalarda rs6152 G allel frekansı ile rs1385699 A allel frekansı arasında orta düzey pozitif korelasyon saptamakla birlikte rs6152 GG genotipi ve rs1385699 AA genotipi birlikteliğini kadın kontrollere kıyasla anlamlı bulmadık. Yani bu polimorfizmlerin erkek hastalarda gözlenen güçlü birlikteliği kadın hastalarda söz konusu değildi.

El-Samahy ve arkadaşlarının çalışmasında AGA'lı grup hastalık süresine göre 10 yıldan fazla ve az olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmada hastalık süresi ile genotip ve allel frekansları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (114).

Redler ve arkadaşlarının çalışmasında Birleşik Krallık grubunda erken başlangıçlı AGA ile AR/EDA2R lokusunda bulunan yedi belirteç arasında anlamlı

ilişki gözlenmiştir. En yüksek ilişki rs1397631 polimorfizmi ile saptanmıştır. Bu yedi belirteç arasında rs6152 polimorfizmi de bulunmaktadır. Bu bulgularla AR/EDA2R lokusunun spesifik olarak erken başlangıçlı kadın AGA'nın patogeneğinde yer aldığını düşündürmüştür (81).

Erken ve geç başlangıçlı kadın AGA'nın genetik olarak farklı durumlar olması mümkündür. Kadın AGA içinde androjenlerin rolü erkeklere göre daha az kesindir ve başka faktörler etkili olabilir (37-39). Yıp ve arkadaşlarının çalışmasında kadın AGA'nın erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflaması, başlangıç yaşı dağılımının iki modlu (üçüncü ve beşinci dekad) olarak gözlenmesine dayanarak öne sürülmüştür (115).

Çalışmamızda kadın hastalarda başlangıç yaşı ile rs6152 ve rs1385699 allel frekansları arasında korelasyon saptamadık. Kadın hasta grubunda erken ve geç başlangıçlı AGA hastalarındaki rs1385699 allel frekansları karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık yoktu. Bununla birlikte geç başlangıçlı AGA hasta sayımız çok azdı. Fakat bu üç geç başlangıçlı AGA hastasında da rs6152'de %100 oranında G allel frekansı görülmesi bizi erken başlangıçlı AGA ve rs6152 polimorfizmi arasında ilişki olduğu savından uzaklaştırdı. Daha belirleyici sonuçlar elde edebilmek için daha geniş hasta gruplarıyla çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda kadın hasta grubunda rs6152, rs1385699 allel frekansları ile aile öyküsünü karşılaştırdığımızda anlamlı ilişki bulmadık.

Redler ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık şiddeti sınıflamasıyla polimorfizmler arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda alopesi şiddetine göre rs6152 allel frekansları arasında anlamlı ilişki bulmazken rs1385699 polimorfizminde Ludwig evre II hastalarda A allelini, Ludwig evre III hastalarda ise G allelini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık. İlginç olarak Ludwig evre III hastaları en sık rs1385699 GA genotipi ile ilişkili bulduk ve AA genotipine rastlamadık. Kadın kontrollerde anlamlı olarak yüksek sıklıkta bulunan AA genotipine Ludwig evre III hastalarda hiç rastlamamamız ve evre 3 hastalarında G allel frekansını daha yüksek bulmamız Türk toplumunda kadınlarda A allelinin *wild* tip olabileceği düşüncemizi desteklemektedir.

Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla AGA ile ilgili ülkemizdeki ilk genetik polimorfizm çalışması ve ayrıca literatürdeki AGA ve VDR gen polimorfizmlerinin

