

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

ANDROGENETİK ALOPESİ HASTALARINDA
BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ
VE
SERUM IL-22 DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Burkay Adem ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2024

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

ANDROGENETİK ALOPESİ HASTALARINDA
BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ
VE
SERUM IL-22 DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Burkay Adem ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sibel ERSOY EVANS

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında yanımda olan, tezin son halini almasında büyük katkısı olan, bilgisi ve tecrübesine çok büyük saygı duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Sibel ERSOY EVANS'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her daim öğretmeye, bilgi vermeye, beceri kazandırmaya gayret gösteren değerli hocalarım

Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN'a, Prof. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN'a, Doç. Dr. Duygu GÜLSEREN'e, Doç. Dr. Neslihan AKDOĞAN'a ve Doç. Dr. Başak YALICI ARMAĞAN'a;

Tez çalışmamda laboratuvar kaynakları tedarik ve kullanımı konusunda çok yardımcı olan, fikirleri ile katkılar sunan, yardımlarını hiç esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Meltem YALINAY'a ve Prof.Dr. Osman Uğur SEZERMAN'a;

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini her daim hissettiğim, benimle hep gurur duymuş annem Aynur ŞAHİN, babam Haşmettin ŞAHİN ve kız kardeşim Pınar ŞAHİN'e;

Stresli zamanlarımda her daim en büyük destekçim ve yanımda olduğunu hep hissettiren sevgili eşim Özge HÜR ŞAHİN'e;

Tez sürecinde hep destek olan, yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu uzmanlık tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (HÜTF BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Burkay Adem ŞAHİN, Ekim 2024

ÖZET

Şahin B.A. Androjenetik Alopesi Hastalarında Bağırsak Mikrobiyomunun Değerlendirilmesi Ve Serum IL-22 Düzeyi İle İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2024. Androjenetik alopesi (AGA), ilerleyici, skarsız saç dökülmesinin en yaygın türüdür. AGA, saç dökülmesinin şiddeti, başlangıç yaşı ve saçlı derideki tutulum bölgesi değişkenlik gösteren hem poligenik hem de hormonal bir hastalıktır. Erken başlangıçlı AGA'nın, koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon, tip-2 DM (tip-2 diyabetes mellitus), PCOS (polikistik over sendromu), metabolik sendrom gibi hastalıklarla birlikte görülme sıklığı artmıştır. Bu hastalıkların patogenezinde bağırsaktaki disbiyozis önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir. Literatürde IL-22 düzeyi ile bağırsak mikrobiyomu arasında da bir ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada mevcut bulgular eşliğinde, AGA tanılı bireylerin bağırsak mikrobiyomu ile serum IL-22 düzeylerinin değerlendirilip sağlıklı bireylerle karşılaştırılması ve AGA hastalığının patogenezindeki rollerinin ortaya konulması hedeflenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde bu konuda yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmaya 18-35 yaş arası 15 erkek AGA hastası ve 15 erkek sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik ve klinik bilgileri kaydedilmiştir. Gaita örnekleri metagenomik analiz ile incelenmiş, IL-22 düzeyleri ölçüldü. Hasta grubunun yaş ortalaması $25,87 \pm 4,76$ yıl (Aralık: 18-35), kontrol grubunun yaş ortalaması ise $25,80 \pm 4,65$ (Aralık: 20-35) yıl idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında öğün düzenlerinde ($p=0,039$), geceleri yemek yeme alışkanlıklarında ($p=0,025$), anne sütü alma sürelerinde ($p=0,005$) ve ilk 6-7 yıl yoğun antibiyotik alma öykülerinde ($p=0,022$) istatistiksel olarak anlamlı farklar mevcuttu. Hasta grubu ve kontrol grubunun şube düzeyinde bağırsak mikrobiyomu beta çeşitlilikleri anlamlı seviyede farklıydı (Bray-Curtis farklılık indeksi, $p=0,002$). Hasta grubunda Bacillota ($p=0,002$), Thermodesulfobacteriota ($p=0,02$) şubeleri azalmışken; Bacteroidetes ($p=0,0006$) şubesi artmıştı. Ayrıca, hasta grubunun bağırsak mikrobiyomunda kontrol grubuna göre cins ve tür düzeyinde alfa çeşitliliği de anlamlı olarak daha düşüktü (Cins seviyesi InvSimpson çeşitlilik indeksi, $p=0,006$, tür seviyesi InvSimpson çeşitlilik indeksi, $p=0,01$). Sonuç olarak, AGA hastalarında sağlıklı kontrollere göre bağırsak mikrobiyomunda, 3 farklı şubede, 27 farklı cinste ve 53 farklı türde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Bu da hastalığın patogenezinde bağırsak mikrobiyomunun rolü olabileceği hipotezini desteklemektedir. IL-22 düzeyleri açısından ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,119$). Bu bulguların daha fazla hasta ile yapılan geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Androjenetik alopesi, bağırsak mikrobiyomu, interlökin 22

Destekleyen kuruluş: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, proje no: TUK-2023-20799

ABSTRACT

Şahin B.A. Evaluation of Gut Microbiome in Patients with Androgenetic Alopecia and Its Relationship with Serum IL-22 Levels, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology, Ankara 2024.

Androgenetic alopecia (AGA), the most common type of progressive, non-scarring hair loss, is a polygenic and hormonal condition characterized by variability in the severity of hair loss, age of onset, and areas of scalp involvement. Early-onset AGA has been increasingly associated with conditions such as coronary artery disease (CAD), hypertension, type 2 diabetes mellitus (T2DM), polycystic ovary syndrome (PCOS), and metabolic syndrome. Dysbiosis in the gut is believed to play a significant role in the pathogenesis of these conditions. Additionally, a relationship between IL-22 levels and the gut microbiome has been identified in the literature. This study aimed to evaluate the gut microbiome and serum IL-22 levels in individuals diagnosed with AGA, comparing them with healthy individuals to elucidate their roles in the pathogenesis of AGA. To our knowledge, no previous studies on this topic have been conducted in our country. The study included 15 male AGA patients and 15 healthy male controls aged 18-35 years. Demographic and clinical data of participants were recorded. Stool samples were analyzed using metagenomic methods, and IL-22 levels were measured. The mean age of the patient group was 25.87 ± 4.76 years (range: 18-35), and the mean age of the control group was 25.80 ± 4.65 years (range: 20-35). Statistically significant differences were observed between the patient and control groups in terms of meal patterns ($p=0.039$), nighttime eating habits ($p=0.025$), breastfeeding duration ($p=0.005$), and history of intensive antibiotic use during the first 6-7 years of life ($p=0.022$). At the phylum level, the gut microbiome beta diversity was significantly different between the patient and control groups (Bray-Curtis dissimilarity index, $p=0.002$). The Bacillota ($p=0.002$) and Thermodesulfobacteriota ($p=0.02$) phyla were decreased in the patient group, while the Bacteroidetes ($p=0.0006$) phylum was increased. Furthermore, the alpha diversity of the gut microbiome at the genus and species levels was significantly lower in the patient group compared to the control group (Genus-level InvSimpson diversity index, $p=0.006$; species-level InvSimpson diversity index, $p=0.01$). In conclusion, 3 phyla, 27 genera, and 53 species showed statistically significant differences in the gut microbiome of AGA patients compared to healthy controls. These findings support the hypothesis that the gut microbiome may play a role in the pathogenesis of AGA. However, no significant difference was found between the patient and control groups in terms of IL-22 levels ($p=0.119$). These findings need to be validated through larger-scale studies with more patients.

Keywords: Androgenetic alopecia, gut microbiome, interleukin 22

Supporting institution: Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit, project no: TUK-2023-20799

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kıl Folikülü Yapısı ve Biyolojisi	3
2.1.1. Kıl Embriyolojisi	3
2.1.2. Kıl Anatomisi	4
2.1.3. Kıl Histolojisi	6
2.1.4. Kıl ve Androjen Fizyolojisi	8
2.1.5. Kıl Tipleri	9
2.1.6. Kılın Döngüsel Gelişimi	9
2.2. Androjenetik Alopesi	12
2.2.1. Epidemiyoloji	12
2.2.2. Etyoloji ve Patogenez	12
2.2.3. Klinik	13
2.2.4. Sınıflama	14
2.2.5. Tanı	16
2.2.6. Ayırıcı Tanı	19
2.2.7. Tedavi	20
2.2.8. Androjenetik Alopesi ile İlişkili Durumlar	25
2.3. Mikrobiyom- Mikrobiyota	26
2.3.1. Mikrobiyom Analizi	28
2.3.2. Bağırsak Mikrobiyomu	30
2.3.3. Bağırsak- Cilt Etkileşimi	35
2.3.4. Diyet ve Mikrobiyom	37

2.4. İnterlökin 22	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Örnekler ve Verilerin Toplanması	40
3.2. Mikrobiyom Analizi Materyal Ve Metod	41
3.2.1. DNA İzolasyonu	41
3.3. Kütüphane Hazırlanması	41
3.4. Flow Hücre Hazırlığı ve Kütüphane Yüklenmesi	42
3.5. Biyoinformatik Analizler ve İstatistik Analiz	42
3.6. Etik Kurul Onayı	43
4. BULGULAR	44
4.1. Demografik Özellikler	44
4.2. Androgenetik Alopesi Hastalığı ile İlgili Bulgular	48
4.3. Androgenetik Alopesisi Olan Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Bağırsak Mikrobiyom Analiz Sonuçları	48
4.4. Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrollerde Bakterilerin Şube Seviyesinde Dağılımları	54
4.4.1. Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrollerde Bakterilerin Cins Seviyesinde Dağılımları	57
4.5. Androgenetik Alopesi ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Serum İl-22 Düzeyi Analiz Sonuçları	59
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER	
EK 1. Aga Hasta Grubu Değerlendirme Formu	
EK 2. Sağlıklı Kontrol Grubu Değerlendirme Formu	
EK 3. Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

A. muciniphila	: Akkermansia muciniphila
AD	: Atopik Dermatit
AGA	: Androjenetik Alopesi
AhR	: Aril Hidrokarbon Reseptörü
AMP	: Antimikrobiyal Peptitler
BMP	: Bone Morphogenetic Protein
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
COX	: Siklooksijenaz
DHT	: Dihidrotestosteron
DKK	: Dış Kıl Şaftı
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DP	: Dermal Papilla
E.coli	: Escherichia coli
EGF	: Endotelial Büyüme Faktörü
FB	: Flush Buffer
FDA	: Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblastik Büyüme Faktörü
FLT	: Flush Tether
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
FUE	: Foliküler Ünite Ekstraksiyonu
FUT	: Foliküler Ünite Transplantasyonu
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HMP	: Human Microbiome Project
HT	: Hipertansiyon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-10	: İnterlökin 10
IL-22	: İnterlökin 22

ILC	: Doğal Lenfoid Hücreler
İBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
İKK	: İç Kıl Şaftı
KŞ	: Kıl Şaftı
LB	: Loading Beat
LH	: Luteinize Edici Hormon
LLLT	: Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi
MetS	: Metabolik Sendrom
MUC1	: Müsin Proteini 1
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
NKT	: Natural Killer T
P.acnes	: Propionibacterium acnes
PAS	: Periodic Acid-Schiff
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PG	: Prostaglandin
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2 α	: Prostaglandin F2 alfa
PGH2	: Prostaglandin H2
PGI2	: Prostaglandin I2
PRP	: Platelet Rich Plasma
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
SCFA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SD	: Standart Sapma
Spp	: Species
SQB	: Sequencing Buffer
TGF	: Transforming Growth Factor
Th1	: T Helper 1
Th17	: T Helper 17

Th2	: T Helper 2
TLR	: Toll-Like Reseptör
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
Wnt	: Wingless-related integration site



ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Kıl embriyolojisi	4
Şekil 2. Saç anatomisinin diyagramatik gösterimi	5
Şekil 3. Kıl folikülünün döngüsü	11
Şekil 4. Hamilton-Norwood sınıflaması klinik görünümü	15
Şekil 5. Foliküler açıklık çevresi peripilar kahverengi hale	17
Şekil 6. Saç foliküllerinde minyatürizasyon, perifoliküler pigmentasyon	17
Şekil 7. Şube bazında mikrobiyom alfa çeşitlilik analizi	49
Şekil 8. Cins bazında mikrobiyom alfa çeşitlilik analizi	49
Şekil 9. Tür bazında mikrobiyom alfa çeşitlilik analizi	50
Şekil 10. Şube bazında Jaccard Mesafesi	50
Şekil 11. Cins bazında Jaccard Mesafesi	51
Şekil 12. Tür bazında Jaccard Mesafesi	51
Şekil 13. Şube bazında Bray–Curtis Farklılığı	52
Şekil 14. Cins bazında Bray–Curtis Farklılığı	53
Şekil 15. Tür bazında Bray–Curtis Farklılığı	53
Şekil 16. Hasta ve kontrol gruplarında Bacillota şubesi bulunma oranları	54
Şekil 17. Hasta ve kontrol gruplarında Bacteroidetes şubesi bulunma oranları	55
Şekil 18. Hasta ve kontrol gruplarında Thermodesulfobacteriota şubesi bulunma oranları	56
Şekil 19. Hasta ve kontrol gruplarında en sık bulunan bakteri şubeleri	56
Şekil 20. Hasta ve kontrol gruplarında en sık bulunan bakteri cinsleri	57
Şekil 21. Hasta ve kontrol gruplarında <i>Gemmiger</i> cinsi bulunma oranları	58

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	47



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Androgenetik alopesi (AGA), ilerleyici saç dökülmesinin en yaygın türüdür. AGA, saç dökülmesinin şiddeti, başlangıç yaşı ve tutulum bölgesi değişkenlik gösteren poligenetik bir durumdur [1]. Literatürdeki prevalans verilerine dayanarak, beyaz erkeklerin %30'unun 30 yaşına kadar, %50'sinin 50 yaşına ve %80'inin 70 yaşına kadar AGA tanısı alma potansiyeli taşıdığı bildirilmektedir [2].

Mikrobiyom, insan vücudunda yaşayan ve sağlığımız için çok önemli olan milyarlarca mikroorganizmayı içerir. Bu mikroorganizmalar; metabolizmada, bağışıklık sisteminde, endokrin sistemde birçok hayati işlevi yerine getirirler. Mikrobiyomdaki denge sağlığımız üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Eğer bu denge bozulursa, bu duruma disbiyozis denir. Disbiyozis, bağırsak inflamasyonu, irritabl bağırsak sendromu gibi bağırsak hastalıklarının yanı sıra, diyabet, obezite ve depresyon gibi bağırsak dışı hastalıklarla da bağlantılı olabilir. [3]. Deri hastalıkları ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişki, son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulan ve giderek daha fazla ilgi çeken bir araştırma alanıdır; bu araştırmalar, deri ve bağırsak mikrobiyomları arasındaki karşılıklı etkileşiminin, deri sağlığını ve dermatolojik hastalıkların gelişimini nasıl etkilediğini göstermektedir [4, 5]. Bağırsak mikrobiyomunun, patojenlerden korunma ve antimikrobiyal madde üretiminin yanında androjen üretimi ve metabolizmasında, hatta spermatogenezin düzenlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir [6]. Literatürde AGA ile ilişkili olduğu gösterilen koroner arter hastalarında (KAH), polikistik over (PCOS), metabolik sendrom, tip-2 diyabetes mellitus (tip-2 DM) ve obezite hastalarında da anlamlı bağırsak mikrobiyom değişimleri gösterilmiştir [7-9].

IL-22 epitel bariyer fonksiyonlarında, epitel hücrelerinin gelişmesinde, münin üretiminde ve bağırsak permeabilitesinde rol oynayan kritik bir moleküldür [10]. IL-22 eksikliği olan farelerde ortaya çıkan disbiyozis, sağlıklı bağırsak mikrobiyom kompozisyonlarının korunmasında IL-22'nin rolünü vurgulamaktadır [11].

Bahsedilen tüm bu bulgulardan yola çıkarak AGA'nın birçok metabolik hastalığa eşlik eden bir durum olması ve bu hastalıkların etyolojisinde bağırsak disbiyozisinin yer alması sebebiyle AGA patogeneğinde yalnızca androjen metabolizması ve genetik faktörler değil bağırsak disbiyozisinin de rolü olabileceğini

düşündürmektedir. Bildiğimiz kadarıyla AGA'da bağırsak mikrobiyomu ve IL-22 ile AGA arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Buradan yola çıkarak hem mikrobiyomun androjen metabolizmasında rol oynaması hem de AGA ile ilişkili bazı hastalıklarda mikrobiyomun ilişkisinin gösterilmesi sebebiyle mevcut çalışmada AGA hastalarında bağırsak mikrobiyomunun farklı olabileceği hipotezi üzerine odaklanılmıştır. Bu çalışmanın amacı, bağırsak mikrobiyomunu inceleyerek disbiyozisi değerlendirmek ve serum IL-22 düzeylerini ölçerek bağırsak geçirgenliğindeki değişiklikleri tespit etmektir. Sağlıklı bireylerden ve AGA hastalarından alınan veriler karşılaştırılarak bağırsak mikrobiyomunun AGA patogenezindeki olası rolü araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kıl Folikülü Yapısı ve Biyolojisi

Doğumda yaklaşık 5 milyon kıl folikülü ile dünyaya gelen insan, bu dokuları yaşam boyu kullanarak çeşitli işlevler gerçekleştirmektedir. Pilosebase ünite olarak da bilinen kıl folikülleri, temelde ısı yalıtımı, dış etkenlere karşı koruma, ter ve yağ sekresyonu, duyuşsal algı ve sosyal etkileşim gibi önemli görevler üstlenmektedir [12]. Kıl folikülü oluşumu, nöroektodermal ve mezenkimal hücreler arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucunda gerçekleşen komplike bir süreçtir. Bu etkileşimler, kıl folikülünün tüm bileşenlerinin doğru şekilde gelişmesini ve işlev görmesini sağlamaktadır [13]. Doğumdan sonra yeni folikül oluşumu görülmez fakat androjen etkisi ile kıl folikülü boyutlarında değişim olabilir. Saçlı deri 100.000 den fazla kıl folikülü barındırmaktadır [14].

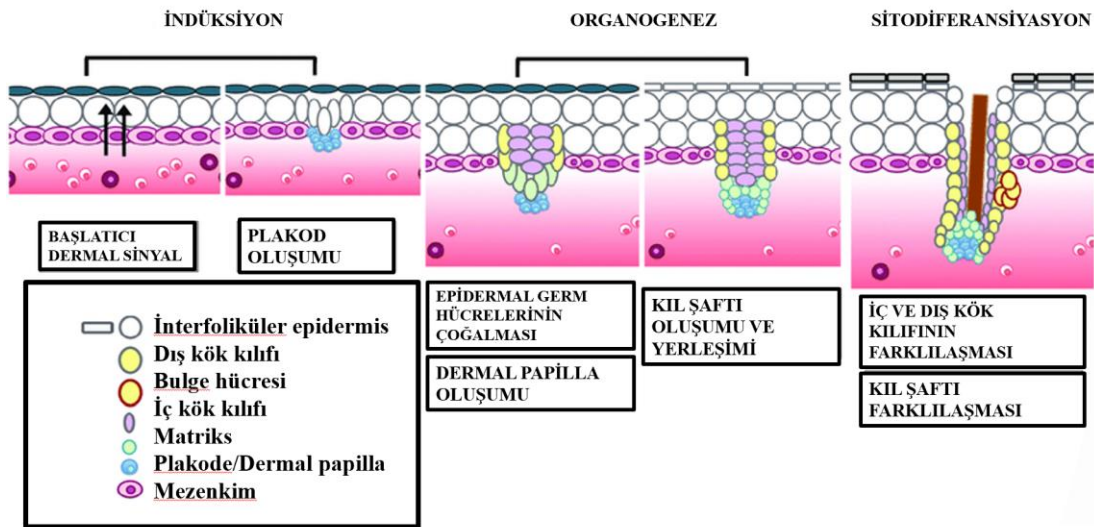
2.1.1. Kıl Embriyolojisi

Kıl folikülleri, epidermis ve mezenkimin moleküler etkileşimleri sonucu intrauterin dönemde, özellikle 9-12. haftalar arasında gelişmeye başlar. On ikinci haftanın sonunda, ilk kez üst dudak, kaş ve çene bölgelerinde lanugo olarak adlandırılan ince, yumuşak ve pigmentsiz kıllar belirmeye başlar. Bu kılların sayısı 17-20. haftalar arasında artış gösterir ve vücudun tamamına yayılır [15-17].

Ektodermal kök hücreler, kıl folikülünün bulbus, gövde, yağ bezi ve apokrin ter bezi gibi tüm epitelyal bileşenlerini oluşturur. Buna karşılık, mezenkimal kök hücreler dermal papilla ve bağ dokusundan oluşan foliküler kılıfı meydana getirir. Pigmentasyon ise nöral krest kaynaklı melanosit öncüsü hücreler tarafından sağlanır [17, 18].

Kıl folikülü gelişimi indüksiyon, organogenez ve sitodiferansiyasyon olmak üzere üç temel aşamada gerçekleşir (Bakınız Şekil-1). Bu aşamalar, Wnt, Sonic hedgehog, Eda, Notch ve BMP gibi biyokimyasal sinyal yollarının etkileşimi ile düzenlenir. Dermisten kaynaklanan ve epitel hücrelerine sinyal veren etmenlerle başlayan indüksiyon aşaması, karşılıklı sinyallerle devam eder. Dermisin üzerindeki epitel hücreleri aşağıya doğru çoğalarak kalınlaşıp ektodermal kıl plakodunu oluşturur[17, 18]. İndüksiyon aşamasından sonra organogenez aşamasına geçilir.

Plakod oluştuktan sonra, epidermal germ hücrelerinin hızlı bir şekilde proliferasyonu başlar. Bu proliferasyon, epidermisin dermise doğru büyümesine neden olur ve dermal papilla oluşumu gerçekleşir. Bu papilla matriks hücreleri ve melanositleri içerir. Dermal papillanın boyut ve şekli, kılın tipini ve büyüklüğünü belirler. Proliferasyonun devam etmesiyle dermal papilla, epidermal hücreler tarafından çevrelenir. Epidermal hücrelerin dermal papilla etrafında organize olmasıyla, kıl shaftının yerleşimi ve oluşumu başlar. Organogenez aşamasından sonra da en son sitodiferansiyasyon aşamasına geçilir. Bu aşamada, iç kök kılıfı ve dış kök kılıfı farklılaşır. İç kök kılıfı, saç shaftının doğru bir şekilde yerleşimine yardımcı olur. Bu evrede ‘Bulge’ hücreleri oluşmaya başlar. Bu hücreler, kök kılıfının bir parçasıdır ve saç folikülünün yeniden yenilenmesinde ve büyümesinde önemli bir rol oynar. “Bulge” bölgesi, bu süreç boyunca dermal papilladan gelen sinyallerle etkileşim içinde kalarak, kıl follikülünün doğru gelişimi ve yenilenmesi için gerekli olan kök hücreleri barındırır [19]. [17, 18].

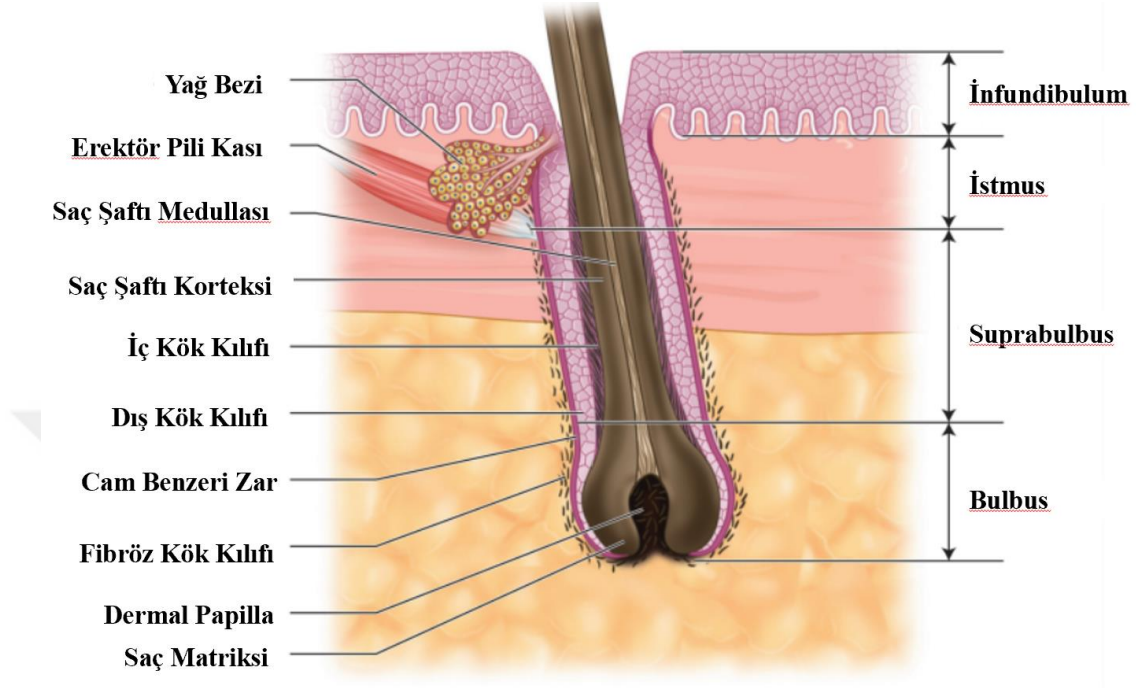


Şekil 1. Kıl embriyolojisi [20] (Yazar tarafından Türkçeleştirilmiştir.)

2.1.2. Kıl Anatomisi

Saç folikülü 3 bölgeye ayrılabilir: alt segment (bulbus ve suprabulbus), orta segment (istmus) ve üst segment (infundibulum) (Bakınız Şekil-2). Alt segment, folikülün tabanından erektör pili kasının bağlanma noktasına kadar uzanır. Orta segment, erektör pili kasının bağlanma noktasından sebace bez kanalının girişine kadar

uzanan kısa bir bölümdür. Üst segment, sebace bez kanalının girişinden foliküler orifise kadar uzanır [21, 22].



Şekil 2. Saç anatomisinin diyagramatik gösterimi [23] (Yazar tarafından Türkçeleştirilmiştir.)

İnfundibulum: Kıl folikülünün üst bölgesi olan infundibulum, yağ bezlerinin açıldığı yerden deri yüzeyine kadar uzanan kısımdır. Bu bölüm, olgunlaşmış kıl şaftını içerir. Epitel hücreleri, infundibulumun duvarı ile bitişiktir [24].

İstmus: Kıl folikülünün orta kısmı olan istmus, yağ bezinin foliküle açıldığı noktadan erektör pili kasının bağlandığı yere kadar uzanır. Erektör pili kasının bağlandığı yerde bir çıkıntı veya “bulge” bölgesi bulunur. Embriyonik dönemde belirgin olan “bulge” bölgesi, erişkinlikte aralıklı olarak görülür. Bu bölge, dış kök kılıfın bir parçasıdır ve folikülün yenilenmesi için önemli olan kök hücreleri barındırır. “Bulge” bölgesindeki kök hücreler, epidermal ve yağ bezlerinin yenilenmesinde önemli rol oynar [25].

Alt Segment (Bulbus ve Suprabulbus): Kıl folikülünün alt segmenti, folikülün tabanından erektör pili kasının bağlandığı noktaya kadar uzanır. Bu alan belirli aralıklarla kontrollü bir şekilde yenilenir. Alt segmentin en dip kısmında kıl

bulbusu yer alır. Bu bölgede, epitel kaynaklı hızla çoğalan farklılaşmamış matriks hücreleri ve melanositler bulunur. Kıl bulbusu dermal papillayı çevreler ve ilgili damarlar ve sinirler ile birlikte kıl kökünü oluşturur [24].

2.1.3. Kıl Histolojisi

Terminal kıl folikülünde, kıl matriksi ve çevresindeki dermal papilla folikülün alt kısmında yer alır. Kıl folikülü, konsantrik olarak içten dışa doğru şu tabakalardan meydana gelir: kıl shaftı, iç kök kılıfı, dış kök kılıfı ve perifoliküler dermal kılıf (Bakınız Şekil-3).

