



T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANDROGENETİK ALOPESİLİ HASTALARDA SERUM  
PENTRAXİN (PTX3) DÜZEYİ İLE HASTALIK EVRESİ  
VE SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Meral ÖZSİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2025**

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**ANDROGENETİK ALOPESİLİ HASTALARDA SERUM PENTRAXİN  
(PTX3) DÜZEYİ İLE HASTALIK EVRESİ VE SÜRESİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Meral ÖZSİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ**

**Jüri Üyesi**

**Prof. Dr. Mehmet Akif ÇÜRÜK**

**Jüri Üyesi**

**Prof. Dr. İsmail Gürkan ÇIKIM**

**KAHRAMANMARAŞ 2025**

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

**Meral ÖZSİN**



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir.

ProjeNo: 2023/3-2 YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresi boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini aldığım ve fikirlerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ'a teşekkür ederim.

Eğitimim sırasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KILINÇ, Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN, Doç. Dr. Filiz ALKAN BAYLAN ve Dr. Öğr. Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU hocalarıma, Öğr. Görevlisi Mehmet ÖZYURT ve Öğr. Görevlisi Dr. Mehmet Bekir KELLEÇİ' ye teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda çok değerli katkıları olan Prof. Dr. Perihan ÖZTÜRK hocama, Yüksek lisans eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen sınıf arkadaşlarım Sabahat ÖZKAN'a, Ali Furkan UÇAR'a, Emin YAĞMUR'a ve laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman maddi manevi yanımda olan ve her türlü desteğini üzerimden hiçbir zaman eksik etmeyen çok değerli eşim Doç. Dr. Kadir Kaan ÖZSİN'e ve oğlum Kemal Yarkın ÖZSİN'e en içten teşekkürü bir borç bilirim.

Bu araştırma, 2023/3-2 YLS kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Ocak-2025

Meral ÖZSİN

**ANDROGENETİK ALOPESİLİ HASTALARDA SERUM PENTRAXİN(PTX3)  
DÜZEYİ İLE HASTALIK EVRESİ VE SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**MERAL ÖZSİN**

**ÖZET**

Androjenetik alopesi (AGA) veya erkek tipi saç dökülmesi en çok teşhis edilen saç dökülmesi disfonksiyonudur. Androjen hormon fazlalığı, ileri yaş ve kalımsal etkiler AGA'nın ortaya çıkmasına neden olabilirler. Ancak patofizyolojisi her cinsiyette açıkça bilinmemektedir. AGA'nın androjen metabolizmasının yanı sıra AGA'nın inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonundaki düzensizlikle ilişkili olduğu ve kronik mikro inflamasyonun ağırlaştırıcı bir faktör olduğu düşünülmektedir. Pentraksin-3(PTX-3), proinflamatuvar sitokinler, lipopolisakkaritler, mikrobiyal komponentler ve iskemi ile aktiflenen ve neredeyse tüm hücre tiplerinden salınırlar ve inflamasyon, doğal bağışıklık ve doku tamirinde rol oynarlar. Bu çalışmada PTX-3 ile AGA arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve gönüllü olmayı kabul eden AGA tanısı alan 18-50 yaşları arasındaki katılımcılar üzerinden yapılmıştır. AGA öyküsü başlangıcı 5 yıllık olan 20 kadın ve 20 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer AGA öyküsü başlangıcı 5 yıldan uzun olan 20 kadın ve 20 erkek hasta ve AGA ve herhangi bir sistemik ya da dermatolojik hastalığı olmayan 20 kadın ve 20 erkek sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 120 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Serum PTX3 ölçümü ve biyokimyasal analiz için hasta grupları ve kontrol grubundan birer tüp venöz kan örneği alındı. PTX3 düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapıldı ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

AGA olmayanlara göre AGA olanlarda PTX-3 seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık ( $p < 0.001$ ). Kadın grubunda AGA(+) ve 5 yıldan fazla hastalığı olanlarda yüksek PTX-3 seviyeleri anlamlı bulunurken erkek grubunda herhangi bir fark saptanmadı. Kadında ve erkekte alopesi evreleri ile PTX-3 seviyelerinin arasındaki herhangi bir korelasyon saptanmadı. ROC analizi sonucunda kadınlarda 1245.5 ve erkeklerde 1362.5 cut-off seviyesinin üzerindeki PTX-3 seviyelerinin AGA varlığını öngörebileceği hesaplanmıştır ve bu analiz istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Sonuç olarak; hem erkeklerde hem de kadınlarda AGA(+) olan grupta yüksek PTX-3 seviyelerini anlamlı olarak yüksek bulduk ve bu yüksek seviyelerinin AGA varlığında anlamlılığı

ROC analizinde gösterildi. PTX-3 inflamasyon, doğal başışıklık ve doku tamirinde rol oynar. Çalışmamızdaki AGA'lı hastalardaki yüksek PTX-3 seviyelerinin AGA'deki inflamasyon ile ilişkili olduğunu ve yüksek PTX-3 seviyelerinin AGA varlığında anlamlı olduğunu dūřünmekteyiz.



**Anahtar Kelimeler** : Alopesi, Androjenetik alopesi, Dihidrotestosteron, İNFLAMASYON, Kıl folikülü, Pentraksin-3

**Sayfa Adedi** : 65

**Danışman** : Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ

**EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM PENTRAXIN (PTX3)  
AND DISEASE STAGE AND DURATION IN PATIENTS WITH ANDROGENETIC  
ALOPECIA**

**Master Thesis**

**Meral ÖZSİN**

**ABSTRACT**

Androgenetic alopecia (AGA) or male pattern hair loss is the most commonly diagnosed hair loss dysfunction. It is thought that genetic factors, androgens and age play a role in the formation of AGA. It is known that AGA has a polygenetic feature, but its pathophysiology and genetics are not fully understood. In addition to androgen metabolism, AGA is thought to be associated with dysregulation in the expression of inflammatory cytokines and that chronic microinflammation is an aggravating factor. Pentraxin-3 (PTX-3) is released from proinflammatory cytokines, lipopolysaccharides, microbial components and ischemia-activated and almost all cell types and play a role in inflammation, innate immunity and tissue repair. The aim of this study was to evaluate the relationship between PTX-3 and AGA.

This study was conducted on participants aged 18-50 who were diagnosed with AGA and who applied to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Hospital Dermatology clinic and accepted to volunteer. A total of 120 participants were included in the study, including 20 female and 20 male patients with an AGA history of 5 years onset, 20 female and 20 male patients with an AGA history of more than 5 years onset and 20 female and 20 male healthy volunteers without AGA and any systemic or dermatological disease. One tube of venous blood sample was taken from the patient groups and the control group for serum PTX3 measurement and biochemical analysis. PTX3 levels were analyzed by ELISA method. Statistical analysis of the obtained data was performed and  $p < 0.05$  was considered significant.

We found statistically significant higher PTX-3 levels in AGA patients compared to those without AGA ( $p < 0.001$ ). While high PTX-3 levels were found to be significant in the female group with AGA(+) and those with disease for more than 5 years, no difference was found in the male group. No correlation was found between alopecia stages and PTX-3 levels in women and men. As a result of ROC analysis, it was calculated that PTX-3 levels above the cut-off level of 1245.5 in women and 1362.5 in men could predict the presence of AGA, and this analysis was found to be statistically significant ( $p < 0.001$ ).

In conclusion; we found high PTX-3 levels in both males and females with AGA(+) group significantly high and the significance of these high levels in the presence of AGA was

shown in ROC analysis. PTX-3 plays a role in inflammation, innate immunity and tissue repair. We think that high PTX-3 levels in AGA patients in our study are related to inflammation in AGA and high PTX-3 levels are significant in the presence of AGA.



**KeyWords** : Alopecia, Androgenetic alopecia, Dihidrotestosteron, Hair follicle, Inflammation, Pentraxin-3,

**Page Number** : 65

**Supervisor** : Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Saç.....	3
2.2. Kıl Folikülü.....	3
2.2.1. Kıl folikülünün fonksiyonel anatomisi ve biyolojisi .....	4
2.2.1.1. Kıl folikülü yapısı .....	4
2.2.2. Kıl folikül siklusu .....	6
2.3. Alopesi .....	7
2.3.1. Androjenetik alopesi .....	8
2.3.1.1. Epidemiyoloji.....	8
2.3.1.2. Etyopatogenez.....	9
2.3.1.3. Klinik tipleri.....	11
2.4. Pentraksinler .....	14
2.4.1. Kısa pentraksinler .....	14
2.4.2. Uzun pentraksinler .....	15
2.4.2.1. Pentraksin-3 geni .....	17
2.4.2.2. Pentraksin-3'ün ligandları.....	18
2.4.2.3. Pentraksin-3'ün kaynakları ve salınımı .....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
3.1. Hastalar .....	21
3.1.1. Dahil edilme kriterleri.....	21
3.1.2. Dışlama kriterleri .....	21
3.2. Biyokimyasal Analiz.....	22
3.2.1. ELISA metodu ile pentraksin 3 tayini .....	22
3.3. İstatiksel Analiz .....	22
4. BULGULAR .....	24

5. TARTIŞMA .....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	34
7. KAYNAKLAR.....	36
8. ŞEKİL DİZİNİ .....	48
9. TABLO DİZİNİ .....	49
10. EKLER .....	50
11. ÖZGEÇMİŞ .....	51



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AGA</b>	: Androjenetik Alopesi
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>SAP</b>	: Serum Amiloid P
<b>PTX-3</b>	: Pentraksin-3
<b>DHT</b>	: Dihidrotestosteron
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>FGF</b>	: Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
<b>IL-1 <math>\alpha</math></b>	: İnterlökin 1 alfa
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör alfa
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>AR</b>	: Androjen reseptörü
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
<b>LH</b>	: Luteinleştirici Hormon
<b>FSH</b>	: Folikül Stimüle Hormon
<b>DHEA</b>	: Dihidroepiandrosteron
<b>DHEAS</b>	: Dihidroepiandrosteron Sülfat
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimüle Hormon
<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>TLR</b>	: Toll Like Reseptör
<b>HUVEC</b>	: İnsan Göbek Damarı Endotel Hücresi
<b>ROC</b>	: Receive Operative Characteristic

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Androjenetik alopesi (AGA) veya erkek tipi saç dökülmesi en çok teşhis edilen saç dökülmesi disfonksiyonudur. Erkeklerin %30-50'sini ve orta yaşlı kadınların yaklaşık %30'unu etkilemektedir (1). Androjen hormon fazlalığı, ileri yaş ve kalıtsal etkiler AGA'nın ortaya çıkmasına neden olabilirler (2). Androjenler, erkeklerde ve kadınlarda saç büyümesinin en önemli düzenleyicileridirler. Androjenler veya otokrin ve parakrin mekanizmayla deriden lokal olarak üretilen androjenler, piloseböz üniteleri ve dermal papillaları etkilerler. Androjenler sakal, aksilla ve pubiste kıl foliküllerini büyütürken, yatkın bireylerde saçlı derinin foliküllerinin büyümesini baskılayarak ve minyatürleşmeye neden olurlar (3). AGA'nın poligenetik bir özelliğe sahip olduğu bilinmektedir ancak patofizyolojisi her cinsiyette açıkça bilinmemektedir. Bilimsel kanıtlar AGA'nın androjen metabolizması ile yakından ilişkisi ile birlikte AGA'nın inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonundaki düzensizlikle ilişkili olduğunu, yavaş ve genellikle asemptomatik olan kronik mikro inflamasyonun ağırlaştırıcı bir faktör olduğunu göstermektedir (1). AGA'nın fizyopatolojisi genetik yatkınlığı olan kişilerde saç folikülü hücrelerinin, saçlı deri inflamasyonu ve dış faktörlerle tetiklenen androjenlere abartılı yanıt vermesi şeklinde açıklanmaktadır (4).

Pentraksinler ise yapısal bir motifle karakterize evrimsel olarak korunmuş bir proteinler süper ailesidir. Boyutlarına göre kısa pentraksinler ve uzun pentraksinler olarak iki gruba ayrılırlar. Kısa pentraksinler ailesinin en bilinen üyeleri C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) olup özellikle CRP koroner olaylar ile ilgili olarak en çok araştırılmış moleküllerdendir (5). Uzun pentraksinler ailesinin ilk sentezlenen prototip üyesi pentraksin-3 (PTX-3)'dür. PTX-3 temelde yapısal olarak kısa pentraksinlere benzer ve CRP ve SAP gibi multimerik inflamatuvar mediyatördür (5). İnsan PTX-3 geni, insan kromozomu 3 bandı q 25'de lokalize olup, 2 intron tarafından 3 ekzona ayrılmıştır. İlk 2 ekzon kodu sırasıyla lider peptid ve proteinin N-terminal alanı içindir ve 3. ekzon pentraksin alanını kodlar ki bu da pentraksin ailesinin diğer üyelerini kesin olarak ayırt etmemizi sağlar (6,7). PTX-3'ün fonksiyonel kullanımı hakkında bilinenler, gün geçtikçe daha iyi anlaşılakta ve klinik pratiğe yansımaktadır. AGA hastalarının tedavisinde biyokimyasal markerler önceden beri kullanılmaktadır. AGA hastaları için PTX-3'ün iyi bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, yeni biyokimyasal marker olan PTX-3'ün AGA hastalarındaki prognostik değerinin saptanması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatürden araştırdığımız kadarıyla bugüne kadar AGA ile PTX-3 seviyelerinin ilişkisini araştıran bir makaleye rastlamadık. Bu nedenle çalışmamız bu konuda ilklerden olacaktır. Yapılacak olan bu çalışma ile anlamlı kabul

edilebilecek PTX-3 değerlerinin tespit edilmesi ile AGA hastalarında tanı, prognostik ve tedavi yaklaşımlarında PTX-3'ün rutin kullanıma girmesini sağlayabilir. Bununla birlikte PTX-3 düzeylerinin hasta yaşı ve AGA evresi ile ilişkisini değerlendirilmesi de amaçlanmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Saç

Saçlı deri anatomik bölge olarak; önde alın, yanlarda ve arkada boyun bölgesi ile sınırlanmış bir alandır. Travmalara ve enfeksiyonlara karşı koruyucu bir bariyer görevi görür (8). Saç, saçlı derideki kıl folikülü kümesidir. Kıl foliküllerinin bariyer görevi dışında ter ve sebum salgısı, termoregülasyon ve feromon üretimi gibi fonksiyonları yer almaktadır (9). İnsanda yaklaşık 5 milyon kıl folikülü mevcut olup bunların 100.000 kadarı da saçlı deride bulunur (10).

### 2.2. Kıl Folikülü

Kıl folikülleri, embriyonik hayatın 9. haftasında ilk olarak kaş, üst dudak ve çenede oluşur (11). Kıl folikülü nöroektodermal-mezenkimal etkileşimler sonucunda ektodermal kök hücrelerden meydana gelir. Kıl folikülü etrafındaki bağ dokudan dermal papilla gelişirken, erektrör pili kası mezodermden köken alır (12). Karşılıklı devam eden epitelyal-mezenşimal etkileşimler ile fetal dönemin 19-21. haftalarında kıl folikülünün olgunlaşması tamamlanır ve saçlı deride kıllar görünür hale gelir (13).

Kıl folikülleri 3 farklı gruba ayrılır. İnsanlarda, lanugo olarak bilinen, ince, yumuşak, medullasız ve genellikle pigmentsiz kıl normal gebeliğin 8-9. ayında in-utero dökülmektedir. (14) Doğumdan sonra kıl yapısı temel olarak terminal ve vellus tipi kıllardan oluşmaktadır. Vellus kılları, yumuşak medullasız, bazen pigmentli ve genellikle 2 cm'den kısa olup terminal kıl folikülleri daha büyük, daha kalın, daha pigmente görünümündedir (15). Hem terminal hem de vellus tipi kıl folikülleri siklik döngüye girer. Bu döngüde büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar görev almaktadır (16). Saçlı deride terminal ve vellus kıl oranı 7:1 olmalıdır (17). Terminal kıllar puberte öncesi saçlı deri, kirpik ve kaşlarda görülürken puberte sonrası androjenlerin etkisiyle vellus kıllarından seksüel terminal kıl olarak meydana gelirler (18).

Saç foliküllerinin % 85'i anagen, % 10-15'i telogen dönemdedir ve bu siklusları devamlı değişir. Bu transformasyonlar sabit bir şekilde yükselen sitokinlere, hormonlara, nörotransmitterlere ve onların reseptörlerinin aktivitelerine bağlıdır. Benzer şekilde kıl folikül siklusunun anahtar mediatörleri olarak tanınan transkripsiyon faktörleri ve enzimleri de transformasyonda etkilidir. Transplantasyon çalışmalarında siklusu yürütme gücünün kıl folikülünün kendisinde lokalize olduğu gösterilmiştir. Saç dökülmeleri ve anormal saç uzamaları da folikül siklusunun istenmeyen değişikliklerine bağlı oluşurlar (19).