ilişkinin inceleyen ilk çalışmadır. D vitamini ve AR-EDA2R lokusu ile ilgili literatürde mevcut az sayıda klinik çalışmalara bakıldığında sadece erkek ya da sadece kadın AGA'lı hastaların değerlendirildiğini görmekteyiz. Bu çalışmaya hem erkek hem kadın AGA hastaları alınarak cinsiyete göre karşılaştırma fırsatı bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda AR/EDA2R lokusunda bulunan rs6152 polimorfizmi ve rs1385699 polimorfizmleri ile erkek AGA hastaları arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Araştırmamızda AR/EDA2R polimorfizmleri yanında D vitamini düzeyleri ile saç folikül siklusunda önemli rol oynayan VDR polimorfizmlerine de bakılmıştır ama anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. VDR ve AGA arasındaki ilişkinin farklı etnik kökenlerde ve daha geniş vaka serileriyle yapılan ileri fonksiyonel ve genetik araştırmalarla değerlendirilmesi uygundur. Çalışmamızda erkekler ve kadınlarda saptanan genetik farklılıkları göz önüne alarak AGA'nın erkekte ve kadında farklı etiyojolojiye sahip olması mümkün gözükmektedir. AGA patogenezinin aydınlatılması için her iki cinsiyeti içeren, daha geniş vaka serilerinden oluşan, karşılaştırmalı olarak aromataz gen gibi androgen metabolizması ile ilişkili genler, Y kromozom üzerindeki ilişkili genler, östrojen reseptörleri, anagenin farklı evreleri için gerekli büyüme faktörleri ve saç folikülü ile çevre dokuların yapısal molekülleri gibi muhtemel diğer genlerle ilişkili ileri araştırmalar yapılmalıdır.

SONUÇLAR

Cinsiyetler arasında ortalama AGA başlangıç yaşı ve aile öyküsü dağılımları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Kadın hastalarda aile öyküsüne göre AGA başlangıç yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Erkek AGA'da her iki taraf aile öyküsü olanlarda paternal aile öyküsü olanlara göre anlamlı düzeyde daha erken AGA başlangıç yaşı saptandı.

Kadın hastalar ile kadın kontroller arasında ve erkek hastalar ile erkek kontroller arasında serum D vitamin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tüm grupta AGA'dan bağımsız olarak erkeklerde D vitamini eksikliği görülme oranı kadınlara göre anlamlı düzeyde fazlaydı.

Erken ve geç başlangıçlı kadın AGA'da D vitamini eksikliği görülme oranları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Kadın hastalarda alopesi şiddeti ile D vitamin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Erkek hastalar ile erkek kontroller arasında VDR genotip ve allel frekans dağılımları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Erkek hastalarda başlangıç yaşı ile VDR allel frekansları arasında korelasyon saptanmazken VDR allel frekansları ile aile öyküsü arasında da anlamlı ilişki bulunmadı.

Kadın hastalar ile kadın kontroller arasında VDR genotip ve allel frekanslarında anlamlı fark saptanmadı.

Kadın hastalarda başlangıç yaşı ile VDR allel frekansları arasında korelasyon saptanmazken, erken ve geç başlangıçlı AGA hastalarındaki VDR allel frekans farklılıkları da anlamlı değildi.

Kadın hasta grubunda TaqI polimorfizmi T allel frekansı, paternal AGA öyküsü olanlarda her iki taraf aile öyküsü olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. FokI, BsmI, ApaI allel frekansları ile aile öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Erkek hastalarda erkek kontrollere kıyasla rs6152 polimorfizmi GG genotipi ve G allel frekansı ile rs1385699 polimorfizmi AA genotipi ve A allel frekansı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı.

Erkek hastalarda rs6152 GG genotipine rs1385699 AA genotipinin eşlik etmesi anlamlı bulundu ve rs6152 G allel frekansı ile rs1385699 A allel frekansı arasında yüksek düzey pozitif korelasyon tespit edildi.

Erkek hastalarda başlangıç yaşı ile AR/EDA2R allel frekansları arasında korelasyon saptanmadı.

Kadın hastalar ile kadın kontroller arasında rs6152 polimorfizmi genotip ve allel frekanslarında anlamlı düzeyde fark saptanmazken, kadın hastalarda rs1385699 genotiplerinden GA genotipi ve G allel frekansı anlamlı düzeyde daha sık saptandı.

Kadın hastalarda rs6152 GG genotipine eşlik eden rs1385699 AA genotip oranı anlamlı bulunmazken rs6152 G allel frekansı ile rs1385699 A allel frekansı arasında orta düzey pozitif korelasyon tespit edildi.