Dermal papilla: Dermal papilla, mezenkimal kaynaklı bir yapıdır. Kıl bulbusundaki matriks hücreleri tarafından çevrelenmiş olup, kıl folikülünü saran fibröz dermal kılıfa bağlanır. Dermal papillada, kıl folikülü indüksiyonu yeteneğine sahip fibroblastlar bulunmaktadır. Yeni bir kıl döngüsünün başlaması ve kılın büyümesi için dermal papilla gereklidir. Ayrıca, matriks hücrelerinin bölünmesini ve oluşan kılın kalınlığını düzenlediği de düşünülmektedir. Dermal papilla üzerinde androjen reseptörlerinin bulunduğu kanıtlanmıştır. Saç büyümesi ile ilişkili olabilecek birçok büyüme faktörü ve büyüme faktörü reseptörlerinin oluşumunda dermal papillanın rolü olduğu düşünülmektedir [24].

Matriks hücreleri: Matriks hücreleri, farklılaşmamış, hızla bölünen ve immün ayrıcalığına sahip hücreler olarak dermal papillanın üzerinde yer alır. Matriksin bazal hücreleri arasında pigment üreten melanositler bulunur. Bu melanositler, melanin sentezleyerek yeni oluşan kıllara fagositoz yoluyla pigmenti aktarır. Matriks hücreleri; kıl shaftı, iç kök kılıfı ve dış kök kılıfı gibi kıl folikülünün çeşitli bileşenlerine dönüşür [24].

Kıl Shaftı: Kıl shaftı içten dışa doğru medulla, korteks ve kutikula olmak üzere üç tabakadan oluşur. Kıl folikülünün epidermisi geçen tek parçasıdır [24].

- **Kıl shaftı medullası:** Saç kökünün en iç kısmıdır ve papillanın üstündeki matriks hücrelerinden oluştuğu tahmin edilmektedir. Kalın kıllar tam veya kısmi medulla içerirken, ince ve vellüs kıllarda medulla bulunmaz. Suprabulbar bölgede medulla hücrelerinin sitoplazmasında veziküller bulunurken, epidermis seviyesinde bu veziküller kaybolur.

- **Kıl shaftı korteksi:** Medullanın yanında, uzun eksen boyunca kıl shaftına paralel olarak uzanan fuziform şekilli kortikal hücreler yer alır. Yukarıya doğru çıkıldıkça bu hücreler daha sıkı hale gelir ve keratinize olmaya başlar. Korteks hücreleri, kıla mekanik özelliklerini kazandırır. Kortikal hücrelerde zaman zaman pigment bulunur. Bu hücreler pigmenti, matrikste melanozomların fagositozu yoluyla elde eder.
- **Kıl shaftı kutikülası:** Kıl shaftını saran ve onu dış etkenlerden koruyan şeffaf bir zırh olarak da nitelendirilebilecek kutiküla, üst üste binmiş keratinize olmuş 6 ila 10 kat hücreden oluşur. Bu katmanlar, yukarı doğru sivrilerek kıl shaftı kutikülasını çevreleyen iç kök kılıfı kutiküla hücreleriyle sıkı bir şekilde kenetlenir [24].

İç kök kılıfı: İç kök kılıfı, kıl shaftını çevreleyen bir yapıdır ve kıl folikülünün alt segmentinde bulunur, bulbustan istmusun başlangıcına kadar uzanır. Erektör pili kasının üzerinde, keratinize iç kök kılıfı parçalanır ve yerine dış kök kılıfının keratini geçer. İç kök kılıfı üç katmandan oluşur: *iç kök kılıfı kutikulası* tek kat hücreden meydana gelir. *Huxley tabakası* üç-dört kat hücreden, *Henley tabakası* tek kat hücreden oluşur.

İç kök kılıfı hücreleri keratinize oldukça, kılıfa sertlik kazandırarak büyüyen kıl folikülü için sağlam ve dayanıklı bir yapı oluşturur. Bu sertliği sert keratin sayesinde vermektedir. İç kök kılıfı komşu kutikula tabakasındaki hücreler aracılığıyla kıl shaftına sıkıca tutunur. Kıl shaftı ve iç kök kılıfı birbirine sıkıca kenetlendiği için yukarı doğru birlikte hareket ederler [24].

Dış kök kılıfı: Dış kök kılıfı, iç kök kılıfını kuşatır. Çok miktarda glikojen içeren ve çok sayıda epitelyal küboid hücrelerden meydana gelir. Kıl bulbusunun altından başlayarak, yağ bezlerinin kanallarının açıldığı yere kadar devam eder. Kıl bulbusu seviyesinde en ince yapıda iken, istmus bölgesinde en kalın haline ulaşır. Dış kök kılıfında melanositler, Merkel hücreleri ve Langerhans hücreleri yer alır. Dış kök kılıfını çevreleyen cam benzeri zar, bazal membranın özel bir varyantıdır ve dış kök kılıfının etrafındaki dermal hücrelerle olan etkileşimini düzenler. Ayrıca, dış kök kılıfı, foliküler kök hücrelerin depolandığı bir rezervuar olarak işlev görür [24].

Dermal kılıf: Dış kök kılıfının dışında vitröz ve PAS pozitif hiyalin bir membran bulunur. Dermisteki kollajen demetler, elastik lifler ve fibroblastlar bu tabakayı sararak perifoliküler dermal kılıfı oluşturur [24].

2.1.4. Kıl ve Androjen Fizyolojisi

Androjen, insanda kıl büyümesini düzenler ve bu etkiler vücut bölgelerine göre farklılık gösterir. Ergenlik öncesi, erkeklerde ve kadınlarda pubik ve aksiller bölgelerde sadece ince ve renksiz tüyler (vellüs) vardır. Ergenlikle birlikte androjenin artmasıyla, bu tüyler terminal kıllara dönüşür. Sonuç olarak, daha büyük, kalın, kıvrıkcık ve koyu renkli kıllar oluşur. Androjen erkeklerde sakal büyümesini teşvik eder ancak AGA durumunda saç büyümesini baskılar, bu ters etkiye 'androjen paradoksu' denir [26].

Androjen, adrenal bezlerden, gonadlardan (overler ve testisler), beyinden ve plasenta gibi farklı organlardan üretilen cinsiyet steroid hormonudur. Bu hormonlar, hücre içi reseptörler aracılığıyla etkilerini gösterir. DHEA ve DHEA-S, adrenal bezler tarafından üretilen nispeten zayıf androjenlerdir. Testosteron üretimi ise erkeklerde ergenlikten itibaren testislerde, üreme çağındaki kadınlarda ise yumurtalıklar ve adrenal bezlerde gerçekleşir. Dihidrotestosteron (DHT), endojen bir androjen olup, 5-alfa redüktaz enzimi testosteronu DHT'ye dönüştürmekten sorumludur ve bu dönüşüm cilt, kıl folikülleri, prostat bezi, seminal veziküller, karaciğer ve beyinde gerçekleşir [27]. Bu enzimin üç türü vardır: Tip I, Tip II ve Tip III. Tip I, ağırlıklı olarak deri, saçlı deri ve yağ bezlerinde bulunur ve cilt ile saç folikülü fizyolojisinde rol oynar. Tip II, esas olarak prostat, seminal veziküller ve saç foliküllerinde yer alır, AGA ve benign prostat hiperplazisinin (BPH) gelişiminde rol alan kilit bir enzimdir.

5 alfa redüktaz tip-II eksikliği olan erkek psödohermafroditlerde, normal aksiller ve kadın tipi pubik kıl büyümesi görülürken sakal büyümesi ya hiç olmaz ya da çok az olur ve AGA görülmez. Bu, 5 alfa redüktaz tip-II'nin sakal büyümesi ve AGA gelişimi için gerekli olduğunu, ancak pubik ve aksiller saç büyümesi için gerekli olmadığını göstermektedir [26]. Tip III, ilk iki tipe göre daha az araştırılmıştır ve karaciğer ve beyin gibi çeşitli dokularda saptanmıştır [26].

2.1.5. Kıl Tipleri

İnsan vücudunda, işlevlerine ve görünümüne göre sınıflandırılan dört ana kıl türü bulunur [28].

Lanugo kıllar: Medullasız, uzun, ince, yumuşak ve pigmentsiz olan bu kıllar, intrauterin dönemde tüm vücudu kaplayan ilk kıl tipidir. 7. veya 8. ayda dökülürler ve doğumdan sonra sadece tek tük görülebilirler. Isı yalıtımı ve koruma sağlarlar [16, 29, 30].

Vellus kıllar: Medullasız, kısa, ince ve pigmentsiz olan bu kıllar, avuç içi, ayak tabanı ve mukoza hariç tüm vücut yüzeyinde bulunur. Lanugo kılların yerini alarak yaşam boyu varlığını sürdürürler. Isı yalıtımı ve deriyi korumaya yardımcı olurlar [29].

Ara form kıllar: Kalınlıkları 0.03 mm ile 0.06 mm arasında değişen, medulla gelişimi zayıf ve yer yer pigmentli olabilen bu kıllar, 3 ay-2 yaş arası çocukların saçlı derisinde görülebilir. Puberte ile birlikte terminal kıla dönüşebilir veya dökülebilirler. Vellus ve terminal kıllar arasındaki geçiş formunu oluştururlar [31].

Terminal kıllar: Medullalı, uzun, kalın ve pigmentli olan bu kıllar, puberte öncesinde saçlı deri, kaş ve kirpikte bulunur. Puberte sonrasında ek olarak pubis, aksilla, göğüs ve sakal bölgesinde de görülürler. Isı yalıtımı, koruma, duyuşsal algı, sosyal etkileşim ve cinsel kimlik göstergesi olarak rol oynarlar [28].

2.1.6. Kılın Döngüsel Gelişimi

Kıl folikülü, diğer organlardan farklı olarak ömür boyu süren bir regresyon (gerileme) ve rejenerasyon (yenilenme) döngüsüne sahiptir [32]. Bu döngüsel süreçte her folikül bağımsız bir ünite olarak işlev görür ve herhangi bir zamanda hangi anatomik bölgede olursa olsun tüm foliküller aynı gelişim evresinde olmayabilir. Bu durum, kılın gelişim döngüsünün senkronize olduğu bazı hayvanların aksine, insandaki kılların eş zamanlı olarak dökülmemesini açıklar [30, 31]. Saçlı derideki kıllar (saçlar) ayda ortalama 1 cm uzar ve bu büyüme hızı 50 yaşından sonra azalır [33].

Kıl gelişimi, asenkronize siklik bir süreçtir. Her kıl toplamda insan hayatı boyunca toplam 10-20 kez kıl döngüsünden geçer. Kıl döngüsünün 4 fazı vardır:

- Anagen (büyüme)
- Katagen (regresyon)

- Telogen (istirahat)
- Ekzojen (dökülme) (Bakınız Şekil-4) [17, 34].

Anagen (Büyüme) Fazı

Saçların yaklaşık %85-90'ı anagen fazda bulunur. Anagen faz, saçın aktif büyüme dönemidir ve 6 aşamaya ayrılır, bu süreç yaklaşık 3 yıl sürer. İlk 5 aşama, proanagen evre olarak adlandırılır; bu aşamada kılın progenitor hücreleri çoğalır ve büyümekte olan dermal papillayı çevreler. Daha sonra, deri altına doğru büyüyerek, kıl shaftı ile iç kök kılıfına dönüşür, bu sırada kıl matriksindeki melanositler pigment üretmeye başlar. Anagenin 6. aşaması metanagen evre olarak bilinir ve bu dönemde dermal papillayı çevreleyen bulbus oluşur ve yeni kıl shaftı deri yüzeyinde görünür. [17, 31, 35].

Pilary Index (anagen faz yüzdesi $\times$ $\varnothing$), saç dökülmesi ve saç büyümesi ile ilgili durumları değerlendirmek ve izlemek için kullanılan bir dermatolojik ölçümdür. Bu indeks, saç yoğunluğunu, saç kalınlığını ve saç büyüme hızını değerlendirir ve saç sağlığının genel durumunu belirlemeye yardımcı olur [12].

Katagen (Geçiş) Fazı

Katagen faz, anagen faz sona erdikten sonra bilinmeyen bazı sinyaller tarafından başlatılır. Kılların %1'i bu evrede olup, yaklaşık 2 hafta sürer [36]. Katagen faz, bulbar involüsyon sürecidir ve üç aşamaya ayrılır. Erken katagen evrede; kıl matriks keratinositlerinin çoğalması ve farklılaşması önemli ölçüde azalır, melanositlerin pigment üretimi durur, iç kök kılıfı kaybolur ve kıl shaftı üretimi tamamlanır. Dermal papilla sıkışarak fuziform hale gelir ve çevresinde melanin inkontinansı görülür. Kıl folikülünün uzunluğu sabit kalır [37].

Orta katagen evrede; kıl folikülünde apoptozla ilişkili bir gerileme meydana gelir, bu da kıl folikülünün normal $\varnothing$ 'ının 1/6'sını kaybetmesine ve uzunluğunun %70 oranında kısılmasına neden olur. Kıl matriksi ve dış kök kılıfı gerileyerek kordon şeklinde epitelyal bir kalıntıya dönüşür. Kıl shaftının proksimal kısmı keratinize olup, çomak kıl (club hair) olarak bilinen özelleşmiş bir yapıyı oluşturur, distal kısmı ise apoptoza bağlı olarak geriler [37, 38].

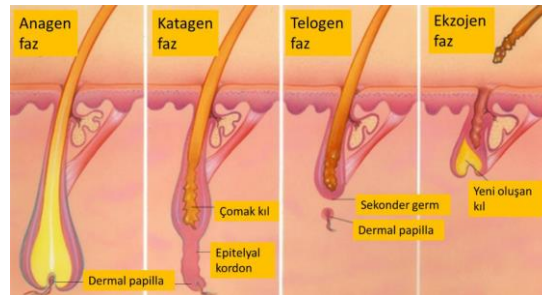
Geç katagen evrede; dermal papilla hücreleri stabil hale gelir ve regrese olan kıl folikül epiteline yakın bir konumda bulunur. Dermal papilla iyice sıkışarak küre şeklini alır, çomak kıl belirginleşir, epitelyal kordon yapısı kısalır. Yağ bezleri küçülür.

Telogen (Dinlenme) Fazı

Genellikle 2-3 ay süren telogen faz, katagen fazdan sonra başlar. Kılların %10-15'i, istirahat safhasında olan telogen fazdadır. Follikülün proliferatif ve biyokimyasal aktivitelerinin en aza indiği evredir. Bu faz yaklaşık 3 ay sürer ve kıllar dökülmeye hazırdır. Telogen kıl folikülü melanosit ve iç kök kılıfı içermez. Dermal papilla ve çomak kıl ("club hair") arasında bulunan epitelyal kordon, bu fazda belirgin olarak kısalır ve pigmentini kaybeder, dermal papilla ve çomak kılı ayıran sekonder epitelyal germ tabakası oluşur. Bu evrenin sonunda kıllar, ekzojen faza geçer [17, 32, 36].

Ekzojen Faz

Çomak kılın (club hair) tamamlanması ekzojen fazı başlatır ve yine çomak kılın dökülmesi bu fazın sona ermesini sağlar. Teloptosis ve kenogen terimleri, bu evreye özgü olarak son zamanlarda ortaya çıkmıştır. Teloptosis, çomak kılın atılmasını ifade ederken; kenogen, telogen folikülünün çomak kıl içermediği boş dönemini tanımlar. Ekzojen fazın tam moleküler mekanizması bilinmemekle birlikte, sıkı bir şekilde düzenlenmiş ve bağımsız bir faz olarak kabul edilmektedir. Ekzojen fazda bilinmeyen bir sinyal, proteolitik enzimlerin folikülün tabanında sıkı tutunmuş şaftı inceltmesine ve mızrak şeklinde "ekzojen bulbus" oluşturmaya neden olur, bu da dökülmeyi sağlar. Sekonder epitelyal germde başlayan mitotik aktivite, anagen fazın tekrar başlamasına yol açar [38-41].



Şekil 3. Kıl folikülünün döngüsü [42]

2.2. Androgenetik Alopesi

Androgenetik alopesi genetik yatkınlığı olan bireylerde görülen ve androjen hormon reseptör duyarlılığındaki artışa bağlı kıl foliküllerinin minyatürleşmesiyle seyreden ilerleyici bir saç hastalığıdır. Her iki cinsiyette de görülebilir ancak tüm ırklarda erkeklerde saç dökülmesinin en sık sebebidir [43, 44].

Androgenetik alopesi, kıl foliküllerindeki terminal tip kılların minyatürleşmesi sonucunda vellus kıllarına dönüşerek saç tellerinin incelmeleriyle ve anagen fazdaki kılların telogen fazdaki kıllara hızlı geçişi sonrasında mevcut kılların dökülmesiyle karakterizedir. Skar bırakmayan alopesi çeşitlerinden olan AGA, fizyolojik yaşlanmanın bir göstergesi olabilir ancak görüntü olarak kişilerde rahatsızlık oluşturabilir ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir [45, 46].

2.2.1. Epidemiyoloji

Androgenetik alopesi, erkek ve kadında en sık rastlanan saç dökülmesi tipidir. Hastalığın görülme sıklığı etnik ve genetik faktörlere bağlı olarak değişir [1]. Beyaz ırkta bulunan erkeklerin %96'sında AGA meydana gelirken, siyah ırkta bu oran daha düşüktür. Yaş ilerledikçe AGA'nın sıklığı artar. Otuzlu yaşlarda hastaların yaklaşık %30'u, ellili yaşlarda ise hastaların %50'si hastalıktan etkilenir. İleri yaşlarda, hastalığın görülme oranı %70'lere kadar çıkabilir. Aile geçmişi, önemli bir risk faktörüdür; AGA öyküsü olan anne ve babaya sahip bireylerde hastalık riski artar [2, 47].

2.2.2. Etyoloji ve Patogeneze

Androgenetik alopesinin, saçlı derideki kıl foliküllerinin minyatürleşmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Minyatürleşmenin ilerleyici bir şekilde gerçekleşmesiyle, terminal kıllar vellus kıllarına dönüşür. Tüm foliküllerde minyatürleşme süreci başladığında, AGA belirgin hale gelir. Bu durumun erkeklerde ve kadınlarda farklı etyoloji ve patogeneze sahip olduğu öne sürülmektedir [48, 49].

İntrauterin dönemde erkek fenotipinin oluşumu ve puberte sürecinde sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi için önemli olan hormon reseptörleri, kıl foliküllerinde de mevcuttur. Özellikle androjenler, frontal bölge ve/veya vertexteki kıl foliküllerinde bulunan androjen reseptörlerine bağlandıklarında matriks hücre

proliferasyonunu inhibe ederler ve kıl folikülünün anagen evresini kısaltarak minyatürleşmesine yol açarlar [50, 51]. Ancak, androjenlerin kıl folikülü üzerindeki bu etkilerinin tam olarak hangi mekanizma ile ortaya çıktığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, kıl folikülü siklusunu kontrol eden genlerin fonksiyonlarını değiştirerek saç dökülmesine neden olabilecekleri düşünülmektedir [52].

Testosteron, önemli bir androjen hormon olup kıl foliküllerinde 5-alfa redüktaz enzimi tarafından DHT'ye dönüştürülür. DHT, testosterona göre kıl folikülündeki androjen reseptörlerine 5 kat daha güçlü bir şekilde bağlanır [53]. Bu güçlü bağlanma, 5-alfa redüktaz enziminin tip I ve tip II adı verilen iki farklı izoformunun kıl foliküllerinde bulunmasından kaynaklanır. Bu izoformlar, DHT'nin kıl folikülü üzerindeki etkilerini arttırarak kıl gelişimi ve diğer androjenik süreçlerde önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalarda 5-alfa redüktazın tip II izoformunun seviyesi AGA hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada tip I ve tip III izoform seviyelerinde her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [54]. Literatürde 5-alfa redüktazın tip II izoformunda meydana gelen mutasyon sonucu ortaya çıkan enzim düşüklüğü olan erkeklerde AGA görülmediği gösterilmiştir. Bunun da 5-alfa redüktazın tip II izoformunun AGA'nın gelişimindeki önemini vurguladığı belirtilmektedir [54-56].

Androjenetik alopesili erkeklerde AGA'sız erkeklere göre, frontal bölgedeki kıl foliküllerinde DHT üretiminin, 5-alfa redüktaz enzimi miktarının ve androjen reseptörü sayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur [56, 57]. Bu bulgular, hem androjen hormonunun metabolizması hem de hormon reseptörlerindeki farklılıkların AGA'nın gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir [56].

2.2.3. Klinik

Androjenetik alopesi, yavaş ilerleyen bir saç dökülmesi olup erkek ve kadınlarda farklı desenlerde görülür. Erkeklerde genellikle her iki fronto-temporal bölgede üçgen şeklinde bir çekilmeyle başlar. Sonrasında vertex bölgesinde saçlarda seyrelme ve incelme meydana gelir. Vertex bölgesindeki diffüz seyrelme sonucunda saç kaybı artar ve alopesik bir alan oluşur. Nadiren de olsa, erkeklerin yaklaşık

%10'unda frontal saç çizgisi korunurken vertex bölgesinde belirgin bir seyrelme görülebilir [31, 58, 59]. Tutulan bölgelerdeki kıllarda incelme ve kısalma "foliküler miniyatürizasyon" olarak adlandırılır [60]. AGA'da, kıl döngüsünde anagen evresi kısalırken, telogen evresi aynı kalır veya uzar. Bu durum, anagen/telogen oranının azalmasına yol açar. Hastaların genellikle fark ettiği başlıca şikayet, saç yoğunluğundaki azalmadır. Bazı erkeklerde süreç 15-25 yıl sürerken, bazılarında 5 yıl içinde tam kellik oluşabilir. Yıllık saç kaybı ortalama %5 olarak rapor edilmiştir [61].

2.2.4. Sınıflama

1951'de Hamilton tarafından yapılan ilk çalışmada, AGA hastalık şiddetine göre 8 alt tipe ayrılmıştır. Bu sınıflamanın temel aldığı dökülme biçimi, erkeklerde en yaygın görülen patern olan bitemporal çekilme ve tepe bölgesindeki saçların incelip seyrelmesidir. Bu sınıflamaya göre ilk 3 evrede saç dökülmesi, kellik olarak tanımlanacak kadar yoğun değildir, ancak 4. evreden itibaren hasta kel olarak kabul edilir. Temporal bölgelerde geriye çekilme ile vertex bölgesinde saç kaybı, 5. evreden itibaren gözlenir [62]. Norwood ise 1975'te Hamilton'un sınıflamasını revize ederek hastalığı 7 alt gruba ayırmıştır. Diğer sınıflamalardan farklı olarak, 3. evre, evre 3 ve evre 3-vertex (tip 3'ü geçmeyen ancak vertex tutulumunun da olduğu) olarak iki alt gruba ayrılmıştır. "A" olarak adlandırılan evrelerde ise frontal saç çizgisinde gerileme belirgindir. "A" alt evreleri Hamilton sınıflamasında olduğu gibi 2-5. evrelerde bulunur [63].

Hamilton-Norwood Sınıflaması'na Göre Saç Dökülmesi Evreleri [63] **(Bakınız Şekil-5)**

Evre I: Frontotemporal bölgedeki saç çizgisinde herhangi bir çekilme yok veya çok az bir gerileme görülür.

Evre II: Frontotemporal bölgede saç çizgisinde bilateral olarak üçgen şeklinde çekilme vardır. Frontal orta hatta dökülme veya seyrelme olabilir, ancak temporal bölgeden daha azdır.

Evre III: Simetrik ve derin frontotemporal çekilme nedeniyle saç kaybı belirginleşmiştir.

Evre III-Verteks: Evre III'teki saç çizgisi çekilmesine ek olarak verteks bölgesinde de belirgin dökülme mevcuttur.

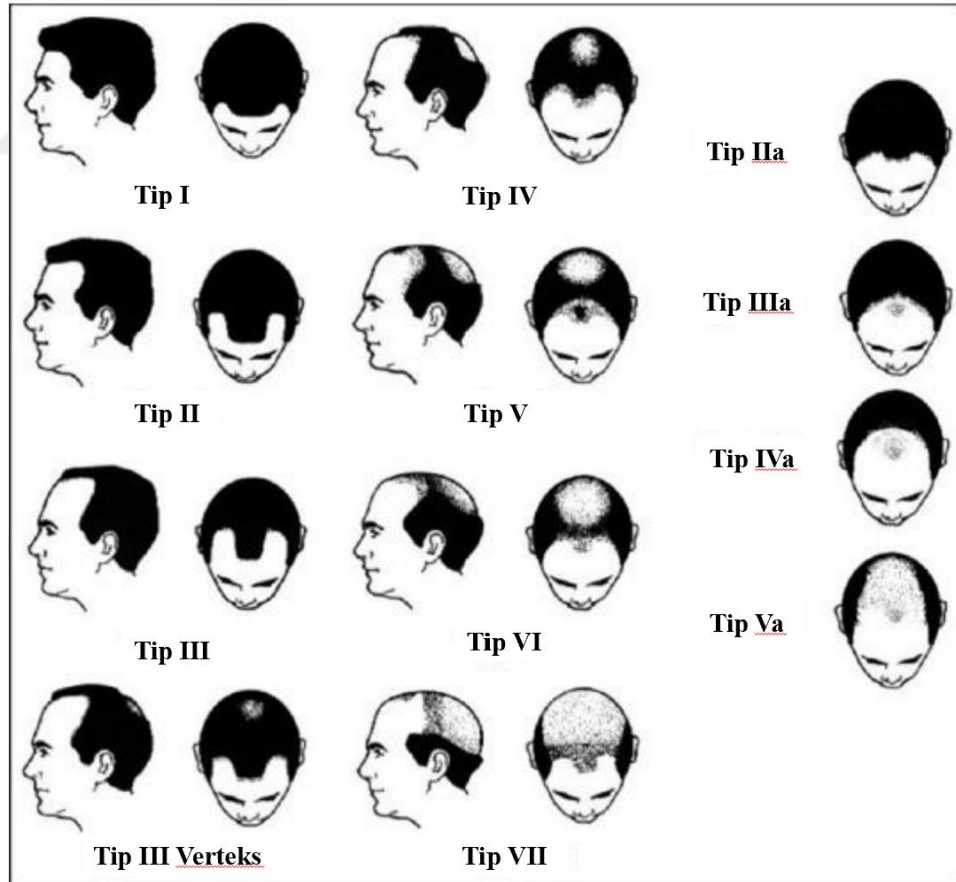
Evre IV: Şiddetli frontal ve frontotemporal saç kaybı gözlenir. Aynı zamanda vertekste de seyrekleşme belirgindir. Bu iki alan, kalın bir saç bandıyla ayrılmıştır.

Evre V: Evre IV'te gözlenen saç bandı incelmıştır. Hem verteks hem de frontotemporal bölgede saçlar azalmıştır.

Evre VI: Saç bandı tamamen dökülmüş ve verteks ile frontotemporal bölgeler birleşmiştir.

Evre VII: En şiddetli form olan AGA'nın bu evresinde, kulağın önünden başlayıp, oksipital bölgeye doğru uzanan ve at nalı şeklinde izlenen saçlar kalmıştır.

Norwood-A: Saç çizgisinin ortada bir ada bırakmadan düzgün bir şekilde geri çekilmesi ve tepe noktasında kel alanın olmamasıdır. Bunun yerine saç çizgisi doğrudan önden arkaya doğru ilerler. Bu evreler II, III, IV ve V'te görülebilir.



Şekil 4. Hamilton-Norwood sınıflaması klinik görünümü [64] (Yazar tarafından Türkçeleştirilmiştir.)

2.2.5. Tanı

Erkek tipi AGA tanısında, detaylı bir anamnez ve kapsamlı bir fizik muayene en önemli faktörlerdir [65]. Fizik muayenede, skar oluşumu gözlenmeyen ancak foliküler açıklıkların belirgin olduğu alopesik alanlar gözlenir. Ayrıca tanıda, saç çekme testi, trikoskopi, trichoscan, yıkama testi, Rebora metodu gibi tekniklerin yanı sıra trikogram gibi kantitatif testler de kullanılabilir.