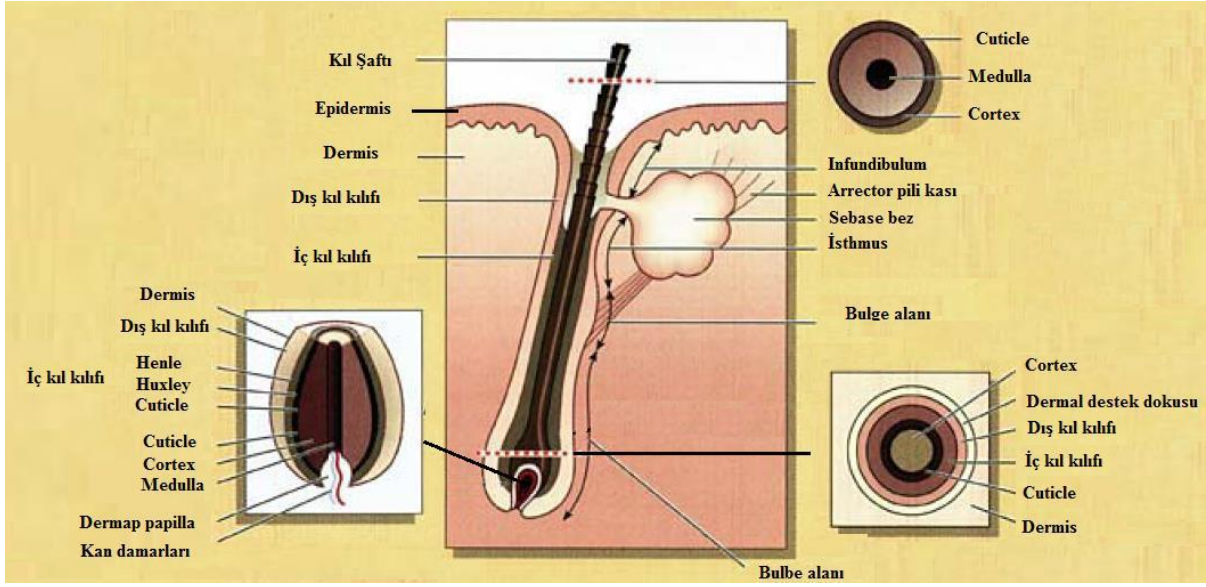
## **2.2.1. Kıl folikülünün fonksiyonel anatomisi ve biyolojisi**

### **2.2.1.1. Kıl folikülü yapısı**

Saç, epidermis seviyesinin üstünde ve altında canlı ve cansız bileşenlerden oluşur. Kıl gövdesi epidermisin üzerinde olup keratinize epitel hücrelerinden oluşmuştur. Epidermisin üzerinde ince ve esnek yapıya sahiptir. Epidermisin altında ise bulbusu oluşturan tabanı geniş canlı bir foliküldür (20).

Her saç teli derinin dışında görünen kısmı oluşturan kıl sapı ve deri yüzeyinin altında bulunan kıl kökünden oluşur. Kıl folikülü epidermisin yüzeyinden başlar ve kendisi ve kendisine bağlı sebace bez ve erektör pili adelesinden meydana gelir. Dermisin derinliklerinde ve alt deride terminal kılları üreten foliküller bulunur. Bu arada vellus kıllarını üreten foliküller sadece üst retiküler dermise kadar uzanır. Kafada bulunan saç foliküllerinin üç önemli bölümü vardır infundibulum, isthmus ve alt folikül/alt bölüm (Bulbus dahil) (21) (Şekil 1).

Folikülün üstü infundibulum segmenti olarak adlandırılırken bu segment epidermisin üst kısmından başlayarak sebace kanalına kadar ulaşır (11). Infundibular epidermis, keratohyalin granülleri barındıran interfolliküler epidermise benzer şekilde keratinizasyona uğrar (22). Sebace kanalı ile erektör pili kasının yapıştığı bulge (çıkıntı) bölgesi arasındaki segmente isthmus adı verilir. Çıkıntı segmentinde dış kök kılıfının bir parçası olan CK19, CK15 ve CD200 olarak işaretlenen birkaç epidermal kök hücre bulunur (21). Dış kök kılıfını kıl şaftını ve iç kök kılıfını oluşturan matriks keratinositleri buradan köken alır (13,23). Folikül tabanından erektör pili kasın yapıştığı bulge bölgesinin arasında kalan bölüme ise kıl folikülünün alt segmenti denir. Bu bölge suprabulbar bölge ve kıl bulbusu segmentidir. Bu segment, dermal papillanın yanlarını ve üstünü çevreleyen foliküler matrisi içeren bulbusu içerir. Dermal papilla kılcal damarlardan zengin bir bölge olup hızlı mitoz bölünme etkisi gösteren matris ile bağlantılıdır. Matris bölgesi ise keratinositlerin çoğalarak büyüüp saçın gövdesini oluşturduğu bölüm olup burada saç rengini veren melanositler matris hücreleriyle karışırlar (21).



**Şekil 1.** Kıl folikülünün yapısı

Kıl gövdesinin medulla bölgesinde iç çekirdek bulunur ve korteks tabakasıyla kaplıdır. Kortek tabakası kılın büyük bölümünü kaplar. Terminal bir kıl folikülünün horizontal kesitine baktığımızda içten dışa doğru şu sıralanmayı görürüz; kıl shaftı (medulla, korteks ve kütikül tabakaları), iç kılıf (iç kılıf kütikülü, Huxley tabakası, Henle tabakası), dış kılıf, eksternal fibröz (vitroz) tabaka (25-27).

Dış kök kılıfı çok potansiyelli kök hücre kaynağıdır. Keratinositler ve melanositler gibi birçok hücre tipine farklılaşabilir (20).

İç kök kılıfı Henle, Huxley ve Kütikül tabakalarından meydana gelir. Uzayan saç gövdesi kütikül katmanı sayesinde foliküle tutunur. Kütikül katmanı kıl kökünden epidermide kadar saç gövdesini kaplar ve saça şekil verir (20).

Saç kökü, folikülün aktif olarak saç üreten bölgesidir. Bulbus derinin dermal tabakasına doğru uzanır ve mezenkimden türetilen, zengin stromadan, ilgili sinir liflerinden ve besin sağlayan kılcıl damarın bir halkasından oluşan önemli bir yapı olan dermal papillayı çevreler. Papilla, saç büyüme sürecinde saç gövdesininin kalınlığını rengini belirleyen kesin sinyalleri gönderen birincil yönetici yapı olarak görülmektedir. Bu süreçte kök hücre, keratinosit, kemik ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin karmaşık bir yoluyla yapmaktadır (28).

Saç folikülünün innervasyonu duyuşal aferent ve otonomik sempatik sinirler ile olur. Errektör pili kasının kontrolü otonom sinirler ile olur ve saçın dik durması gerçekleşir. Saç folikülünün damarsal beslenmesi deri altı arterioller tarafından olur (20).

### **2.2.2. Kıl folikül siklusu**

Deri gibi saç da kök hücrelerin hızla bölünmesi ve farklılaşmasıyla oluşur; bu durum göç eden, düzleşen ve ölen keratinositler ile olur. Saç gövdesinin hızlı büyüme ve uzama aşamaları, apoptotik sinyaller tarafından yönlendirilen hareketsizlik ve gerileme dönemleriyle dönüşümlü olarak gerçekleşir. Bu döngü üç aşamaya ayrılabilir anagen (büyüme), katajen (geçiş) ve telogen (dinlenme) (Şekil 2) (20). Olağan bir saç döngüsünde, saçlı derideki kıl foliküllerinin % 85'i anagen, % 10-15'i telogen ve % 1-2'sinin katagen fazdadır

Anagen fazı değişken süreye sahip olan proliferasyon fazıdır ve saç folikülünün aktif büyüme evresidir. Kıl shaftının oluşumu ve pigmentasyonu sadece bu evrede gerçekleşir (12). Saçlı derideki saçların büyüme evresi 2-6 yıl sürebilirken, kaş ve kirpiklerde saçın büyümesi yalnızca birkaç aya ihtiyaç duyabilir. Anagen faz proanagen ve metaanagen adı altında alt fazlardan oluşabilir. Proanagen, folikülün saç progenitör hücrelerini çoğaldığını görür ve farklılaşma sürecini başlatır. Metanagen fazını işaretlemek için cildin yüzeyinde yeni saç teli belirir. Dermal papilla çıkıntısındaki kök hücreye sinyal göndererek anagen fazı başlatır. Böylelikle kök hücreleri uyararak dermal papilla çevresinde bulbus oluşturabilir. Oluşan bulbustaki matriks hücre oluşumu çoğalması farklılaşması sonucu yeni bir saç oluşumu başlatan bir süreçte girebilir (21) Normalde kafa derisinde kılların yaklaşık % 85-90'lık bir bölümü anagen fazdadır. Bu sayı yaş ile azalır. Erkek tipi kelliği olan bireylerde azalma daha hızlı gerçekleşir (anagen uzunluğunun belirgin şekilde azalması sebebiyle). Kafa derisindeki anagen kıllar günde 0,37 mm hızla büyür (29).

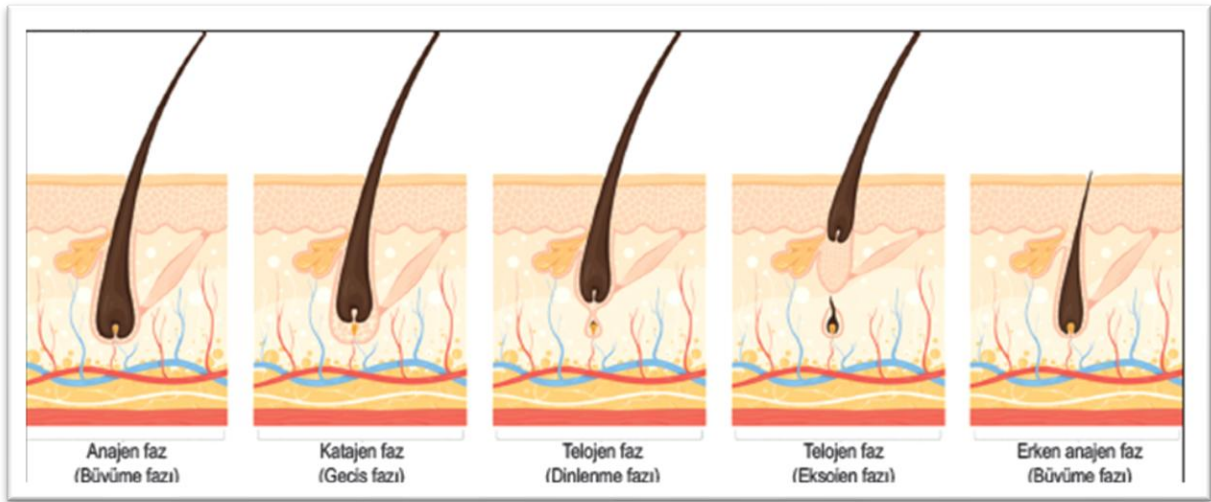
İkinci aşama olan Katajen fazı diğer fazlar arasındaki geçiş fazıdır ve fazların en kısası olup birkaç hafta süre ile sınırlıdır. Katagen fazın ilk işareti kıl bulbusunda melanin üretiminin durmasıdır (21). Ardından matrisde mitoz durur ve bu aşamada saç folikülü apoptozun tetiklediği bir regresyona uğrar ve standart çapının yaklaşık altıda birini kaybeder (12, 30). Bu regresyon sonucunda alt segment yok olmuştur ve dermal papilla yukarı doğru çıkıntı bölgesine ilerlemiştir. Çıkıntıyla temas ettiği bölgede "club" kılı adı verilen sert beyaz bir düğüm oluşur (21).

Üçüncü faz olarak adlandırılan telejen faz saç gövde büyümesinin olmadığı dinlenme fazı olup insan vücudundaki kılların % 10-15'i bu fazda bulunmaktadır. Bu faz proliferasyon ve biyokimyasal aktivite açısından sakindir. Foliküller interfoliküler ve ekstra foliküler sinyaller ile tekrar aktive olana kadar bu fazda kalırlar (31-33). Esasen ölü olan club kılları tutulur. Saçlı deride bu club kılları genellikle yaklaşık 100 gün tutulduktan sonra serbest bırakılıp dökülür ve anagen fazı tekrar gerçekleşebilir (21). Telogen evre yaklaşık 3-4 ay sürmekte olup, saçlı

derideki 100.000 kılın ortalama günde 50-100 tanesi dökülebilmektedir (34).

Üç ana faz dışında eksojen faz olarak bilinen bir evre mevcuttur. Bu evrede clup kılı anajen fazından bağımsız olarak salınır. Eksojen fazda saçın dökülmesi ile anajen fazda yeni saçın çıkması arasındaki geçen süreye Kenojen fazı adı verilir ve bu süre 2-5 ay arasındadır (35).

Kıl siklusu endojen ve ekzojen birçok faktörden etkilenmektedir. Androjenler, sakal gibi androjen duyarlı anatomik bölgelerde kıl büyüme hızını arttırırken, östrojenler hızı azaltarak anajen fazın uzamasına neden olur. Gebelik, kullanılan ilaçlar, geçirilen operasyonlar ve mevsimsel faktörler mitotik aktivite üzerinden kıl siklusunu etkileyebilmektedir (36).



Şekil 2. Kıl folikül siklusu

### 2.3. Alopesi

Alopesi, bulunması beklenen bir bölgede saçın yokluğu veya kaybıdır. Bu durum lokalize veya yaygın, geçici veya kalıcı olabilir ve her iki cinsiyeti ve tüm yaş gruplarını etkileyebilir. Alopesi, heterojen etiyolojilerden kaynaklanan bir belirti veya semptomdur. Genel olarak skarsız ve skarlı olarak sınıflandırılır. Skarsız alopesilerde kıl kökleri sağlamdır ve saç üretimi devam edebilir. Alopesi areata, alopesi sifilitika, androjenetik alopesi, trikotilomani ve diffüz alopesiler gibi alopesiler skarsız alopesi tipleridir. Skarlı alopesiler bir grup inflamatuvar hastalıklara bağlı gelişirler ve kıl folikülünün yerini fibröz dokunun alması nedeniyle ile hasar kalıcıdır. Diskoid lupus eritematozus, Liken pilanopilaris, Frontal fibrozan alopesi, Graham-Little-Piccardi-Lasseur sendromu, Brocq'un klasik psödopeladı, santral santrifugal sikatrisyel alopesi, alopesi musinoza, keratozis folikularis spinuloza dekalvans follikülitis dekalvans, disekan selülit, follikülitis (akne) keloidalis / nekrotika, eroziv püstüler dermatoz skarlı alopesi

grubundandırlar (37).

### **2.3.1. Androjenetik alopesi**

AGA veya erkek tipi saç dökülmesi en çok teşhis edilen saç dökülmesi disfonksiyonudur. Fizyopatolojisinde, saç folikül hücrelerinin, kafa derisi iltihabı ve dış faktörlerle şiddetlenen androjenlere karşı daha şiddetli bir tepki vermesine neden olan genetik bir yatkınlık yer alır. Erkeklerin % 30-50'sini ve orta yaşlı kadınların yaklaşık % 30'unu etkilemektedir (1). Bu durum, tipik olarak ergenlik sonrasında ortaya çıkan, hem erkeklerde hem de kadınlarda farklı bir modelle kafa derisinin terminal kıllarının ilerleyici kaybıyla karakterize edilir. Erkeklerde saç dökülmesi en çok vertex ve frontotemporal bölgelerde belirgindir, oysa kadınlarda yaygın apikal saç incelmeleri yaşanırken ön saç çizgisini koruma eğilimi görülür, bu da saçın ön kısmının daha geniş görünmesine neden olur (38-40).

#### **2.3.1.1. Epidemiyoloji**

AGA'nın görülme sıklığı ve prevalansı yaşa ve ırka bağlı olarak değişir. Elimizdeki verilere göre beyaz ırktaki erkeklerin üçüncü dekada kadar % 30'u, beşinci dekada kadar % 50'si ve yedinci dekada % 80'inde AGA görülebileceği düşünülmektedir (41,42). Kafkasiyan ırktakiler Çinli, Japon ve Afrikalı Amerikalılardan daha fazla etkilenmiştir (43).

Kafkas nüfusu erkeklerde 30'lu yaşlarda % 30 civarında olup 40'lı ve 50'li yaşlarda görülme sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır (44). Hindistan'da 30-50 yaş arası 1005 erkekler üzerine yapılan bir çalışmada % 58 oranında AGA prevalansı göstermiştir (45). Çin'de yaptığı bir çalışmada genel yaygınlık % 21,3 iken, Kore'de çalışmada genel yaygınlık % 14,1 olarak bulunmuştur (44-46). Tüm çalışmalar görülme sıklığının yaşla birlikte kademeli olarak arttığını göstermektedir.

Kadınlarda AGA ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar sayı olarak daha azdır. Norwood tarafından yapılan bir çalışma Kafkasiyan ırkta toplam 1006 kişilik bir nüfusta yaygınlık yaklaşık % 19 olarak bulunmuştur (47). Çin'de kadınlar üzerine yapılan bir çalışmada AGA görülme sıklığı % 6 iken Kore'de bu oran % 5.6 olarak bulunmuştur. Erkeklere benzer şekilde Kafkas ırkına göre oran daha azdır (44-46). Kadınlarda AGA görülme sıklığı da artma eğilimindedir. AGA gelişme riski, babada, annede veya anne tarafından büyükbabada pozitif aile öyküsü ile artar (48).

### 2.3.1.2. Etyopatogenez

Saçlı derinin normal bir saç döngüsü, ortalama 2-6 yıllık uzun bir büyüme periyodunu (anajen), yaklaşık 2-3 haftalık kısa bir geçiş periyodunu (katagen) ve yaklaşık 12 haftalık bir dinlenme periyodunu (telojen) içerir (49). Normal bir bireyde anajen fazı telojen fazından 9 kat fazladır ve bu durum mevsimlere göre değişebilir. AGA görülmeye başladıktan sonra anajen fazın süresi her döngüde azalır ve böylelikle yeni saçın maksimum uzunluğu eski saçın uzunluğundan daha kısa olacaktır (50). Ayrıca telojen fazın artmasına bağlı olarak telojen saçların miktarı artar ve saçlar daha ince bir hal alır (51). Saçın dökülmesi ile anajenin yeniden büyümesi arasındaki süre uzar ve bu da saçlı derideki mevcut saçların azalmasına yol açar (49).

Saç döngüsünün düzenlenmesinde sitokinler, büyüme faktörleri, moleküler ve hücre içi sinyaller görev alırlar. Ayrıca insülin benzeri, hepatosit, keratinosit ve vasküler endotelial büyüme faktörleri gibi faktörler anajen fazı etkileyerek saç siklusunu başlatırlar (52).