Kadın hastalarda başlangıç yaşı ile AR/EDA2R allel frekansları arasında korelasyon saptanmadı. Erken ve geç başlangıçlı kadın AGA hastalarında rs1385699 allel frekans farklılıkları anlamlı bulunmadı.

Kadın hasta grubunda aile öyküsüne göre rs6152 ve rs1385699 allel frekanslarında anlamlı fark saptanmadı.

Kadın hastalarda alopesi şiddetiyle rs6152 polimorfizmi ilişkili bulunmazken, rs1385699 G allel frekansı Ludwig evre III hastalarda evre II hastalara göre anlamlı düzeyde daha sık saptandı.

KAYNAKLAR

1. Serdaroğlu S, Oğuz O. Sağ hastalıkları. In: Tüzün Y, Gürer M, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V, eds. Dermatoloji. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2008 (vol 2):1295-1344.
2. Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Hair Growth Disorders. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 739-749.
3. Tosti A, Camacho-Martinez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. JEADV 1999;205-214.
4. Singal A, Sonthalia S, Verma P. Female pattern hair loss. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013;79: 626-40.
5. Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisek G, Schuster I. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases. Steroids 2001;66:399-408.
6. Kira M, Kobayashi T, Yoshikawa K. VitD and the skin. J Dermatol 2003;30:429-37.
7. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J PhysiolRenalPhysiol. 2005;289(1):8-28.
8. Bikle DD. Vitamin D and the skin. J Bone MinerMetab.2010 Mar;28(2):117-30.
9. Hilary F. Luderer, Marie B. Demay. The vitamin D receptor, the skin and stem cells. Journal of Steroid Biochemistry&Molecular Biology 121 (2010) 314–316.
10. Hsieh JC, Slater SA, Whitfield GK, Dawson JL, Grace Hsieh, Sheedy C, et al. Analysis of Hairless Corepressor Mutants to Characterize Molecular Cooperation

with the Vitamin D Receptor in Promoting the Mammalian Hair Cycle. *J Cell Biochem.* 2010 June 1; 110(3): 671–686.

11. Reichrath J, Schilli M, Kerber A, Bahmer FA, Czarnetzki BM, Paus R. Hair follicle expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors during the murine hair cycle. *Br J Dermatol.* 1994;131:477-82.

12. Amor KT, Rashid RM, Mirmirani P. Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatology online journal.* 2010 Feb; 16 (2): 3.

13. Sakai Y, Kishimoto J, Demay MB. Metabolic and cellular analysis of alopecia in vitamin D receptor knock out mice. *J ClinInvest* 2001;107:961-6.

14. Ručević I, Barišić-Druško V, Glavaš-Obrovac L, Štefanić M. Vitamin D Endocrine System and Psoriasis Vulgaris – Review of the Literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009;17(3):187-192.

15. Dayangac-Erden D, Karaduman A, Erdem-Yurter H. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Turkish familial psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2007 Dec;299(10):487-91.

16. Saeki H, Asano N, Tsunemi Y, Takekoshi T, Kishimoto M, Mitsui H, et al. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2002 Nov;30(2):167-71.

17. Akar A, Orkunoglu FE, Ozata M, Sengul A, Gur AR. Lack of association between Vitamin D receptor FokI polymorphism and alopecia areata. *Eur J Dermatol.* 2004 May-Jun;14(3):156-8.

18. Zhuo FL, Xu W, Wang L, Wu Y, Xu ZL, Zhao JY. Androgen receptor gene polymorphisms and risk for androgenetic alopecia: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Mar;37(2):104-11.