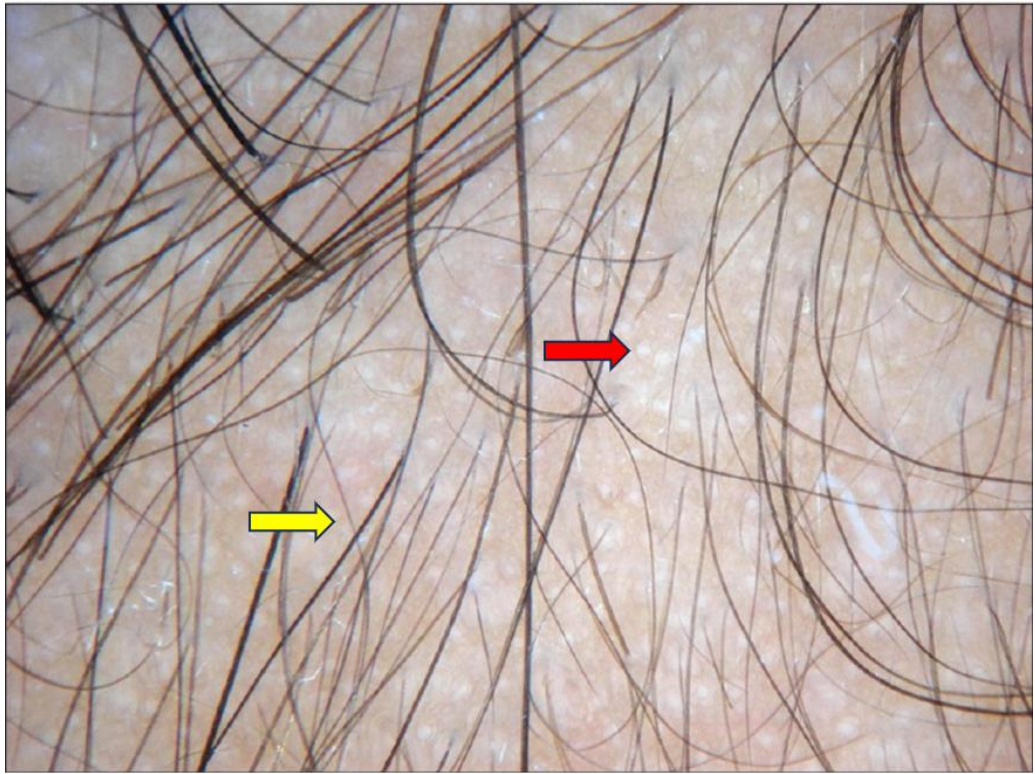
Saç dökülmesinden şikayet eden herhangi bir hastada ilk olarak saç çekme testi uygulanmalıdır. Bu yöntem öncesinde hastanın saçının son 5 gündür yıkanmamış olması önerilir. Ne yazık ki, hastaların çoğunluğu saçlarını yakın vakitte yıkamış olurlar. Bu durumda, saç çekme testi, saç dökülmesi çok yoğun olmadığı sürece faydasızdır [66]. Saç çekme testi iki farklı prosedürde uygulanabilir. İlkinde, 40-50 saç telinden oluşan bir tutam saç iki parmak arasında tutulur, diğer elin iki parmağı ise sabit bir çekiş uygular. Bu prosedür esasen saç telinin kırılma dayanıklılığını test etmek için uygundur. Bir zamanlar Sabouraud manevrası olarak adlandırılan diğer yöntemde ise bir elin parmakları ile saça hafif bir çekiş uygulanır. Parmaklar arasında kalan saç telleri sayılır. Her iki prosedürde de saçlı derinin dört farklı bölgesi (sağ ve sol parietal bölgeler, frontal ve oksipital bölgeler) test edilmelidir [66].

Normalde, yalnızca telogen evresindeki saçlar dökülür ve yetişkinlerde bunun sayısı tüm saçlı deride dört ila beşi geçmez. Sekiz ila ondan fazla saç teli toplamak, telogen effluvium tanısını düşündürür. Çekme testinde ondan fazla saç teli varsa, alopesi areata inkognita tanısı da akla getirilmelidir. AGA durumunda dört ila on tel arasında olur. Distrofik saçların varlığı, aktif alopesi areatayı (AA) işaret eder. Skarlı alopesiler ve pemfigusta, bazı anagen saçlar dış kılıflarıyla birlikte çıkar [66].

Trikoskopi yöntemi, saçlı derinin dermoskopik incelemesi olarak bilinir ve AGA tanısında kullanılabilir. Erken evre AGA'da foliküler açıklıkta peripilar kahverengi hale gözlemlenir. İleri vakalarda, saçlarda minyatürizasyon, genişlemiş foliküler açıklık içinde sebum ve keratin birikimi sonucu sarı noktalar görülebilir. Hastalık ilerledikçe, güneş ışığına maruz kalan bölgelerde balpeteği şeklinde pigmente bir ağ görülebilir (Bakınız Şekil-6,7) [67].



Şekil 5. Foliküler açıklık çevresi peripilar kahverengi hale [68]



Şekil 6. Saç foliküllerinde minyatürizasyon, perifoliküler pigmentasyon (sarı ok) ve beyaz noktalar (kırmızı ok) [69]

Trichoscan, diğer adıyla fototrikogram, saç dökülmesinin türünü belirlemede ve klinik izlemde tercih edilen bir yöntemdir. Bu teknik, epiluminesan mikroskop ve dijital fotoğraflamadan oluşur. İncelenecek bölge tıraş edilir ve siyah boya ile işaretlenir. İlk fotoğraf 0. saatte çekilir ve ardından 72. saatte hasta tekrar çağrılarak ikinci bir ölçüm alınır. Trichoscan, saçlı derideki toplam saç sayısı ve yoğunluğu ile terminal kılların vellüs kıllara oranını tahmini olarak hesaplar. Bu avantajları sayesinde AGA tanı ve takibinde kullanılabilir [70, 71].

Rebora metodunda ise hastanın beş gün saçlarını yıkamaması söylenir. Hasta gideri gazlı bezle tıkanmış bir alanda 5.gün saçlarını yıkar. Ardından, gazlı bez üzerinde toplanan saçlar muayeneye getirilir. Bu yöntemle, dökülen saç sayısı ile saçlar arasındaki uzunluk farklarının oransal olarak tespiti yapılır. Kronik telogen effluvium ve AGA ayırıcı tanısında kullanılan, uygulaması zor ve pratik olmayan bir yöntemdir [72].

Trikogram, AGA tanısında kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, yaklaşık 50 kıl kökünden hızla çekilir ve ışık mikroskopuyla incelenir. Kılların evreleri belirlenir. AGA'lı hastalarda, trikogram ile anagen kıl sayısında azalma, telogen ve katagen kıl sayısında artış gözlenir. Vellüs kıl miktarının sayılamaması, işlemin ağırlı olması ve işlem yapılan bölgenin bir süre kel kalması gibi nedenlerle bu test, tanıda rutin olarak kullanılmaz [60, 73].

Erkeklerde AGA tanısında genellikle laboratuvar testlerine gerek yoktur. Ancak anamnez ve fizik muayene sonrasında ilişkili olabilecek bir hastalıktan şüphelenilirse bu tür testler istenebilir. İnsülin direnci, hipertansiyon, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı ve BPH tanısı olan bireylerde AGA görülme sıklığında artış bildirilmiştir [74, 75]. Bu bağlamda, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, açlık kan şekeri, HbA1c ve prostat spesifik antijen (PSA) testi gibi testler istenebilir. Dışarıdan hormon kullanımı durumunda serbest testosteron, FSH ve LH gibi hormon düzeylerinde anormallikler görülebilir. Sistemik 5-alfa redüktaz inhibitörü tedavisine başlanacaksa, altta yatabilecek ürolojik hastalıkların maskelenmemesi açısından tedavi öncesinde PSA testi gereklidir. Ayrıca, telogen effluvium şüphesi mevcutsa ferritin, vitamin B12 ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerine de bakılabilir [76].

Androjenetik alopesi tanısında rutin olarak biyopsi yapılmaz, ancak ayırıcı tanı gerektiren durumlarda kullanılabilir. Hem dikey hem yatay kesitlerde AGA ile ilişkili bulgular görülebilir, ancak yatay kesitlerin tanısallığı daha yüksektir ve hastalığın ilerleyişine dair bilgi verebilir. Hem yatay hem de dikey kesitler ile inceleme yapmak için 2 adet 4mm punch biyopsi alınması idealdir [77-79]. Vellüs kıllarının ince oluşu, dikey kesitlerde genellikle gözlenememelerine neden olur [78]. Biyopsi için ideal bölge, işaretlenen alopesik alanın merkezidir [76]. Biyopsi sırasında en belirgin değişiklikler saç çaplarındaki farklılıklar ve minyatürizasyon olarak gözlemlenir.

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Androjenetik alopesi, AA, traksiyonel alopesi, skarlı alopesiler ve trikotillomani gibi diğer saç dökülmesi nedenlerinden ayırt edilmelidir. Toplumda sık görüldüğü için AGA diğer saç ve saç derisi hastalıkları ile birlikte de bulunabilir [12].

Alopesi Areata (AA)

Alopesi areata, skarsız saç dökülmesinin bağışıklık sistemi aracılığıyla gerçekleşen bir formudur. AA ani başlangıçlı genellikle dairesel ve keskin sınırlı alopesik yamalar şeklinde ortaya çıkar, ancak total alopesi şeklinde de görülebilir. Özellikle, frontal, temporal ve parietal saç derisinde saç kaybını içeren nadir sisaipho (ophiasis inversus) paterni, AGA ile karıştırılabilir. AGA'nın yavaş ve ilerleyici seyrinin aksine, AA'daki saç dökülmesi genellikle hızlıdır. Zorlayıcı vakaları ayırt etmek için saç derisi biyopsisi faydalıdır [12].

Traksiyonel Alopesi

Traksiyonel alopesi, saç üzerinde uzun süreli veya tekrarlayan gerilme veya çekme sonucu oluşan bir saç dökülmesi türüdür. Saç dökülmesinin yeri, gerilmenin ya da çekmenin uygulandığı bölge ile ilişkilidir. Frontal ve temporal saç derisi en sık etkilenen alanlardır. Traksiyon öyküsü ve buna bağlı olarak oluşan saç dökülmesi tanıyı destekler [12].

Skatrisyel Alopesiler

Birincil skatrisyel alopesi, genellikle "iz bırakan alopesi" olarak adlandırılır ve saç folikülünün geri dönüşümsüz bir şekilde tahrip edilip fibrotik doku ile yer değiştirdiği bir grup saç dökülmesi bozukluğunu kapsar. Saç kökünün dış kök kılıfının erektor pili kasının yerleştiği seviyede bulunan epitel kök hücrelerinin tahrip olması nedeniyle saç yenilenmesi engellenir. İkincil skatrisyel alopesi de geri dönüşümsüzdür, ancak saç folikülünün tahribi, termal yanıklar, metastatik kanser, travma veya radyasyon gibi folikül yönelimli olmayan bir nedene bağlı olarak meydana gelir [80].

Trikotillomani

Trikotillomani (TTM), yani saç yolma bozukluğunda saç, vücudun herhangi bir yerinden tekrarlı olarak çekilir ve saç dökülmesi gibi görünür, ancak hastanın kendi eylemi sonucu oluşur. Hastalar genellikle dominant ellerinin olduğu taraftaki kolay ulaşılabilir saçları çekme eğilimindedirler. Klinik olarak, özellikle ön temporal bölgeler ve vertexde, farklı uzunluklarda ve kırılmış gibi görünen saçların olduğu düzensiz alopesik yamalar şeklinde görülür. Kırpıklar ve kaşlarda da kırılmış veya eksik kıllar olabilir. Çekme nedeniyle oluşan çizikler, morluklar ve eritem görülebilir. Tekrarlanan saç çekme, foliküllere zarar vererek skarlı alopesiye yol açabilir. Bu durum hastanın görünümünü büyük ölçüde etkileyebileceği için toplumda bir damgalama ile ilişkilidir [81, 82].

2.2.7. Tedavi

Androgenetik alopesi, genetik süreçlerin ömür boyu önemli bir rol oynadığı kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Bu nedenle, yaşam boyu süren medikal tedaviler önerilir. Tedavinin birincil hedefi saç dökülmesini durdurmak, ardından vellüs saçların terminal saçlara dönüşmesini ve sonunda yeni saç çıkışını sağlamaktır [83]. AGA için çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır, bunlar farmakolojik ajanlar, düşük enerjili lazer tedavisi, mikroiğneleme veya intralezyonel enjeksiyonlar ve saç ekimi gibi yöntemleri içerir. Erkeklerde, topikal minoksidil veya sistemik 5-alfa redüktaz inhibitörleri sıklıkla tercih edilen tedavi seçenekleridir, kadınlarda ise genellikle topikal minoksidil kullanılır [84].

Medikal Tedavi

Topikal Minoksidil

Minoksidil, ilk olarak hipertansiyon (HT) tedavisinde kullanılmış bir ilaçtır. Ancak günümüzde hipertrikoz (aşırı kıllanma) gibi yan etkileri nedeniyle AGA, AA gibi durumların tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır. Minoksidil'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, anagen fazda kıl uzamasını ve kıl folikül çapında artış sağladığı düşünülmektedir. Potasyum kanallarını açarak hücre içine kalsiyum transferini artırmasıyla vellüs kılların terminal kıllara dönüşümünü teşvik eder [85].

Minoksidil günümüzde %2 ve %5'lik losyon formunun yanı sıra köpük formunda da bulunmaktadır. Erkeklerde AGA tedavisinde genellikle %5'lik losyon veya köpük formu, günde 2 kez, kuru saçlı deriye 1 ml olarak uygulanır [59]. Tedaviye başlandığında telogen kılların dökülmesi nedeniyle geçici saç dökülmesi görülebilir. Tedavi yanıtı genellikle 6 ay sonra değerlendirilir ve klinik bir cevap varsa tedaviye devam edilir. Tedavinin maksimum etkisinin yaklaşık 1 yıl sonra ortaya çıktığı ve ömür boyu devam etmesi gerektiği hastaya belirtilmelidir [86].

En sık görülen yan etki hipertrikozdur ve ilacın saçlı deri dışına uygulanması veya yüksek dozda kullanılmasıyla ortaya çıkabilir. Ayrıca duyarlanma, baş ağrısı, kaşıntı ve alerjik kontakt dermatit gibi yan etkiler de bildirilmiştir. Nadiren jinekomastiye neden olabilir [59].

Topikal Finasterid

Androgenetik alopesi tedavisinde FDA onayı olmayan bir başka tedavi yöntemi de topikal finasteriddir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada topikal finasterid tedavisinin, plaseboya kıyasla saç sayısını önemli ölçüde arttırdığı ve iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Etkisi oral finasterid ile benzerdir, ancak belirgin şekilde daha düşük sistemik maruziyet ve serum DHT konsantrasyonları üzerinde daha az etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [87]. Bir başka randomize kontrollü çalışmada, %0,25 finasterid ve %3 minoksidil içeren topikal çözeltinin, erkeklerde AGA tedavisinde %3 minoksidil çözeltisinden belirgin şekilde daha etkili olduğu gösterilmiştir [88].

Oral Finasterid

Finasterid, tip II 5-alfa redüktaz enzimini inhibe ederek testosteronun daha aktif bir metaboliti olan DHT'ye dönüşümünü engeller [50]. Bu sayede DHT'nin serum ve dokulardaki seviyeleri azalır. DHT'nin frontal ve/veya vertex bölgesindeki kıl foliküllerindeki matriks hücre proliferasyonunu inhibe eden, minyatürizasyona sebep olan ve kıl folikülünün anagen evresini kısaltan etkisini azaltır [89].

Oral finasterid, AGA tanısı olan erkeklerde FDA tarafından onaylanmış olan 1 mg/gün dozda kullanılır. Ancak kadınlarda kullanımı önerilmemektedir [84]. Mevcut çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında erkek AGA hastalarında, 1 mg/gün oral finasteridin terminal ve anagen saçların oranının arttığı bulunmuştur, ancak postmenopozal kadınlarda etkili bulunmamıştır [45, 59]. Topikal minoksidil ile birlikte kullanıldığında sinerjistik bir etki gösterir. Tedavi etkinliğinin tam olarak değerlendirilebilmesi için yaklaşık 12 ay boyunca kullanılması önerilmektedir [90]. Tedavi kesildiğinde etkisi ortadan kalkar [59].

Finasteridin yan etkileri arasında libido azalması, spermatogenezin etkilenmesi, erektil disfonksiyon, hipersensitizasyon reaksiyonları, ejakülasyon hacminde azalma, jinekomasti, testiküler ağrı ve depresyon bulunmaktadır [91]. Seksüel yan etkiler genellikle ilacın kesilmesiyle geriler, ancak bazı vakalarda kalıcı olabilir [92]. Literatürde, finasterid kesildikten sonra aylar hatta yıllar boyunca devam eden cinsel fonksiyon bozuklukları, depresyon ve bilişsel fonksiyonlarda azalma gibi etkilerle ilişkilendirilen bir durum olan post-finasterid sendromu rapor edilmiştir [93].

Oral Dutasterid

Dutasterid, finasteride kıyasla daha güçlü bir 5-alfa redüktaz enzim inhibitörüdür. BPH için onaylı oral olarak 0,5 mg/gün dozda kullanılabilir ancak AGA için FDA tarafından onayı bulunmamaktadır. Dutasterid, finasteride göre tip-II enzimini 3 kat, tip-II enzimini ise 100 kat daha fazla bloke eder ve bu sayede DHT seviyelerini %90 oranında azaltır [94]. 2022 yılında yayınlanan bir meta-analize göre; günde 0.5 mg oral dutasterid'in 24 hafta sonunda saç sayısını arttırmada en etkili tedavi olduğu gösterilmiştir. Etkinlik sırasına göre diğer etkili ajanlar ise; günde 5 mg oral finasterid, günde 5 mg oral minoksidil, günde 1 mg oral finasterid, %5 topikal minoksidil, %2 topikal minoksidil ve günde 0.25 mg oral minoksidil olarak

belirtilmiştir.[95]. Dutasterid de finasterid gibi, erkeklerde geçici cinsel fonksiyon bozukluklarına neden olabilir [96].

Oral Minoksidil

Oral minoksidil, androjenetik alopesi tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntemdir. Terapötik faydalarının yanı sıra, topikal minoksidile göre daha pratik olması hasta uyumunu artırmaktadır. Oral minoksidil dozu günlük 0.25 ila 5 mg arasında değişir. En yaygın yan etkiler arasında ise aşırı kıllanma ve postural hipotansiyon bulunur [97].

Topikal Prostaglandin Analogları

Prostaglandinlerin (PG'ler) saç dökülmesinin etiyolojisinde kilit bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. PG'ler, doymamış karboksilik asitlerdir, 20 karbon iskeletine sahiptirler ve araşidonik asitten sentezlenirler. Çoğu dokuda gözlemlenen bu sinyal molekülleri, inflamatuvar yanıtın aktivasyonu, ağrı üretimi ve ateş dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahiptir. Siklooksijenaz (COX) enzimi, araşidonik asidi, bir tür ana prostaglandin olan prostaglandin H₂'ye (PGH₂) metabolize eder. PGH₂'nin moleküler yapısı, belirli bir sentaz tarafından değiştirilerek prostaglandin D₂ (PGD₂), prostaglandin E₂ (PGE₂) ve prostaglandin F₂ alfa (PGF₂α) gibi çeşitli prostaglandin izoformları üretebilir. Literatürde saç hücre tiplerinin prostaglandin metabolizması mekanizmasına sahip olduğu, PGE₂ ve PGF₂α üretebileceği öne sürülmüştür. Dört ana PG'nin (PGE₂, PGD₂, PGF₂α ve prostaglandin I₂ [PGI₂]) tümünün reseptörleri, saç foliküllerinde de gözlemlenmiştir. İlginç bir şekilde, erkeklerde alopesik saçlı deriden alınan biyopsilerde PGD₂ ve PGD₂ enzim sentazın, önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. PGE₂ ve PGF₂α ise saç büyümesini hızlandırdığı için alopesik alanlarda daha az görülmektedir [98, 99].

Yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca %0.03'lük topikal bimatoprost uygulamasının, terminal kıl çapında ve sayısında önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiş ve saçlı derideki PGD₂ konsantrasyonunda bir azalma gözlemlenmiştir [100]. Latanoprost, glokom tedavisinde kullanıldığında kaş ve kirpiklerin uzamasına neden olduğu fark edilmiş ve saç tedavisinde de kullanılması düşünülmüştür [101]. Setirizin, selektif ikinci nesil bir H₁-reseptör antagonistidir ve alerjik bozuklukları

tedavi etmek için geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Anti-inflamatuar etkilerinin yanı sıra, setirizin PGD2 ekspresyonunu azaltabilir ve PGE2 salınımını uyaran bir etkiye sahip olabilir. Topikal setirizinin, AGA tedavisinde plaseboda daha etkili olabileceği öne sürülmüştür. Literatürde topikal minoksidil ile karşılaştırıldığında, topikal setirizin total ve vellus saç yoğunluğunu arttırmada daha az etkili görünse de daha uzun süreli bir etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, setirizinin saç çapını arttırmada minoksidil kadar etkili olabileceği öne sürülmüştür [102].

Antiandrojenler

Erkek hastalarda AGA'nın gelişimini veya ilerlemesini önlemek veya iyileştirmek için oral östrojen veya anti-androjen kullanımını destekleyen bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Anti-androjen fluridil ve anti-östrojen fulvestrant'ın topikal uygulaması da erkek hastalarda önerilmez. Literatürde, erkeklerde kullanılan topikal östrojen alfa-tradiolün (=17 alfa-östradiol) etkileri yeterince açıklanmamıştır; bu nedenle, bu konuda kesin bir sonuca varılamamaktadır [59].

Topikal Ketokonazol

İnsanlarda topikal ketokonazol tedavisini takiben artmış saç tel çapı ve saçın yeniden büyümesine dair sınırlı kanıt bulunmaktadır. Topikal ketokonazole, AGA tedavisinde düşük riskli bir tamamlayıcı veya alternatif tedavi olarak umut vaat etmektedir. İnsan çalışmalarında, ketokonazole kullanımını takiben artmış saç tel çapı bildirilmiştir. Bir çalışma, tedavi sonrası pilary indekste (anagen faz yüzdesi $\times$ çap) belirgin bir artış olduğunu rapor etmiştir. Topikal ketokonazole, AGA tedavisinde umut vadeden tamamlayıcı veya alternatif bir tedavidir [103].

Plateletten Zengin Plazma

Trombosit yönünden zengin plazma tedavisi, 18-70 yaş aralığında, hafif ile orta düzeyde AGA'ya sahip, sağlıklı erkek ve kadınlara uygulanabilir. Aktive edilmiş otolog PRP'deki büyüme faktörleri, dermal papilla hücrelerinin çoğalmasını indükler [104]. Bunlar arasında platelet-derived growth factor (PDGF), endotelial büyüme faktörü (EGF), transforming growth factor (TGF), fibroblastik büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörleri

(IGF) yer alır. Bu sitokinler, hücre çoğalmasını ve damar oluşumunu teşvik ederken aynı zamanda anagen fazın uzamasına katkıda bulunur [105, 106]. PRP, ciddi yan etkilere sahip olmayan, ucuz, etkili ve umut vaat eden bir tedavi olarak görünmektedir [104].

Düşük Düzey Lazer Tedavisi

Androgenetik alopesi için ev tipi LLLT (Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi), güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Saç büyüme etkinliği, benzer tedavi süresine sahip çalışmalarda topikal minoksidil ve oral finasterid ile karşılaştırılabilir görünmektedir. Literatürde LLLT'den kaynaklanan önemli bir yan etki görülmediği belirtilmiştir. Ön araştırmalar, LLLT'nin topikal minoksidil ve oral finasterid ile birlikte adjuvan tedavi olarak etkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, finasterid veya minoksidile yanıt vermeyen ve saç nakli istemeyen hastalar için umut verici bir alternatif olabilir. LLLT ev cihazları güvenli ve kullanımı kolaydır ve saç derisinde kalıntı bırakmazlar. Bu kullanıcı dostu özellikler, hastaların uyumunu ve etkinliği artırabilir [107].

Cerrahi Yaklaşım

Cerrahi yaklaşımlardan biri, saç restorasyon cerrahisi olarak bilinen bir mikro-cerrahi türüdür ve AGA için önemli bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Foliküler ünite transplantasyonu veya foliküler ünite ekstraksiyonu gibi teknikler kullanılarak foliküler üniteler elde edilir. Bu işlem, elde edilen foliküler ünitelerin, oksipital bölgedeki saç köklerinin androjen maruziyetinin az olduğu uygun alandan alınıp ön bölgelerdeki ihtiyaç duyulan alanlara uygun derinlik ve sıklıkta implantasyonuyla gerçekleştirilir. Operasyon lokal anestezi altında gerçekleştirilir ve sonuçlar genellikle operasyondan 5-6 ay sonra gözle görünür hale gelir [96, 108].

2.2.8. Androgenetik Alopesi ile İlişkili Durumlar

Androgenetik alopesi yalnızca saç kaybı ile giden bir hastalık olmayıp metabolik sendrom, tip-2 DM, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi birçok hastalıkla da birlikte görülmektedir. En az 3. derece vertex AGA olan erkeklerin, ciddi koroner kalp hastalığı riskinin arttığı ve erken başlangıçlı (18-35 yaş arası) AGA'ya

sahip erkeklerde erken dönemde perkütan koroner girişim gereksiniminin arttığı belirtilmiştir [109]. 20-50 yaş arası 100 AGA hastasının dahil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında, AGA hastalarının %53'ünde ve kontrollerin ise %17'sinde metabolik sendrom birlikteliği gözlemlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.001$) [110]. Erken başlangıçlı (18-35 yaş arası) AGA'ya sahip bireylerde daha düşük HDL-C seviyeleri tespit edilirken, aynı zamanda metabolik sendrom, abdominal obezite, hipertansiyon ve LDL seviyesinde artış riskinin sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [111, 112]. Kim ve ark.'ın [113] yaptığı 2028 katılımcının yer aldığı bir kesitsel çalışmada AGA görülme sıklığının, ailede AGA öyküsü, hipertansiyon, diyabet ve artmış bel çevresi (erkek: >90cm, kadın:>80cm) olan bireylerde anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir.. Çoklu regresyon analizi uygulandığında, AGA tanısı olan erkek katılımcılarda hipertansiyon görülme sıklığı sağlıklı katılımcılara göre anlamlı biçimde fazla saptanmıştır. Literatürde yer alan bazı çalışmalar da AGA tanılı bireylerde prostat kanseri ve testis germ hücreli tümörü görülme sıklığının sağlıklı popülasyona göre arttığını göstermiştir [114, 115].

Yapılan bir çalışmada yaş, eğitim, vücut kitle indeksi ve ailede AGA öyküsü gibi faktörler kontrol altına alındıktan sonra, çiğ sebzelerin yüksek tüketimi (haftada en az 3 kez) ve taze otların düzenli olarak yüksek tüketimi (3 veya daha fazla) ile AGA'ya karşı koruyucu etkiler bulunmuştur [116]. Başka bir çalışmaya göre, yüksek hayvansal yağ ve yüksek glisemik indeksli beslenmenin nesiller boyu devam etmesi nedeniyle soyda epigenetik değişiklikler (DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu) meydana gelir [117]. Bu nedenle günümüzde insanlar yüksek kolesterol, hiperglisemi ve magnezyum eksikliğine daha yatkın olarak doğmaktadır. Diyet müdahalesi yapılmadığı ve obeziteye sebebiyet veren beslenme devam ettiği sürece, AGA'nın (ve diğer kardiyovasküler hastalıklar) görülme sıklığının artmaya devam edeceği düşünülmektedir [118].

2.3. Mikrobiyom- Mikrobiyota

Mikrobiyom ilk kez 1988 Whipps ve arkadaşları tarafından "belirli fizyokimyasal özelliklere sahip, makul ölçüde iyi tanımlanmış bir habitatı işgal eden karakteristik bir mikrobiyal topluluk" olarak tanımlanmıştır [119]. İnsan

mikrobiyomu, insan vücudunda bulunan mikroorganizmaların ve genomlarının toplam çeşitliliğini temsil eder. Bu topluluk, bakterilerden ökaryotlara, virüslerden arkealara kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. Farklı anatomik bölgelerde yerel konakçı fizyolojisini düzenlemede önemli bir rol oynayan çeşitli mikrobiyal toplulukları barındırır [120]. İnsan vücudu, son çalışmalara göre 30 trilyon hücreden oluşurken, yaklaşık aynı sayıda (38 trilyon) mikrobiyal hücreye de ev sahipliği yapmaktadır. Eski çalışmalar insan/bakteri hücre oranının 1/10 olduğunu belirtirken son çalışmalarda bu oranın yaklaşık 1/1 olduğu belirtilmektedir. İnsan vücudundaki toplam bakteri kütlelerinin ise 0.2 kg olduğu düşünülmektedir [121]. Bu bulguların, insanın hem insan hem de mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşan bir holobiont (süperorganizma) olduğunu gösterdiği düşünülmektedir. İnsan ve mikrobiyel genom birlikteliği, hologenom olarak adlandırılır [121]. Bu durumun mikrobiyomun önemini vurguladığı belirtilmektedir.