Androjenler, erkeklerde ve kadınlarda saç büyümesinin en önemli düzenleyicileridir. Sistemik olarak dolaşan androjenler veya otokrin ve parakrin mekanizmayla deriden lokal olarak üretilen androjenler, piloseböz üniteleri ve dermal papillaları etkilerler. Androjenler sakal, aksilla ve pubiste kıl foliküllerini büyütürken, yatkın bireylerde saçlı derinin foliküllerinin büyümesini baskılayarak ve minyatürleşmeye neden olurlar (3).

Testosteron ve dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion gibi diğer zayıf androjenler birçok cilt dokusunda metabolize edilir. Testosteron hücre zarına serbestçe nüfuz edebilir ve sitoplazmada 5  $\alpha$  redüktaz (esas olarak Tip II) tarafından dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. DHT androjen reseptörlerine bağlanarak bir kompleks oluşturur ve bu kompleks kofaktörler ile çekirdeğe ulaşır. Bu, hedef genin transkripsiyonu ve son olarak biyolojik etki gösteren genlere çevrilmesiyle sonuçlanır (53,54). Androjenlerin etkisi altında ortaya çıkan saç folikülü hücreleri ile dermal papilla arasındaki çapraz etkileşim, dermal papillalardan birçok faktörün salgılanması sonucu ortaya çıkar. Androjenler dermal papillada otokrin etkisi yaratırken folikül epitel hücresinde parakrin etki oluşturur (55).

DHT, AGA'da görülen saç folikülü değişikliklerini indükleyen ana sorumlu androjen olarak kabul edilir (56). Saç foliküllerinde androjen reseptörü (AR) dermal papillada lokalizedir ve saçlı derinin kel alanındaki saç foliküllerinden elde edilen dermal papilla hücreleri, kel olmayan foliküllere göre anlamlı ölçüde daha fazla androjen reseptörü içerir (57). Androjenlerin reseptöre bağlanması ile saç büyümesini teşvik eden insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), fibroblas büyüme faktörü (bFGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi faktörlerin ekspresyonu azalır. Böylece foliküler büyümeyi inhibe eden ve

apoptozisi indükleyen transforme edici büyüme faktör beta 1 (TGF-  $\beta$ 1), interlökin 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ), tümör nekroz faktörü alfa (TNF  $\alpha$ ), IL-6 ve dickkopf1'in ekspresyonu artar (58).

Çalışmaların çoğu, androjenlerin rolünü ve dermal papilla ile kıl folikülü arasındaki etkileşimi, kıl foliküllerinin minyatürleştirilmesinde yer alan kritik süreçler olarak kabul etmiştir. Saçsız saçlı deride 5  $\alpha$  redüktaz ve androjen reseptörlerinin yanı sıra DHT konsantrasyonu da artmaktadır (59,60). 3  $\beta$  hidroksisteroid dehidrojenaz ve 17  $\beta$  hidroksisteroid dehidrojenaz enzimlerin aktivitesi AGA'da artar ve zayıf androjenleri daha güçlü androjenlere dönüştürürler. Androjenlerin kendisi ve reseptörleri arttıkça kıl folikülü üzerindeki etkileri artar.

Kadınlarda AGA'da ana patojenik mekanizma cinsiyet hormonal ortamıdır. DHT ile erkek AGA arasındaki ilişki doğrulanmış olsa da (61), androjenlerin rolü kadın AGA'da açıkça tanımlanmamıştır. Aslında AGA'lı kadınların sadece üçte birinde anormal androjen seviyeleri görülmektedir (62).

AGA'nın kalıtsal özelliği vardır. İkizlerde yapılan araştırmalarda diğerinde alopesi görülme yatkınlığı % 80 olarak ölçülmüştür. Ailede AGA görülen bireylerin sayısının artması ve alopesi çeşitliliği poligenik kalıtımı düşündürmektedir (63,64). Ellis ve ark. etkilenen erkeklerin % 81,5'inin babalarında otozomal dominant kalıtımla açıklanabilecek kellik olduğu gözlemlenmiştir (65). AR geninin polimorfizmi androjenetik alopesi ile ilişkili olarak tanımlandıktan sonra farklı hasta gruplarında çok sayıda başka araştırmacı tarafından doğrulanmıştır (66). Bir çalışmada ailesel geçişli nöromusküler bir hastalık olan Kennedy hastalığında androjen reseptörlerinin fonksiyonel değişimi olduğu için bu hastalığa yakalanan erkeklerde AGA görülme olasılığında azalma tespit edilmiştir. (67). AR geninin X kromozomal konumu, erkeklerde AGA'nın ana kalıtımının anne soyundan geldiğini gösterir. Öte yandan yapılan baba ve oğul çalışmalarında benzer saç dökülmeleri tespit edilmiş olsa bile bu durum sadece AR gen mutasyonlarıyla değil aynı zamanda otozomal genlerin de fenotipe etkisi olduğunu göstermiştir (68).

Foliküler inflamasyonun alopesideki etkisi çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Klasik skarlı alopesideki inflamatuvar ve yıkıcı süreçten farklı olarak süreç yavaş, incelikli ve tembeldir. *Propionibacterium sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Malassezia sp.* veya *Demodex* ile ilişkili mikrobiyal toksinler, inflamatuvar yanıtın oluşumunda rol oynayabilir (69). Alternatif olarak keratinositler, kozmetik ve bakım maddelerindeki tahriş edici maddelerden, kirleticilerden ve ultraviyole ışınlanmasında olduğu gibi aktinik hasardan kaynaklanan kimyasal strese, radikal oksijen türleri ve nitrik oksit üreterek yanıt verebilir (70). Kel alandaki dermal papiller hücreler oksipital dermal papiller hücrelere göre oksidatif strese önemli ölçüde daha duyarlıdır ve buna yanıt

olarak daha yüksek seviyelerde negatif saç büyüme düzenleyicileri, TGF- $\beta$ 1 ve  $\beta$ 2 salgırlar (71).

AGA patofizyolojisi androjen metabolizmasıyla yakından ilişkili olmasına rağmen, kronik mikro inflamasyonla (yavaş ve genellikle asemptomatik) inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonundaki düzensizlikler (72), alopesi için ağırlaştırıcı bir faktör olabilir. AGA'lı Hastaların % 76'sında hafif perifoliküler inflamatuvar bulgular görülebilirken ayrıca normal kontrollerin % 30'unda daha ileri düzeyde AGA hastalarında eşmerkezli fibrotik kollajen katmanlarının birikmesiyle (perifoliküler fibrozis) inflamasyon düzeyleri görülür (73). Oksidatif stres, ultraviyole maruziyeti, yaşlanma, sigara ve dermal flora bu inflamasyon sürecini başlatabilir (74). Bu süreç sonunda yenilenmeyen saç folikülleri atrofiye uğrayabilir. (75). Alınan biyopsilerde eğer errektör pili kası folikülden ayrılmışsa bu durum geri dönüşümü olmayan evreye girildiğini gösterir (76).

Metabolik sendrom abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnciyle seyreden hiperglisemi ile karakterizedir. Yüksek insülinin vasküler arteriolar yatakta vazokonstriktör etkisi olup saç köklerinin beslenmesini bozabilir. Bunun yanında insülin DHT'nun etkisini artırabilir. Saç folikülünün çevresindeki mikroinflamasyon yaygınlaşabilir. Metabolik sendromlu bireylerde AGA görülme sıklığının artışı mevcut kronik ve yaygın inflamasyonla açıklanabilir (77).

### 2.3.1.3. Klinik tipleri

AGA'da büyük terminal kıllar dökülür ve yerini küçük vellus kılları alır. Mekanizma aynı olmasına rağmen, erkekler ve kadınlarda belirtinin başlaması ve progresyonu farklılıklar gösterir. Erkeklerde genellikle saçlı derinin bitemporal, verteks ve frontal bölgelerinde gözüürken lateral ve oksipital alanlar korunur ve ön saç çizgisi geriye kayar (78). Kadınlarda ise ön saç çizgisi genellikle etkilenmez ve saçlı derinin frontal bölgesinde ve en çok orta saç ayırma çizgisinde belirgin hale gelir (79). Saçlı derinin sentroparietal alanında diffüz saç kaybı oluşur. Verteks bölgesinde tam kellik gelişmez

İlk kez Hamilton 1951 yılında alopesinin evrelerini sınıflamıştır. 1975 yılında Norwood bu sınıflamayı revize ederek genişletmiştir ve yaygın olarak kullanılan 'Norwood-Hamilton sınıflandırması' ortaya çıkmıştır (Şekil 3) (80).

Hamilton-Norwood Sınıflaması (81)

Evre 1 Ön saç çizgisinde çekilme yok veya minimal

Evre 2 Frontotemporal bölgede saç çizgisinde simetrik ve üçgen şeklinde geri çekilme vardır.

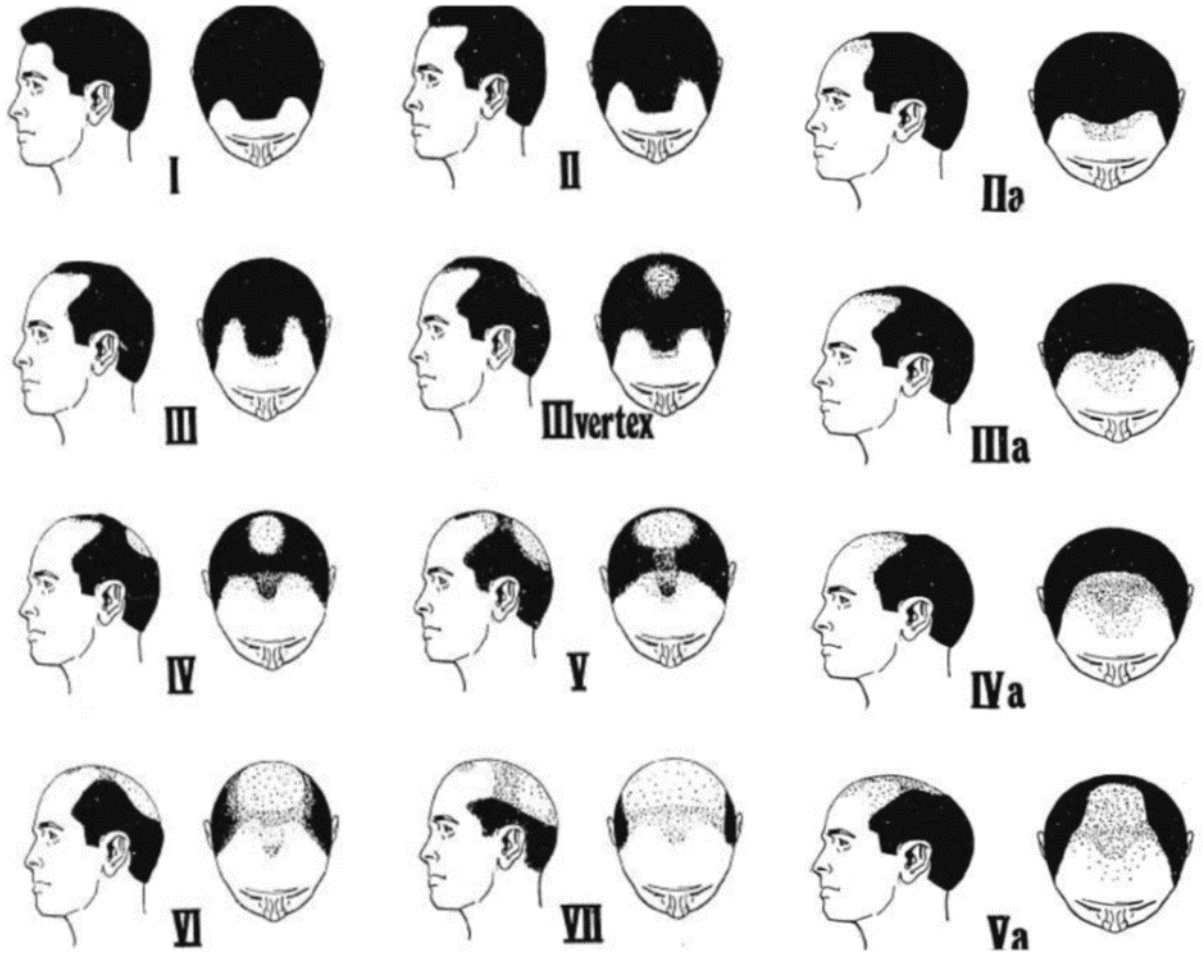
Evre 3 Alopesinin belirginleştiği dönemdir. Simetrik derin frontotemporal çekilme belirginleşmiştir

Evre 4 Şiddetli frontal ve frontotemporal saç kaybı vardır. Vertekte belirgin seyrekleşme sonucu neredeyse hiç saç yoktur ya da çok azdır. Her iki bölge, kıl folikül yoğunluğu aynı kalan saç bandı şeklinde bir alan ile birbirinden ayrılmıştır.

Evre 5 Evre 4'de belirtilen saç bandı daha ince görünümde olup Verteks ve frontotemporal saçsız alanlar artmıştır.

Evre 6 Frontal ve vertikal kellik alanlarını ayıran saç bandı olarak isimlendirilen bölge tamamen dökülmüştür ve saçsız alanlar bir aradadır.

Evre 7 Şiddetli formdur en ileri formdur. Kulak anteriorundan başlayıp posteriora uzanan, kafatasının arka bölümünü at nalı şeklinde kuşatan ince saçlar mevcuttur.



Şekil 3. Hamilton-Norwood klasifikasyonu

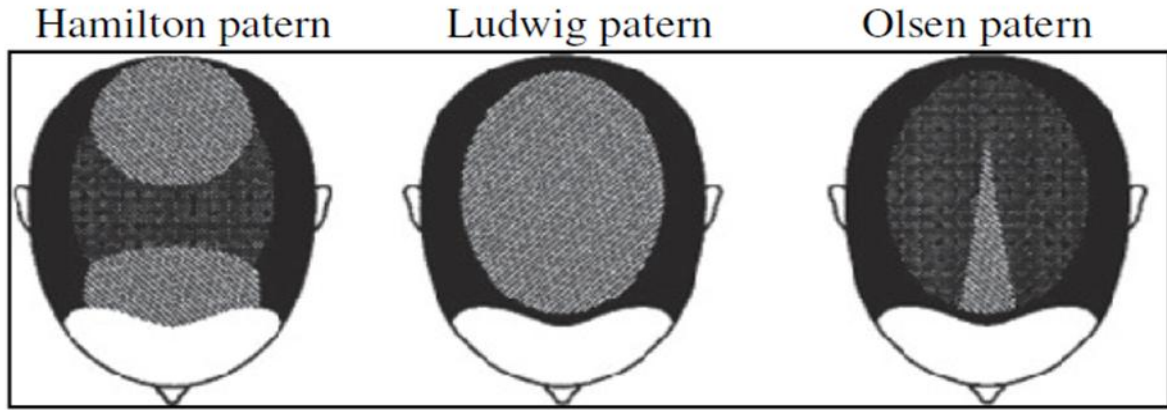
Ludwig 1977 yılında kadınlarda görülen AGA tiplerini tanımlamıştır. Santral bölgedeki incelmeyi esas alarak, 3 evrede sınıflamıştır. Bu sınıflamaya göre; evre I'de frontal saç çizgisi

korunarak santral bölgede saçların minimal seyrekleşmesi, evre II'de tepedeki saçlarda belirgin seyrekleşme ve Evre III'de ise tepe kısmında tama yakın saç dökülmesi mevcuttur (Şekil 4) (79). Olsen 1994 yılında kadınlarda, verteksi de içine alan bir diffüz incelmeye artı olarak bilateral temporal bölgenin de içinde olduğu bir sınıflama yapmıştır. Burada pariyetal bölge tutulmaz. Dökülme paterni tabanı ön saç çizgisinde yer alan bir üçgen şeklinde olduğu için çam ağacına benzemektedir (Şekil 5) (82).