19. Prodi DA, Pirastu N, Maninchedda G, Sassu A, Picciau A, Palmas MA, et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2268–70.
20. Brockschmidt FF, Hillmer AM, Eigelshoven S, Hanneken S, Heilmann S, Barth S, et al. Fine mapping of the human AR/EDA2R locus in androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2010 Apr; 162(4): 899-903.
21. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* (2011) 43, 223-225.
22. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2010) 73, 243-248.
23. Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 July; 77(1): 106–112.
24. Ting HJ, Bao BY, Hsu CL, Lee YF. Androgen-receptor coregulators mediate the suppressive effect of androgen signals on vitamin D receptor activity. *Endocrine*. 2005;26:1-9.
25. Mooso B, Madhav A, Johnson S, Roy M, Moore ME, Moy C, et al. Androgen Receptor regulation of Vitamin D receptor in response of castration-resistant prostate cancer cells to 1 α -HydroxyvitaminD5 - a calcitriol analog. *GenesCancer*. 2010 Nov 16;1(9):927-940.
26. Sinclair RD, Banfield CC, Dawber RPR. *Handbook of Diseases of the Hair and Scalp*. Oxford: Blackwell Science, 1999.

27. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*. 1999;341:491-7.
28. Paus R, Peker S, Sundberg JP. Biology of Hair and Nails In: Bologna JL, Jorrizzo JL, Rapini RP, *Dermatology*, 2nd edition. New York, NY: Mosby; 2008.
29. Millar SE. Molecular mechanism regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol* 2002; 118:216-25.
30. Wolff H. Diseases of hair. In: Burgdorf W.H.C, Plewig G, Wolff H.H, Landthaler M, Braun-Falco O, editors. *Braun-Falco's Dermatology*. 3rd ed. Italy: Springer, 2009; 1029-1059.
31. Cotsarelis G, Botchkarev V. Biology of hair follicles. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 739-749.
32. Vogt A, McElwee KJ, Blume-Peytavi U. Biology of the Hair Follicle. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trueb RM, editors. *Hair Growth and Disorders*. 2008;1-22.
33. Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of hair. In *Rook's textbook of dermatology*. Eds. Burns T, Breathnach S, Griffiths C, Cox N. Volum 4 7th Oxford: Blackwell Pbl, 2004: 63.1-63.120.
34. Forslind B. Structure and function of the hair follicle. In: Camacho FM, Randall VA, Price VH, editors. *Hair and its disorders. Biology, pathology and management*. 1st ed. London, Martin DunitzLtd 2000,3-15.
35. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg*. 2006; 25(1): 2-10.

36. Randall VA. The Endocrine Control of the Hair Follicle. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trueb RM, editors. *Hair Growth and Disorders*. 2008; 23-40.
37. Sperling LC. Alopecias In: Bologna JL, Jorrizzo JL, Rapini RP, *Dermatology*, 2nd edition. New York, NY: Mosby; 2008.
38. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Del Marmol V, Spuls PI, et al; European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011 Oct; 9 Suppl 6:S1-57.
39. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, Reygagne P, Messenger A; European Consensus Group. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol* 2011; 164(1): 5–15.
40. Messenger A. Androgenetic alopecia in men. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R: *Hair growth and disorders*. Berlin Heidelberg: SpringerVerlag, 2008: 159–70.
41. Jang WS, Son IP, Yeo IK, Park KY, Li K, Kim BJ, et al. The annual changes of clinical manifestation of androgenetic alopecia clinic in korean males and females: a outpatient-based study. *Ann Dermatol*. 2013 May;25(2):181-8.
42. Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kells JM. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:809-818.
43. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):1040-8.
44. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenic alopecia: method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichology*. 2009 Jul;1(2):123-30.

45. Topal İO. Pemfigus Ve Büllöz Pemfigoid Hastalarında Trikogram Bulguları (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2008.
46. Galliker NA, Trüeb RM. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. *Int J Trichol* 2012;4:19-22.
47. Hillmann K, Blume-Peytavi B. Diagnosis of hair disorders. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2009; 28: 33-38.
48. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J* 1975; 68:1359–65.
49. Şendur N, Karaman G. Androjenetik Alopesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*; 1(3) : 39-46.
50. Olsen EA. Female pattern hair loss. In: *Hair Growth and Disorders* (Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM, eds). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008; 171–86.
51. Biondo S, Goble D, Sinclair R. Women who present with female pattern hair loss tend to underestimate the severity of their hair loss. *Br J Dermatol* 2004;150:750-52.
52. Sinclair R, Jolley D, Mallari R, Magee J. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hairloss women. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 189-199.
53. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:253-262.
54. Lee WS, Oh Y, Ji JH, Park JK, Kim do W, Sim WY, et al. Analysis of familial factors using the basic and specific (BASP) classification in Korean patients with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):40-7.

55. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 2008;127(3):256-62.
56. Chen TC. Photobiology of vitamin D. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Holick MF(ed) Totowa NJ. Humana Press Inc 1999.
57. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
58. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2002:157-74.
59. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6(1): 23-31.
60. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338(2):143-56.
61. Jones G, Strugnell SA, De Luca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78(4):1193-231.
62. Kocatürk Sel S, Kasap H, Osteoporosis and Related Genes: VDR, ESR And COL1A1. *Archives Medical Review Journal*. 2011; 20(4): 246-269.
63. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamanoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsuni S, et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997;11(8):1165-79.
64. Protein knowledgebase (UniProtKB). <http://www.uniprot.org/uniprot/P11473>. Erişim tarihi:29.05.2013.
65. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998;47(12):451-75.

66. Wang J, Lu Z, Au JL. Protection against chemotherapy-induced alopecia. *Pharm Res* 2006; 23: 2505–2514.
67. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics* 523 (2012) 123–133.
68. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* (2013) 92:77–98.
69. Cianferotti L, Cox M, Skoriya K, Demay MB. Vitamin D receptor is essential for normal keratinocyte stem cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 May 29;104(22):9428-33.
70. Laura C. Alonso Robert L. Rosenfield, *Molecular Genetic and Endocrine Mechanisms of Hair Growth*. *Horm Res* 2003;60:1–13.
71. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel Hay R, Hamid MA, Hamdy E. Serum ferritin and vitamin d in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol* 2013;26:101–7.
72. Shang Y, Myers M, Brown M. Formation of the androgen receptor transcription complex. *Mol Cell* 2002; 9: 601-610.
73. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. *Hum Mutat* 2004; 23: 527-33
74. Brooke GN, Bevan CL. The role of androgen receptor mutations in prostate cancer progression. *Curr Genomics* 2009; 10: 18-25.
75. Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM). <http://omim.org/entry/300451>. Erişim tarihi:24.06.2013.
76. Koppinen P, Pispä J, Laurikkala J, Thesleff I, Mikkola ML. Signaling and subcellular localization of the TNF receptor Edar. *Exp Cell Res*. 2001 Oct 1;269(2):180-92.

77. Kumar A, Eby MT, Sinha S, Jasmin A, Chaudhary PM. The ectodermal dysplasia receptor activates the nuclear factor-kappaB, JNK, and cell death pathways and binds to ectodysplasin A. *J Biol Chem*. 2001 Jan 26;276(4):2668-77.
78. Bubulya A, Wise SC, Shen XQ, Burmeister LA, Shemshedini L. c-Jun can mediate androgen receptor-induced transactivation. *J Biol Chem*. 1996 Oct 4;271(40):24583-9.
79. Levy-Nissenbaum E, Bar-Natan M, Frydman M, Pras E. Confirmation of the association between male pattern baldness and the androgen receptor gene. *Eur J Dermatol* 2005; 15 (5): 339-40.
80. Botchkarev VA, Fessing MY. Edar signaling in the control of hair follicle development. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005 Dec; 10(3): 247-51.
81. Redler S, Brockschmidt FF, Tazi-Ahnini R, Drichel D, Birch MP, Dobson K, et al. Investigation of the male pattern baldness major genetic susceptibility loci AR/EDA2R and 20p11 in female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2012 Jun;166(6):1314-8.
82. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 2001 Mar; 116(3):452-5.
83. Karadağ Köse O, Güleç AT. Clinical evaluation of alopecias using a handheld dermatoscope. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Aug; 67(2): 206-14.
84. 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):33-9.
85. Ellis J, Harrap SB. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol* 2001;19:149-154.
86. Osborn D. Inheritance of baldness. *J Hered* 1916;7:347-55.