Bakteriler sadece bağırsakta değil, aynı zamanda ciltte, ağız boşluğu, burun boşluğu, boğaz ve genital organların mukozalarında da bulunurlar. Aslında, tüm vücudumuz bakterilerle kaplıdır. Ancak en büyük bakteri popülasyonu sindirim sisteminde, özellikle ince bağırsağın alt kısmında ve kalın bağırsakta bulunur.

Mikrobiyom ve mikrobiyota terimleri genellikle eş anlamlı olarak kullanılır, ancak aslında bu doğru değildir. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsakta kolonize olan tüm mikroorganizmaların toplamını ifade ederken, mikrobiyom bu mikroorganizmaların tüm genlerini ifade eder. Bunun nedeni, mikroorganizmaların aynı zamanda genetik bilgi taşımalarıdır [122].

Büyük çaplı metagenomik projeler, örneğin "European Metagenomics of the Human Intestinal Tract" ve "Human Microbiome Project (HMP)", bağırsak mikrobiyomunun sağlıklı bileşimi ve işlevleri hakkında daha derinlemesine bilgi edinmemizi sağlamanın yanı sıra, metagenomik yöntemlerle mikrobiyomda bulunan mikroorganizmaların türlerini ve genlerini tanımlama konusunda da önemli bir rol oynamış, mikrobiyomu karakterize etmemize ve anlamamıza yardımcı olmuştur [123, 124].

2.3.1. Mikrobiyom Analizi

Mikrobiyom analizi, bir organizmanın veya çevrenin belirli bir bölgesindeki mikroorganizma topluluğunun bileşimini ve işlevlerini inceleyen bir araştırma yöntemidir. Bu analiz, özellikle insan bağırsak mikrobiyomunda sıkça kullanılır. Bağırsak mikrobiyomunun bileşimi, bağışıklık sistemi, metabolizma ve çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Mikrobiyom analizi, bu mikroorganizmaların türlerini belirlemek, bunların ne kadar çeşitli olduğunu ve fonksiyonlarını ortaya çıkarmak için kullanılır [125].

Mikrobiyom analizinde genellikle bakılan temel parametreler; mikroorganizma çeşitliliği (alfa ve beta çeşitlilik), spesifik bakteri türlerinin bolluğu, mikrobiyomun fonksiyonel kapasitesi ve mikrobiyal etkileşimlerdir. Ayrıca, hangi türlerin patojenik olabileceği, antibiyotik direnci genlerinin varlığı ve mikrobiyal metabolitlerin üretimi gibi faktörler de önemlidir. Analiz için genellikle 16S rRNA dizilemesi veya metagenomik sekanslama gibi teknolojiler kullanılır [125, 126].

Alfa Çeşitliliği (α -Diversity)

Mikrobiyom analizinde alfa çeşitliliği, bir örnekteki mikroorganizma çeşitliliğini ve bolluğunu değerlendiren bir ölçüttür. Alfa çeşitliliği, belirli bir çevresel niş içinde bulunan türlerin sayısını (zenginlik) ve bu türlerin diğer türlere göre bolluk dağılımını (eşitlik) hesaba katar. Bu çeşitlilik, ekosistemin sağlığı ve işleyişi hakkında önemli bilgiler sağlar. Alfa çeşitliliği, farklı yöntemlerle ölçülebilir ve genellikle Shannon, Simpson ve Chao1 indeksleri gibi çeşitli istatistiksel metrikler kullanılarak değerlendirilir.

1. **Shannon İndeksi (H'):** Türlerin hem zenginliğini hem de eşitliğini hesaba katar. Yüksek Shannon değeri, yüksek çeşitliliği ifade eder.
2. **Simpson İndeksi (D):** Türlerin baskınlığını ve eşitliğini ölçer. Düşük Simpson değeri, yüksek çeşitliliği gösterir.
3. **InvSimpson (Ters Simpson İndeksi) ($1/D$):** Simpson Çeşitlilik İndeksi (D) ile benzer şekilde çalışır, ancak yorumlanması daha kolaydır. InvSimpson İndeksi, daha yüksek değerlerin daha yüksek çeşitliliği gösterdiği bir ölçümdür.

4. **Chao1 İndeksi:** Tür zenginliğini tahmin etmeye odaklanır ve özellikle nadir türlerin tahmininde kullanılır.

Alfa çeşitliliği ölçümleri, bir çevredeki mikrobiyal toplulukların yapısını ve işlevselliğini anlamada kritik öneme sahiptir. Bu ölçümler, farklı çevresel koşulların veya tedavi yöntemlerinin mikrobiyal topluluklar üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için kullanılır [127].

Shannon İndeksi (H')

Shannon Çeşitlilik İndeksi (H), bir ekosistemdeki türlerin çeşitliliğini ölçen bir istatistiksel metriktir ve genellikle mikrobiyom analizlerinde kullanılır. Bu indeks, hem türlerin zenginliğini (toplam tür sayısı) hem de türlerin bolluk dağılımını (eşitlik) dikkate alır. Shannon İndeksi, bir topluluktaki türlerin sayısının yanı sıra, bu türlerin bolluklarının ne kadar eşit dağıldığını da hesaba katar [128].

Yüksek Shannon İndeksi: Çeşitliliğin yüksek olduğunu gösterir. Bu, birçok farklı türün var olduğu ve türlerin bolluklarının nispeten eşit dağıldığı anlamına gelir.

Düşük Shannon İndeksi: Çeşitliliğin düşük olduğunu gösterir. Bu, az sayıda türün baskın olduğu veya türlerin bolluklarının eşit dağıtılmadığı anlamına gelir [128].

InvSimpson Çeşitlilik İndeksi (1/D)

InvSimpson testi, mikrobiyom analizinde biyolojik çeşitliliği ölçmek için kullanılan bir metriktir. Bu metrik, özellikle bir ekosistemde türlerin eşit dağılımını daha iyi yansıtır. InvSimpson Endeksi ne kadar yüksekse, topluluktaki türlerin çeşitliliği ve eşitliği o kadar yüksektir. Mikrobiyom analizlerinde, örneğin bağırsak mikrobiyomunun çeşitliliğini ve sağlığını değerlendirmek için kullanılır. Bu analiz, mikrobiyal toplulukların farklılıklarını ve ekosistemin genel sağlık durumunu anlamada önemli bir araçtır [129].

Beta Çeşitliliği (β-Diversity)

Beta çeşitliliği, bölgesel ve yerel tür çeşitliliği arasındaki oran olarak tanımlanır. Aynı zamanda, bir çevredeki topluluk kompozisyonundaki değişim derecesi ya da topluluk farklılaşmasının ölçüsü olarak da ifade edilebilir. Bu çeşitlilik, bir ortamın mikrobiyal bileşiminin diğer bir ortamdan ne kadar farklı olduğunu

anlamak için kullanılır. Ayrıca, farklı ortamlar arasındaki mikrobiyal topluluklardaki çeşitlilik hakkında da bilgi sunar. Bu tür bilgileri sağlamak için belirli matematiksel formüller ve indeksler kullanılır; bunlar arasında Bray-Curtis farklılığı ve Jaccard mesafesi indeksleri bulunur.

Jaccard Mesafesi

Mikrobiyom araştırmalarında, iki örnek arasındaki taksonomik kompozisyon farklılıklarını değerlendirmek için kullanılan bir benzerlik/dissimilarite ölçütüdür. Bu mesafe, iki örnek arasındaki ortak operasyonel taksonomik birimlerin (OTU) yalnızca varlığını ve yokluğunu dikkate alır, yani OTU'ların oransal değerlerini göz ardı eder. İki mikrobiyom örneği arasında Jaccard Mesafesi, yalnızca her iki örnekte de bulunan OTU'ların sayısının, her iki örnekte bulunan toplam OTU sayısına oranını temel alır. Axis 1, verideki en büyük varyansı açıklayan eksendir ve genellikle en önemli bilgi yönünü temsil eder. Axis 2 ise Axis 1 ile bağımsız olan ve verideki ikinci en büyük varyansı açıklayan eksendir [130].

Bray–Curtis Farklılığı (Bray-Curtis Dissimilarity)

Bray–Curtis farklılığı (Bray-Curtis Dissimilarity), mikrobiyom çalışmaları gibi biyolojik ve ekolojik analizlerde, farklı örnekler arasındaki mikrobiyal toplulukların kompozisyonunu karşılaştırmak için kullanılan bir yöntemdir. Jaccard mesafesinin aksine mikrobiyal toplulukların varlık/yokluklarının dışında bulunan bakteri popülasyonlarının oransal yüzdelerini de hesaba katar. Axis 1, verideki en büyük varyansı açıklayan eksendir ve genellikle en önemli bilgi yönünü temsil eder. Axis 2 ise Axis 1 ile bağımsız olan ve verideki ikinci en büyük varyansı açıklayan eksendir [130].

2.3.2. Bağırsak Mikrobiyomu

Derlenen verilere göre, insanlardan izole edilen 2000'den fazla bakteri türü, 12 farklı şube olarak sınıflandırılmıştır. Bu bakterilerin yaklaşık %90'ı Proteobacteria, Bacillota, Actinobacteria ve Bacteroidetes şubelerine aittir [131]. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasında en yaygın bulunan Bacteroidetes ve Bacillota şubeleri, bağırsak sağlığında önemli bir rol oynarlar [132]. İntestinal mikrobiyotanın yararlı bakterileri,

çeşitli görevler üstlenirler: sindirim ve emilim süreçlerine yardımcı olurlar, proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve liflerin sindirim kanalı boyunca parçalanması ve taşınması için katkı sağlarlar, bazı vitaminlerin (örneğin B ve K2 vitamini) ve aminoasitlerin sentezlenmesine yardımcı olurlar, bağışıklık sisteminin sağlıklı bir şekilde gelişmesini ve aktif kalmasını desteklerler [133, 134].

Bağırsak Mikrobiyomunu Etkileyen Faktörler

Artan kanıtlar, insan bağırsak mikrobiyomunun doğumdan önce oluşmaya başladığını öne sürmektedir. Anne mikrobiyomu ilk mikrobiyal inokülasyonu sağlar ve doğumdan itibaren mikrobiyal çeşitlilik artar. Bağırsak ilk 3-5 yaşında yetişkin benzeri bir mikrobiyoma yaklaşır. Doğum öncesi faktörler, doğum şekli, beslenme, genetik ve bağırsak müsin glikozilasyonu gibi faktörler, mikrobiyal kolonizasyonu etkilemektedir. Bağırsak mikrobiyomu yetişkin yaşam boyunca nispeten sabittir, ancak bakteriyel enfeksiyonlar, antibiyotik tedavisi, yaşam tarzı, cerrahi müdahale ve uzun süreli bir diyet değişikliği sonucunda değişebilir. Disbiyozis, mikrobiyomda meydana gelen değişiklikler sonucu floranın dengesinin bozulduğu, işlev ve metabolik aktivitelerinde değişikliklerin olduğu bir durumdur. Örneğin, cilt, bağırsak veya vajinal floranın dengesinde bozulmalar yaşanabilir; baskın olan yararlı türler azalırken, genellikle az olan zararlı türler artış gösterebilir [135]. Bu karmaşık mikrobiyal sistemin değişimleri bazı hastalıkların riskini artırma eğilimindedir. Bu nedenle, yaşamın erken ve geç dönemlerinde mikrobiyomun yeterli bir şekilde oluşturulması ve sürdürülmesi hastalık riskini azaltır, bireyin sağlıklı olmasını sağlar [136].

Doğum şekli bağırsak mikrobiyomunu önemli ölçüde etkiler. Normal vajinal yolla doğumda vajinal florada laktobasiller yoğun olduğu için, bebeklerin bağırsaklarında doğumu izleyen ilk günlerde bu bakteriler fazlasıyla bulunur. Sezaryen doğumla dünyaya gelen bebeklerde ise bağırsaklar, *Clostridium* gibi fakültatif anaeroblarla kolonize olurken, *Laktobacillus* kolonizasyonu daha geç ortaya çıkar. [137].

Diyet, bağırsak mikrobiyomunun bileşimi ve işlevleri üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Diyet, bağırsak mikrobiyomunun yapısının belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Çünkü diyet bileşenleri, gastrointestinal fonksiyonları önemli ölçüde

değiştirebilir ve bağırsak bariyerinin bütünlüğünü zayıflatabilir [138]. Proteinler, yağlar, karbonhidratlar ve probiyotikler, mikrobiyomda değişikliklere yol açar ve bu değişiklikler konak üzerinde immünolojik ve metabolik etkiler yaratır [139]. Ülkelerdeki farklı beslenme alışkanlıkları, bağırsak hastalıklarının görülme oranlarını etkilemektedir. Artmış bağırsak geçirgenliği, genellikle batı kültürüne sahip, yağ ve rafine karbonhidrat açısından zengin diyetlerin yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülmektedir [140]. Birçok çalışma, fruktoz, glikoz ve sükrozun artan bağırsak geçirgenliğine ve bağırsak epitelinin bariyer fonksiyonunda bozulmaya neden olduğunu göstermiştir [141]. Öte yandan, galaktooligosakkaritler gibi bazı karbonhidratlar faydalı bakterilerin büyümesini destekleyebilir ve lifli gıdaların bağırsak geçirgenliği üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Lifli gıdalar, butirat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitlerini fermente eden enzimler ve mikroorganizmalar tarafından sindirilir, bu asitler ise bağırsak bariyerinin korunmasında kilit faktörlerdir [142].

Bağırsak Bariyeri ve Bağırsak Mikrobiyomunun İşlevi

Bağırsak mikrobiyomu, konakçıyı doğrudan ya da dolaylı olarak ekzojen patojenlerden korur. Bu işlevleri epitelyal hücrelere bağlanarak direkt ya da immün koruyucu mekanizmaları indükleyerek indirekt yolla sağlar [143]. Bağırsak mikrobiyomu, immün yanıtta yer alan Toll-like reseptörlerin (TLR'ler) ve patern tanıma reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirebilen bir peptidoglikan kaynağıdır. TLR'ler, patojenlerle ilişkilendirilen moleküler paternleri algıladığında, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) sinyal yolunu tetikler ve bu durum, hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık kaskadlarını başlatır [144]. Bağırsak mikrobiyomu, kazanılmış bağışıklık sistemine önemli katkılarda bulunur. İmmünoglobulin A'nın indüksiyonu ile efektör T hücrelerinin (Th1, Th2, Th17) ve düzenleyici T hücrelerinin arasındaki dengeyi sağlar [143]. Ayrıca, bazı mikroorganizmalar, mukoza bağışıklık bileşenleriyle etkileşim yoluyla bağırsak epitelyal bariyerinin işlevine destek olabilirler [145].

Bağırsak mikrobiyomu, bağışıklık sistemini bağırsakta şekillendirebilir ve bu durum kısmen bağışıklık düzenleyici metabolitlerin salgılanmasıyla ilişkilidir [146]. Her ne kadar bu metabolitlerin çoğunun henüz tam olarak araştırılmamış olsa da, solunum yollarında aktif olan birkaç metabolit tanımlanmıştır. En yaygın örnekler

arasında kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), safra asitleri, triptofan metabolitleri, histaminler, poliaminler ve sfingolipidler yer alır [146]. SCFA'lar, diyet liflerinin bağırsakta bakteriler tarafından fermentasyonu sonucunda elde edilir. İnsan bağırsağında en bol bulunan SCFA'lar arasında *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium hallii* ve *Eubacterium rectale* tarafından üretilen bütirat; *Akkermansia muciniphila*, *Blautia hydrogenotrophica* ve *Bifidobacterium longum* tarafından üretilen asetat; ve *Roseburia inulinivorans*, *Bifidobacterium adolescentis* ve *Bacteroides fragilis* tarafından üretilen propiyonat yer alır. SCFA'ların etki mekanizması genellikle histon deasetilazları inhibe etme ve G-proteinle kenetlenen reseptörleri aktive etme kapasitesine dayanır. Hücresel düzeyde, bu mekanizmalar Treg hücrelerinin farklılaşmasının değişmesini ve bariyer bütünlüğünün iyileşmesini ve geçirgen bağırsak sendromunun önlenmesini, mukus üretiminin artmasını sağlayabilir [146].

Geçirgen Bağırsak Sendromu

Geçirgen bağırsak, bağırsak duvarındaki hücreler arasındaki sıkı bağlantıların zayıfladığı veya hasar gördüğü bir durumu tanımlar. Normalde bağırsak duvarı, yalnızca gerekli besinlerin ve suyun geçişine izin verirken, patojenler, toksinler ve sindirilmemiş gıda parçacıklarının geçişini engeller. Ancak geçirgen bağırsakta, bu bariyerin geçirgenliği artar ve zararlı maddeler, toksinler, bakteriler bağırsak duvarından dolaşım sistemine geçebilir [147].

Yüksek miktarda işlenmiş şeker, düşük miktarda lifli gıda alımı ve bunun sonucunda SCFA miktarında düşüklük, kronik stres, intestinal enfeksiyonlar, Çölyak hastalığı ve bağırsak disbiyozisi gibi durumlar geçirgen bağırsak hastalığı oluşumunda rol oynayabilir [139]. Disbiyozis, geçirgen bağırsak sendromunun oluşumunda önemli bir rol oynarken, mevcut geçirgen bağırsak da disbiyozisin ilerlemesine katkıda bulunur. Bu karşılıklı etkileşim, bağırsak bariyerini daha da zayıflatır ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açar [148].

Bağırsak geçirgenliği arttığında, toksinler ve mikroorganizmalar dolaşıma geçerek bağışıklık sistemini uyarır ve özellikle pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-1 β) salınımı artar, bu da kronik inflamasyona yol açabilir. Aynı zamanda, T hücreleri bu yabancı maddelere karşı aktive olur, ancak bu süreç anormal ilerlerse

otoimmün reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Düzenleyici T hücrelerinin (Treg) baskılanması inflamasyonu daha da şiddetlendirebilir [146]. Bu durum, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit), otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, lupus, Hashimoto tiroiditi), metabolik bozukluklar (tip 2 diyabet, obezite) ve alerjiler gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilir [147, 148]. Bu sebeple geçirgen bağırsak, sadece sindirim sistemini değil, genel sağlığı da etkileyebilen karmaşık bir durumdur. Bağırsak mikrobiyomunun dengesi bu süreçte kritik bir rol oynar [147].

Bağırsak Mikrobiyomu ve İlişkili Hastalıklar

Bağırsaktaki disbiyozis, konakta farklı hastalıklara sebep olabilirken, bazı hastalıklarda görülen yeme alışkanlığı değişiklikleri, bağırsak fonksiyonlarının bozulması ve antibiyotik kullanımı gibi etkenler de mikrobiyomu olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle, mikrobiyom ve hastalıklar arasında karşılıklı bir etkileşim vardır. Bu çift yönlü ilişki, özellikle gastrointestinal sistem üzerinde belirgin hale gelir ve mikrobiyom dengesinin bozulması birçok hastalık için zemin hazırlayabilir.[149].

Gastrointestinal sistem ve karaciğer hastalıkları; patogenezinde disbiyozisin rol aldığı hastalıklar arasında yer almaktadır. Bağırsak mikrobiyomunun, gastrointestinal sistem hastalıklarından olan İBS (İrritabl Bağırsak Sendromu) patogenezinde rolünü destekleyen önemli kanıtlar bulunmaktadır [150]. Disbiyozisin patojen mikropların bağırsak duvarına yapışmasını teşvik ederek İBS gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, İBS hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla özellikle Bacillota grubundan Clostridium, Ruminococcus ve Dorea mikroorganizmalarında artış, Ruminococcus albus, Bacteroides fragilis, B. vulgates ve R. callidus mikroorganizmalarında ise azalma olduğunu doğrulamıştır [151-153].

Birçok araştırma, IBD'ye (İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı) yatkın bireylerde diyetler ile mikroorganizmalar arasında doğrudan bir ilişki olduğunu doğrulamıştır [154]. IBD, esas olarak bağırsakta mikrobiyal dengesizlik ile bağlantılıdır ve bu durum, Bacteroidetes ve Bacillota gibi bazı türlerde azalma ile karakterizedir [155].

Borgo ve ark'ın [156] 21 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada post-finasterid sendromu tanısı olan hastalarda α çeşitlilik anlamlı şekilde daha düşük olup, bağırsak mikrobiyotası yapısının zenginlik ve çeşitliliğinde azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca, β çeşitlilikte post-finasterid hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar

saptanmıştır. Hasta grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla *Faecalibacterium* spp. ve *Ruminococcaceae* UCG-005'te azalma, *Alloprevotella* ve *Odoribacter* spp.'te ise artış gösterilmiştir.

Metabolik hastalıklar ile bağırsak disbiyozisi arasında bağ olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Obez bireylerde, zayıf insanlara göre *Porphyromonas*, *Campylobacter*, *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Parabacteroides*, *Dialister* ve *Ruminococcus* gibi bazı mikroorganizmaların oransal olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir [157]. Diyabetli kişilerin bağırsak mikrobiyomunda, sağlıklı bireylere kıyasla *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Bacillota* gibi bazı filumların daha fazla olduğu gözlemlenmiştir [158]. Ateroskleroz hastalarının bağırsak mikrobiyomunda, bütirat üreten *Eubacterium* ve *Roseburia* oranının azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [159].

Ayrıca, mikrobiyom araştırmalarındaki ilerlemeler, geleneksel olarak tedavi etmesi zor olan hastalıklar için yeni tedavi olasılıkları önermiştir. Örneğin, bağırsak mikrobiyom nakli, ülseratif kolit, *Clostridium difficile* ile ilişkili kolit, irritabl bağırsak sendromu ve hatta obezite gibi çeşitli durumların yönetiminde başarıyla kullanılmıştır. Psoriyazis ve atopik dermatit (AD) gibi dermatolojik durumların da bağırsak mikrobiyomunun modifiye edilmesi ile tedavi edilebileceği düşünülmektedir [160, 161].

2.3.3. Bağırsak- Cilt Etkileşimi

Hem cilt hem de bağırsak, sık sık dış ortama maruz kalan ve geniş bir mikrobiyom yelpazesi barındıran aktif, karmaşık immünolojik ve nöroendokrin organlardır. Cilt ve bağırsağın uygun şekilde çalışması, organizmaların homeostazı sürdürebilmesi ve hayatta kalabilmesi için gereklidir. Özellikle, cilt vücudun en büyük organı olarak görev yapar ve yaralanmalara ve mikrobiyal saldırılara karşı savunma engeli olarak hizmet eder. Bağırsak, trilyonlarca mikrobiyal topluluğu barındırır ve bu sebeple sağlık ile uzun ömürlülük açısından önemli bir role sahip olduğu kabul edilmektedir. Bağırsak mikrobiyomunun, hem bağırsak hem de cilt dokularının normal fizyolojisi ve homeostazı üzerinde hem yararlı hem de zararlı etkileri vardır [162].

Mikrobiyal topluluklar, sindirilemeyen karmaşık polisakkaritleri vitaminlere (özellikle K ve B12) ve kısa zincirli yağ asitlerine (özellikle bütirat ve propiyonat)

dönüştürerek bağırsak bariyer bütünlüğünü korur. Örneğin, bütirat, bağırsak bariyerinin geçirgenliğini azaltır ve epitel bariyer bütünlüğünü artırır. Bağırsaktaki mukus tabakası, mikroorganizmaların diğer dokulara geçişini engelleyen birincil bariyer görevi görür [5, 162].

Bağırsak mikrobiyomunun bağışıklık yanıtları üzerindeki etkileri deri sağlığını korur, ancak bu süreçler halen tam olarak anlaşılamamış ve daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bağırsak mikrobiyomu ayrıca nörotransmitterler (GABA, asetilkolin, dopamin ve serotonin gibi) üreterek sinir sistemi aracılığıyla deri fonksiyonlarını modüle edebilir. Örneğin, GABA'nın atopik dermatit benzeri cilt lezyonlarını hafifletme ve kolajen sentezini artırma etkisi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, dopamin ise saç büyümesini olumsuz etkileyebilir [163, 164].

Temel bilim araştırmaları ve klinik çalışmalar, bağırsak mikrobiyomunun konakçı homeostazına, allostaza ve hastalık patogeneze katkısını göstermiştir. Bağırsak mikrobiyomu, karmaşık bağışıklık mekanizmaları aracılığıyla cilt gibi uzak organları da etkileyebilir. Mikrobiyomun düzenlenmesinde rol alan probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotikler, akne vulgaris, AD, AA ve psoriasis gibi inflamatuvar cilt hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde faydalı olabilmektedir [165].

Akne tanılı bireylerde hem bağırsak hem de cilt mikrobiyomunda disbiyozis gözlemlenmektedir. Bağırsak mikrobiyomunda anti-inflamatuvar özelliklere sahip *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Akkermansia muciniphila* gibi faydalı bakterilerin azaldığı, buna karşın inflamatuvar süreçleri tetikleyen *Escherichia coli* ve *Clostridium spp.* gibi bakterilerin artış gösterdiği saptanmıştır [166, 167]. Ayrıca, hem bağırsakta hem de ciltte patojenik potansiyele sahip *Streptococcus* ve *Staphylococcus* türlerinin artışı, inflamasyonu destekleyerek akne patogeneze katkıda bulunmaktadır [168].

AD'de deri bariyeri disfonksiyonu ve mikrobiyal disbiyozise katkıda bulunan çevresel faktörler arasında alerjenler, iritan maddeler, mikrobiyal maruziyet yer alır. Yapılan çalışmalarda, AD hastalarının bağırsak mikrobiyota yapısında, *Clostridium difficile* artışı ve SCFA üreten bakteriler, örneğin *Bifidobacterium*, gibi türlerde azalma olduğu rapor edilmiştir. SCFA'lar, konak sağlığının korunmasında kritik bir rol oynar ve SCFA üretiminin azalması, AD hastalarında bağırsak inflamasyonuna yol açabilir.

Sağlıklı bireylerin saçlı derisinde en çok bulunan bakteriler *Cutibacterium* türleri ve *Staphylococcus* türleridir. Bu grupların en yaygın temsilcileri ise sırasıyla *C. acnes* ve *S. epidermidis* olarak bilinir. Ancak, AA hastalarında *C. acnes* bakterisinin miktarının arttığı, buna karşılık *S. epidermidis* ve *S. aureus* bakterilerinin miktarının azaldığı gözlemlenmiştir [169]. Deri sürüntüsü tekniği ve 16S rRNA dizilemesi kullanılarak yapılan çalışmalarda AA hastalarının saç derisinde *Clostridia* ve *Malasseziomycetes* türlerinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. [170].

2.3.4. Diyet ve Mikrobiyom

Diyet, bağırsak mikrobiyomunun bileşimini ve fonksiyonunu etkileyerek belirli bakteri türlerinin artışına veya azalmasına yol açar. Lif açısından zengin diyetler, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Roseburia* gibi faydalı bakterilerin artışını sağlarken, patojenik *Clostridium difficile* ve inflamatuvar etkileriyle bilinen *Escherichia coli* gibi bakterilerin azalmasına neden olur [171]. Buna karşın, batı tarzı diyetlerin genellikle *Bacteroides* ve *Bilophila wadsworthia* gibi inflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilen bakterilerin artmasına yol açarken, mukus tabakasını koruyan *Akkermansia muciniphila* ve faydalı *Lactobacillus* gibi türlerde düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir [172]. Protein ağırlıklı diyetlerin, *Alistipes* ve bazı *Clostridium* türlerinin artışını tetiklerken, *Bifidobacterium* ve *Eubacterium rectale* gibi faydalı bakterilerin azalmasına neden olabildiği belirtilmiştir. Vegan ve vejetaryen diyetlerin ise *Prevotella* ve *Lactobacillus* gibi bakteri türlerini desteklerken, hayvansal protein ve yağlarla ilişkili *Bacteroides*'in azalmasını sağladığı vurgulanmıştır [173]. Bu mikrobiyom değişimleri, bağırsağın metabolik ve immün işlevlerini etkileyerek, bireyin genel sağlığı üzerinde doğrudan etkiler yaratır [172].

Yüksek yağlı bir diyetin, sağlıklı metabolik durumlarla ilişkili olan *A. muciniphila* ve *Lactobacillus*'u olumsuz olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu gözlem, obezite ve diyabet gibi karmaşık hastalıkların yönetilmesinde diyet müdahalesinin potansiyel olarak nasıl kullanılabileceğine dair iyi bir örnektir [174].