Dökülmenin şiddetini değerlendirmede erkek AGA olgularında en çok Hamilton-Norwood ölçeği kullanılırken, kadın olgularda Ludwig ya da Olsen ölçekleri tercih edilir (2)



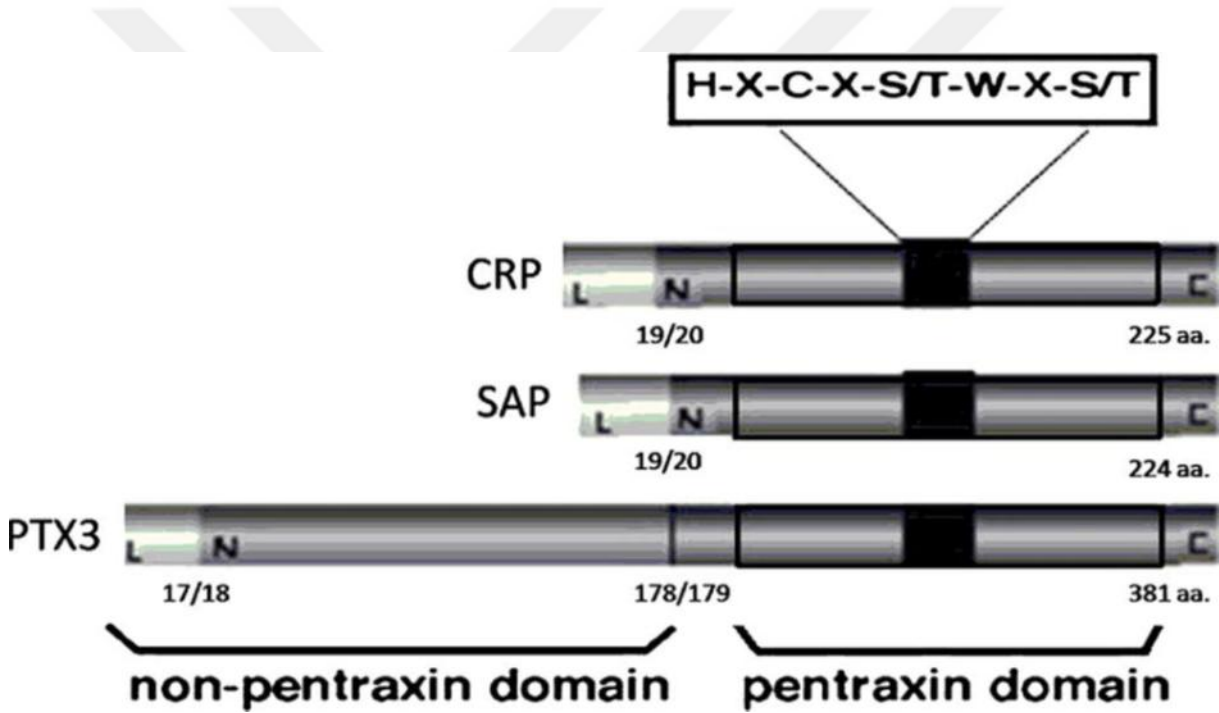
Şekil 4. Ludwig Skalası



Şekil 5. Kadınlarda androgenetik alopesi ölçekleri

## 2.4. Pentraksinler

Pentraksinler, siklik multimerik yapıda olan proteinlerin bir ailesidir (84,85). Hümmoral bağışıklıkta çözünebilir örüntü tanıma reseptörleriyle ilişkilidirler (85). Pentraksin ailesinin üyeleri, sekiz amino asit uzunluğunda korunmuş bir pentraksin imzası içeren bir C-terminal pentraksin alanını paylaşır (His-x-Cys-x-Ser/Thr-Trp-x-Ser, burada x herhangi bir amino asittir. (84-86). Pentraksin ailesi kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılırlar (84). C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) bileşeni kısa pentraksinleri oluştururlar (87). Uzun pentraksin ailesi ise nöronal pentraksin 1, nöronal pentraksin 2, nöronal pentraksin reseptörü, PTX-3 ve pentraksin 4'den meydana gelir (84). Kısa pentraksinler CRP ve SAP iken uzun pentraksin grubundaki prototip PTX-3'dür (Şekil 6).



Şekil 6. Pentraksinler

### 2.4.1. Kısa pentraksinler

CRP tanımlanan ilk "Tanıyıcı molekül"dür ve adını Streptococcus Pnömonia'nın C-polisakkaritini tanıma yeteneğine dayanarak almıştır. SAP molekülü insan CRP'siyle % 51 sekans özdeşliği göstermektedir ve CRP'den sonra tanımlanmıştır (89) CRP ve SAP'ın genleri kromozom 1 üzerinde olup fiziksel ve genetiksel olarak ilişkilidirler (90). Ayrıca her iki gen de aynı organizasyonu paylaşır ve iki ekzondan oluşur; birinci ekzon sinyal peptidini, ikinci ekzon ise proteinlerin geri kalanını kodlar. CRP ve SAP benzer olmalarına rağmen akut faz yanıtı

esnasında birbirlerinden farklı özellikleri mevcuttur (89). Bu iki protein hepatositler tarafından üretilir. Hepatositler tarafından enfeksiyon ve doku hasarı durumunda IL-6 ve IL-1 $\beta$  sitokinlerine karşı olarak salınırlar (91).

Kısa pentraksinlerin, C1q (92), fikolinler (yalnızca CRP) (93), C4 bağlayıcı protein (94) ve H faktörü (95) ile etkileşime girerek üç tamamlayıcı yolun (yani klasik, lektin ve alternatif) aktivasyonuna ve düzenlenmesine katıldığı gösterilmiştir. Kısa pentraksinler tarafından aktive olan kompleman sistemi apoptoza uğramış hücre ve kalıntılarını temizleyerek otoimmün hastalıkların aktive olmasını önlerler (96). Bu kompleman aktivasyonu ve C3 konvertazın meydana gelişi, C1q'nun ligand bağlı CRP ile etkileşimi sonucu oluşur. Bu aktivasyonun etkisi başlangıç tepkimeleriyle kalır ve az miktarda C5 ve C9 tüketilir (97). Bunu dışında yüzeydeki CRP, faktör H ile etkileşerek alternatif yolun amplifikasyonunu durdurur (95,98). Kısa pentraksinler ayrıca, klasik ve lektin yollarında düzenleyici rol oynayan C4bP ile reaksiyon gösterirler (94, 99).

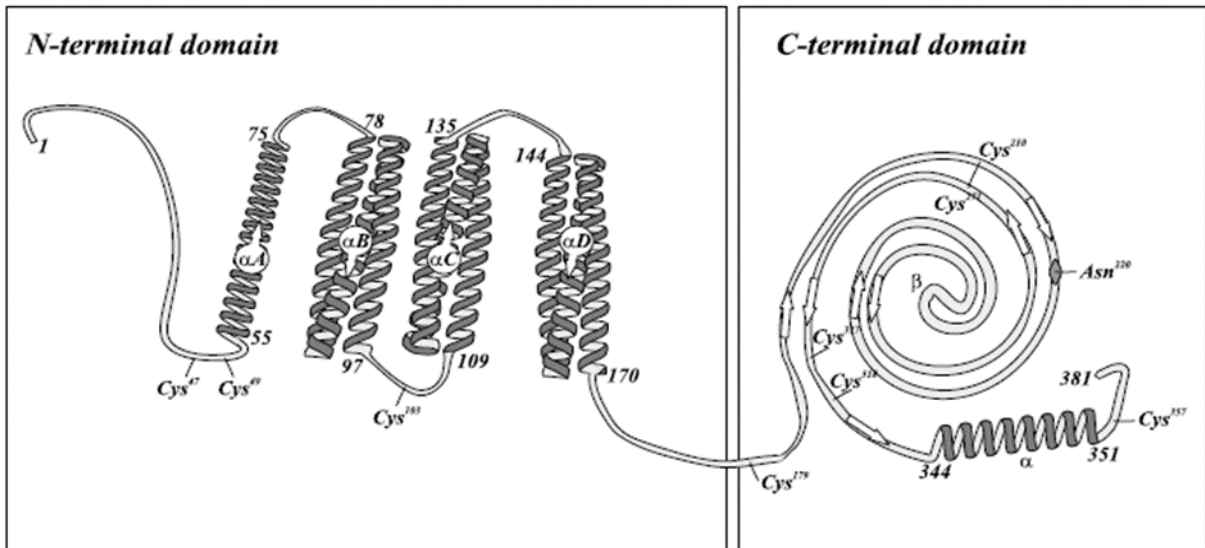
CRP, bakteriler ve mantarların fagositozunu sağlayarak hücrelerin enfeksiyon karşı direncini artırır (100). CRP ve SAP arasındaki ilişkinin bir enfeksiyöz durumda nasıl olduğu halen tam olarak açıklanamamıştır. Bunun bir örneği Salmonella typhimurium'a karşı CRP'nin bakteriyle etkileşime geçmeden koruyucu bir rol üstlenmesidir. Diğer taraftan SAP, tanımadığı patojenlere karşı bir konakçı savunması gerçekleştirir (101).

#### **2.4.2. Uzun pentraksinler**

PTX-3, uzun pentraksin alt ailesinin prototipik proteindir (102). İnsan PTX-3 protomeri, 203 amino asit uzunluğunda bir C-terminal alanı ve 178 amino asit uzunluğunda bir N-terminal alanından oluşan 381 amino asit uzunluğunda ve 45 kDa molekül ağırlığında bir glikoproteindir (Şekil 7) (103). İlk olarak 1990'larda insan göbek damarı endotel hücrelerinde (HUVEC) ve insan FS-4 fibroblastlarında keşfedildi (104); daha sonra düz kas hücreleri, miyeloid dendritik hücreler, epitelyal hücreler ve tümör hücreleri dahil olmak üzere birçok başka hücrede de tespit edildi (105-107). PTX-3'ün ikincil yapısı hakkında, N-terminal bölgesi PTX-3'te bazı kısa döngülerle birbirine bağlanan dört  $\alpha$ -helis bulunduğunu söyleyebiliriz. Aynı zamanda, C-terminal alanı iki anti-paralel  $\beta$ -tabakasını ve protein yüzeyinde yer alan tek bir  $\alpha$ -sarmalını içerir (103). Uzun pentraksinler ve kısa pentraksinler birbirlerine benzer şekilde bir C terminal bölgesine sahiptirler (84,86). Ayrıca uzun pentraksinlerin N terminal bölgeleri hiçbir pentraksin ailesi ile ilişkili değildir. Bu nedenle uzun pentraksin PTX-3 ile kısa pentraksinler arasında örtüşen ve farklı biyolojik/ligand tanıma özellikleri olabilir (103,104).

Rekombinant insan PTX-3'ü en çok oktamer olarak salgılanır (108). PTX-3 oktameri 8 aynı protomerden oluşur ve birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlanırlar (108,109). PTX-3 oktamerin farklı boyutta iki alanı vardır bu yüzden asimetrikdir. PTX-3'ün multimerik yapısının meydana gelişinde ve stabilizasyonunda sahip olduğu disülfid bağlarının etkisi büyüktür (109). Bir yandan, N-terminal alanında üç sistein kalıntısı (Cys47, Cys49 ve Cys103), PTX-3 alt birimlerinin tetramerler halinde birleşmesini stabilize eden zincirler arası disülfür bağı oluşturur. Öte yandan, C-terminal alanındaki Cys317 ve Cys318, PTX-3 tetramer çiftlerini oktamerlere bağlayan zincirler arası bir disülfid bağı oluşturur (Şekil 7) (109). Ayrıca PTX-3'ün C-terminal alanındaki Asn 220'de bir N-glikosilasyon bölgesi vardır (110).

PTX-3'ün öncelikle (iki antenli) fukosile edilmiş ve (değişken) sialile edilmiş yapılardan oluşan kompleks tipteki oligosakaritlere N-bağlı olduğu bulunmuştur (110). İlginç bir şekilde, bi-, tri- ve tetrantenar oligosakaritlerin göreceli içeriğinin ve sialilasyon seviyesinin, farklı hücresel kaynaklardan gelen PTX-3 arasında oldukça değişken olduğu rapor edilmiştir; bu, PTX-3'ün glikosilasyon durumunun hücre tipine ve uyarılmaya bağlı olarak değişebileceğini gösterir. uyarınlar (110,111). PTX-3'ün glikozidik bölümü düzenlemeden sorumludur. Glikozidik kısım, PTX3'ün influenza virüsünün hemaglutinin glikoproteini, C1q ve P-selektin gibi birçok ligandla etkileşimini düzenler. Bunun yanında antiviral aktivitelerinde, inflamasyonda ve tümör oluşumunu düzenlemede etkilidirler (110,112-115).



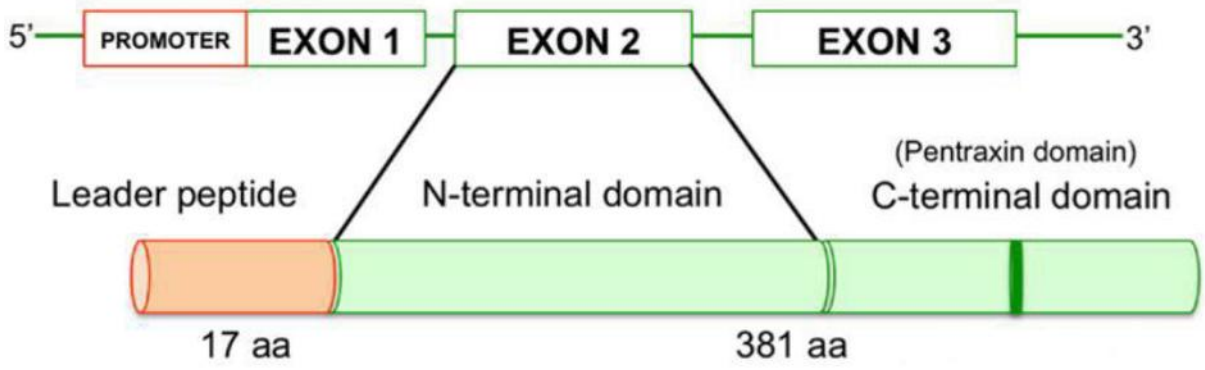
Şekil 7. Pentraksin-3 yapısı

#### 2.4.2.1. Pentraksin-3 geni

Pentraksinler hayvan lektinleri ailesine aittir ve birçok omurgalı ve bazı omurgasız türlerinde bulunur. Antik “yaşayan fosil” olan *Limulus polyphemus*'ta (at nalı yengeci), pentraksinlerin doğuştan gelen konak savunmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (117). At nalı yengeç serumu pentraksinleri ve memeli uzun pentraksinleri, diğer pentraksinlerden farklı bir dal oluşturmak üzere kümelenir (118). Ancak kısa ve uzun pentraksinler arasındaki evrimsel ilişki net değildir. PTX-3'ün, işlevi bilinmeyen spesifik bir amino-terminal polipeptidini kodlayan bölgeler ile kısa pentraksinlere homolog bir karboksi-terminal polipeptidi kodlayan bölgeler arasındaki bir füzyonu temsil ettiği görülmektedir. Bu benzerlikler, kesinlikle bir pentraksin olan ortak bir ata proteinine işaret ediyor. Üstelik PTX-3, birincil sekans ve gen regülasyonu açısından fare ve insan arasında yüksek düzeyde korunmuştur (% 82 özdeşlik, % 92 benzerlik)(6).

PTX-3 yeni ortaya çıkan sistemin ilk klonlanmış üyesiydi. Uzun pentraksin grubu, insan kromozomu 3q25.6 üzerinde bulunurken buna karşılık SAP ve CRP genleri kromozom 1 üzerinde bulunur (6). PTX-3 transkriptinin tam boyutu 1861 nükleotiddir. PTX-3 geninin tam nükleotid sekansı, 68-bp'lik 5' çevrilmemiş bir bölge ile başlar ve ardından ilk metiyoninin bulunduğu nükleotid 92'deki (ATG kutulu) translasyon başlatma bölgesi gelir (Şekil 7). Transkript, 1143 nükleotid uzunluğunda bir açık okuma çerçevesiyle başlar ve 1211 pozisyonundaki bir TAA durdurma kodonuyla biter. Bunu, 1802 pozisyonunda yer alan, bir poliadenilasyon sinyali olan uzun, AT açısından zengin 3'-çevrilmemiş bölge (% 70 AT) takip eder (Şekil 7). 3'-çevrilmemiş kısım ayrıca mRNA kararsızlığı için 2 konsensüs dizisi içerir (6).

PTX-3 geninin organizasyonu 2 intronla ayrılmış 3 ekzondan oluşur (Şekil 8). İlk 2 ekzon sırasıyla lider peptid ve proteinin N-terminal alanını kodlarken üçüncü ekzon ise pentraksin alanını kodlar. Böylece üçüncü ekzon pentraksin ailesinin diğer üyeleriyle tam olarak eşleşirken, ilk 2 ekzon birbirinden farklıdır. PTX-3 mRNA, sadece karaciğerde güçlü bir CRP ve SAP indükleyicisi olan IL-6 (7) tarafından uyarılmaz aynı zamanda hem IL-1 hem de TNF- tarafından güçlü bir şekilde uyarılır. PTX3 geninde yalnızca bir NF-IL6 bağlanma bölgesinin varlığı ve sinyal dönüştürücülerin ve transkripsiyon aktivatörlerinin birden fazla kopyasının bulunmaması, IL-6'ya yanıt eksikliğini açıklayabilir. PTX-3 geninde ayrıca diğer hepatik transkripsiyon faktörleri için konsensus bölgeleri de yoktur (7).

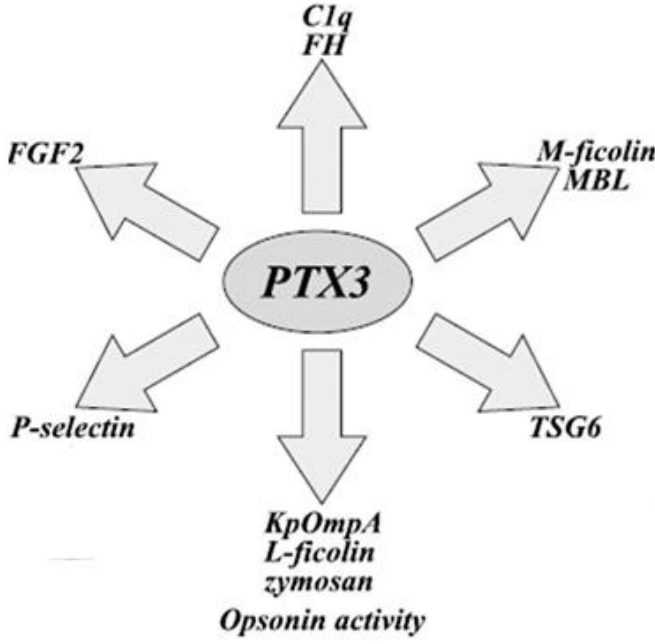


**Şekil 8.** Pentraksin-3'ün ekzon yapısı

#### 2.4.2.2. Pentraksin-3'ün ligandları

PTX-3, serbest dolaşımda olan veya hücre dışı matrisle ilişkili bir molekül formunda meydana gelir; PTX-3'ün bu durumu endotel fonksiyonları üzerindeki etkilerini belirler (121). Ayrıca PTX-3'ün C terminaline ve benzersiz bir N terminal alanına sahip olması, biyolojik fonksiyonlarının kısa pentraksinlerinkilerle hem karşılaştırılabilir hem de onlardan farklı olabileceğini düşündürmektedir (120). Birden fazla ligandın eşzamanlı varlığı, PTX-3 oligomerleriyle rekabetçi bağlanmayı destekleyebilir. Bu nedenle PTX-3'ün kan damarlarının biyolojisi üzerinde çeşitli etkileri olabilir (120).