87. Liang B, Yang C, Zuo X, Li Y, Ding Y, Sheng Y, et al. Genetic variants at 20p11 confer risk to androgenetic alopecia in the chinese han population. *PLoS One*. 2013 Aug 26;8(8):e71771.
88. Ellis JA, Scurrah KJ, Cobb JE, Zaloumis SG, Duncan AE, Harrap SB. Baldness and the androgen receptor: the AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. *Hum Genet* (2007) 121:451–7.
89. Smith MA, Wells RS. Male-type alopecia, alopecia areata, and normal hair in women; family histories. *Arch Dermatol* 1964; 89: 95-8.
90. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5 α -reductase genes. *J Invest Dermatol* 1998;110:849 –53.
91. Iyanda AA. Serum Vitamin Levels in Different Categories of Androgenetic Alopecia Subjects <http://dx.doi.org/10.4172/scientificreports.137>
92. Shu I, Pina-Oviedo S, Quiroga-Garza G, Meng QH, Wang P. Influence of vitamin D2 percentage on accuracy of 4 commercial total 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Chem*. 2013 Aug;59 (8):1273-5.
93. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
94. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2005;40:53–60.
95. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int*. 2006;17:1133–1140.

96. Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, Hollis B, Roos BA. Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Me tab.* 2005;90:1557–1562.
97. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:860–868.
98. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, Frini S, Kaabachi N, Belkahia Ch, Mbazaa R, Zouari B, Sellami S. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int.* 2005;16:180–183.
99. Kong J, Li XJ, Gavin D, Jiang Y, Li YC. Targeted expression of human vitamin d receptor in the skin promotes the initiation of the postnatal hair follicle cycle and rescues the alopecia in vitamin D receptor null mice. *J Invest Dermatol* 2002;118:631-8.
100. Vegesna V, O’Kelly J, Uskokovic M, et al: Vitamin D3 analogs stimulate hair growth in nude mice. *Endocrinology* 2002;143: 4389-96.
101. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2002; 4: 1-11.
102. Akar A, Orkunoglu FE, Tunca M, Taştan HB, Kurumlu Z. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not associated with alopecia areata. *Int J Dermatol.* 2007 Sep;46(9):927-9.
103. Randall VA, Thornton MJ, Messenger AG: Cultured dermal papilla cells from androgen-dependent human hair follicles (e.g. beard) contain more androgen receptors than those from non-balding areas of the scalp. *J Endocrinol* 133:141-147, 1992.

104. 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* 156:59-65, 1998.
105. Liu HX, Cartegni L, Zhang MQ, Krainer AR. A mechanism for exon skipping caused by nonsense or missense mutations in BRCA1 and other genes. *Nat Genet* 2001; 27: 55-8.
106. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97:247–54.
107. Sinclair R, Jolley D, Mallari R et al. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:189–99.
108. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P et al. Role of androgens in female pattern androgenetic alopecia, either alone or associated with other symptoms of hyperandrogenism. *Arch Dermatol Res* 2000; 292:598–604.
109. Kuster W, Happle R. The inheritance of common baldness: two B or not two B? *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:921–6.
110. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC et al. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2003; 121:1561–4.
111. Hillmer AM, Hanneken S, Ritzmann S, Becker T, Freudenberg J, Brockschmidt FF, 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 Jul;77:140–8.
112. Hillmer AM, Kruse R, Macciardi F, Heyn U, Betz RC, Ruzicka T, et al. The hairless gene in androgenetic alopecia: results of a systematic mutation screening and a family-based association approach. *Br J Dermatol.* 2002 Apr;146(4):601-8.

113. Hayes VM, Severi G, Eggleton SA, Padilla EJ, Southey MC, Sutherland RL, et al. 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;14:993-6.

114. El-Samahy MH, Shaheen MA, Saddik DE, Abdel-Fattah NS, el-Sawi MA, Mahran MZ, Shehab AA. Evaluation of androgen receptor gene as a candidate gene in female androgenetic alopecia. *Int J Dermatol.* 2009 Jun;48(6):584-7.

115. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, Giles G, et al. Association analysis of oestrogen receptor beta gene (ESR2) polymorphisms with female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2012 May;166(5):1131-4.