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, deri florası ile dolaylı, bağırsak florası ile doğrudan bağlantılı olan beslenme faktörlerinin kronik deri hastalıklarına olan etkilerini daha detaylı incelemeye başlamıştır [175]. Johnson ve ark. 6260 katılımcıyla yaptığı bir kohort çalışmasına göre, yüksek serum A vitamini ($p=0,03$), α -karoten

seviyeleri ($p=0,01$) ve şeker alımının azalması ($p=0,04$), psoriasis ile ilişkili bulunmuştur. Beslenmenin psoriasis ilerlemesi üzerindeki etkisini ve tedavilerin bu etkileri nasıl değiştirebileceğini belirlemek için bu hastaların beslenme durumlarının uzun süreli izlenmesi gereklidir [176].

Ayrıca, akne hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük glisemik indeksli diyetin cilt inflamasyonunu ve dolayısıyla semptomları azalttığı belirtilmiştir [177]. Yapılan çalışmalar rozasea hastalarında alkol tüketiminin kontrol grubuna kıyasla daha yaygın olduğunu göstermiştir. Hastalar sıklıkla, rozasea semptomlarını alevlendiren beslenme tetikleyicilerinden bahsetmektedir [178]. Epidemiyolojik çalışmalar, diyetin, deri-bağırsak bağlantısı üzerinden cilt hastalıklarını etkileyebileceğini desteklemekte, ancak bu mekanizmaları açıklayacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

2.4. İnterlökün 22

Interleukin-22 (IL-22) 2000 yılında keşfedilen ve IL-10 ailesinden yeni tanımlanmış bir sitokindir. Yardımcı T (Th) 17 hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, doğal öldürücü (NK) T hücreleri ve yeni tanımlanmış doğal lenfoid hücreler (ILC) tarafından üretilir. IL-22'nin biyolojisi üzerine bilgiler hızla artmakta olup, IL-22'nin bağırsaklar, akciğer, karaciğer, böbrek, timus, pankreas ve cilt dahil olmak üzere birçok doku epitel bariyerinde ve immün yanıtta rol oynadığı belirlenmiştir. IL-22 esas olarak hematopoetik olmayan epitelyal ve stromal hücreleri hedef alır, burada proliferasyonu teşvik edebilir ve doku rejenerasyonunda rol oynayabilir. Ayrıca, IL-22 bariyer yüzeylerinde konak savunmasını düzenler. [179].

IL-22, cilt, gastrointestinal ve solunum epitelyal hücrelerini hedef alan istilacı patojenlere karşı doğal bağışıklığı düzenler. Doğal bağışıklık savunmasını güçlendirmek, hücresel farklılaşmanın düzenlenmesi, belirli kemokinlerin salgılanması ve çeşitli dokularda antimikrobiyal peptitlerin (AMP'ler) indüklenmesi; IL-22'nin patojen türüne bağlı olarak değişen işlevlerindendir. IL-22'nin belli başlı epitel hedefleri epidermal keratinositler, bronşiyal ve bağırsak epitelyal hücreleridir. Deride IL-22 salgılanması, keratinositlerin β defensin 2, defensin 3, S100A7, S100A8, S100A9, lipokalin 2 ve REG ailesinden REG3 β , REG3 γ ve REG1 α gibi AMP'ler üretmesini teşvik eder ki bu durum cilt homeostazını sağlar, bakteriyel ve mantar

enfeksiyonlarının önlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, bronşiyal ve bağırsak epitelinde, β defensinler, lipokalin 2 ve epitel mukozasını kaplayan müsin proteinleri olan MUC1 ve MUC3'ün salgılanması IL-22 tarafından artırılabilir [180].

Literatürde yapılan bir çalışmaya göre; IL-22, aril hidrokarbon reseptörü (AhR) sinyali tarafından tetiklenir ve AMP üretimi, mukus salgılanması ve epitel hücre farklılaşması ve çoğalması üzerindeki etkileri aracılığıyla gastrointestinal bariyer işlevinde kritik bir rol oynar. Bu doğrudan ve dolaylı etkiler aracılığıyla mikrobiyomu modüle etme potansiyeline sahiptir [181]. IL-22 ile tedavi edilen farelerin gastrointestinal traktında mikrobiyom değişiklikleri gözlenmiş ve artmış mikrobiyal fonksiyonel kapasite görülmüştür. Bu bulgular, IL-22'nin bağırsak mikrobiyomu bileşimini ve işlevini şekillendirdiğini ve artmış AhR sinyaline yol açtığını göstermektedir. Bu da, ekzojen IL-22'nin mikrobiyom üzerindeki modülasyonunun hastalık ortamında fonksiyonel bir öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir [181].

Androjenetik alopesi, hem genetik yatkınlık hem de özellikle androjen hormonlarının etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, tip 2 diyabet, metabolik sendrom gibi hastalıklarla birlikte görülme sıklığı artmıştır ve bu hastalıkların patogenezinde bağırsaktaki disbiyozis önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca, bazı çalışmalarda IL-22 düzeyi ile bağırsak mikrobiyomu arasında bir ilişki gösterilmiş olup IL-22 düzeyi düşük olan bireylerde disbiyozis riskinin arttığı belirtilmiştir. Bu bulgular eşliğinde AGA tanılı hastalarda bağırsak mikrobiyomunda disbiyozis ve serum IL-22 düzeyinde düşüklük olması beklenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örnekler ve Verilerin Toplanması

Araştırmamız vaka-kontrol tipinde bir çalışma olup Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde 15.11.2023-15.05.2024 arasında yapılmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğine kasım 2023-mayıs 2024 tarih aralığında başvurarak klinik tanı ölçütlerini sağlayan erken başlangıçlı AGA tanısı almış, AGA tanısı olmayan katılımcılar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya istatistiksel olarak anlamlı bir farkı gösterebilecek minimum kişi sayısı olan 15 hasta ve 15 kontrol grubu olmak üzere toplam 30 katılımcı dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-35 yaş arası olmak,
- Erkek olmak

Çalışmadan dışlanma kriteri:

- Son 2 hafta içerisinde antibiyotik kullanımı
- Son 2 hafta içinde probiyotik-prebiyotik gıda takviyesi alımı
- Eşlik eden enfeksiyon/malignite/inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunması

Yaş ve cinsiyet bakımından eş, 18-35 yaş arası, son 2 hafta içerisinde antibiyotik kullanımı ve probiyotik-prebiyotik gıda takviyesi alımı olmayan, eşlik eden enfeksiyon/malignite/inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunmayan bireyler kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edildi.

Belirtilen tarih aralığında AGA tanısı olan hastalara “Androjenetik Alopesi Hasta Grubu Değerlendirme Formu” (EK 1) uygulanarak, dahil etme kriterlerine uygun olan 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ve cinsiyetleri, boy/kilo/beden kitle indeksleri, sigara ve alkol kullanım öyküsü, günlük uyku saati, sistemik hastalık/cerrahi/ilaç öyküsü, diyet bilgileri/beslenme düzeni, doğum şekilleri, anne sütü öyküleri, aile öyküsü, hastalık başlangıç yaşı/daha önce aldığı tedaviler gibi hastalık ile ilgili bilgiler ve hastalık şiddeti kaydedildi. Yoğun (haftada en az iki kez) kırmızı et, süt ürünleri, rafine tahıl, doymuş yağ, hazır gıda tüketimi olanlar ‘yüksek protein/yağ oranına sahip liften fakir batı tipi diyet’ ile beslenmekte, günlük taze meyve sebze, bakliyat, tam tahıllı gıda, zeytinyağı tüketimi olanlar ise ‘liften zengin

akdeniz tipi diyet' ile uyumlu beslenmekte şeklinde kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundan aydınlatılmış onam formu alındı. Ardından, katılımcılara gaita kapları verildi. Toplanan gaitalar, mikrobiyom örnek toplama kitindeki koruyucu solüsyona konularak -20 derece buzdolabında en fazla 3 ay saklandı. Sonrasında, örnekler Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile metagenomik analiz, biyoinformatik ve istatistiksel analiz yapılmak üzere Epigenetiks firması laboratuvarına soğuk zincirle gönderildi. Hasta ve kontrol grubundan 1 adet sarı kapaklı biyokimya tüpüne kan alındı. Alınan kan örnekleri 30 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri pipet aracılığı ile ependorf tüplerine transfer edilerek -20 derecede buzdolabında en fazla 3 ay muhafaza edildi. Örnekler IL-22 düzeylerinin analizi için soğuk zincir ile Diagen Biyoteknolojik Sistemler firmasına iletili.

3.2. Mikrobiyom Analizi Materyal Ve Metod

3.2.1. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için ZymoBIOMICS Miniprep Kit kullanıldı. 250 µl dışkı örneği boncuk içeren lizis tüplerine alındı, üzerine 750 µl lizis çözeltisi eklenip vortex ile karıştırıldı. Tüpler 10.000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. 400 µl süpernatant filtreli toplama tüpüne alınıp 8.000xg'de 1 dakika santrifüjlendi. Filtrata 1200 µl bağlayıcı tampon eklendi, karışım kolon içeren tüpe aktarıldı ve 10.000xg'de 1 dakika santrifüjlendi. İşlem tekrar edilip kolon 400 µl yıkama tamponu ile temizlendi, ardından 700 µl ikinci yıkama tamponu eklendi ve tekrar santrifüj edildi. Kolon 55-60 µl DNaz/RNaz içermeyen su ile inkübe edilip santrifüjlendi. Son olarak, mikrobiyal DNA'lar nanodrop ile ölçüldü.

3.3. Kütüphane Hazırlanması

Mikrobiyom analizlerinde kütüphane, genetik materyalin (DNA veya RNA) bir dizi moleküler işleminden geçirilerek, dizileme platformunda analiz edilmeye hazır hale getirilmiş halini ifade eder. Kütüphanenin hazırlanması için ONT 16S Barkodlama kiti (SQK-16S024) kullanılarak barkodlar plakadan alınarak çözündürüldü ve buz üzerine yerleştirildi. LongAmp Hot Start Taq 2X Master karışımı çözülüp karıştırıldı. İzole edilmiş 10 ng DNA, DNase içermeyen su ile LoBind tüpüne

alındı ve ardından mikrosantrifüjlendi. Her numune için PCR tüplerine nükleaz içermeyen su, DNA ve LongAmp Master karışımı eklenip pipetleme yapıldı. Barkodlar numunelere atandı ve tekrar pipetleme ile amplifikasyon sağlandı. Primer olarak kitin evrensel tam primerleri kullanıldı. Numuneler AMPure XP boncuklarıyla işlemiden geçirilip %70 etanol ile yıkandı, ardından 50 mM NaCl ve 10 mM Tris-HCl ile pH 8.0'de yeniden süspanse edildi. Elüat (çözültiden ayrıştırılan madde) berrak ve renksiz hale gelene kadar karıştırıldı, elüat alındı ve kütüphaneler oluşturuldu. DNA'ya 1 µl RAP eklenip oda sıcaklığında inkübe edildi.

3.4. Flow Hücre Hazırlığı ve Kütüphane Yükleme

Reaktifler karıştırıldı ve dizileme tamponu (SQB), yükleme boncukları (LB), Flush Tether (FLT) ve Flush tamponu (FB) oda sıcaklığında karıştırıldı. Flow cell karışımı için FLT, FB tüpüne eklendi ve karıştırıldı. MinION cihazı açılarak kullanıma hazır hale getirildi. Flow cell'e hazırlanan karışımdan 800 µl eklendi ve 5 dakika bekletildi. Kütüphaneyi yüklemek için LB tüpleri karıştırılıp, 34 µl SQB, 25.5 µl LB, 4.5 µl saf su ve 11 µl DNA kütüphanesi yeni bir tüpe eklendi. Hazırlanan karışım SpotON'da flow cell'e 200 µl eklendi. Kütüphaneden 75 µl alınarak ONT FLO-MIN106D (versiyon R9.4.1) flow cell'e yüklendi. MinION Mk1B cihazı kullanılarak fast5 formatında ham veriler ONT MinKNOW yazılımı ile alındı.

3.5. Biyoinformatik Analizler ve İstatistik Analiz

Klinik datalar IBM SPSS Statistics (v29.0) ile analiz edildi. ONT, MinION cihazı ile gerçekleştirilen üçüncü nesil 16S rRNA sekanslamasından elde edilen Fast5 olarak verileri, dorado (versiyon 0.5.0) komut satırı programı ile adapter ve barkodlardan kurtarıldıktan sonra FastQC (v. 0.12) ile yapılan dizi kalite kontrolü yapıldı ve bbtools (v. 38.98), magicblast (v. 1.6.0) ve samtools (v. 1.16) programları ile konsensüs dizileri oluşturuldu. Konsensüs dizileri, NCBI insan bağırsak mikrobiyomu 16S bakteri taksonomi referansı (NCBI 16S Ribosomal RNA Database ve NCBI Entrez Molecular Sequence Database System) ve HMP baz alınarak oluşturulan 16S referans kullanılarak elde edildi. Tekrar kalite kontrol işlemlerine giren diziler, 02.01.2024 tarihli NCBI 16S bakteriyel veri tabanı ile eşleştirildi ve anotasyonu yapılarak, her örnek için OTU (operational taxonomic unit) tabloları %95

benzerlik limiti kullanılarak tür taksonomik seviyesine kadar elde edildi. OTU dosyalarının analizleri R (v.4.2.2) ile gerçekleştirildi. Veri analizi sırasında ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon ve t-testi, üçlü karşılaştırmalarda ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Mikrobiyom çeşitlilik analizlerinde alfa çeşitlilik için Observed features, Shannon indeksi ve Inverse Simpson indeksi hesaplandı ve beta çeşitlilik için Jaccard mesafesi ve Bray-Curtis farklılığı incelendi. Her iki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık için p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Tarih: 07.03.2023 Karar no: GO 23/192) (EK 3). Proje desteği Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından verildi (TUK-2023-20799 sayılı tez çalışması)

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D. Polikliniğinde Kasım 2023-Mayıs 2024 tarih aralığında başvuran AGA tanısı almış, 18-35 yaş arası, son 2 hafta içerisinde antibiyotik kullanımı ve probiyotik-prebiyotik gıda takviyesi almamış, özel bir diyet uygulamamış, eşlik eden enfeksiyon/malignite/inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunmayan toplam 15 erkek hasta grubu olarak araştırmaya dahil edildi. Aynı şekilde kontrol grubuna da 18-35 yaş arası 15 erkek katılımcı dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $25,87 \pm 4,76$ yıl (Aralık: 18-35), kontrol grubunun yaş ortalaması ise $25,80 \pm 4,65$ (Aralık: 20-35) yıl idi.

Hasta grubunun boy ortalaması $180,07 \pm 4,98$ cm (Aralık: 170-187 cm), kontrol grubu boy ortalaması $180,6 \pm 8,5$ cm (Aralık: 165-196 cm) ($p=0,817$) olarak hesaplandı. Hasta grubunun kilo ortalaması $83,93 \pm 13,79$ kg (Aralık: 70-120), kontrol grubunda ortalama $79,33 \pm 11,27$ kg (Aralık: 63-105) idi ($p=0,292$). Hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalama $25,6 \pm 4,98$ (Aralık: 20,5-30,2), kontrol grubunun vücut kitle indeksi ortalama $24,38 \pm 4,72$ (Aralık: 20,3-29,8) olarak hesaplandı.

Hastalarda sigara kullanımı ortalama $2,2 \pm 4,13$ paket/yıl (Aralık: 0-15) iken, kontrol grubunda $1,67 \pm 2,44$ paket/yıl (Aralık: 0-8) idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,67$). Hastalarda alkol kullanımı ortalama $1,53 \pm 2,39$ kez/ay (Aralık: 0-8) iken, kontrol grubunda $2,07 \pm 2,76$ kez/ay (Aralık: 0-8) idi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,58$).

Kan grubuna bakıldığında, hasta grubunda en sık kan grubu A+ ($n=8$, %53), sonrasında sırasıyla 0+ ($n=3$, %20), B+ ($n=2$, %13), AB+ ($n=1$, %6), AB- ($n=1$, %6) iken; kontrol grubunda en sık kan grubu 0+ ($n=7$, %46), sonrasında sırasıyla A+ ($n=6$, %40), B+ ($n=1$, %6), AB- ($n=1$, %6) idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,61$).

Hasta grubunun ortalama uyku saati $6,87 \pm 1,06$ saat (Aralık: 4-8) iken kontrol grubunda ortalama uyku saati $6,87 \pm 0,67$ saat (Aralık: 6-8) idi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,0$).

Hasta grubunda 1 (%6,66) katılımcının tip-2 DM, 1 katılımcının metabolik sendrom ve 2 (%13,3) katılımcının ailevi akdeniz ateşi (FMF) tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda ise 1 (%6,66) katılımcının kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Hasta grubunda

2 (%13,3) katılımcı antidepresan, 1 (%6,66) katılımcı izotretinoin, 1 (%6,66) katılımcı kolşisin, 1 (%6,66) katılımcı anakinra kullanmaktaydı. Kontrol grubunda ise 1 (%6,66) katılımcı antidepresan, 1 (%6,66) katılımcı losartan kullanmaktaydı.

Hasta ve kontrol grubunda sık ishal şikayeti olan kimse yoktu. Hasta grubunda 2 (%13,3) katılımcının ara ara kabızlık şikayetleri mevcutken kontrol grubunda hiçbir katılımcıda kabızlık şikayeti mevcut değildi. Hasta grubunun ortalama dışkılama sıklığı $11,33 \pm 5,95$ kez/hafta (Aralık: 4-21/hafta) iken kontrol grubunda ortalama dışkılama sıklığı $10,2 \pm 4,57$ kez/hafta (Aralık: 4-21/hafta) idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,563$). Hasta grubunda ve kontrol grubunda 1 (%6,66)'er katılımcının tekrarlayan karın ağrısı şikayeti mevcuttu.

Hasta grubunda 5 (%33,3) kişi kontrol grubunda ise 9 (%60) kişi düzenli fiziksel aktivite yapıyor olup bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,272$). Hasta ve kontrol grubunda hiçbir katılımcının özel bir diyet ihtiyacı (glutensiz, vegan, vejeteryan vb.) mevcut değildi. Diyet tipleri sorgulandığında 4 (%26,6) hastanın yüksek protein/yağ oranına sahip liften fakir batı tipi diyetle sahip olduğu geri kalan 11 (%73,3) hastanın ise özel bir diyeti mevcut değildi. Kontrol grubunda ise 8 (%53,3) katılımcı yüksek protein/yağ oranına sahip liften fakir batı tipi diyet ile, 1 (%6,66) katılımcı liften zengin akdeniz tipi diyet ile beslenirken 6 (%40) katılımcının özel bir diyet tercihi yoktu. Katılımcıların diyet tercihleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,149$).

Hasta grubunda 2 (%13,3) kişi sadece zeytin yağı, 5 (%33,3) kişi sadece Ayçiçek yağı, 8 (%53,3) kişi ise hem zeytin hem Ayçiçek yağı kullanırken; kontrol grubunda 2 (%13,3) kişi sadece zeytinyağı, 3 (%20) kişi sadece Ayçiçek yağı, 10 (%66,6) kişi ise hem zeytin hem de Ayçiçek yağı kullanıyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,626$).

Hasta grubunda 6 (%40) kişinin kontrol grubunda ise 9 (%60) kişinin probiyotik/prebiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Hasta grubunun son probiyotik/prebiyotik kullanımı üzerinden geçen süre ortalama $10,83 \pm 8,01$ ay (Aralık: 1-24 ay) iken, kontrol grubunda bu süre $10,89 \pm 8,07$ ay (Aralık: 2-24 ay) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,989$).

Öğün düzenleri ve gün içerisinde öğüt atlayıp atlamadıkları sorulan katılımcılardan hasta grubundan 7 (%46,6) kişi kontrol grubundan ise 1 (%6,6) kişi ise

gün içerisinde sıklıkla öğün atladığını belirtti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,039$). Hasta grubunda ara öğün alışkanlığı olan kişi sayısı 7 (%46,6), kontrol grubunda ise 6 (%40) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,460$). Hem hasta hem kontrol grubunda atıştırma alışkanlığı olan katılımcı sayısı 5 (%33,3) idi ve gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut değildi. Dışarıdan yemek yeme alışkanlıklarına bakıldığında hasta grubunda 12 (%80) kontrol grubunda ise 13 (%86,6) kişi sıklıkla dışarıdan yemek yiyordu ve her iki grup arasında anlamlı bir farklılık mevcut değildi. Hasta grubunda 12 (%80) kişi, kontrol grubunda ise 5 (%33,3) kişi geceleri yemek yeme alışkanlığı olduğunu belirtti ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$).

Günlük sıvı tüketim miktarları ve çeşitliliği sorulduğunda hasta grubunun ortalama günlük su tüketimi $2,67 \pm 1,14$ litre (Aralık: 1-5 litre) iken kontrol grubunun ortalama günlük su tüketimi $2,13 \pm 0,88$ litre (Aralık: 1-4 litre) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,149$). Hasta grubunda ortalama çay/kahve tüketim miktarı $3,47 \pm 2,33$ bardak/gün (Aralık: 0-8/gün) iken kontrol grubunda ortalama çay/kahve tüketim miktarı $3 \pm 1,97$ bardak/gün (Aralık: 0-7/gün) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,545$). Hasta grubunda ortalama maden suyu tüketim miktarı $3,33 \pm 2,41$ şişe/hafta (Aralık: 0-7 /hafta) iken kontrol grubunda ortalama maden suyu tüketim miktarı $2,53 \pm 3,84$ şişe/hafta (Aralık: 0-14/hafta) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,486$). Hasta grubunda ortalama asitli içecek tüketim miktarı $2,07 \pm 2,11$ şişe/hafta (Aralık: 0-7/hafta) iken kontrol grubunda ortalama asitli içecek tüketim miktarı $2,87 \pm 2,80$ şişe/hafta (Aralık: 0-7/hafta) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,369$).

Doğum şekli sorulan katılımcılardan hasta grubunda 13 (%86,6) kişi vajinal yolla, 2 (%13,3) kişi sezaryenle doğmuşken kontrol grubunda 10 (%66,6) kişi vajinal yolla, 5 (%33,3) kişi sezaryenle doğmuş olup her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,388$). Hasta grubunda anne sütü alma süresi ortalama $11,53 \pm 7,71$ ay (Aralık: 2-30 ay) iken kontrol grubunda ortalama anne sütü alma süresi $19,67 \pm 7,48$ ay (Aralık: 2-24 ay) idi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Hasta grubunda ilk 6-7 yıl yoğun antibiyotik alma öyküsü olan 6 (%40) kişi vardı, kontrol grubunda ise hiçbir katılımcının ilk 6-7 yıl yoğun antibiyotik almadığı öğrenildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, (*): $p<0,05$

Demografik ve Klinik Özellikler	Hasta Grubu (n=15)	Kontrol Grubu (n=15)	P Değeri
Yaş ortalama (yıl) (ortalama $\pm$ SD)	25,8 $\pm$ 4,70	25,8 $\pm$ 4,70	0,969
Boy (cm) (ortalama $\pm$ SD)	180,07 $\pm$ 4,98	180,6 $\pm$ 8,5	0,817
Kilo (kg) (ortalama $\pm$ SD)	83,93 $\pm$ 13,79	79,33 $\pm$ 11,27	0,292
Sigara (paket/yıl) (ortalama $\pm$ SD)	2,2 $\pm$ 4,13	1,67 $\pm$ 2,44	0,672
Alkol (kez/ay) (ortalama $\pm$ SD)	1,53 $\pm$ 2,39	2,07 $\pm$ 2,76	0,58
Uyku (saat/gün) (ortalama $\pm$ SD)	6,87 $\pm$ 1,06	6,87 $\pm$ 0,67	1,0
Sistemik hastalık öyküsü (n)	4	1	
Sık ishal öyküsü (n)	0	0	
Sık kabızlık öyküsü (n)	2	0	
Sık karın ağrısı öyküsü (n)	1	1	
Dışkılama sıklığı (kez/hafta) (ortalama $\pm$ SD)	11,33 $\pm$ 5,95	10,2 $\pm$ 4,57	0,563
Düzenli fiziksel aktivite öyküsü (n)	5	9	0,272
Özel bir diyet ihtiyacı (n) (glutensiz, vegan, vejeteryan vb.)	0	0	
Diyet Tipi (n) - Liften zengin akdeniz tipi - Yüksek protein/yağ oranına sahip liften fakir batı tipi - Her ikisi	0 4 11	1 8 6	0,149
Yağ Tüketimi (n) - Zeytinyağı - Ayçiçek yağı - Her ikisi	2 (%) 5 8	2 3 10	0,626
Probiyotik/prebiyotik kullanım öyküsü (n)	6	9	0,989
Öğün düzeni (n)*	8	14	0,039
Ara öğün alışkanlığı (n)	7	6	0,724
Dışarıdan yemek yeme alışkanlığı (n)	12	13	0,638
Gece yemek yeme alışkanlığı (n)*	12	5	0,025
Su tüketimi (litre/gün) (ortalama $\pm$ SD)	2,67 $\pm$ 1,14	2,13 $\pm$ 0,88	0,149
Çay/kahve tüketimi (bardak/gün) (ortalama $\pm$ SD)	3,47 $\pm$ 2,33	3 $\pm$ 1,97	0,545
Maden suyu tüketimi (şişe/hafta) (ortalama $\pm$ SD)	3,33 $\pm$ 2,41	2,53 $\pm$ 3,84	0,486
Asitli içecek tüketimi (şişe/hafta) (ortalama $\pm$ SD)	2,07 $\pm$ 2,11	2,87 $\pm$ 2,80	0,369
Doğum şekli - Vajinal yolla - Sezeryanle	13 2	10 5	0,388
Anne sütü alma süresi (ay) (ortalama $\pm$ SD)*	11,53$\pm$7,71	19,67$\pm$7,48	0,005
İlk 6-7 yıl yoğun antibiyotik alma öyküsü (n)*	6	0	0,022

4.2. Androgenetik Alopesi Hastalığı ile İlgili Bulgular

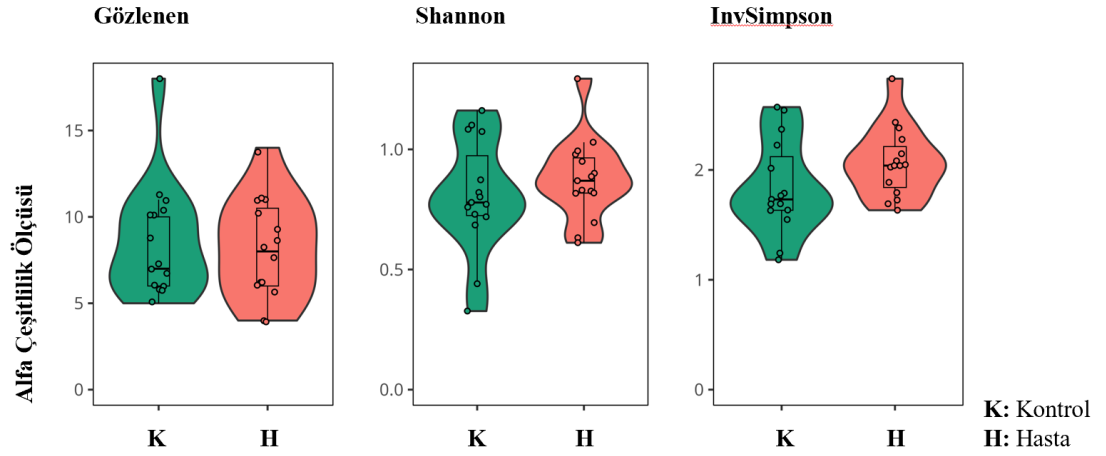
Androgenetik alopesi tanısı alan hastaların ortalama tanı alma yaşı $21,8 \pm 3,30$ yıl (Aralık: 18-31 yıl) idi. Değerlendirilen 15 (%100) hastadan hiçbiri daha önceden AGA tedavisi için takviye tablet tedavisi kullanmamıştı. AGA tedavisi için 4 (%26) hastanın şampuan, 3 (%20) hastanın ise topikal minoksidil kullanım öyküsü mevcuttu. Çalışmaya katılan hastaların AGA şiddetleri Hamilton-Norwood sınıflandırmasına göre; 2 (%13) hasta evre 2, 1 (%6) hasta evre 2A, 3 (%20) hasta evre 3, 2 (%13) hasta evre 3A, 3 (%20) hasta evre 4, 1 (%6) hasta evre 5, 3 (%20) hasta evre 6 olarak değerlendirildi.