PTX-3, kompleman fraksiyonu C1q, kompleman aktivasyonunun alternatif yolunun düzenleyicisi olan Faktör H, ficolin-1 (M-fikolin) ve mannoz bağlayıcı lektin (Her ikisi de lektin kompleman yolunu aktive etme kapasitesine sahip) dahil olmak üzere çeşitli ligandlara bağlanır. FGF2 (anjyogenez ve kan damarı onarımı/yeniden modellenmesinde rol oynar), P-selektin (iltihaplanma tepkisine katkıda bulunur), TNF- $\alpha$  ile indüklenen protein 6 (Hücre dışı matris birikmesiyle meşgul) ve ayrıca *Klebsiella pneumoniae*'nin bakteriyel OmpA'sı (KpOmpA), yakın zamanda inflamatuvar bir aracı olarak kabul edilmiştir (121,122). PTX-3 ayrıca apoptotik hücrelerle de etkileşime girebilir (Şekil 9) (123).



**Şekil 9.** Pentraksin-3 ligandları

#### 2.4.2.3. Pentraksin-3'ün kaynakları ve salınımı

PTX-3, aynı zamanda tümör nekroz faktörüyle uyarılmış olarak da adlandırılır ve başlangıçta IL-1 $\beta$  ile indüklenen HUVEC'lerden ve TNF- $\alpha$  ile uyarılmış insan FS-4 fibroblastlarından izole edilmiştir (102,104,124). PTX-3 sentezini ve salınımını kontrol eden aktivasyon uyarıcıları şu şekilde sıralanabilir

- (i) proinflatuar sitokinler (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ),
- (ii) TLR (Toll like reseptör) agonistleri, yani lipopolisakkarit
- (iii) farklı mikrobiyal kısımlar (OmpA, lipoarabinomannanlar),

ve/veya (iv) bazı sağlam mikroorganizmalar (125) (Şekil 10.)

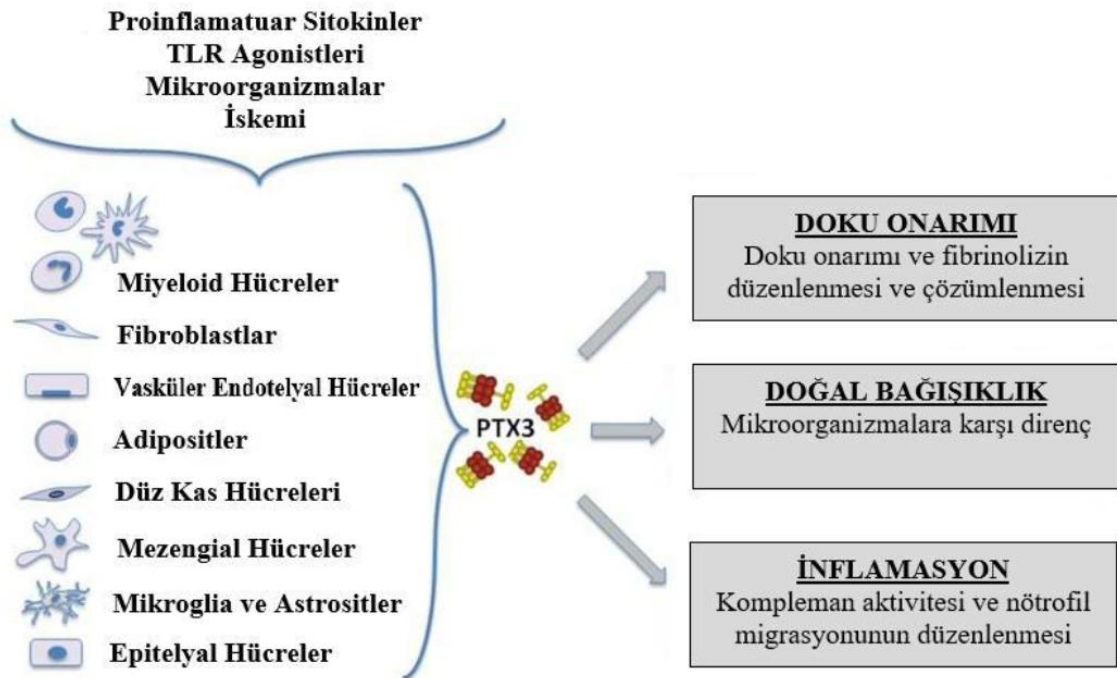
Enflamatuar/immün reaksiyonların karmaşıklığı dikkate alındığında, PTX-3 üretimini başlatmak için genellikle birden fazla uyarıcı kullanılır. Bağışıklık tepkisini başlatmak için, hücrede eksprese edilen reseptörler, düşman mikroorganizmaları (kendinden olmayan) “Tanıyıcı moleküller” aracılığıyla tanıdıktan sonra sıvı fazdaki benzerleriyle sıkı bir şekilde işbirliği yapar.

Vücuttaki birçok hücreden, endotelial hücreler (124), düz kas hücreleri (105), fibroblastlar (104), miyeloid dendritik hücreler (106), monositler/makrofajlar (126), yağ hücreleri (127), sinoviyositler (128), kondrositler (129), osteoblastlar (130), kümülüs hücreleri (131) ve tümör hücrelerinden (108) olmak üzere PTX-3 salınabilir. Ayrıca, proksimal renal tübüler epitel hücreleri, akciğer alveoler epitel hücreleri ve retinal pigment epitel hücreleri gibi

bazı epitel hücrelerden de PTX-3 üretilmektedir (132-134). Tüm bu hücreler dışındareaktif astrositler, inme esnasında peri-enfarktüs bölgesinden PTX-3 sentezleyebilirler (135).

Sağlıklı bireylerde PTX-3 düzeyleri cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, lipid profili ve kan şekeri ile ilişkilidir. Normal durumda PTX-3 plazma düzeyleri  $\leq 2$  ng/mL'dir. Birçok patolojik durumda plazma düzeyi hızla yükselme gösterdiği için tanısal ve prognostik role sahip olabilir. Endotoksik şok, sepsis, ve diğer inflamatuvar durumlarda, hastalığın şiddetine bağlı olarak hızlıca yükselerek (6-8 saatte pik değerine ulaşır) 200-800 ng/ml gibi dramatik değerlere ulaşabilir. Plazma PTX-3 düzeyleri erkeklerde kadınlara göre düşüktür. Plazma PTX-3 seviyeleri erkeklerde yaşla birlikte yükselmektedir. Kadınlarda ise yaşla birlikte değişmemektedir (136).

PTX-3 doku enflamasyonunu ve hasarını gösteren bir akut faz proteini olduğu için çeşitli inflamatuvar ve infeksiyöz uyarılara cevap olarak üretilip farklı ligandlarla reaksiyona girmesi doğal immun sistem ve enflamasyonda rol oynadığını gösterir (137). PTX-3 kan düzeyleri normal durumlarda düşük olarak bulunurken şiddetli enfeksiyonlar, koroner arter hastalığı, romatoid artrit, küçük damar vaskülit gibi otoimmün ve dejeneratif hastalıklarla, kronik böbrek yetmezliği ve preeklamside artış gösterir (138).



Şekil 10. Pentraksin-3'ün hücresel kaynağı ve rolü

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Çalışmamız Mayıs 2023–Mayıs 2024 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda ve Dermatoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmamız, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul (06.12.2022 tarih, Oturum No: 2022/36 ve Karar No:16) onayı ile yapılmıştır. Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır. Çalışmamız retrospektif ve prospektif bir klinik çalışma olarak yürütülmüştür.

#### **3.1. Hastalar**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi dermatoloji polikliniğine başvuran ve gönüllü olmayı kabul eden (dışlama kriterlerine uyanlar çıkarıldıktan sonra) klinik olarak AGA tanısı alan 18-50 yaşları arasında AGA öyküsü başlangıcı 5 yıllık olan 20 kadın ve 20 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer AGA öyküsü başlangıcı 5 yıldan uzun olan 20 kadın ve 20 erkek hasta ve AGA ve herhangi bir sistemik ya da dermatolojik hastalığı olmayan 20 kadın ve 20 erkek sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 120 kişinin çalışmaya dahil edildi

##### **3.1.1. Dahil edilme kriterleri**

AGA hasta grupları için, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve gönüllü olmayı kabul eden (dışlama kriterlerine uyanlar çıkarıldıktan sonra) klinik ve/veya histopatolojik olarak AGA tanısı almış 18 yaş üstü, AGA öyküsü başlangıcı 5 yıllık olan ve 5 yıldan daha uzun olan hastalar olmak üzere AGA nedeniyle sistemik tedavi alması planlanan ve bu nedenle rutin tahlilleri istenecek olan bireyler.

Kontrol grubu için; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve gönüllü olmayı kabul eden (dışlama kriterlerine uyanlar çıkarıldıktan sonra) klinik ve/veya histopatolojik olarak AGA tanısı ve sistemik bir hastalığı olmayan 18 yaş üstü kişiler.

##### **3.1.2. Dışlama kriterleri**

Gebe veya emziren kadınlar, menopoz sonrası kadınlar, düzensiz adet döngüsüne sahip olanlar,

hormon replasman tedavisi alanlar (örn. oral kontraseptifler), endokrin rahatsızlıkları olanlar (diabetes mellitus, bozulmuş tiroid fonksiyonları) veya bilinen sistemik hastalığı olanlar ile diğer dermatolojik hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmeyecek. Çalışmaya dahil edilen kadınların menstrüel dönemde olmaması tercih edilecek.

### **3.2. Biyokimyasal Analiz**

Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden her bireyden serum PTX-3 ölçümü için hasta grupları ve kontrol grubundan birer tüp venöz kan örneği alındı. Alınan kanlardan 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serumlar çalışma gününe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Planlanan hasta sayısına ulaşıldıktan sonra numuneler  $-80^{\circ}\text{C}$ 'den çıkarılarak oda ısısında yavaşça çözünmesi beklenildi ve PTX-3 düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edildi.

#### **3.2.1. ELISA metodu ile pentraksin 3 tayini**

Serum örneklerinde PTX-3 düzeyi Human PTX-3 kit ile (MyBiosource, catalog number MBS9502067, USA) ELISA tekniği ile ölçüldü. Çalışma yapılırken kitin içeriğinde bulunan yöntem prosedürü uygulandı. Tüm ELISA işlemleri ChemWell (PN142541-A) marka ELISA cihazı ile yapıldı.

### **3.3. İstatiksel Analiz**

Bu çalışmada verilerin istatistiksel analizinde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastaların verileri önce erkek ve kadın olarak iki grup oluşturuldu. Ardından çalışmaya alınan erkek ve kadın hasta grupları 5 yıldan az ve 5 yıldan fazla sürelerine göre iki gruba ayrıldı. Dağılımın normalliğini analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler medyan-IQR (Çeyrekler arası aralık) olarak verilirken, nominal değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. İki bağımsız grupta normal dağılım gösteren veriler için student's t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testleri kullanılırken, nominal veriler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Kadın ve erkeklerde alopesi evreleri ile PTX-3 seviyelerinin ilişkisi için sırasıyla Pearson ve Spearman's korelasyon analizleri uygulandı.

PTX-3 ve AGA varlığı açısından üzerindeki etkisini tahmin etmek için ROC eğrisi uygulandı. PTX-3 düzeylerinin AGE için tanısal değerini analiz etmek amacıyla ROC eğrisi altında kalan alanın sensitivite ve spesifitesi ile ölçülen cut-off değerleri hesaplandı. Tüm testlerde p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya hem erkeklerden hem de kadınlardan 40 AGA olan ve 20 AGA olmayan toplam 120 katılımcı alındı. Erkek katılımcıların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Erkek katılımcıların demografik ve klinik verileri

Demografik bulgular	Kontrol Grup n=20	AGA(+) Grup n=40	p
Yaş, yıl	29.9±6.3	28.2±7.3	0.384*
Aile öyküsü, n (%)	2(10)	21(52.5)	<b>0.002</b> #
<b>Laboratuvar</b>			
Hb	15.8 (15.4-16.5)	15.8 (15.1-16.6)	0.826 <sup>a</sup>
White blood Cell (10 <sup>3</sup> /μL)	8.0 ± 1.8	8.0± 2.1	0.985 *
Platelet (10 <sup>3</sup> /μL)	258.9 ± 41.7	255.5 ± 45.6	0.782 *
Mg	2 (2-2)	2 (1.9-2.2)	0.391 <sup>a</sup>
Ca	9.5 ± 0.5	9.7 ± 0.4	0.099 *
TSH	1.7± 0.5	1.8± 0.8	0.725 *
T <sub>3</sub>	3.4(3.12-3.75)	3.5 (3.3-3.8)	0.260 <sup>a</sup>
T <sub>4</sub>	1.2(1.1-1.4)	1.3 (1.2-1.4)	<b>0.026</b> <sup>a</sup>
Ferritin	92 (61-136.3)	82.5 (42.3-109.8)	0.437 <sup>a</sup>
Demir	78 (62.5-119)	91.7 (80-114.4)	0.315 <sup>a</sup>
B <sub>12</sub>	299 (256.8-459.3)	275 (244-359.3)	0.367 <sup>a</sup>
Folik asit	5 (5-7)	6 (4.3-6.8)	0.620 <sup>a</sup>
FSH	2.5 (2.3-2.97)	3.1 (2.2-4.5)	0.111 <sup>a</sup>
LH	3.7 (2.65-4.92)	4.8 (3.4-7.5)	0.056 <sup>a</sup>
Testosteron	391.9 (305.7-502.2)	391.4 (314.1-458.9)	0.913 <sup>a</sup>
Östrojen	26.3±4.8	25.4±10.5	0.735*
Prolaktin	8.25 (7.0-11.8)	11 (7.6-15.9)	0.066 <sup>a</sup>
Progesteron	0.27 (0.16-0.3)	0.26 (0.12-0.34)	0.906 <sup>a</sup>
DHEAS	315 (292-345)	334.5 (217.3-435.8)	0.683 <sup>a</sup>
Pentaksin-3	921.5 (735.8-1160.5)	1712.5 (1563.5-2044.3)	<b>&lt; 0.001</b> <sup>a</sup>

\*Student’s t test, # Pearson Chi- Square (have expected count less than 5, Fisher’s Exact test)

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test [medyan-IQR (Çeyrekler arası aralık)]

Tablo 1’e bakıldığında aile öyküsü AGA(+) grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazlaydı (p=0.002). Bu bulgu erkek cinsiyet için beklediğimiz bir sonuçtu. Biyokimyasal ve hormonal seviyeler açısından genel olarak gruplar arasında fark gözlenmezken T<sub>4</sub> ve PTX-3 seviyeleri AGA(+) grupta anlamlı yüksek bulundu ( sırasıyla; p=0.026, p < 0.001).

Erkeklerde AGA(+) gruptaki katılımcılar alopesi öyküsü 5 yıldan uzun ve kısa olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı ve grupların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 2 ve Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Erkek Androjenetik Alopesi'li hastaların demografik verileri

Demografik bulgular	Grup 1(AGA < 5yıl) n=20	Grup 2(AGA ≥ 5yıl) n=20	p
Yaş, yıl	23.7±4.1	32.8±7	<0.001*
Aile öyküsü, n (%)	15(75)	6(30)	0.004 <sup>#</sup>
Hamilton-Norwood, n (%)			0.135 <sup>a</sup>
Evre 1	12 (60)	8 (40)	
Evre 2	7 (35)	8 (40)	
Evre 3	1 (5)	4 (20)	

Normal dağılımlı veriler için ortalama ± SD

\*Student's t test, <sup>#</sup> Pearson Chi- Square (have expected count less than 5 , Fisher's Exact test)

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test

Erkek AGA(+) Grup 1 ile Grup 2 arasında aile öyküsü ve yaş açısından istatistiksel anlamlı farklar saptandı. Hamilton-Norwood evrelerine göre gruplar arasında bir fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 3'e bakıldığında FSH seviyesi Grup 2 (AGA ≥ 5yıl)'de anlamlı yüksekken östrojen, progesteron ve DHEAS seviyeleri anlamlı olarak düşük saptandı (Sırasıyla; p=0.032, p=0.001, p=0.008). PTX-3 seviyesi 5 yıldan uzun alopesisi olan grupta ortalama değer olarak yüksek tespit edilmesine rağmen gruplar arası istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (p=0.304) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Erkek Androjenetik Alopesi'li hastaların Laboratuvar verileri

Bulgular	Grup 1(AGA < 5yıl) n=20	Grup 2(AGA ≥ 5yıl) n=20	p
Hb	16.1 (15.6-16.9)	15.5 (14.6-16.3)	0.036 <sup>a</sup>
White blood Cell (10 <sup>3</sup> /μL)	7.8 ± 2.1	8.3 ± 2.1	0.463*
Platelet (10 <sup>3</sup> /μL)	250 ± 44.8	260.9 ± 46.9	0.454*
Mg	2 (1.9-2.1)	2.1 (1.9-2.2)	0.391 <sup>a</sup>
Ca	9.8 ± 0.3	9.6 ± 0.3	0.109*
TSH	1.96± 0.9	1.64± 0.6	0.204*
T <sub>3</sub>	3.65(3.4-3.9)	3.45 (3.0-3.7)	0.036 <sup>a</sup>
T <sub>4</sub>	1.3(1.2-1.4)	1.3 (1.2-1.4)	0.901 <sup>a</sup>
Ferritin	79 (39.5-102.3)	90.5 (49-163.3)	0.208 <sup>a</sup>
Demir	94.8 (81.8-133.6)	82.4 (74-109.3)	0.126 <sup>a</sup>
B <sub>12</sub>	265.5 (227.8-297)	302 (261-417.8)	0.051 <sup>a</sup>
Folik asit	5 (4-6)	6 (5-7)	0.110 <sup>a</sup>
FSH	2.6 (1.8-3.5)	3.6 (2.7-5.2)	0.032 <sup>a</sup>
LH	4.9 (3.55-8.35)	4.6 (3.3-6.2)	0.234 <sup>a</sup>
Testosteron	433.45 (337.45-494.8)	353.3 (292.2-395.8)	0.123 <sup>a</sup>
Östrojen	30.2±11.0	20.7±7.6	0.003*
Prolaktin	13.6 (8.5-16.7)	10.2 (7.1-15.2)	0.199 <sup>a</sup>
Progesteron	0.33 (0.26-0.39)	0.15 (0.07-0.26)	0.001 <sup>a</sup>
DHEAS	379.5 (312.3-511.8)	289 (193.5-339.5)	0.008 <sup>a</sup>
Pentaksin-3	1682.5 (1505.5-1987.8)	1935(1582.3-2089.8)	0.304 <sup>a</sup>

\*Student's t test, <sup>#</sup> Pearson Chi- Square (have expected count less than 5, Fisher's Exact test)

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test [medyan-IQR (Çeyrekler arası aralık)]

Çalışmamızdaki diğer ana grup olan Kadın AGA(+) ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 4’de verilmiştir. Erkek katılımcılara benzer şekilde aile öyküsü Kadın AGA(+) grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazlaydı (p <0.001).

**Tablo 4.** Kadın katılımcıların demografik ve klinik verileri

Demografik bulgular	Kontrol Grup n=20	AGA(+) Grup n=40	p
Yaş, yıl	27.7±6.4	30.7±9.5	0.203*
Aile öyküsü, n (%)	0(0)	19(47.5)	< 0.001 #
<b>Laboratuvar</b>			
Hb	15.8 (15.4-16.5)	12.9 ± 0.9	0.749*
White blood Cell (10 <sup>3</sup> /µL)	7.6 ± 1.2	8.1± 1.7	0.985*
Platelet (10 <sup>3</sup> /µL)	296.5 ± 54.5	291.4 ± 45.5	0.702*
Mg	2 (1.9-2.2)	2 (1.9-2.1)	0.266 <sup>a</sup>
Ca	9.4 ± 0.5	9.5 ± 0.3	0.636*
TSH	1.95(1.86-2.16)	1.44(1.12-2.05)	<b>0.002</b> <sup>a</sup>
T <sub>3</sub>	3.2± 0.25	3.2 ± 0.37	0.504*
T <sub>4</sub>	1.2(1.03-1.3)	1.2 (1.1-1.3)	0.676 <sup>a</sup>
Ferritin	41 (27.3-45)	18.5 (9.0-40.6)	<b>0.013</b> <sup>a</sup>
Demir	83.3 (54.8-92.9)	60.9 (35.7-85.6)	<b>0.037</b> <sup>a</sup>
B <sub>12</sub>	371.5 (342.8-418)	357 (296.3-457.5)	0.937 <sup>a</sup>
Folik asit	6.5 (5-8)	6 (5-9)	0.580 <sup>a</sup>
FSH	4.9 (3.3-6.3)	5.7 (4.4-6.7)	0.147 <sup>a</sup>
LH	7.9 (5.5-15.9)	7.6 (5.4-21.4)	0.742 <sup>a</sup>
Testosteron	40.4 (35.4-49.2)	28.7 (21.4-41.7)	<b>0.004</b> <sup>a</sup>
Östrojen	121.4 (67.5-143.1)	76.9 (52.2-151.3)	0.308*
Prolaktin	16.3 (13.3-32.5)	20.7 (14.8-29.1)	0.796 <sup>a</sup>
Progesteron	1.64 (0.96-8.22)	0.76 (0.20-5.5)	0.122 <sup>a</sup>
DHEAS	250.5 (218.3-267.5)	257 (185.5-332)	0.621 <sup>a</sup>
Pentaksin-3	916.9 ± 201.1	1810.8 ± 294.8	< <b>0.001</b> *

\*Student’s t test, # Pearson Chi- Square (have expected count less than 5, Fisher’s Exact test)

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test [medyan-IQR (Çeyrekler arası aralık,25-75)]

Biyokimyasal ve hormonal seviyeler açısından TSH, ferritin, demir ve Testosteron seviyeleri AGA(+) olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla; p=0.002, p=0.013, p=0.037, p=0.004). PTX-3 seviyeleri ise Kadın AGA(+) grupta anlamlı yüksek bulundu ( p= < 0.001) (Tablo 4).

Kadın AGA(+) gruptaki katılımcılar da erkekler gibi alopesi öyküsü 5 yıldan uzun ve kısa olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı ve grupların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 5 ve Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Kadın Androgenetik Alopesi'li hastaların demografik verileri

Demografik bulgular	Grup 1(AGA < 5yıl) n=20	Grup 2(AGA ≥ 5yıl) n=20	p
Yaş, yıl	24.9±6.9	36.6±8	<0.001*
Aile öyküsü, n (%)	11(55)	9(45)	0.527 <sup>#</sup>
Ludwig Sınıflama			<b>0.006<sup>a</sup></b>
Evre 1	14(70)	5(25)	
Evre 2	5(25)	12(60)	
Evre 3	1(5)	3(15)	

Normal dağılımlı veriler için ortalama ± SD

\*Student's t test, # Pearson Chi- Square (have expected count less than 5, Fisher's Exact test)

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test

Kadın AGA(+) Grup 1 ile Grup 2 arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Bu bulgu beklenen bir sonuç olarak yorumlandı. Ludwig sınıflamasının evrelerine göre gruplar arasında anlamlı bir fark saptanırken beklenildiği üzere evre 1 Grup 1'de, Evre 2 Grup 2'de daha fazla tespit edildi ( $p = 0.006$ )(Tablo 5).

Tablo 6'da Östrojen ve PTX-3 seviyeleri Kadın Grup 2 (AGA ≥ 5yıl)'de anlamlı yüksekken progesteron seviyelerinin anlamlı olarak düşük saptandı görülmektedir (Sırasıyla;  $p=0.003$ ,  $p < 0.001$ ,  $p=0.017$ ). PTX-3 seviyesinin 5 yıldan uzun alopesisi olan gruptaki yüksekliği istatistiksel olarak çok kuvvetli olarak anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 6.** Kadın Androgenetik Alopesi'li hastaların Laboratuvar verileri

Bulgular	Grup 1(AGA < 5yıl) n=20	Grup 2(AGA ≥ 5yıl) n=20	p
Hb	12.8 ± 1.2	13.1 ± 1.0	0.444 *
White blood Cell ( $10^3/\mu\text{L}$ )	8.1 ± 2.1	8.0 ± 1.4	0.463*
Platelet ( $10^3/\mu\text{L}$ )	291.5 ± 48.6	291.3 ± 43.5	0.992*
Mg	2 (1.9-2.1)	2 (1.9-2.2)	0.203 <sup>a</sup>
Ca	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.4	0.926 *
TSH	1.72(1.26-2.23)	1.27(0.9-1.8)	0.081 <sup>a</sup>
T <sub>3</sub>	3.17 ± 0.31	3.14 ± 0.43	0.771 *
T <sub>4</sub>	1.2(1.1-1.3)	1.2 (1.2-1.3)	0.316 <sup>a</sup>
Ferritin	23.5 (9-52.3)	17.5 (7.8-36.3)	0.499 <sup>a</sup>
Demir	47.5 (35.7-78.6)	64.5 (34.6-90.3)	0.457 <sup>a</sup>
B <sub>12</sub>	348.5 (279.5-454)	378 (314.8-458)	0.626 <sup>a</sup>
Folik asit	6 (5-9.8)	7 (4.3-9)	1.000 <sup>a</sup>
FSH	5.35 (3.48-6.4)	5.8 (4.9-8.2)	0.185 <sup>a</sup>
LH	7.1 (5.62-11.5)	7.8 (5.4-26.8)	0.617 <sup>a</sup>
Testosteron	31.3 (23.6-47.1)	26.3 (19-41.2)	0.499 <sup>a</sup>
Östrojen	73.3(52.2-117.1)	76.9(53.8-162.1)	<b>0.003*</b>
Prolaktin	23.9 (18.2-30.3)	18.6 (12.7-25.1)	0.074 <sup>a</sup>
Progesteron	2.46 (0.32-6.9)	0.27 (0.11-2.46)	<b>0.017<sup>a</sup></b>
DHEAS	256 (205.3-320.5)	257 (176.5-352.8)	0.925 <sup>a</sup>
Pentaksin-3	1634.4 ± 242.7	1987.2 ± 232.3	< <b>0.001*</b>

\*Student's t test, # Pearson Chi- Square (have expected count less than 5, Fisher's Exact test)

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test [medyan-IQR (Çeyrekler arası aralık)]

Kadında ve erkekte alopesi evreleri ile PTX-3 Seviyelerinin arasındaki olası bir ilişkiyi saptamak için korelasyon analizleri yapıldı. Analiz sonucunda herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Alopesi Evreleri ile Pentraksin-3 Seviyelerinin Korelasyon Analizi

	<b>r</b>	<b>p</b>
Ludwig Evresi	0.181	0.264*
Hamilton Evresi	-0.100	0.540 <sup>#</sup>

\* Pearson CorrelationTest<sup>#</sup> Spearman CorrelationTest

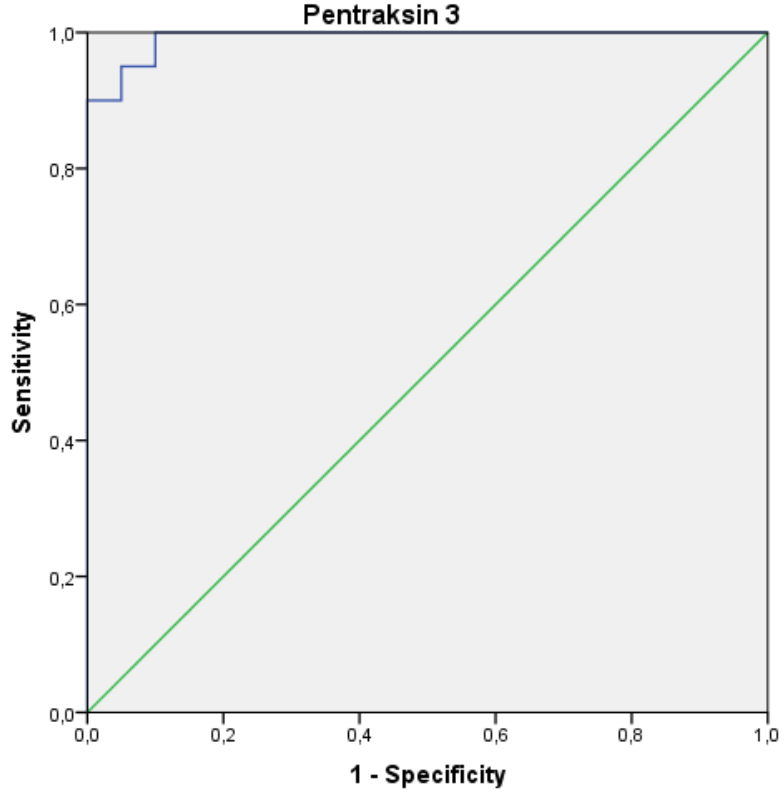
Erkek ve Kadın gruplarında PTX-3 seviyelerinin alopesi varlığı için ROC Curve analizi uygulandı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Pentraksin 3 seviyelerinin Alopesi varlığı için ROC Curve analizi

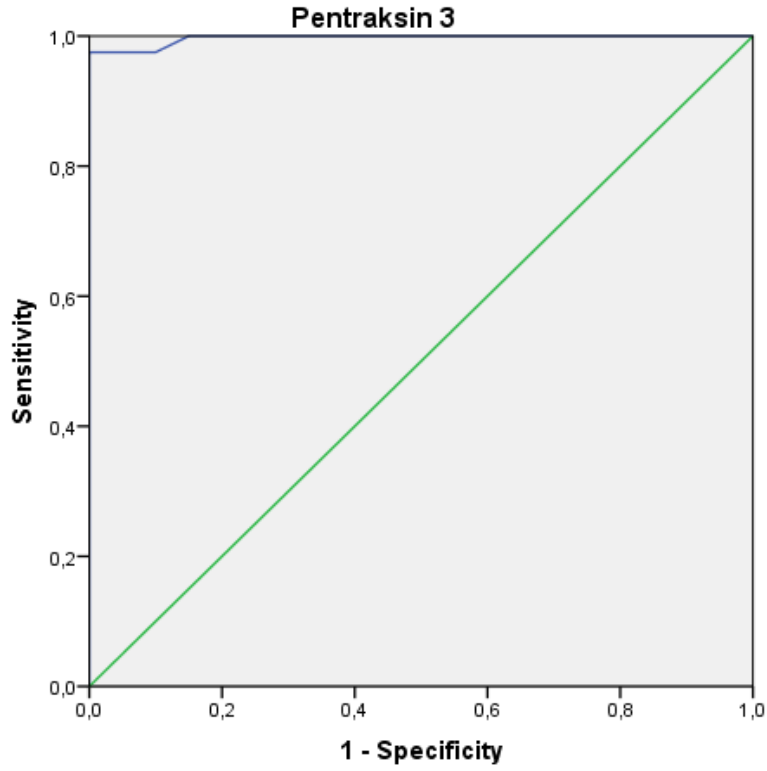
Değişkenler	AUC	Sensitivite	Spesifite	Cut-off value	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Kadın PTX 3	.997	97.5 %	95 %	1245.5	<0.001	0.989	1.000
Erkek PTX 3	.993	95 %	90 %	1362.5	<0.001	0.979	1.000

ROC Receiver Operating Characteristic, AUC Area under the curve

ROC analizi sonucunda kadınlarda PTX-3 değerinin 1245.5 kesme değer seviyesinin üzerindeki seviyelerde % 97.5 sensitivite ve % 95 spesifite ile AGA varlığını öngörebileceği hesaplanmıştır ve bu analiz istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Benzer şekilde erkeklerde PTX-3 değerinin 1362.5 kesme seviyesinin üzerindeki seviyelerde % 95 sensitivite ve % 90 spesifite ile AGA varlığını öngörebileceği istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). ROC analizinde eğri altında kalan alan şekil 11 ve şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Erkek PTX-3 değerlerinin AGA için ROC eğrisi grafiği



Şekil 12. Kadın PTX-3 değerlerinin AGA için ROC Eğrisi grafiği

## 5. TARTIŞMA

AGA en çok teşhis edilen saç dökülmesi disfonksiyonudur. Erkeklerin % 30-50'sini ve orta yaşlı kadınların yaklaşık % 30'unu etkilemektedir (1). Androjen bağımlı progresif bir hastalıktır AGA'nın patofizyolojisi ve genetiği tam olarak anlaşılammıştır. Bilimsel kanıtlar AGA'nın androjen metabolizması ile yakından ilişkisi ile birlikte inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonundaki düzensizlikle ilişkili olduğunu, yavaş ve genellikle asemptomatik olan kronik mikro inflamasyonun ağırlaştırıcı bir faktör olduğunu göstermektedir (1). Histolojik incelemelerde terminal kılların minyatürizasyonun perifolüküler lenfositik infiltrasyonu ve fibrozis ile ilişkili bulunmuştur. Gelişen fibrozise neden olan mikroskobik inflamasyonun folikülün terminal kıl folikülüne dönüşmesini engellediği düşünülmektedir (140).

PTX-3 doku enflamasyonunu ve hasarını gösteren bir akut faz proteindir ve çeşitli inflamatuvar ve infeksiyöz uyaranlara cevap olarak üretilip farklı ligandlarla reaksiyona girmesi doğal immun sistem ve enflamasyonda rol oynadığını gösterir (137). PTX-3 monosit, endotel hücresi, dendritik hücre, nötrofil, düz kas hücresi, sinoviyal hücre, glial hücre, kondrosit gibi birçok hücre tarafından sentezlenebilir. Akut inflamasyon durumunda nötrofiller depoladıkları pentraksinleri hızlıca vücuda salarlar (141). SLE li hastalarda yapılan bir araştırmada PTX-3 seviyeleri ile cilt lezyonlarının aktivasyonu arasındaki ilişki araştırılmış ve bu çalışmada yüksek PTX-3 seviyelerinin malar raş, mukozal ülser ve alopesi ile kuvvetli ilişkili olduğu saptanmıştır (142).

AGA'nin sadece androjenik metabolizmayla ilişkili olmadığı ve inflamatuvar sitokinlerin salınımıyla da ilgili olduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte PTX-3 proteinin immün sistem ve inflamasyondaki oynadığı rolden yola çıkarak AGA patogeneğinde PTX-3'ün etkisinin olabileceği muhtemeldir. PTX-3, bağışıklık sistemi ve inflamasyonla ilişkili önemli bir akut faz proteini olup, AGA gibi hastalıkların patofizyolojisinde de bazı yollar aracılığıyla rol oynayabilir. Androjenlerin, özellikle DHT'nun saç foliküllerinin küçülmesine ve inflamatuvar yanıtların artırılmasına neden olduğu bilinmektedir. PTX-3, bu inflamasyonu modüle edebilir ve dolaylı olarak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırarak saç dökülmesini tetikleyebilir. Bu mekanizma şöyle açıklanabilir; androjenlerin reseptöre bağlanması ile saç büyümesini teşvik eden büyüme faktörlerin ekspresyonu azalması ve foliküler büyümeyi inhibe eden ve apoptozizi indükleyen TGF-  $\beta$ 1, IL -1 $\alpha$ , TNF  $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımının artması ve bu sitokinlerin PTX-3 salınımını artırmasıyla açıklanabilir.