4.3. Androgenetik Alopesisi Olan Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Bağırsak Mikrobiyom Analiz Sonuçları

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasındaki şube düzeyinde fark Shannon indeksine göre anlamlı değildi ($p=0,376$) (Bakınız Şekil-8). Cins bazında ise hasta grubunda kontrol grubuna göre kısmi düzeyde çeşitlilik daha az olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$) (Bakınız Şekil-9). Tür bazında da hasta grubunda kontrol grubuna göre kısmi düzeyde çeşitlilik daha az olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,047$) (Bakınız Şekil-10).

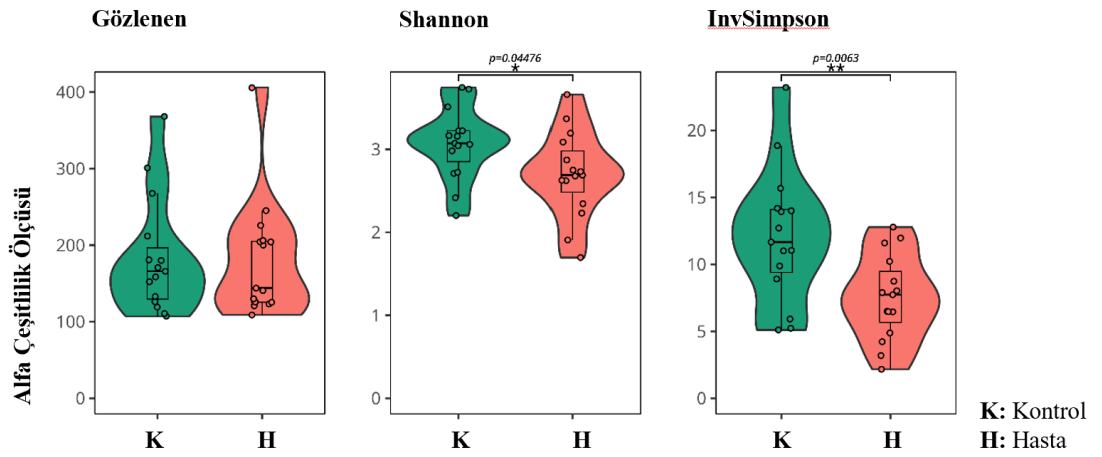
Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki şube bazında fark mikrobiyom çeşitliliğinde InvSimpson indeksine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,109$) (Bakınız Şekil-8). Cins bazında ise hasta grubunda kontrol grubuna göre kısmi düzeyde çeşitlilik daha az olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$) (Bakınız Şekil-9). Tür bazında da hasta grubunda kontrol grubuna göre kısmi düzeyde çeşitlilik daha az olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$) (Bakınız Şekil-10).

Alfa Çeşitlilik Analizi (Şube)



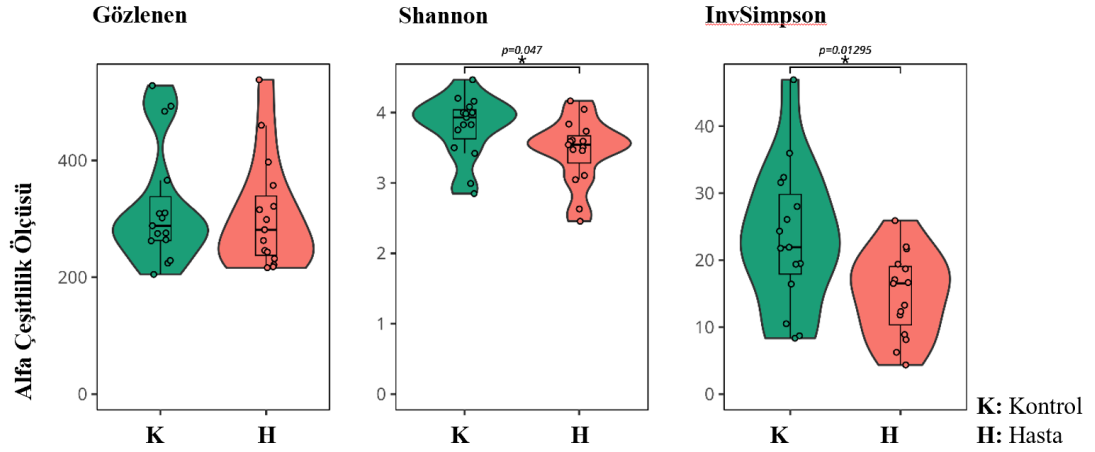
Şekil 7. Şube bazında mikrobiyom alfa çeşitlilik analizi

Alfa Çeşitlilik Analizi (Cins)



Şekil 8. Cins bazında mikrobiyom alfa çeşitlilik analizi

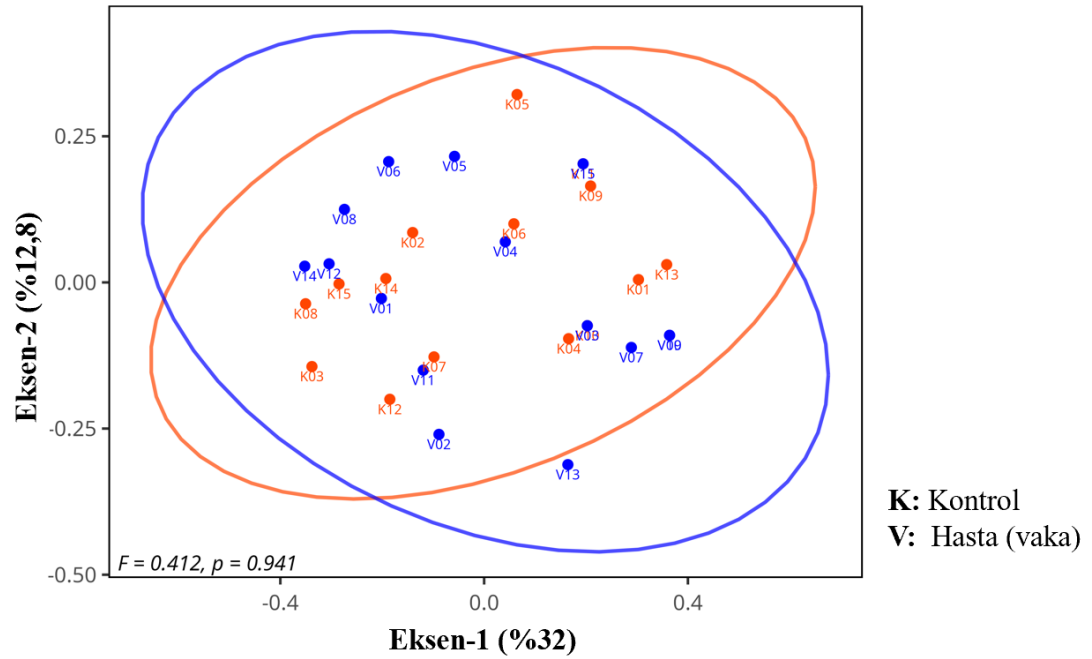
Alfa Çeşitlilik Analizi (Tür)



Şekil 9. Tür bazında mikrobiyom alfa çeşitlilik analizi

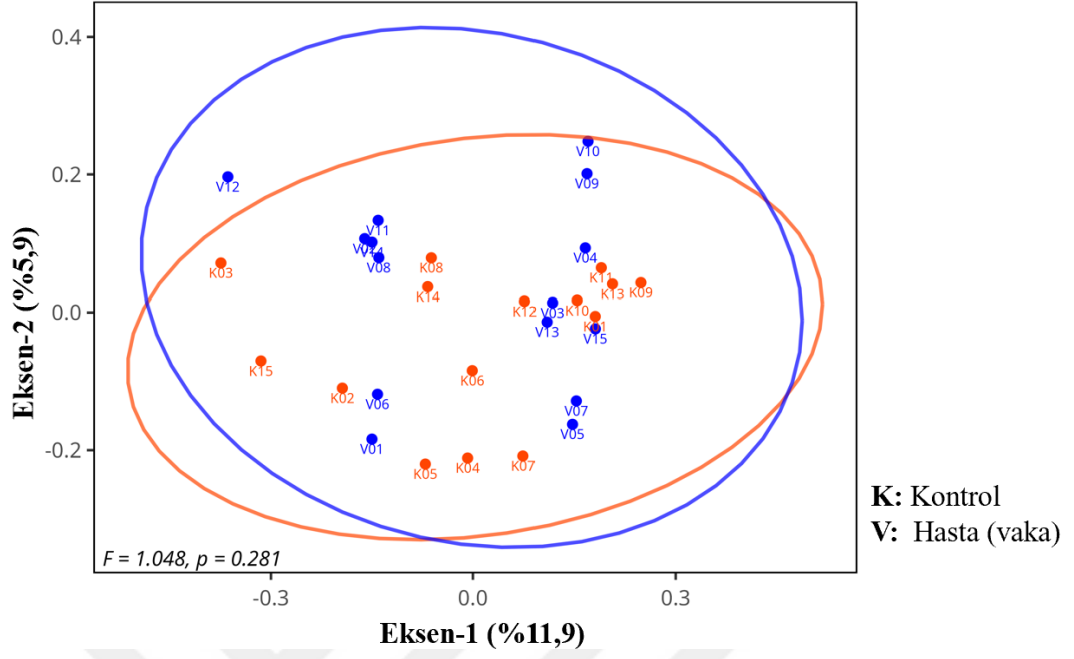
Çalışmamızda şube, cins ve tür bazında kontrol ve hasta grupları arasında bakteri popülasyonlarında anlamlı farklılık olup olmadığını saptamak amacıyla Jaccard mesafeleri hesaplanmış olup her 3 taksonomik gruplandırmadaki fark da anlamlı değildi ($p=0.941$, $p=0.281$, $p=168$) (Bakınız Şekil-11,12,13).

Jaccard Mesafesi (Şube)



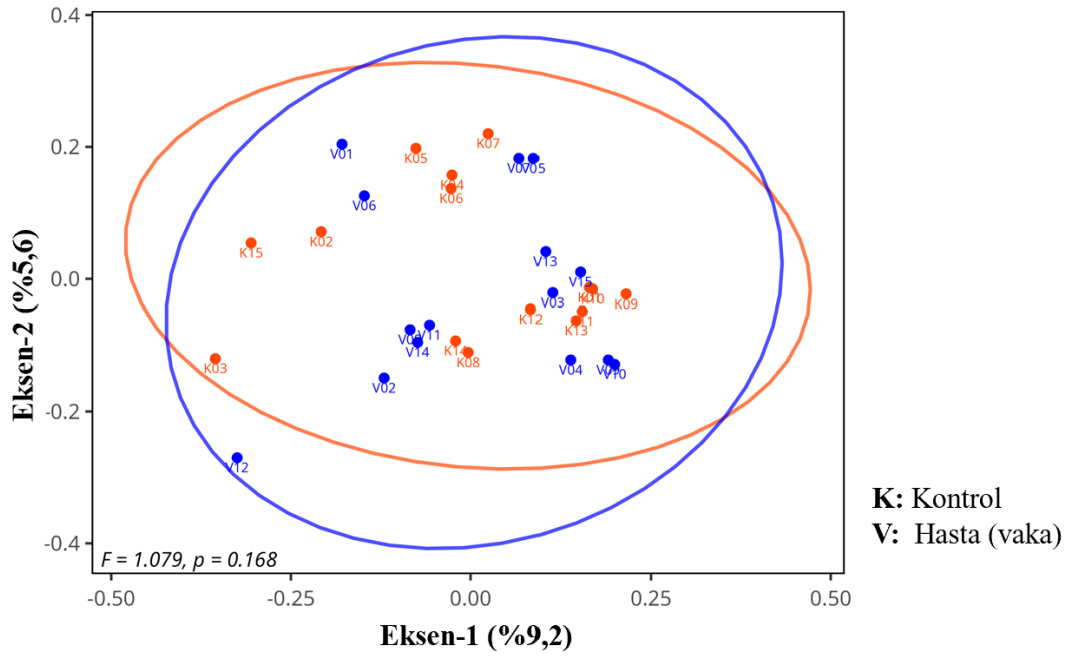
Şekil 10. Şube bazında Jaccard Mesafesi

Jaccard Mesafesi (Cins)



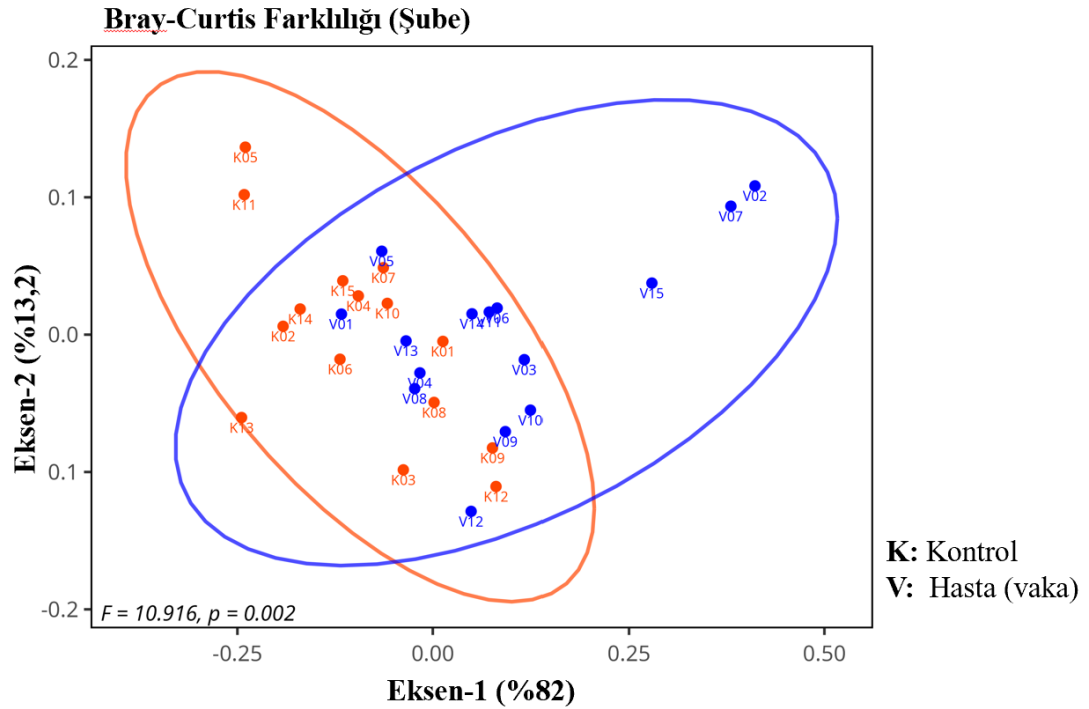
Şekil 11. Cins bazında Jaccard Mesafesi

Jaccard Mesafesi (Tür)

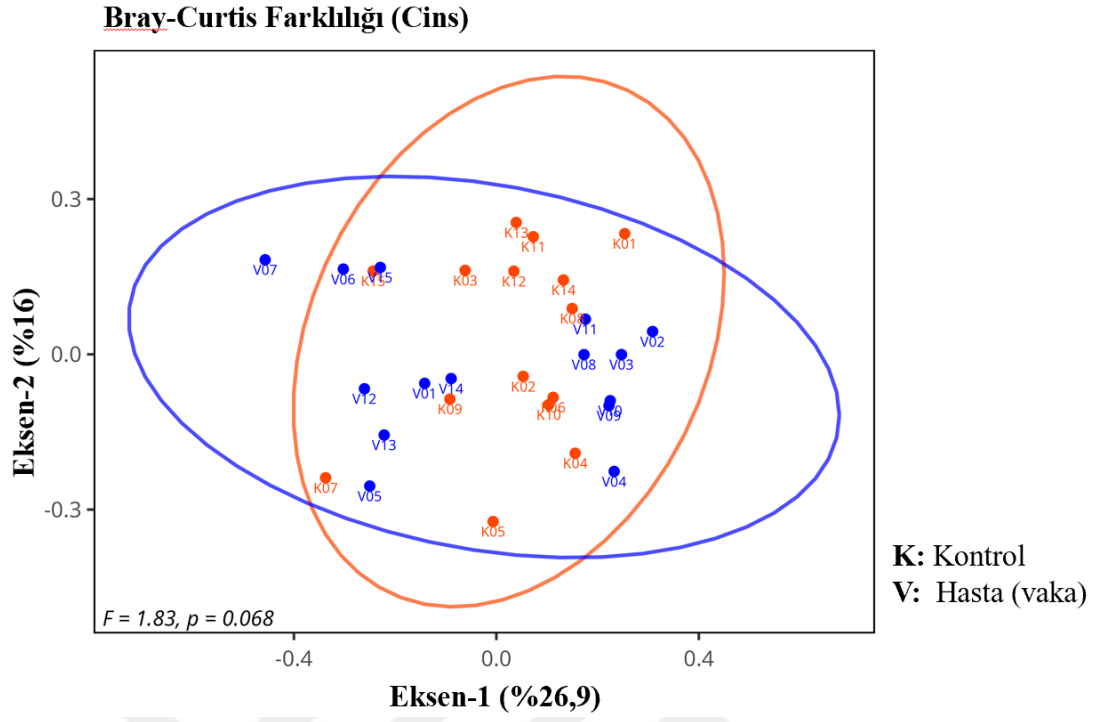


Şekil 12. Tür bazında Jaccard Mesafesi

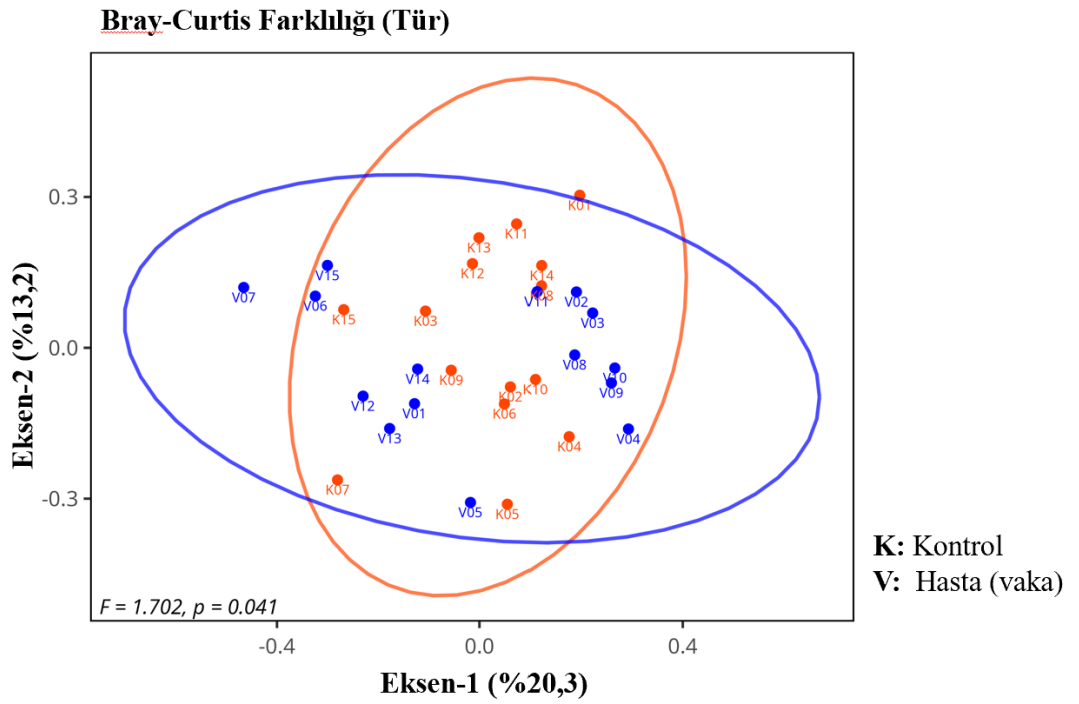
Çalışmamızda şube, cins ve tür bazında kontrol ve hasta grupları arasında bakteri popülasyonlarında anlamlı farklılık olup olmadığını saptamak amacıyla Bray–Curtis farklılığı hesaplanmış olup şube bazında hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$) (Bakınız Şekil-14). Cins bazında hesaplanılan Bray–Curtis farklılığında kontrol ve hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,068$) (Bakınız Şekil-15). Tür bazında hesaplanılan Bray–Curtis farklılığında da kontrol ve hasta grupları arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,041$) (Bakınız Şekil-16).



Şekil 13. Şube bazında Bray–Curtis Farklılığı



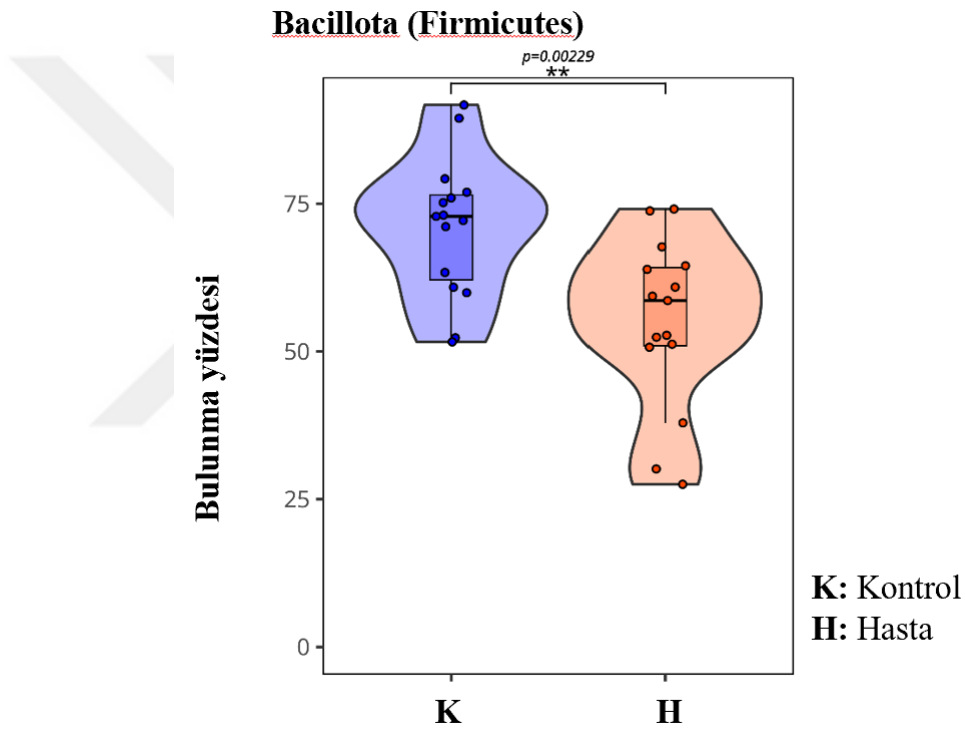
Şekil 14. Cins bazında Bray–Curtis Farklılığı



Şekil 15. Tür bazında Bray–Curtis Farklılığı

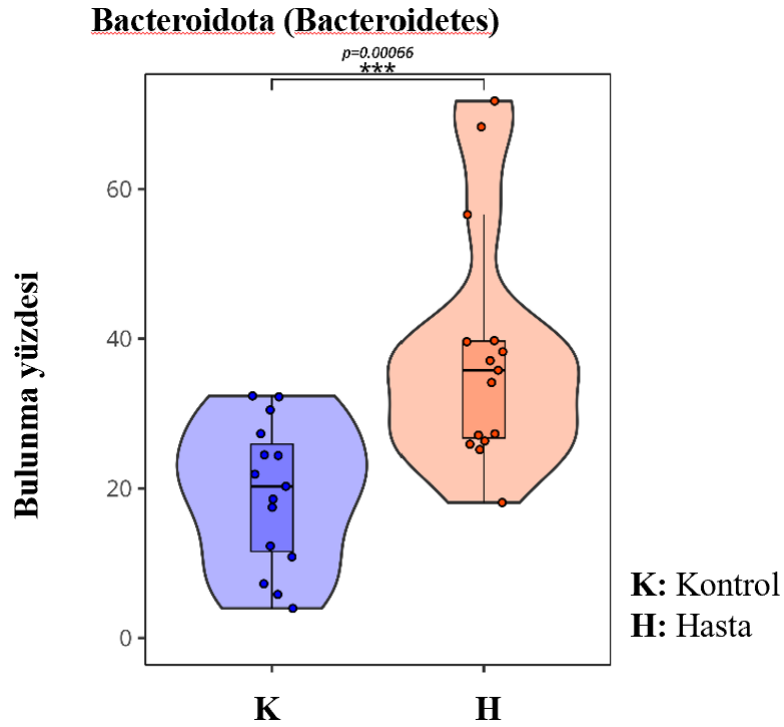
4.4. Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrollerde Bakterilerin Şube Seviyesinde Dağılımları

Çalışmaya katılan toplam 30 katılımcıdan alınan gaita örneklerinde toplam 28 farklı şubeden bakteri popülasyonları mevcuttu. 4 farklı bakteri şubesi (Bakınız Şekil-20) ise belirgin oranda daha fazla bulunmaktaydı. Hasta grubunda Bacillota (Firmicutes) şubesinde bakterilerin oranı $55,02 \pm 14,19$ (Aralık: 27.52-74.08) iken kontrol grubunda bu oran $71,04 \pm 11,74$ (Aralık: 51.60-91.68) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$) (Bakınız Şekil-17).



Şekil 16. Hasta ve kontrol gruplarında Bacillota şubesi bulunma oranları

Hasta grubunda Bacteroidota (Bacteroidetes) şubesinde bakterilerin oranı $38,08 \pm 15,82$ (Aralık: 18.11-71.77) iken kontrol grubunda bu oran $19,31 \pm 9,53$ (Aralık: 3.97-32.37) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0006$) (Bakınız Şekil-18).

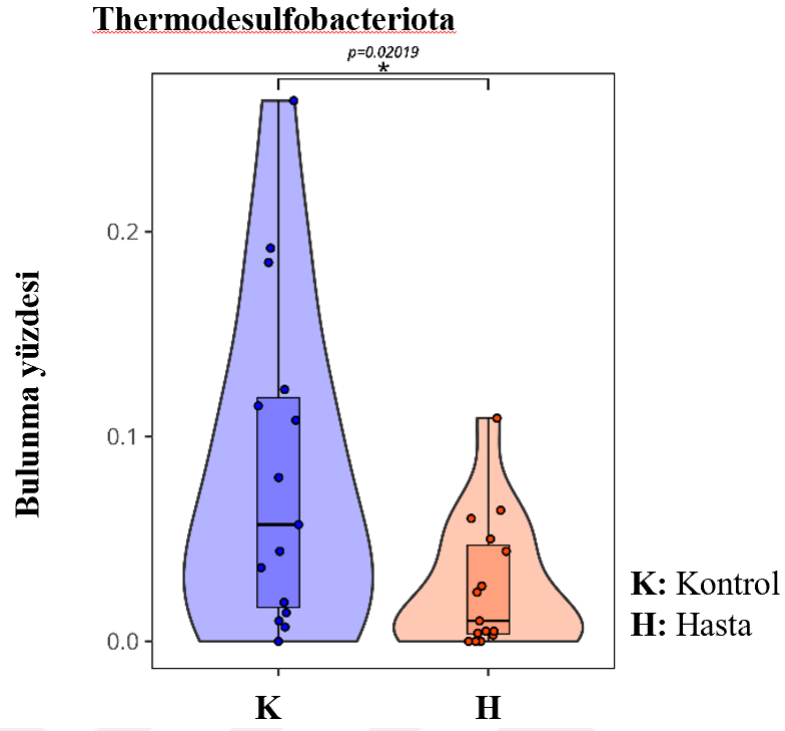


Şekil 17. Hasta ve kontrol gruplarında Bacteroidetes şubesi bulunma oranları

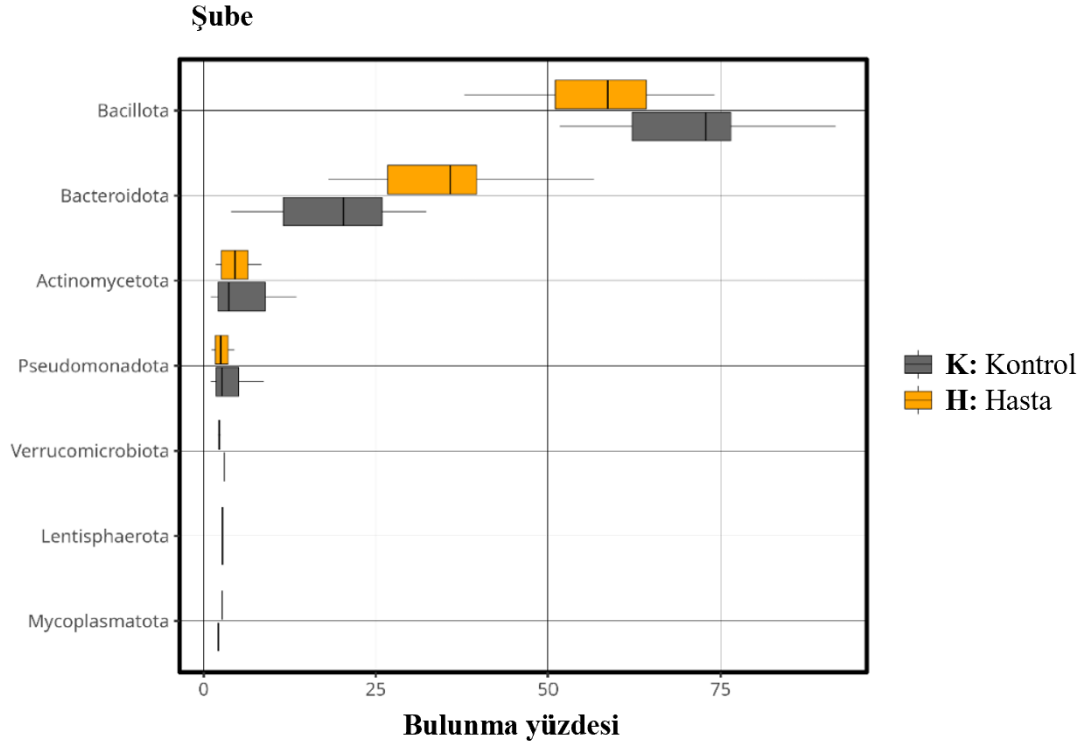
Katılımcıların bağırsak mikrobiyomlarında 3. en sık gözlenen bakteri şubesi ise Actinomycetota idi. Hasta grubunda Actinomycetota şubesinde bakterilerin oranı $\% 3.44 \pm 2.77$ (Aralık: 0.10-8.35) iken kontrol grubunda bu oran $\% 4.96 \pm 4.37$ (Aralık: 0.39-13.48) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0.265$).