Ayrıca PTX-3, tanıyıcı reseptörleri aracılığıyla bağışıklık sistemini aktive edebilirler. Bu reseptörler, vücuda giren patojenleri tanıyan ve bağışıklık hücrelerini aktive eden

moleküllerdir. AGA'da PTX-3, saç foliküllerinde biriken hücresel atıkları tanıyıp bağışıklık hücrelerini aktive edebilir, bu da inflamasyonun artmasına ve saç dökülmesinin hızlanmasına yol açabilir.

Erkek ve kadın AGA'li hastalarda PTX-3 seviyelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda AGA olmayanlara göre AGA olanlarda PTX-3 seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (Tablo 1, Tablo 4). Kadın grubunda AGA(+) ve 5 yıldan fazla hastalığı olanlarda yüksek PTX-3 seviyeleri anlamlı bulunurken erkek grubunda herhangi bir fark saptanmadı (Tablo 3, Tablo 6). ROC analizi sonucunda kadınlarda 1245.5 ve erkeklerde 1362.5 kesme seviyesinin üzerindeki PTX-3 seviyelerinin AGA varlığını öngörebileceği hesaplanmıştır ve bu analiz istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 8).

Kadın AGA ile hiperandrojenizm ile ilgili polikistik over sendromu (PKOS), hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi ve nadiren over ve adrenal tümörler ilişkilendirilir. Ayrıca cinsiyetten bağımsız insülin direnci, hipertansiyon, diabetes mellitus ve artmış kardiyovasküler risk AGA ile ilişkilendirilmiştir (143). Bu bilgiden yola çıkarak çalışmamızın dış faktörlerden etkilenmemesi için ve PTX-3'ün alopesideki etkisini daha net görebilmek adına endokrin bozukluğu olanlar, sistemik hastalığı olanlarla hormonal tedavi altında olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Literatürde PTX-3 ile AGA arasındaki ilişkiyi araştıran primer çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu konuda ilk araştırma olabileceğini düşünmekle birlikte PTX-3'ün AGA'ye sebebiyet veren durumlar ile ilgili çalışmalar mevcuttur. PKOS etiolojisinde kronik inflamasyon bulunan androjen artışıyla gözüken ve klinik belirtilerinden bir erkek tipi saç dökülmesi olan bir kadın hastalığıdır (144). Bu çalışmaların birinde Pan ve ark. (145), PKOS'lu hastalarda PTX-3 seviyelerinin durumunu değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar foliküldeki PTX-3 seviyesini sağlıklı kilolu PKOS'lu hastalarda kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlar. Beraberinde PTX-3 seviyesi ile döngü uzunluğu, bazal LH/FSH oranı, total Testosteron seviyesi, androjen seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanırken prolaktin ile negatif korelasyon saptanmış ve yükselmiş over PTX-3 seviyesinin PKOS'un foliküllerindeki düşük dereceli kronik inflamatuvar durumu desteklediğini belirtmişlerdir (145). Yine benzer bir çalışmada Jin ve ark. (146), PKOS ve PTX-3 seviyesinin arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda PTX-3 plazma seviyesi, PKOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş ve PTX-3 plazma seviyesi ile PKOS tanısı, aşırı kilo, döngü uzunluğu, serum LH/FSH oranı, östradiol, total testostereone arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir. Biz çalışmamızda PTX-3'ün alopesideki etkisini daha net görebilmek için PKOS gibi androjenik bozukluğu olan hastaları

çalışma dışı bırakmıştık. Buna rağmen bahsedilen iki çalışmaya paralel olarak AGA olan kadınlarda ve erkeklerde PTX-3 plazma seviyesini istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulduk. Ayrıca 5 yıldan uzun AGA sahip olan kadınlarda 5 yıldan kısa olanlara kıyasla PTX-3 seviyeleri yine anlamlı yüksekti ve bu durum kronik inflamatuvar sürecin belirtisi olarak yorumlanabilir. Bu çalışmaların tam aksine Şahin ve ark. (147), yeni teşhis konmuş obez PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük serum PTX-3 tespit etmişlerse de PTX-3'ün kronik inflamasyonu uyardığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız dahil diğer çalışmalardaki ortak payda androjen artımıyla meydana gelen durumda PTX-3'ün inflamatuvar etkisinin tespitidir.

AGA'nın etyopatogenezinde genetik faktörler, androjenler, yaş ve inflamatuvar süreçlerin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. Erkek AGA'de androjenlerin etkisi bilinmesine rağmen kadın AGA'de androjenlerin rolü henüz net aydınlatılamamıştır. Yani DHT ile erkek AGA arasındaki ilişki doğrulanmış olsa da, androjenlerin rolü kadın AGA'da açıkça tanımlanmamıştır. Gerçekten de kadın AGA'lı kadınların yalnızca üçte biri anormal androjen seviyeleri göstermektedir (61,62). Hiperandrojenemisi olan kadınlarda erkek tipi alopesi görülebilir. Bu hastalarda androjen fazlalığının diğer bulguları da izlenir. Fakat her zaman serum androjen düzeylerinin yükselmesi ile birlikte görülmeyebilir. Bununla birlikte kadın hastaların çoğunda klinik ve biyokimyasal olarak androjen fazlalığının bulguları yoktur (148). Kıl folliküllerinin normal androjen düzeylerine artmış duyarlılığı bu durumu açıklayabilmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda bizim çalışmamızdaki AGA'lı kadın hastalarda androjen hormon fazlalığı ya da östrojen azlığı tespit edilmedi (Tablo 4). Saç foliküllerindeki androjen etkisi yerel biyoyararlanımlarına bağlıdır. AGA'lı erkeklerin çoğu normal dolaşımdaki androjen seviyelerine sahip olsa bile, daha yüksek oranda testosteron ve DHT yerel olarak üretilir (58). Testosteron, dolaşımdaki ana androjendir. Kılcal kan yoluyla cilde ulaşır ve sitoplazmada 5 $\alpha$ -redüktaz tarafından daha güçlü androjen DHT'ye dönüştürülür. Zayıf androjenler DHEA, dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) ve androstendion, periferik olarak daha güçlü androjenler testosteron ve DHT'ye dönüştürülür (149). Yaptığımız çalışmada erkek AGA'lı grupta testosteron ve DHEAS seviyeleri açısından AGA olmayan gruba göre herhangi bir farklılık saptamadık ve ayrıca 5 yıldan daha az AGA'lı grupta 5 yıldan gaha uzun AGA'si olan gruba göre T<sub>3</sub>, progesterone ve DHEAS istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken Testosteron yüksekliği anlamlı değildi (Tablo 1, Tablo 3). Sonuçlardan anlaşılacağı üzere çalışmamızda erkek grubunda sadece 5 yıldan az AGA'lı grupta hormon yüksekliği tespit ettik. Bu durum AGA'nin ilk yıllarından sonra inflamatuvar ve çevresel faktörlerin olaya dahil olduğunu bize düşündürülebilir.

AGA aileseldir. İkizlerle yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, kellik yatkınlığının % 80'inden kalıtım sorumludur (76). Kalıtım açısından, erkek ve kadın birinci derece akrabaları AGA'dan muzdarip olan kadınlarda sırasıyla % 54 ve % 21 oranında insidans bildirilmiştir (150). Bireyler arasındaki gen ifadesinin değişkenliği, bazılarının neden erken saç dökülmesi yaşarken bazılarının ise 60'lı yaşlarına yakın AGA belirtileri gösterdiğini açıklar (74). Sunulan çalışmada hem erkek hem de kadın AGA gruplarında AGA olmayan gruba göre aile öyküsü açısından anlamlı olarak fark tespit edildi (Tablo 1, Tablo 4).

PTX-3 doku enflamasyonunu ve hasarını gösteren bir akut faz proteini olduğu için çeşitli enflamatuvar ve infeksiyöz uyarılara cevap olarak üretilip farklı ligandlarla reaksiyona girmesi doğal immun sistem ve enflamasyonda rol oynadığını gösterir (137). PTX- 3 seviyesinin erkek ve kadın AGA'lı hastalardaki ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda AGA(+) olan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek PTX-3 değerleri tespit ettik ( $p<0.001$ , Tablo 1, Tablo 4). Ancak PTX-3 seviyeleri ile alopesi evreleri arasında herhangi bir korelasyon bulamadık (Tablo 7). AGA'lı gruptaki yüksek PTX-3 seviyelerinin AGA için tanısal etkinliğini ROC analizi ile değerlendirdiğimizde hem erkeklerde hem de kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar tespit ettik (Tablo 8). Bu sonuçlarımız AGA etyopatogenezinin bir ögesinin inflamasyon süreciyle ilgili olduğu düşüncesiyle paralellik göstermektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunduğumuz çalışma, AGA'lı hastalarda serum PTX-3 düzeylerinin hastalık evresi ve süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi üzerine gerçekleştirilmiştir. Tespit ettiğimiz bulgulara göre PTX-3'ün AGA varlığında yükselmekteyken PTX-3 seviyelerinin hastalık evresiyle ilişkili olmadığını belirtebiliriz. AGA'lı hastalarda serum PTX-3 düzeylerinin araştırıldığı bu çalışma literatürde ilk çalışma olabilir. Bu tez çalışmamızın sonuçları aşağıda özetlenmiştir

- I. Erkek AGA(+) grupta AGA(-) gruba göre PTX-3 seviyeleri istatistiksel olarak kuvvetli derecede yüksek seviyelerde ölçülmüştür ( $p < 0.001$ , Tablo 1). Fakat hormonal biyokimyasal değerler açısından AGA için gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir.
- II. Erkek AGA(+) grubunda 5 yıldan fazla ve 5 yıldan az hastalığı bulunanlarda PTX-3 seviyelerinde herhangi bir fark saptanmadı. Ayrıca östrojen, progesteron ve DHEAS seviyeleri 5 yıldan fazla grupta anlamlı düşük tespit edildi. Ancak bu bulgular çalışmamızdaki AGA ile ilişkilendirilmemiştir (Tablo 3).
- III. Kadın AGA(+) grupta AGA(-) gruba göre PTX-3 seviyeleri istatistiksel olarak kuvvetli derecede yüksek seviyelerde ölçülmüştür ( $p < 0.001$ , Tablo 4). Fakat hormonal biyokimyasal değerler açısından AGA için gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir
- IV. Kadın grubunda AGA(+) ve 5 yıldan fazla hastalığı olanlarda yüksek PTX-3 seviyeleri anlamlı bulundu (Tablo 6).
- V. Hem erkek hem de kadın grubunda PTX-3 seviyeleri ile AGA evreleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 7)
- VI. Erkek gruplarında PTX-3 değerlerinin AGA için ROC Eğrisi analizinde 0.993 oranında eğri altında kalan alan ve 1362.5 kesme değer seviyesinin üzerindeki seviyelerde % 95 sensitivite ve % 90 spesifite ile AGA varlığını öngörebileceği istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ )(Şekil 11, Tablo 8).
- VII. Kadın gruplarında PTX-3 değerlerinin AGA için ROC Eğrisi analizinde 0.997 oranında eğri altında kalan alan ve 1245.5 kesme değer seviyesinin üzerindeki seviyelerde % 97.5 sensitivite ve % 95 spesifite ile AGA varlığını öngörebileceği istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ )(Şekil 12, Tablo 8).

Sonuç olarak; hem erkeklerde hem de kadınlarda AGA(+) olan grupta yüksek PTX-3 seviyelerini anlamlı olarak yüksek bulduk ve bu yüksek seviyelerinin AGA varlığında anlamlılığı ROC analizinde gösterildi. Ancak hastalığın evreleri ile bir ilişkisi yoktu ve sadece kadınlarda hastalık süreci ile anlamlı yüksekliği vardı. Ayrıca hormonal ve biyokimyasal olarak çalışmamızda AGA ile bir anlamlı bağlantı bulunamamıştır. Bu durum AGA patogenezinde

androjenik değişikliklerin yanında inflamatuvar bir sürecin rol oynadığı düşünölmektedir. PTX-3, proinflamatuvar sitokinler, lipopolisakkaritler, mikrobiyal komponentler ve iskemi ile aktiflenen ve neredeyse tüm hücre tiplerinden salınırlar ve inflamasyon, doğal bağışıklık ve doku tamirinde rol oynarlar. Bizim çalışmamızdaki AGA'lı hastalardaki yüksek PTX-3 seviyelerinin AGA'deki inflamasyon ile ilişkili olduğunu ve yüksek PTX-3 seviyelerinin AGA varlığında anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Katzer T, Leite Junior A, Beck R, da Silva C. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia Going beyond androgens and anti-androgens. *Dermatol Ther* 2019;32: e13059.
2. Demirsoy EO, Salman S. Androjenik Alopesi.Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2015;8:1-9.
3. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21: 363-392.
4. Yip, L, Rufaut N, Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss an update of what we now know. *Australas J Dermatol* 2011; 52 81-88.
5. Madkour S, Mostafa MG, El-Kady H. The assessment of pentraxin 3: a diagnostic and prognostic biomarker in lower respiratory tract infections in children. *Ital J Pediatr* 2024;50:18.
6. Lee TH, Lee GW, Ziff EB, Vilcek J. Isolation and characterization of eight tumor necrosis factor-induced gene sequences from human fibroblast. *Mol Cell Biol* 1990;10: 1982-1988.
7. Basile A, Sica A, d'Aniello E, Breviario F, Garrido G, Castellano M, et al. Characterization of the promoter for the human long Pentraxin PTX3. Role of NF kappa B in tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta regulation. *J Biol Chem* 1997;272:8172-8178.
8. Grimalt R. A practical guide to scalp disorders. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2007;12: 10-14.
9. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, Trink A, Guanziroli E, et al. The human hair from anatomy to physiology. *Int j Dermatol* 2014;53: 331-41.
10. Wang E, de Berker D, Christiano A. Biology of hair and nails. Fourth Edition *Dermatology*. 2018.
11. Şahinoğlu K. Saç ve Saçlı Deri Anatomisi. *Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2010;3:9-14.
12. Paus R, Foitzik K. In search of the "hair cycle clock" a guided tour. *Differentiation*. 2004;72: 489-511.
13. Paus R, Peker S, Sundberg JP. Biology of hair and nail. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. 2nd ed. London Elsevier Health Sciences; 2008.

14. Öztürk F, Ermertcan AT, Kıl Folikül Biyolojisi. Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2013; 6:1-6.
15. Calonje E. Mckee's Pathology of the Skin with Clinical Correlations. Edinburgh Elsevier/Saunders; 2012.
16. Banpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. Annu Rev Cell Dev Biol 2006; 22:339-73.
17. Sakız D. Alopesilerde histopatolojik incelemenin tanısal değeri. Dermatopatoloji. 1.Baskı. Ankara Türkiye Klinikleri; 2021.
18. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. Curr Biol 2009;19:132-142.
19. Eriş Z. Kıl folikülü yapısı ve evreleri. Güngör Ş, editör. Saç Ekimi. 1. Baskı. Ankara Türkiye Klinikleri; 2023.
20. Tumentemur G, Aygun EG, Yurtsever B, Cakirsoy D, Ovali E. Effect of amniotic fluid on hair follicle growth. J Dermatolog Treat 2025;36:2451389.
21. Peters F, Höfs W, Lee H, Brodesser S, Kruse K, Drexler HCA, et al. Sphingolipid metabolism orchestrates establishment of the hair follicle stem cell compartment. J Cell Biol 2025;224:e202403083.
22. Shapiro J, Otberg N. How to diagnose the patient with hair loss Hair Basics. Hair loss and restoration. 2nd ed. London CRC Press; 2015.
23. Cotsarelis G, Botchkarev V. Disorders of the hair and nails. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7 nd ed. New York The McGraw-Hill Companies; 2008.
24. Xie Y, Chen X, Wei A. Cosmetic filler-induced hair loss: case series and literature review. J Dermatolog Treat. 2024;36:244311.
25. Glover JD, Wells KL, Matthäus F, Painter KJ, Ho W, Riddell J, et al. Hierarchical patterning modes orchestrate hair follicle morphogenesis. PLoS Biol 2017;15: e2002117.
26. Paniagua Gonzalez LM, Tschen JA, Cohen PR. Ectopic Sebaceous Glands in the Hair Follicle Matrix Case Reports and Literature Review of this Embryogenic Anomaly. Cureus 2018;10:e3605.
27. Martel JL, Miao JH, Badri T. Anatomy, Hair Follicle. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL), 2022. Anatomy, Hair Follicle. 2022.
28. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrew's Deri Hastalıkları, İstanbul Medikal yayıncılık, Çeviri Editörü: E.H. Aydemir, 2008.

29. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol* 2009;19:132-142.
30. Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç Hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. *Dermatoloji. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi*, 2008; pp 1295-1344.
31. Sahinoglu K. Saç ve Saçlı Deri Anatomisi. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol- Special Topics*. 2010; 3 9-14.
32. Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of Hair. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds) *Rook's Textbook Of Dermatology (7thed) Volume four*. Blackwell Publishing, 2004; pp. 633.10
33. Thomas M, Luger A. Melanocortins in fibroblast biology--current update and future perspective for dermatology. *Exp Dermatol* 2004;13:16-21.
34. Bernard BA. The human hair follicle, a bistable organ? *Exp Dermatol* 2012;21: 401-403.
35. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1040-1048.
36. Su Küçük Ö, Taşlıdere N. Alopesi sınıflandırması. Sönmez Ergün S, editör. *Saç Kaybının Medikal ve Cerrahi Tedavisi*. 1. Baskı. AnkaraTürkiye Klinikleri; 2021. p.14-20.
37. Sasaki GH. Review of Human Hair Follicle Biology Dynamics of Niches and Stem Cell Regulation for Possible Therapeutic Hair Stimulation for Plastic Surgeons. *Aesthetic Plast Surg* 2019;43:253-266.
38. Neuhaus K, Schiestl C, Adelsberger R, Weibel L, Meuli M, Böttcher-Haberzeth S. Bold to do - bald to be? Outcomes decades after harvesting the scalp in burned children. *Burns* 2019;45:543-553.
39. Almohanna HM, Perper M, Tosti A. Safety concerns when using novel medications to treat alopecia. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17: 1115-1128.
40. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, Giles G, et al. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2009;161:289–294.
41. Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English D.R, McCredie M.R.E, Boyle P, et al. Androgenetic alopecia in men aged 40–69 years prevalence and risk factors. *Br J Dermatol* 2003; 149:1207-1213.
42. Otberg N, Finner A.M, Shapiro J. Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 379–398.