Katılımcıların $\%3,17$ 'sinde ise Pseudomonadota şubesine ait bakteri popülasyonları görülmüş olup bu en sık gözlenen 4. bakteri şubesi idi. Hasta grubunda Pseudomonadota şubesinde bakterilerin oranı $\% 2.56 \pm 2.72$ (Aralık: 0.34-11.38) iken kontrol grubunda bu oran $\% 3.79 \pm 3.60$ (Aralık: 0.52-11.53) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0.300$).

Thermodesulfobacteriota şubesine ait bakteriler hasta grubundaki mikrobiyomun $\% 0.027 \pm 0.0322$ (Aralık: 0-0.109)'sini oluştururken kontrol grubundaki mikrobiyomun $\% 0.083 \pm 0.08$ (Aralık: 0-0.264)'sini oluşturdu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.0201$) (Bakınız Şekil-19).



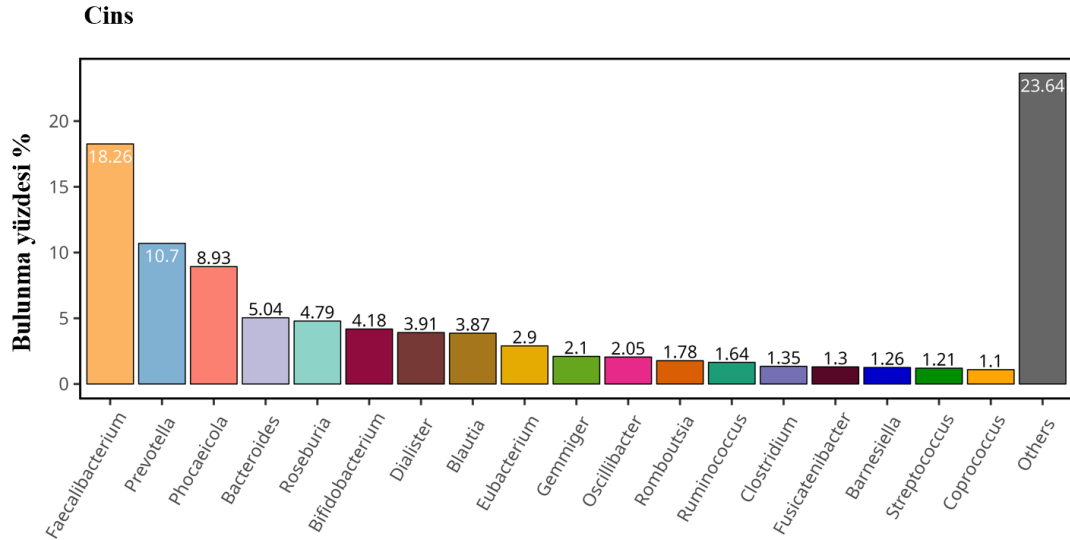
Şekil 18. Hasta ve kontrol gruplarında Thermodesulfobacteriota şubesi bulunma oranları



Şekil 19. Hasta ve kontrol gruplarında en sık bulunan bakteri şubeleri

4.4.1. Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrollerde Bakterilerin Cins Seviyesinde Dağılımları

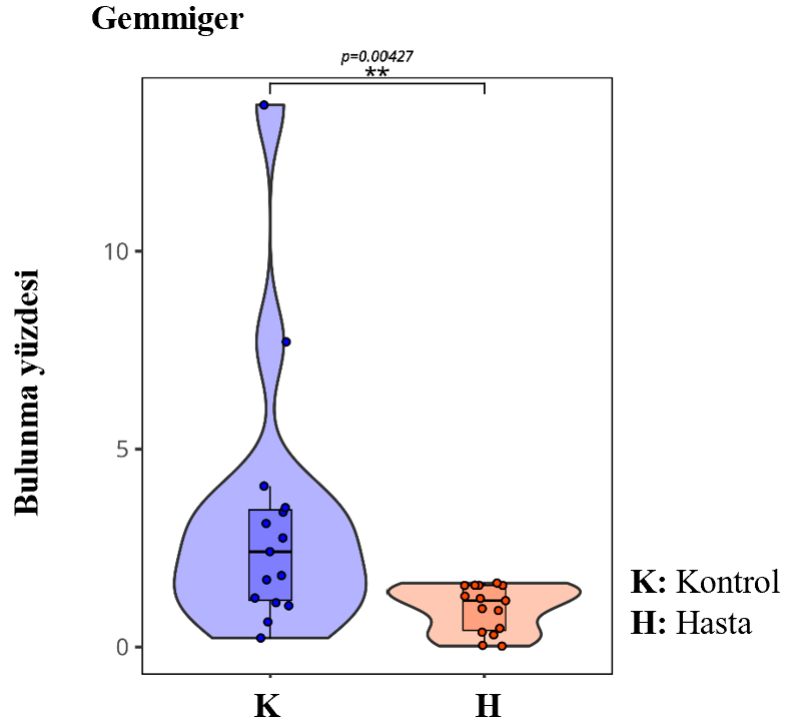
Çalışmaya katılan toplam 30 katılımcıdan alınan gaita örneklerinde toplam 488 farklı cinsten bakteri popülasyonları mevcuttu. 20 farklı bakteri cinsi (Bakınız Şekil-21) belirgin oranda daha fazla bulunmaktaydı. 27 farklı bakteri cinsinde ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktaydı.



Şekil 20. Hasta ve kontrol gruplarında en sık bulunan bakteri cinsleri

Faecalibacterium cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak %20.47'sini oluştururken kontrol grubunda ise bu oran %16.05 idi ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.317$). *Prevotella* cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak %16.35'ini oluştururken kontrol grubunda ise bu oran % 5.03 idi ve her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.0605$). *Phocaeicola* cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak % 10.90'ını oluştururken kontrol grubunda ise bu oran %6.95 idi ve her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.192$). *Bacteroides* cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak %5.91'ini oluştururken kontrol grubunda ise bu oran %4.15 idi ve her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.934$). *Roseburia* cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak %3.77'sini oluştururken kontrol grubunda ise bu oran %5.80 idi ve her iki grup

arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.278$). *Bifidobacterium* cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak %3.40'ını oluştururken kontrol grubunda ise bu oran %4.96 idi ve her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.26$). *Dialister* cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak %1.78'ini oluştururken kontrol grubunda ise bu oran %6.04 idi ve her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.061$). *Blautia* cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak %3.45'ini oluştururken kontrol grubunda ise bu oran %4.28 idi ve her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.271$). *Eubacterium* cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak %3.05'ini oluştururken kontrol grubunda ise bu oran %2.74 idi ve her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.902$). *Gemmiger* cinsi bakteriler, hasta grubundaki mikrobiyomun ortalama olarak 0.97 ± 0.58 (Aralık: 0.024 - 1.617)'ini oluştururken kontrol grubunda ise bu oran 3.23 ± 3.42 (Aralık: 0.22 - 13.69) idi. Katılımcılardan elde edilen bağırsak mikrobiyomlarında en fazla bulunan 10 cins arasında sadece *Gemmiger* cinsi bakterilerde hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0042$) (Bakınız Şekil-22).



Şekil 21. Hasta ve kontrol gruplarında *Gemmiger* cinsi bulunma oranları

Katılımcılardan elde edilen mikrobiyom sonuçlarına göre hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla bulunan bakteri cinsleri *Agathobaculum* (p=0.00656), *Herbaspirillum* (p=0.0082), *Shinella* (p= 0.0384) ve *Pseudoduganella* (p=0.0384) olarak saptandı. Kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazla görülen cinsler ise *Fusicatenibacter* (p=0.0086), *Streptococcus* (p= 0.0316), *Lachnospira* (p=0.0457), *Parasutterella* (p=0.0442), *Escherichia* (p= 0.00015), *Veillonella* (p= 0.0399), *Shigella* (p= 0.0005), *Desulfovibrio* (p=0.0146), *Succinivibrio* (p= 0.004), *Citrobacter* (p=0.0122), *Phytobacter* (p=0.033), *Leclercia* (p=0.004), *Kosakonia* (p=0.0082), *Pseudescherichia* (p=0.0180), *Proteus* (p=0.0384), *Raoultella* (p=0.0384), *Serratia* (p=0.0384), *Cronobacter* (p=0.0384), *Pantoea* (p=0.0384), *Pectobacterium* (p=0.0384), *Scardovia* (p=0.0384) *Mixta* (p=0.0384) idi.

4.5. Androgenetik Alopesi ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Serum IL-22 Düzeyi Analiz Sonuçları

Hasta grubunun ortalama IL-22 konsantrasyonu $378,85 \pm 347,20$ ng/L (Aralık: 118,72- 1343,67) iken kontrol grubunda ortalama IL-22 konsantrasyonu $620,87 \pm 468,85$ ng/L (Aralık: 90,7-1405,22) olarak saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubunun IL-22 düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda IL-22 düzeyi ortalama olarak daha yüksek olsa da her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,119).

5. TARTIŞMA

Androgenetik alopesi, belirli bölgelerde saçın ilerleyici şekilde incilmesi ile karakterize, genetik ve hormonal faktörlerin rol oynadığı, 30 yaş altı erkeklerde en sık görülen saç dökülmesi türüdür. Erkeklerde genellikle her iki fronto-temporal bölgede üçgen şeklinde bir çekilmeyle başlar. Sonrasında vertex bölgesinde saçlarda seyrelme ve incelme meydana gelir. Vertex bölgesindeki diffüz seyrelme sonucunda saç kaybı artar ve alopesik bir alan oluşur. [182, 183] [184]. Hamilton ve ark. [62], erkeklerde AGA'nın prevalansını ilk araştıranlar olmuştur ve 30'lu yaşlarda %30, 40'lı yaşlarda %40 ve 50'li yaşlarda %50 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir.

İnsan bağırsak mikrobiyomunda bugüne kadar 2000'den fazla bakteri türü, 12 farklı şube saptanmıştır. Bu bakterilerin yaklaşık %90'ı Proteobacteria, Bacillota, Actinobacteria ve Bacteroidetes şubelerine aittir [131]. Sağlıklı bağırsak mikrobiyomunda en yaygın bulunan Bacteroidetes ve Bacillota şubeleri, bağırsak sağlığında önemli bir rol oynarlar [132]. Bağırsak mikrobiyomunda oluşabilecek disbiyozis birçok farklı hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Bacillota /Bacteroidetes (F/B) oranı, obezitede artış gösteren bağırsak mikrobiyomu değişikliklerinden biridir [185]. Lippert ve ark. [186] metabolik sendromu olan bireylerde Erysipelotrichaceae ve Lachnospiraceae gibi bakteri ailesi gruplarında artış olduğunu buna karşın Bacteroidetes bakteri şube grubunda ise azalma görüldüğünü bildirmiştir. Yamashita ve ark. [187] da KAH tanısı olan bireylerde KAH hastalarında Lactobacillales bakteri takımında artış ve Bacteroidetes bakteri şubesinde azalma gibi mikrobiyom değişikliklerini bildirmişlerdir.

Patogenezinde disbiyozisin rol aldığı birçok hastalığın aynı zamanda AGA ile birlikte görülme sıklığı da artmıştır. Birçok epidemiyolojik çalışma, erken başlangıçlı AGA ile artan kardiyovasküler risk arasındaki bağlantıyı ortaya koymuştur [188]. Literatürde, genç yetişkinlerde obezite, hiperkolesterolemi/dislipidemi, insülin direncindeki bozulmalar, metabolik sendrom ve miyokard enfarktüsü ile KAH gibi vasküler patolojiye bağlı sağlık sorunlarının erken yaşta AGA tanısı alan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir [189, 190]. Wang ve ark. [111] erken başlangıçlı AGA'ya sahip bireylerde daha düşük HDL-C seviyeleri tespit etmişlerdir. . Gopinath ve ark. [112] erken başlangıçlı (<35 yaş) AGA tanılı bireylerde metabolik sendrom,

abdominal obezite, hipertansiyon ve LDL seviyesinde artış riskinin sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Literatürdeki metabolik sendrom, KAH gibi hastalıkların disbiyozis ve erken başlangıçlı AGA ile olan ilişkilerinden yola çıkarak erken başlangıçlı AGA tanısı alan bireylerde bağırsak mikrobiyomlarında değişimler olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple çalışmaya 18-35 yaş aralığında erken başlangıçlı AGA tanılı erkek hastalar dahil edilmiştir.

Mikrobiyomu etkileyen faktörler arasında diyet önemli bir role sahiptir. Özellikle Batı, Akdeniz ve vejetaryen diyet modelleri bağırsak mikrobiyomunu düzenlemede olumlu ya da olumsuz yönde önemli rol oynar; aynı şekilde paleolitik ve ketojenik gibi popüler kısıtlayıcı diyetler de etkilidir [191]. Karbonhidrat, protein ve yağ oranlarındaki değişikliklerin, yani bunların aşırı ya da yetersiz tüketim durumlarında bağırsak mikrobiyomunu etkileyebileceği belirtilmiştir [191]. Fermente edilebilir karbonhidratlar bakımından zengin diyetler *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Dorea* ve *Roseburia* gibi bakterilerin miktarını artırır. Bu durum SCFA üretiminde artış sağlar ve bağırsaktaki inflamasyonun azalmasında, metabolik sendromun gelişmesinin önlenmesinde etkilidir. Aksine, çok yüksek yağlı diyetler, *Bilophila* ve *Bacteroides*'in artmasına yol açar. Bu durum ise tam tersine geçirgen bağırsak, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve metabolik sendrom gelişmesinde risk faktörüdür [191]. Wan ve ark. [192] 217 sağlıklı genç yetişkin ile yapılan 6 ay süren randomize kontrollü, düşük yağ (%20 enerji), orta yağ (%30 enerji) ve yüksek yağ (%40 enerji) içeren diyetler uyguladıkları çalışmada orta ve yüksek yağlı diyet alan bireylerde filum düzeyinde Bacillota/Bacteroidetes oranının azaldığını göstermişlerdir. Ye ve ark. [193] da batı tipi düşük lifli ve yüksek yağlı diyetin bağırsak mikrobiyomu üzerinde olumsuz etkiler yarattığını belirtmiştir. Bu etkileri, mikrobiyal zenginlik ve çeşitliliğin azalması, Bacillota/Bacteroidetes oranının artması ve bağırsak mukozasının geçirgenliğini artırarak bağırsakta yüksek seviyede proinflamatuvar sitokinlerin ortaya çıkması olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda hiçbir katılımcının özel bir diyet ihtiyacı (glutensiz, vegan, vejeteryan vb.) mevcut değildi. Katılımcıların diyet tercihleri (batı tipi düşük lifli, akdeniz tipi) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,149$). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında tüketilen yağ türlerinde (ayçiçek, zeytin, mısır) de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,626$). Ancak çalışmamızda hasta grubunda

Bacillota/Bacteroides oranı azalmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Fakat hasta grubundaki disbiyoziste diyet tipinin rolü gösterilememiştir.

Literatürde yer alan birçok çalışmada anne sütünün bağırsak mikrobiyomunu düzenleyici rolü gösterilmiştir [194-196]. Ho ve ark. [197] yaptıkları meta analizde ilk 6 ay anne sütü ile birlikte ek gıda alan bebeklerde Bacteroides şubesinde ve Eubacterium ile Veillonella cinslerinde yalnızca anne sütü alan bebeklere göre istatistiksel anlamlı yükseklikler saptadıklarını bildirmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda anne sütü alma süresi ortalama $11,53 \pm 7,71$ ay (Aralık: 2-30) iken kontrol grubunda ise ortalama anne sütü alma süresi $19,67 \pm 7,48$ ay (Aralık: 2-24) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Literatürle uyumlu bir şekilde hasta grubunda Bacteroidetes şubesinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptandı ($p= 0.0006$). Buna karşın literatürün tersine Veillonella cinsinde ise daha az anne sütü almış olan hasta grubunda azalma saptandı ($p=0.0399$). Bu bulgular bebeklik çağında yetersiz anne sütü alınımının mikrobiyom değişikliğine yol açarak AGA oluşumunda risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Çocukluk döneminde kullanılan antibiyotiklerin, astım, juvenil artrit, tip 1 diyabet, Crohn hastalığı ve mental hastalıklar gibi hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Bu hastalıkların altında yatan mekanizmaların, bağırsak mikrobiyomunun disbiyozisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Antibiyotik maruziyeti, mikrobiyom çeşitliliğinde ve zenginliğinde azalma ve bakteriyel bollukta değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir [198]. McDonnell ve ark. [198] yaptıkları meta analizde alfa çeşitlilikte belirgin bir azalma bulmuştur; cins bazında Bifidobacteria'da ve Lactobacillus'ta belirgin azalma, tür bazında E. coli'de ise belirgin artış görülmüştür. Reyman ve ark. [199] yaptıkları bir çalışmada ise neonatal sepsis şüphesi sebebiyle yoğun antibiyotik kullanımı olan bebeklerin bağırsak mikrobiyomlarında Bifidobacterium cinsi bakterilerin oranının azaldığı, Klebsiella ve Enterococcus cinsi bakterilerin ise oranlarının arttığını belirtmiştir. Çalışmamızda ise hasta grubunda ilk 6-7 yıl yoğun antibiyotik alma öyküsü olan 6 (%40) kişi bulunmaktaydı, kontrol grubunda ise hiçbir katılımcının ilk 6-7 yıl yoğun antibiyotik almadığı öğrenildi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta ve kontrol grubu arasında antibiyotik öykülerinde anlamlı bir farklılık olmasına karşın literatürün aksine Klebsiella, Enterococcus, Bifidobacterium, Lactobacillus bakteri cinslerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı Çalışmaya katılan

kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında, bağırsak mikrobiyom dağılımlarında ve alfa ve beta çeşitlilikteki farklılıkların erken yaşlarda alınan yoğun antibiyotik maruziyetine bağlı olabileceğini ve yoğun antibiyotik maruziyetinin AGA oluşumunda risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Bağırsak mikrobiyomu, öğünün gün içinde alınma saati ile konak sirkadiyen ritimleri arasındaki karşılıklı etkileşimde düzenleyici bir rol oynar. Fare bağırsak mikrobiyomu, günün belirli saatlerine özgü şekilde günlük kompozisyonel ve fonksiyonel dalgalanmalar sergiler [200, 201]. Diyetin bileşimi mikrobiyom profili ile geniş ölçüde ilişkilidir. Ancak bununla birlikte yiyecek tüketim zamanlaması yani öğün düzeni de mikrobiyom çeşitliliğini etkilemektedir [202]. Collado ve ark. [202] geç yemek yemenin bağırsak ve tükürük mikrobiyomunun günlük ritmini etkileyip etkilemediğini araştırmak amacıyla 10 sağlıklı genç kadın üzerinde yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada geç yemek yemenin, tükürükte diurnal bir ritim gösteren, muhtemel proinflamatuvar bakteri türlerinin sayısını arttırdığı belirtilmiştir. Ana öğünü geç yemenin, tükürük mikrobiyomu çeşitliliğinin günlük ritmini tersine çevirdiği ve bunun da konak metabolizması üzerinde olumsuz bir etki yaratabileceği belirtilmiştir. Buna karşın bağırsak mikrobiyomunda erken ve geç yemek yiyenler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Papadopoulou ve ark. [203] ise yaptıkları çalışmada yemek zamanı ile bağırsak mikrobiyomu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda öğün düzenleri ve gün içerisinde öğün atlayıp atlamadıkları sorulan katılımcılardan öğün atlayanların sayısı hasta grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,039$). Bununla birlikte hasta grubunda gece yemek yeme alışkanlığı olan kişi sayısı da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,025$). Her ne kadar yapılan çalışmalarda diyet saati ile bağırsak mikrobiyomu arasında bir ilişki gösterilememiş olsa da; bu çalışmada öğün atlayan ve gece yemek alışkanlığı olan bireylerde AGA sıklığının anlamlı olarak daha fazla görülmesi ve kontrol grubundan mikrobiyom dağılımlarında anlamlı farklılıklar olması; gece beslenme ve öğün düzeni atlamanın, bağırsak mikrobiyomunu etkileyerek AGA oluşumunda risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde AGA ile mikrobiyom arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu deri mikrobiyomuna odaklanmıştır, ancak bağırsak mikrobiyomu ve AGA arasındaki bağlantıyı ele alan araştırmalar sınırlıdır. Yapılan çalışmalar, AGA

hastalarında *Cutibacterium acnes* miktarında artış ve *Staphylococcus epidermidis* miktarında azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca, *C. acnes* tarafından sentezlenen porfirinlerin ve pilosebace ünite içinde bulunan C3'ün, oksidatif stres ve foliküler inflamasyonu tetikleyerek AGA patogeneze katkıda bulunabileceği belirtilmiştir [204]. AGA hastalarında, vertex bölgesindeki minyatürize kıl foliküllerinin orta kısmında *Cutibacterium acnes* miktarında artış, buna karşılık *Burkholderia* türlerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir. Foliküllerin alt kısmında ise *M. komagatae*, *Sphingomonadaceae* ve *Brevibacterium* türlerinde belirgin bir azalma rapor edilmiştir. Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, AGA hastalarının oksipital foliküllerinin alt bölgelerinde *C. acnes* artışı ve *Brevibacterium* bakterilerinde azalma dikkat çekmiştir [205]. Saçlı derideki disbiyozun mikroi inflamasyona katkıda bulunduğu ve bunun da AGA'nın patogenezi teşvik ettiği düşünülmektedir [206]. AGA'da perifoliküler inflamatuvar infiltrasyonun yanı sıra prostaglandin ve sitokin seviyelerindeki artışın saçın minyatürizasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca, UV ışını, alerjenlere maruziyet ve porfirin üretimi gibi faktörler de AGA hastalarında inflamasyonu tetikleyen unsurlar arasında yer almaktadır. [207].

Kore merkezli 141 katılımcılı kontrollü bir kohort çalışmada AGA ile bağırsak ve skalp mikrobiyomu arasındaki ilişki araştırılmış [208] ve hasta grubunda skalp mikrobiyomunda Chao indeksinde alfa çeşitliliğin artış gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte hasta grubunda kontrol grubuna göre *Cutibacterium* ve *Staphylococcus* cinslerinde anlamlı artış olduğu belirtilmiştir. Ancak hasta ve kontrol grubunun bağırsak mikrobiyomlarının alfa ve beta çeşitlilikleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Çin merkezli [209] Mendelian randomizasyon analizi kullanarak yapılan bir çalışmada ise daha önce bağırsak mikrobiyom analizleri yapılmış hasta grupları ile AGA tanısı almış hastalar karşılaştırılmış. *Olsenella*, *Ruminococcaceae* UCG-004, *Ruminococcaceae* UCG-010 cinsi bakterilerin AGA oluşumunda risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *Acidaminococcaceae* ailesi, *Anaerofilum* ve *Ruminiclostridium* 9 cinsi bakterilerin AGA oluşumunda koruyucu faktör oldukları belirtilmiştir. García-Navarro ve ark'ın [210] yaptığı 136 katılımcılı randomize klinik bir çalışmada *Lactiplantibacillus* içeren probiyotik verilen bireylerde telogen saçların sayısında anlamlı bir azalma, saçlarda uzama ve vellus saçlarda azalma ($p < 0,05$) gözlemlenirken, plasebo grubunda sadece

saç kalınlığında azalma ($p < 0,05$) tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise cins ve tür düzeyindeki Shannon ve InvSimpson alfa çeşitlilik indeksleri, kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Ayrıca şube ve tür düzeyinde Bray-Curtis farklılığında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla bulunan bakteri cinsleri *Gemmiger* ($p=0.0042$), *Agathobaculum* ($p=0.00656$), *Herbaspirillum* ($p=0.0082$), *Shinella* ($p= 0.0384$) ve *Pseudoduganella* ($p=0.0384$) idi. Kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazla görülen cinsler ise *Fusicatenibacter* ($p=0.0086$), *Streptococcus* ($p= 0.0316$), *Lachnospira* ($p=0.0457$), *Parasutterella* ($p=0.0442$), *Escherichia* ($p= 0.00015$), *Veillonella* ($p= 0.0399$), *Shigella* ($p= 0.0005$), *Desulfovibrio* ($p=0.0146$), *Succinivibrio* ($p= 0.004$), *Citrobacter* ($p=0.0122$), *Phytobacter* ($p=0.033$), *Leclercia* ($p=0.004$), *Kosakonia* ($p=0.0082$), *Pseudescherichia* ($p=0.0180$), *Proteus* ($p=0.0384$), *Raoultella* ($p=0.0384$), *Serratia* ($p=0.0384$), *Cronobacter* ($p=0.0384$), *Pantoea* ($p=0.0384$), *Pectobacterium* ($p=0.0384$), *Scardovia* ($p=0.0384$) *Mixta* ($p=0.0384$) idi. Tüm bu sonuçlardan yola çıkarak bu çalışmadaki bulguların Güney Kore ve Çin merkezli yapılmış olan iki çalışmadan farklı olması çalışmaya dahil edilen kişilerin beslenme düzenleri, gıda tercihleri ve genetik altyapılarındaki farklılıktan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

IL-22, insülin duyarlılığını artırmak, bağırsak mukozal bariyerini ve endokrin fonksiyonları korumak, kronik inflamasyonu azaltmak, ayrıca karaciğer ve yağ dokularında lipid metabolizmasını düzenlemek gibi görevleri olan bir sitokindir [211]. Azalmış IL-22 seviyesi bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına yol açarak geçirgen bağırsak sendromunun oluşumuna sebep olabilir [212]. Bu durumda inflamatuvar, otoimmün ve alerjik birçok hastalık ortaya çıkabilir [139]. Brito-Luna ve ark.'nın [213] yaptığı bir çalışmada metabolik sendromun eşlik ettiği psoriasis hastalarında IL-22 düzeyinde azalma gösterilmiştir. Yue ve ark. [214] IL-22'nin antimikrobiyal peptidleri, mikrobiyomu ve bağırsak bariyer fonksiyonunu düzenlediğini bildirmişlerdir. Mar ve ark. [181] IL-22 ile tedavi edilen farelerin gastrointestinal sisteminde daha dengeli mikrobiyal ortam görüldüğünü gözlemlemiş ve ekzojen IL-22'nin, disbiyozis olan bireylerde mikrobiyom üzerinde regülatuvar özelliklere sahip olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada hasta grubunun ortalama

IL-22 konsantrasyonu $378,85 \pm 347,20$ ng/L (Aralık: 118,72- 1343,67) iken kontrol grubunda ortalama IL-22 konsantrasyonu $620,87 \pm 468,85$ ng/L (Aralık: 90,7- 1405,22) olarak saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubunun IL-22 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda IL-22 düzeyi ortalama olarak daha yüksek olsa da her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,119$)

AGA hastalarında bağırsak mukozasının geçirgenliğini ve bağırsak disbiyozunu göstermek amacıyla IL-22 ve bağırsak mikrobiyomunun birlikte ilk kez incelendiği ve gruplar arasında mikrobiyom farklılıklarının gösterildiği bu çalışmanın kısıtlılıkları örneklem sayısının az olması; hastaların beslenme ve çocukluk dönemi sorgulamalarında hasta beyanının esas alınması ve örnek toplanması öncesinde hastalara ortak bir diyet uygulanmamış olmasıdır.