43. Wang TL, Zhou C, Shen YW, Wang XY, Ding XL, Tian S, et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: A community-based study in six cities. *Br J Dermatol* 2010;162: 843-847.
44. Shankar DK, Chakravarthi M, Shilpakar R. Male androgenetic alopecia Population-based study in 1,005 subjects. *Int J Trichol* 2009;1:131-133.
45. Paik JH, Yoon JB, Sim WY, Kim BS, Kim NI. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol* 2001;14:595-599.
46. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg* 2001;27:53-54.
47. Chumlea WC, Rhodes T, Girman CJ, et al. Family history and risk of hair loss. *Dermatology* 2004;209:33-39.
48. Courtois M, Loussouarn G, Hourseau C, et al. Hair cycle and alopecia. *Skin Pharmacol* 1994;7: 84–89.
49. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2004;4:1–11.
50. Rushton DH, Ramsay ID, Norris MJ, Gilkes JJ. Natural progression of male pattern baldness in young men. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:188–192.
51. Botchkarev VA, Kishimoto J. Molecular control of epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle cycling. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;846-855.
52. Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin* 1996;14: 697-711.
53. Thornton MJ, Hamada K, Messenger AG, Randall VA. Beard, but not scalp, dermal papilla cells secrete autocrine growth factors in response to testosterone in vitro. *J Invest Dermatol* 1998;111:727-732.
54. 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* 1992;133:141-147.
55. Randall VA. Role of 5 alpha-reductase in health and disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8: 405-431.
56. Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol* 1998;15: 659-665.
57. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia a review. *Endocrine* 2017;57: 9-17.

58. Schweikert HU, Wilson JD. Regulation of human hair growth by steroid hormones. II. Androstenedione metabolism in isolated hairs. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:1012-1019.
59. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997;109:296-300.
60. Inui S, Itami S. Androgen actions on the human hair follicle perspectives. *Exp Dermatol* 2013;22:168–171.
61. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:831-836.
62. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2003;121:1561-1564.
63. Koster W, Happle R. The inheritance of common baldness: two B or not two B? *J Am Acad Dermatol* 1984;11:921-926.
64. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5 alpha reductase genes. *J Invest Dermatol* 1998;110:849-853
65. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2001;116:452-455.
66. Sinclair R, Greenland KJ, Egmond S, Hoedemaker C, Chapman A, Zajac JD. Men with Kennedy disease have a reduced risk of androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2007;157: 290-294.
67. Rathnayake D, Sinclair R. Male androgenetic alopecia. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1295-1304.
68. Mahé YF, Michelet JF, Billoni N, Jarrousse F, Buan B, Commo S, et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J* 2000; 395: 76-84.
69. Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, Kealey T. Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: A possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996;135: 942-948.
70. Bienová M, Kucerová R, Fiurásková M, Hajdúch M, Kolár Z. Androgenetic alopecia and current methods of treatment. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005;14: 5-8.

71. Ramos PM, Brianezi G, Martins AC, da Silva MG, Marques ME, Miot HA. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci* 2016;38: 651–654.
72. Nirmal B, Somiah S, Sacchidanand SA, Biligi DS, Palo S. Evaluation of perifollicular inflammation of donor area during hair transplantation in androgenetic alopecia and its comparison with controls. *Int J Trichology* 2013; 5: 73–76.
73. Rossi A, Anzalone A, Fortuna MC, Caro G, Garelli V, Pranteda G, et al. Multi-therapies in androgenetic alopecia Review and clinical experiences. *Dermatol Ther* 2016;29: 424-432.
74. Trüeb, R. M. Is androgenetic alopecia a photoaggravated dermatosis? *Dermatology*,2003; 207(4), 343–348.
75. Sinclair R, Torkamani N, Jones L. Androgenetic alopecia: new insights into the pathogenesis and mechanism of hair loss. *F1000Res* 2015; 4:585.
76. Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men A community-based survey. *Br J Dermatol* 2010 ;163:371-377.
77. Hamilton IB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann NY Acad Sci* 1951;53: 708-728
78. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br j Dermatol* 1977;97:247-54.
79. Norwood OT. Male pattern baldness classification and incidence. *South Med J* 1975;68:1359-1365.
80. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 296-300.
81. 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.
82. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men—short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:11-22.
83. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337–366.

84. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, et al. The long Pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev* 2009; 227: 9–18.
85. Cieslik P, Hrycek A. Long Pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity* 2012; 45: 119–128.
86. Rubio N, Sharp P.M, Rits M, Zahedi K, Whitehead A.S, Structure, expression, and evolution of guinea pig serum amyloid P component and C-reactive protein. *J Biochem* 1993; 113: 277–284.
87. Montovani A, Garlanda C, Otero K, Peri G, Vecchi A, Bottazzi B. Membrane and soluble pattern recognition receptors unique functions of the long Pentraxin PTX3. *Clin Exp All Rev* 2004;4S:150-154.
88. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 337–366.
89. Inforzato A, Doni A, Barajon I, Leone R, Garlanda C, Bottazzi B, et al. PTX3 as a paradigm for the interaction of Pentraxins with the complement system. *Semin Immunol* 2013; 25: 79–85.
90. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–1812.
91. Roumenina LT, Ruseva MM, Zlatarova A, Ghai R, Kolev M, Olova N, et al. Interaction of C1q with IgG1, C-reactive protein and Pentraxin 3 mutational studies using recombinant globular head modules of human C1q A, B, and C chains. *Biochemistry* 2006; 45 4093–4104.
92. Tanio M, Wakamatsu K, Kohno T Binding site of C-reactive protein on M-ficolin. *Mol Immunol* 2009; 47 215–221.
93. Sjoberg AP, Trouw LA, McGrath FD, Hack CE, Blom AM. Regulation of complement activation by C-reactive protein targeting of the inhibitory activity of C4b-binding protein. *J Immunol* 2006; 176: 7612–7620.
94. Okemefuna AI, Nan R, Miller A, Gor J, Perkins SJ. Complement factor H binds at two independent sites to C-reactive protein in acute phase concentrations. *J Biol Chem* 2010; 285 1053–1065.
95. Nauta AJ, Daha MR, van Kooten C, Roos A. Recognition and clearance of apoptotic cells a role for complement and Pentraxins. *Trends Immunol* 2003; 24 148–154.

96. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353–1364.
97. Mihlan M, Stippa S, Jozsi M, Zipfel PF. Monomeric CRP contributes to complement control in fluid phase and on cellular surfaces and increases phagocytosis by recruiting factor H. *Cell Death Differ* 2009; 16: 1630-1640.
98. Garcia de Frutos P, Hardig Y, Dahlback B. Serum amyloid P component binding to C4b binding protein. *J Biol Chem* 1995; 270: 26950–26955.
99. Szalai AJ. The antimicrobial activity of C-reactive protein. *Microbes Infect* 2002; 4: 201–205.
100. Szalai AJ, VanCott JL, McGhee JR, Volanakis JE, Benjamin WH Jr. Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infect Immun* 2000; 68: 5652–5656.
101. Guo F, Yuan Y. Tumor necrosis factor alpha-induced proteins in malignant tumors progress and prospects. *Onco Targets Ther* 2020;13: 3303–3318.
102. Presta M, Camozzi M, Salvatori G, Rusnati M. Role of the soluble pattern recognition receptor PTX3 in vascular biology. *J Cell Mol Med* 2007;11: 723–738.
103. Lee G.W, Lee T.H, Vilcek J. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993;150: 1804–1812
104. Rolph M.S, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson G.K. Production of the long Pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22: e10–e14
105. Doni A, Peri G, Chieppa M, Allavena P, Pasqualini F, Vago L, et al. Production of the soluble pattern recognition receptor PTX3 by myeloid, but not plasmacytoid, dendritic cells. *Eur J Immunol* 2003;33: 2886–2893.
106. Giacomini A, Ghedini G.C, Presta M, Ronca R. Long Pentraxin 3 a novel multifaceted player in cancer, *Biochim Biophys. Acta Rev Cancer* 2018;1869: 53–63.
107. Inforzato A, Riviuccio V, Morreale A.P, Bastone A, Salustri A, Scarchilli L, et al. Structural characterization of PTX3 disulfide bond network and its multimeric status in cumulus matrix organization. *J Biol Chem* 2008;283: 10147–10161.

108. Inforzato A, Baldock C, Jowitt T.A, Holmes D.F, Lindstedt R, Marcellini M, et al. The angiogenic inhibitor long Pentraksin PTX3 forms an asymmetric octamer with two binding sites for FGF2. *J Biol Chem* 2010;285: 17681–17692.
109. Inforzato A, Peri G, Doni A, Garlanda C, Mantovani A, Bastone A, et al. Structure and function of the long Pentraksin PTX3 glycosidic moiety fine-tuning of the interaction with C1q and complement activation. *Biochemistry* 2006; 45: 11540–11551.
110. Inforzato A, Reading P.C, Barbati E, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. The “sweet” side of a long Pentraksin how glycosylation affects PTX3 functions in innate immunity and inflammation. *Front Immunol* 2012;3:407.
111. Deban L, Russo R.C, Sironi M, Moalli F, Scanziani M, V Zambelli V, et al. Regulation of leukocyte recruitment by the long Pentraksin PTX3. *Nat Immunol* 2010;11: 328–334.
112. Deban L, Jarva H, Lehtinen M.J, Bottazzi B, Bastone A, Doni A, et al. Binding of the long Pentraksin PTX3 to factor H interacting domains and function in the regulation of complement activation. *J Immunol* 2008;181: 8433–8440.
113. Reading P.C, Bozza S, Gilbertson B, Tate M, Moretti S, Job E.R, et al. Antiviral activity of the long chain Pentraksin PTX3 against influenza viruses. *J Immunol* 2008;180: 3391–3398.
114. Chi JY, Hsiao YW, Li CF, Lo YC, Lin ZY, Hong JY, et al. Targeting chemotherapy-induced PTX3 in tumor stroma to prevent the progression of drug-resistant cancers. *Oncotarget* 2015; 6: 23987–24001.
115. Cieşlik P, Hrycek A. Long Pentraksin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity* 2012;45:119-128.
116. Hughes AL. Protein phylogenies provide evidence of a radical discontinuity between arthropod and vertebrate immune systems. *Immunogenetics* 1998;47:283-296.
117. Shrive AK, Metcalfe AM, Cartwright JR, Greenhough TJ. C-reactive protein and SAP like Pentraksin are both present in *Limulus polyphemus* haemolymph crystal structure of *Limulus* SAP. *J Mol Biol* 1999;290:997-1008.
118. Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraksin 3:A Novel Biomarker for Inflammatory Cardiovascular Disease. *Int J Vasc Med* 2012; 2012: 657025.
119. Presta M, Camozzi M, Salvatori G, Rusnati M. Role of the soluble pattern recognition receptor PTX3 in vascular biology. *J Cell Mol Med* 2007;11: 723–738.
120. Kunesş P, Lonskyş V, Mandşaşk J, Brtko M, Kolaşckovaş M, Andryşs C, et al. Essential PTX3 biology (not only) for cardiologists and cardiac surgeons. *Acta Medica (Hradec Kraşloveş)* 2007;50:29–33.

121. van Rossum AP, Pas HH, Fazzini F, Huitema MG, Limburg PC, Jonkman MF, et al. Abundance of the long Pentraxin PTX3 at sites of leukocytoclastic lesions in patients with small-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:986–991.
122. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, et al. The long Pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *Leukoc Biol* 2006;79:909–912.
123. Breviario F, d’Aniello E.M, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992;267:22190–22197.
124. Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J. Pentraxin 3 (PTX 3) an endogenous modulator of the inflammatory response. *Mediators Inflamm* 2012;2012:920517.
125. Alles V.V, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A. Inducible expression of PTX3, a new member of the Pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84: 3483–3493.
126. Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, et al. Characterization of the long Pentraxin PTX3 as a TNF alpha-induced secreted protein of adipose cells. *J Lipid Res* 2003; 44: 994–1000.
127. Luchetti M.M, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, et al. Expression and production of the long Pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 196–202.
128. Barksby H.E, Hui W, Wappler I, Peters H.H, Milner J.M, Richards C.D, et al. Interleukin-1 in combination with oncostatin M up-regulates multiple genes in chondrocytes implications for cartilage destruction and repair. *Arthritis Rheum* 2006;54: 540–550.
129. Scimeca M, Salustri A, Bonanno E, Nardozi D, Rao C, Piccirilli E, et al. Impairment of PTX3 expression in osteoblasts a key element for osteoporosis. *Cell Death Dis* 2017;8:e3125.
130. Salustri A, Garlanda C, Hirsch E, De Acetis M, Maccagno A, Bottazzi B, et al. PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization. *Development* 2004;131: 1577–1586.
131. Nauta A.J, Haij S. de, Bottazzi B, Mantovani A, Borrias M.C, Aten J, et al. Human renal epithelial cells produce the long Pentraxin PTX3. *Kidney Int* 2005;67: 543–553.
132. Woo J.M, Kwon M.Y, Shin D.Y, Kang Y.H, Hwang N, Chung S.W. Human retinal pigment epithelial cells express the long Pentraxin PTX3. *Mol Vis* 2013;19: 303–310.

133. Han B, Mura M, Andrade C.F, Okutani D, Lodyga M, dos Santos CC, et al. TNFalpha-induced long Pentraksin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK. *J Immunol* 2005; 175: 8303–8311.
134. Shindo A, Maki T, Mandeville E.T, Liang A.C, Egawa N, Itoh K, et al. Astrocyte-derived Pentraksin 3 supports blood-brain barrier integrity under acute phase of stroke. *Stroke* 2016; 47: 1094–1100.
135. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraksin 3 a nonredundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine* 2003;21:43-47.
136. Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, De Acetis M, Nota R, et al. Non-redundant role of the long Pentraksin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* 2002;420:182-186.
137. Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, Mantovani A, Olivari D, Novelli D, et al. Pentraksin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol* 2019;10: 823.
138. Trüeb RM. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Exp Gerontol.* 2002 Aug-Sep;37(8-9)981-90.
139. Montecucco F, Mach F, Pende A, Schindler TH, Da Silva RF, Vuilleumier N. Inflammatory cardiovascular risk biomarkers update on novelties and limitations. *Mediators Inflamm* 2012;2012:515692
140. Ismail SA, Awad SM, Gamal RM, Gaber MA, Hussein SM, Hammam N. Serum Pentraksin 3 in systemic lupus erythematosus A potential indicator of cutaneous disease activity. *Lupus* 2023;32: 873-879.
141. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women a comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:420–429.
142. Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin S, et al. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome an androgen excess and PCOS society resource. *Human reproduction* 2019;34:2254–2265.
143. Pan J, Zhou C, Zhou Z, Yang Z, Dai T, Huang H, et al. Elevated ovarian Pentraksin 3 in polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:1231-1237.
144. Jin C, Zou K, Xu Y, Yang H, Pan J. Elevated plasma Pentraksin-3 in polycystic ovary syndrome is associated with hyperandrogenism a case-control study. *BMC Endocr Disord* 2021;21:240.

- 145.** Sahin FK, Sahin SB, Balik G, Ural UM, Tekin YB, Cure MC, et al. Does low Pentraksin-3 levels associate with polycystic ovary syndrome and obesity? *Int J Clin Exp Med* 2014;7:3512-3519.
- 146.** Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, Roberts JL, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:301-311.
- 147.** Inui S, Itami S. Androgen actions on the human hair follicle perspectives. *Exp Dermatol* 2013; 22:168–171.
- 148.** 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;9 Suppl 6:S1-57

## 8. ŞEKİL DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. Kıl folikülünün yapısı .....	5
Şekil 2. Kıl folikül siklusu.....	7
Şekil 3. Hamilton-Norwood klasifikasyonu.....	12
Şekil 4. Ludwig Skalası.....	13
Şekil 5. Kadınlarda androjenetik alopesi ölçekleri.....	13
Şekil 6. Pentraksinler.....	14
Şekil 7. Pentraksin-3 yapısı .....	16
Şekil 8. Pentraksin-3'ün ekzon yapısı .....	18
Şekil 9. Pentraksin-3 ligandları .....	19
Şekil 10. Pentraksin-3'ün hücrel kaynağı ve rolü.....	20
Şekil 11. Erkek PTX-3 değerlerinin AGA için ROC eğrisi grafiği .....	29
Şekil 12. Kadın PTX-3 değerlerinin AGA için ROC Eğrisi grafiği.....	29

## 9. TABLO DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Erkek katılımcıların demografik ve klinik verileri .....	24
Tablo 2. Erkek Androgenetik Alopesi’li hastaların demografik verileri .....	25
Tablo 3. Erkek Androgenetik Alopesi’li hastaların Laboratuvar verileri .....	25
Tablo 4. Kadın katılımcıların demografik ve klinik verileri .....	26
Tablo 5. Kadın Androgenetik Alopesi’li hastaların demografik verileri .....	27
Tablo 6. Kadın Androgenetik Alopesi’li hastaların Laboratuvar verileri .....	27
Tablo 7. Alopesi Evreleri ile Pentraksin-3 Seviyelerinin Korelasyon Analizi .....	28
Tablo 8. Pentraksin 3 seviyelerinin Alopesi varlığı için ROC Curve analizi .....	28

**10. EKLER**