Sonuç olarak, erken başlangıçlı AGA'da bağırsakta disbiyozis bulunmaktadır. Anne sütü alma süresi, erken yaşta uzun süreli antibiyotik alımı, düzensiz öğün saatleri ve geç saatlerde beslenme AGA gelişmesinde risk faktörü olabilir. Elde edilen bu verilerin daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi ileride AGA hastalığının gelişmesinin önlenmesinde rol oynayabilir. Ayrıca AGA tedavisinde diyet ve probiyotiklerle mikrobiyom modülasyonu ileride iyi bir alternatif olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmada hasta grubunda gün içerisinde öğün atlama ve geceleri yemek yeme alışkanlığına sahip olma sıklığı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu nedenle AGA hastalığının önlenmesinde daha düzenli ve sirkadyen ritimle uyumlu saatlerde beslenmek etkili olabilir.
- Hasta grubunda anne sütü alma süresi istatistiksel açıdan anlamlı şekilde kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. AGA hastalığının önlenmesinde uzun süre anne sütü almak etkili olabilir.
- Hasta grubunda ilk 6-7 yıl yoğun antibiyotik alma öyküsü istatistiksel açıdan anlamlı şekilde kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Çocukluk çağına yoğun ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak ilerleyen yaşlarda AGA oluşum riskini azaltabilir.
- Androgenetik alopesi hastalarının bağırsak mikrobiyomlarında bakteri bolluğu, zenginliği ve çeşitliliği (alfa çeşitlilik) sağlıklı insanlara kıyasla cins ve tür düzeyinde azalmıştır. AGA hastalarının bağırsaklarında şube ve tür düzeyinde mikrobiyal topluluk bileşimi (beta çeşitlilik) benzer türler bulunma ve zenginliği bakımından sağlıklı insanlardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Hasta grubunda tespit edilen bağırsakta mikrobiyal çeşitlilikteki azalma ve disbiyozis AGA patogenezinde risk faktörü olabilir. AGA tedavisinde prebiyotik, probiyotik ve postbiyotikler alternatif tedavi olabilir ancak bunun kanıtlanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Bağırsak mikrobiyomlarında Bacillota ve Thermodesulfobacteriota şubesi kontrol grubunda; Bacteroidetes şubesi ise hasta grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.
- Hasta grubunda IL-22 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ancak iki grup arasındaki fark anlamlı değildir. IL-22 düzeyinin AGA patogenezindeki rolünün saptanması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Çalışmaya dahil edilen katılımcı sayısının kısıtlı olması sebebiyle AGA ve bağırsak disbiyozis ilişkisinin daha geniş katılımcılı çalışmalara desteklenmesi uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Lolli, F., et al., *Androgenetic alopecia: a review*. Endocrine, 2017. **57**(1): p. 9-17.
2. Severi, G., et al., *Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors*. Br J Dermatol, 2003. **149**(6): p. 1207-13.
3. D'Argenio, V. and F. Salvatore, *The role of the gut microbiome in the healthy adult status*. Clinica Chimica Acta, 2015. **451**: p. 97-102.
4. Sanford, J.A. and R.L. Gallo. *Functions of the skin microbiota in health and disease*. in *Seminars in immunology*. 2013. Elsevier.
5. Salem, I., et al., *The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis*. Frontiers in microbiology, 2018. **9**: p. 1459.
6. Li, X., et al., *The Interplay between Androgen and Gut Microbiota: Is There a Microbiota-Gut-Testis Axis*. Reprod Sci, 2022. **29**(6): p. 1674-1684.
7. Qi, X., et al., *Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome*. Nat Med, 2019. **25**(8): p. 1225-1233.
8. Patterson, E., et al., *Gut microbiota, obesity and diabetes*. Postgrad Med J, 2016. **92**(1087): p. 286-300.
9. Liu, H., et al., *Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity*. Microbiome, 2019. **7**(1): p. 68.
10. Keir, M., et al., *The role of IL-22 in intestinal health and disease*. J Exp Med, 2020. **217**(3): p. e20192195.
11. Sabihi, M., et al., *Microbiota-Dependent Effects of IL-22*. Cells, 2020. **9**(10).
12. Romani, J., *Dermatology, 3rd ed. Jean L. Bolognia, Joseph L. Jorizzo, Julie V. Schaffer. 3.a ed. 2012. Editorial Saunders, Reino Unido. ISBN-13:9780723435716; 2.494 pages. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), 2012. 103.*
13. Paus, R. and K. Foitzik, *In search of the "hair cycle clock": a guided tour*. Differentiation, 2004. **72**(9-10): p. 489-511.
14. Dinulos, J.G.H., *Habib's Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. 2020: Elsevier.
15. Nichols, A.J., et al., *An open-label evaluator blinded study of the efficacy and safety of a new nutritional supplement in androgenetic alopecia: a pilot study*. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 2017. **10**(2): p. 52.
16. KOCATÜRK, D.Ç., et al., *Deri ve deri eklerinin embriyolojik gelişimi*. Güncel Dermatoloji Dergisi, 2016. **1**(1): p. 1-10.
17. Duverger, O. and M.I. Morasso. *To grow or not to grow: hair morphogenesis and human genetic hair disorders*. in *Seminars in cell & developmental biology*. 2014. Elsevier.

18. Grubbs, H., A. Nassereddin, and M. Morrison, *Embryology, Hair*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
19. Schmidt-Ullrich, R. and R. Paus, *Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis*. *Bioessays*, 2005. **27**(3): p. 247-261.
20. Forni, M., M. Trombetta Lima, and M. Sogayar, *Stem cells in embryonic skin development*. *Biological research*, 2012. **45**: p. 215-222.
21. Lever, W.F., et al., *Lever's Histopathology of the Skin*. 2009: Wolters Kluwer Health.
22. Sperling, L.C., *Hair anatomy for the clinician*. *J Am Acad Dermatol*, 1991. **25**(1 Pt 1): p. 1-17.
23. Tung, J.K. and M.R. Yasuda, *Anatomy and Physiology of the Hair Cycle*, in *Hair Transplant Surgery and Platelet Rich Plasma: Evidence-Based Essentials*, L.N. Lee, Editor. 2020, Springer International Publishing: Cham. p. 1-8.
24. Shapiro, R., P. Rose, and M. Morgan, *Hair anatomy and histology*. Unger WP, Shapiro R. Hair transplantation. 4th ed. Revised and expanded, 2004: p. 25-33.
25. Lavker, R.M., et al. *Hair follicle stem cells*. in *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2003. Elsevier.
26. Inui, S. and S. Itami, *Androgen actions on the human hair follicle: perspectives*. *Experimental dermatology*, 2013. **22**(3): p. 168-171.
27. Grymowicz, M., et al., *Hormonal Effects on Hair Follicles*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(15).
28. Sperling, L.C. and S.E. Cowper, *An atlas of hair pathology with clinical correlations*. 2003: CRC Press.
29. Yigen İritaş, S., *Androgenetik alopesili hastalarda tedavi takibinde trikoskopinin yeri*.
30. Gross, L., *Molecular Signatures of the Developing Hair Follicle*. *PLoS Biology*, 2005. **3**(11).
31. Shapiro, J., *Hair loss: principles of diagnosis and management of alopecia*. 2001: CRC Press.
32. Scheinfeld, N.S., *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2006, Wiley Online Library.
33. Bouhanna, P. and E. Bouhanna, *The Alopecias*. 2015: Boca Raton, Florida.
34. Guarrera, M. and A. Rebora, *The higher number and longer duration of kenogen hairs are the main cause of the hair rarefaction in androgenetic alopecia*. *Skin Appendage Disorders*, 2019. **5**(3): p. 152-154.
35. Can, A., *Kıl folikülü kök hücreleri ve intrafoliküler homeostaz*. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 2014. **48**(Supp: 1): p. 6-9.
36. Buffoli, B., et al., *The human hair: from anatomy to physiology*. *International journal of dermatology*, 2014. **53**(3): p. 331-341.

37. Oh, J.W., et al., *A guide to studying human hair follicle cycling in vivo*. Journal of Investigative Dermatology, 2016. **136**(1): p. 34-44.
38. Erdoğan, B., *Anatomy and physiology of hair*. Hair and scalp disorders, 2017. **13**: p. 1-7.
39. Rebora, A. and M. Guarrera, *Teloptyosis and kenogen: two new concepts in human trichology*. Archives of dermatology, 2004. **140**(5): p. 619-620.
40. Rebora, A. and M. Guarrera, *KenogenA New Phase of the Hair Cycle?* Dermatology, 2002. **205**(2): p. 108-110.
41. Paus, R. and G. Cotsarelis, *The biology of hair follicles*. New England journal of medicine, 1999. **341**(7): p. 491-497.
42. Khurami, H., *Alopesi Areata Hastalarında Merkel Hücre Sayısı ile Derideki Dağılımının ve Cd200 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi*. 2018.
43. Salman, K.E., et al., *Frequency, severity and related factors of androgenetic alopecia in dermatology outpatient clinic: hospital-based cross-sectional study in Turkey*. Anais brasileiros de dermatologia, 2017. **92**: p. 35-40.
44. Ceruti, J.M., G.J. Leirós, and M.E. Balañá, *Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles*. Molecular and cellular endocrinology, 2018. **465**: p. 122-133.
45. Whiting, D.A., et al. *Measuring reversal of hair miniaturization in androgenetic alopecia by follicular counts in horizontal sections of serial scalp biopsies: results of finasteride 1 mg treatment of men and postmenopausal women*. in *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 1999. Elsevier.
46. Cash, T.F., *The psychological effects of androgenetic alopecia in men*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1992. **26**(6): p. 926-931.
47. Olsen, E.A., *Disorders of hair growth: diagnosis and treatment*. (No Title), 1994.
48. Bolognia, J.L., J.L. Jorizzo, and J.V. Schaffer, *Dermatology e-book*. 2012: Elsevier Health Sciences.
49. Wolff, K., et al., *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2008: McGraw-Hill New York.
50. Manabe, M., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss, 2017 version*. The Journal of Dermatology, 2018. **45**(9): p. 1031-1043.
51. Hoffmann, R. and R. Happle, *Current understanding of androgenetic alopecia. Part II: clinical aspects and treatment*. European Journal of Dermatology, 2000. **10**(5): p. 410-7.
52. Kaufman, K.D., *Androgens and alopecia*. Molecular and cellular endocrinology, 2002. **198**(1-2): p. 89-95.
53. Kutlubay, Z., et al., *Erkeklerde androgenetik alopesi*. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 2014. **48**.

54. Sánchez, P., et al., *mRNA Levels of Aromatase, 5 α -Reductase Isozymes, and Prostate Cancer-Related Genes in Plucked Hair from Young Men with Androgenic Alopecia*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(24): p. 17461.
55. Ellis, J.A., R. Sinclair, and S.B. Harrap, *Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy*. Expert reviews in molecular medicine, 2002. **4**(22): p. 1-11.
56. Randall, V., *Physiology and pathophysiology of androgenetic alopecia*. Endocrinology, 2005. **4**: p. 2257-2268.
57. Wang, K., et al., *Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications*. Asian journal of andrology, 2014. **16**(2): p. 274-279.
58. Blume-Peytavi, U., et al., *S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents*. British Journal of Dermatology, 2011. **164**(1): p. 5-15.
59. Kanti, V., et al., *Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men—short version*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2018. **32**(1): p. 11-22.
60. Otberg, N., A.M. Finner, and J. Shapiro, *Androgenetic alopecia*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2007. **36**(2): p. 379-398.
61. Kutlubay, Z., et al., *Erkeklerde androgenetik alopesi/Male androgenetic alopecia*. Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology, 2014. **48**: p. 36.
62. Hamilton, J.B., *Patterned loss of hair in man: types and incidence*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1951. **53**(3): p. 708-728.
63. Norwood, O.T., *Male pattern baldness: classification and incidence*. Southern medical journal, 1975. **68**(11): p. 1359-1365.
64. Gupta, M. and V. Mysore, *Classifications of patterned hair loss: a review*. Journal of cutaneous and aesthetic surgery, 2016. **9**(1): p. 3-12.
65. Stough, D., et al. *Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2005. Elsevier.
66. Guarrera, M. and A. Rebora, *Hair Evaluation Method: Pull Test and Wash Test*, in *Agache's Measuring the Skin: Non-invasive Investigations, Physiology, Normal Constants*, P. Humbert, et al., Editors. 2017, Springer International Publishing: Cham. p. 827-830.
67. Tosti, A. and F. Torres, *Dermoscopy in the diagnosis of hair and scalp disorders*. Actas dermo-sifiliográficas, 2009. **100**: p. 114-119.
68. Malakar, S., et al., *Trichoscopy*. 2020. p. 1-28.
69. Kaliyadan, F., A. Nambiar, and S. Vijayaraghavan, *Androgenetic alopecia: an update*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013. **79**(5): p. 613-25.

70. Gassmueller, J., et al., *Validation of TrichoScan® technology as a fully-automated tool for evaluation of hair growth parameters*. European Journal of Dermatology, 2009. **19**(3): p. 224-231.
71. Saraogi, P.P. and R.S. Dhurat, *Automated digital image analysis (TrichoScan®) for human hair growth analysis: ease versus errors*. International journal of trichology, 2010. **2**(1): p. 5-13.
72. Rebora, A., et al., *Distinguishing androgenetic alopecia from chronic telogen effluvium when associated in the same patient: a simple noninvasive method*. Archives of dermatology, 2005. **141**(10): p. 1243-1245.
73. McDonald, K.A., et al., *Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017. **76**(3): p. 472-477.
74. Agamia, N.F., et al., *Benign prostatic hyperplasia, metabolic syndrome and androgenic alopecia: Is there a possible relationship?* Arab journal of urology, 2016. **14**(2): p. 157-162.
75. Qiu, Y., et al., *Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Metabolic Syndrome and Androgenetic Alopecia*. Acta Derm Venereol, 2022. **102**: p. adv00645.
76. Sewon, K., A. Masayuki, and L. Anna, *Fitzpatrick's dermatology*. New York, 2019: p. 4120.
77. Hillmann, K. and U. Blume-Peytavi. *Diagnosis of hair disorders*. in *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2009. No longer published by Elsevier.
78. Sperling, L.C. and G.B. Winton, *The transverse anatomy of androgenic alopecia*. The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1990. **16**(12): p. 1127-1133.
79. Whiting, D.A., *Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1993. **28**(5): p. 755-763.
80. Filbrandt, R., et al., *Primary cicatricial alopecia: diagnosis and treatment*. Cmaj, 2013. **185**(18): p. 1579-85.
81. Pereyra, A.D. and A. Saadabadi, *Trichotillomania*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
82. Bruce, T.O., L.W. Barwick, and H.H. Wright, *Diagnosis and management of trichotillomania in children and adolescents*. Paediatr Drugs, 2005. **7**(6): p. 365-76.
83. Rushton, D., et al., *Natural progression of male pattern baldness in young men*. Clinical and experimental dermatology, 1991. **16**(3): p. 188-192.
84. Blumeyer, A., et al., *Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2011. **9**: p. S1-S57.

85. Goren, A. and T. Naccarato, *Minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia*. Dermatologic therapy, 2018. **31**(5): p. e12686.
86. Ferry, J.J., J.H. Shepard, and G.J. Szpunar, *Relationship between contact time of applied dose and percutaneous absorption of minoxidil from a topical solution*. Journal of pharmaceutical sciences, 1990. **79**(6): p. 483-486.
87. Piraccini, B.M., et al., *Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2022. **36**(2): p. 286-294.
88. Suchonwanit, P., et al., *A randomized, double-blind controlled study of the efficacy and safety of topical solution of 0.25% finasteride admixed with 3% minoxidil vs. 3% minoxidil solution in the treatment of male androgenetic alopecia*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2018. **32**(12): p. 2257-2263.
89. Drake, L., et al., *The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1999. **41**(4): p. 550-554.
90. Olsen, E.A., et al., *Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2005. **52**(2): p. 301-311.
91. Mella, J.M., et al., *Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review*. Archives of dermatology, 2010. **146**(10): p. 1141-1150.
92. Irwig, M.S., *Persistent sexual and nonsexual adverse effects of finasteride in younger men*. Sexual Medicine Reviews, 2014. **2**(1): p. 24-35.
93. Pereira, A.F.J.R. and T.O.d.A. Coelho, *Post-finasteride syndrome*. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2020. **95**: p. 271-277.
94. Shanshanwal, S.J. and R.S. Dhurat, *Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: A randomized controlled open-label, evaluator-blinded study*. Indian journal of dermatology, venereology and leprology, 2017. **83**: p. 47.
95. Gupta, A.K., et al., *Relative efficacy of minoxidil and the 5- α reductase inhibitors in androgenetic alopecia treatment of male patients: a network meta-analysis*. JAMA dermatology, 2022. **158**(3): p. 266-274.
96. Devjani, S., et al., *Androgenetic alopecia: therapy update*. Drugs, 2023. **83**(8): p. 701-715.
97. Sharma, A.N., et al., *Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review*. International Journal of Dermatology, 2020. **59**(8): p. 1013-1019.
98. Chovarda, E., et al., *The role of prostaglandins in androgenetic alopecia*. International Journal of Dermatology, 2021. **60**(6): p. 730-735.

99. Shin, D.W., *The physiological and pharmacological roles of prostaglandins in hair growth*. Korean J Physiol Pharmacol, 2022. **26**(6): p. 405-413.
100. Tabri, F., et al., *The effectiveness of 0.03% bimatoprost solution vs minoxidil 5% in androgenic alopecia*. SCOPUS IJPHRD CITATION SCORE, 2018. **5**: p. 1444.
101. Rathnayake, D. and R. Sinclair, *Male androgenetic alopecia*. Expert opinion on pharmacotherapy, 2010. **11**(8): p. 1295-1304.
102. Chen, X., H. Xiang, and M. Yang, *Topical cetirizine for treating androgenetic alopecia: A systematic review*. Journal of Cosmetic Dermatology, 2022. **21**(11): p. 5519-5526.
103. Fields, J.R., et al., *Topical ketoconazole for the treatment of androgenetic alopecia: A systematic review*. Dermatologic therapy, 2020. **33**(1): p. e13202.
104. Singhal, P., et al., *Efficacy of platelet-rich plasma in treatment of androgenic alopecia*. Asian Journal of Transfusion Science, 2015. **9**(2): p. 159-162.
105. Giordano, S., M. Romeo, and P. Lankinen, *Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: does it work? Evidence from meta analysis*. Journal of cosmetic dermatology, 2017. **16**(3): p. 374-381.
106. Eppley, B.L., J.E. Woodell, and J. Higgins, *Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing*. Plastic and reconstructive surgery, 2004. **114**(6): p. 1502-1508.
107. Darwin, E., et al., *Low-level laser therapy for the treatment of androgenic alopecia: a review*. Lasers in medical science, 2018. **33**: p. 425-434.
108. Rose, P.T., *Hair restoration surgery: challenges and solutions*. Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 2015: p. 361-370.
109. Matilainen, V.A., P.K. Mäkinen, and S.M. Keinänen-Kiukaanniemi, *Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study*. Journal of cardiovascular risk, 2001. **8**(3): p. 147-151.
110. Kumar, K.D., Y.H.K. Kumar, and V. Neladimmanahally, *Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome: A case-control study on 100 patients in a tertiary care hospital in South India*. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2018. **22**(2): p. 196-199.
111. Wang, S., et al., *Risk factors and lipid metabolism characteristics of early-onset male androgenetic alopecia: A pilot study*. Journal of Cosmetic Dermatology, 2024.
112. Gopinath, H. and G.M. Upadya, *Metabolic syndrome in androgenic alopecia*. Indian journal of dermatology, venereology and leprology, 2016. **82**: p. 404.
113. Kim, B.K., et al., *Gender-specific risk factors for androgenetic alopecia in the Korean general population: Associations with medical comorbidities and general health behaviors*. International journal of dermatology, 2018. **57**(2): p. 183-192.

114. Liang, W., et al., *Possible association between androgenic alopecia and risk of prostate cancer and testicular germ cell tumor: a systematic review and meta-analysis*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 279.
115. Muller, D.C., et al., *Age-dependent associations between androgenetic alopecia and prostate cancer risk*. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention, 2013. **22**(2): p. 209-215.
116. Fortes, C., et al., *Mediterranean diet: fresh herbs and fresh vegetables decrease the risk of Androgenetic Alopecia in males*. Archives of Dermatological Research, 2018. **310**(1): p. 71-76.
117. Rosen, E.D., et al., *Epigenetics and epigenomics: implications for diabetes and obesity*. Diabetes, 2018. **67**(10): p. 1923-1931.
118. Sadgrove, N.J., *The 'bald' phenotype (androgenetic alopecia) is caused by the high glycaemic, high cholesterol and low mineral 'western diet'*. Trends in Food Science & Technology, 2021. **116**: p. 1170-1178.
119. Whipps, J.M., K. Lewis, and R. Cooke, *Mycoparasitism and plant disease control*. 1988, Manchester University Press Manchester. p. 161-187.
120. Ursell, L.K., et al., *Defining the human microbiome*. Nutrition reviews, 2012. **70**(suppl_1): p. S38-S44.
121. Sender, R., S. Fuchs, and R. Milo, *Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body*. PLoS biology, 2016. **14**(8): p. e1002533.
122. Friedrich, A., *Microbiota and Microbiome*, in *The Multiple Sclerosis Companion: Answers to the most frequently asked questions from people with MS*. 2023, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 157-159.
123. Qin, J., et al., *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. nature, 2010. **464**(7285): p. 59-65.
124. Turnbaugh, P.J., et al., *The human microbiome project*. Nature, 2007. **449**(7164): p. 804-810.
125. Gilbert, J.A., et al., *Current understanding of the human microbiome*. Nature medicine, 2018. **24**(4): p. 392-400.
126. Lozupone, C.A., et al., *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota*. Nature, 2012. **489**(7415): p. 220-230.
127. Li, Z., et al., *Differences in alpha diversity of gut microbiota in neurological diseases*. Frontiers in Neuroscience, 2022. **16**: p. 879318.
128. Spellerberg, I.F. and P.J. Fedor, *A tribute to Claude Shannon (1916-2001) and a plea for more rigorous use of species richness, species diversity and the 'Shannon-Wiener' Index*. Global Ecology and Biogeography, 2003. **12**: p. 177-179.
129. Xia, Y. and J. Sun, *Alpha Diversity*, in *Bioinformatic and Statistical Analysis of Microbiome Data: From Raw Sequences to Advanced Modeling with QIIME 2 and R*, Y. Xia and J. Sun, Editors. 2023, Springer International Publishing: Cham. p. 289-333.

130. Kers, J.G. and E. Saccenti, *The Power of Microbiome Studies: Some Considerations on Which Alpha and Beta Metrics to Use and How to Report Results*. Front Microbiol, 2021. **12**: p. 796025.
131. Hugon, P., et al., *A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings*. The Lancet Infectious Diseases, 2015. **15**(10): p. 1211-1219.
132. *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*. nature, 2012. **486**(7402): p. 207-214.
133. Sekirov, I., et al., *Gut microbiota in health and disease*. Physiological reviews, 2010.
134. Milani, C., et al., *The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota*. Microbiology and molecular biology reviews, 2017. **81**(4): p. 10.1128/mmbr.00036-17.
135. Tamboli, C.P., et al., *Dysbiosis in inflammatory bowel disease*. Gut, 2004. **53**(1): p. 1-4.
136. Rodríguez, J.M., et al., *The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life*. Microbial ecology in health and disease, 2015. **26**(1): p. 26050.
137. Jakobsson, H.E., et al., *Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section*. Gut, 2014. **63**(4): p. 559-566.
138. Brown, K., et al., *Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease*. Nutrients, 2012. **4**(8): p. 1095-1119.
139. Aleman, R.S., M. Moncada, and K.J. Aryana, *Leaky gut and the ingredients that help treat it: a review*. Molecules, 2023. **28**(2): p. 619.
140. Steinert, R.E., et al., *Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36): secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB*. Physiological reviews, 2017. **97**(1): p. 411-463.
141. Binienda, A., et al., *Dietary carbohydrates and lipids in the pathogenesis of leaky gut syndrome: An overview*. International journal of molecular sciences, 2020. **21**(21): p. 8368.
142. Michielan, A. and R. D'Inca, *Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut*. Mediators of inflammation, 2015. **2015**(1): p. 628157.
143. Kosiewicz, M.M., et al., *Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease*. FEBS letters, 2014. **588**(22): p. 4195-4206.
144. Macpherson, A.J. and N.L. Harris, *Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system*. Nature Reviews Immunology, 2004. **4**(6): p. 478-485.
145. Sirisinha, S., *The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges*. Asian Pac J Allergy Immunol, 2016. **34**(4): p. 249-264.

146. Losol, P., et al., *A cross talk between microbial metabolites and host immunity: Its relevance for allergic diseases*. Clinical and Translational Allergy, 2024. **14**(2): p. e12339.
147. Compare, D., et al., *The Leaky Gut and Human Diseases: "Can't Fill the Cup if You Don't Plug the Holes First"*. Digestive diseases (Basel, Switzerland), 2024.
148. Kinashi, Y. and K. Hase, *Partners in leaky gut syndrome: intestinal dysbiosis and autoimmunity*. Frontiers in immunology, 2021. **12**: p. 673708.
149. Shreiner, A.B., J.Y. Kao, and V.B. Young, *The gut microbiome in health and in disease*. Current opinion in gastroenterology, 2015. **31**(1): p. 69-75.
150. Pimentel, M. and A. Lembo, *Microbiome and its role in irritable bowel syndrome*. Digestive diseases and sciences, 2020. **65**: p. 829-839.
151. Bennet, S.M., L. Öhman, and M. Simrén, *Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome*. Gut and liver, 2015. **9**(3): p. 318.
152. Ghoshal, U.C., et al., *The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe?* International journal of inflammation, 2012. **2012**.
153. Jeffery, I.B., et al., *An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota*. Gut, 2012. **61**(7): p. 997-1006.
154. Dolan, K.T. and E.B. Chang, *Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases*. Molecular nutrition & food research, 2017. **61**(1): p. 1600129.
155. Lane, E.R., T.L. Zisman, and D.L. Suskind, *The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights*. Journal of inflammation research, 2017: p. 63-73.
156. Borgo, F., et al., *Alterations of gut microbiota composition in post-finasteride patients: a pilot study*. Journal of Endocrinological Investigation, 2021. **44**: p. 1263-1273.
157. Le Chatelier, E., et al., *Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers*. Nature, 2013. **500**(7464): p. 541-546.
158. Qin, J., et al., *A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes*. nature, 2012. **490**(7418): p. 55-60.
159. Karlsson, F., et al., *Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases*. Diabetes, 2013. **62**(10): p. 3341-3349.
160. Singh, R.K., et al., *Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health*. Journal of translational medicine, 2017. **15**: p. 1-17.
161. Konturek, P., et al., *Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases*. J Physiol pharmacol, 2015. **66**(4): p. 483-491.
162. Mahmud, M.R., et al., *Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases*. Gut Microbes, 2022. **14**(1): p. 2096995.

163. Hokazono, H., T. Omori, and K. Ono, *Effects of single and combined administration of fermented barley extract and γ -aminobutyric acid on the development of atopic dermatitis in NC/Nga mice*. Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 2010. **74**(1): p. 135-139.
164. Langan, E.A., et al., *Dopamine is a novel, direct inducer of catagen in human scalp hair follicles in vitro*. British Journal of Dermatology, 2013. **168**(3): p. 520-525.
165. Salem, I., et al., *The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis*. Frontiers in microbiology, 2018. **9**: p. 382698.
166. Sánchez-Pellicer, P., et al., *Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut-Skin Axis*. Microorganisms, 2022. **10**(7).
167. Ryguła, I., W. Pikiewicz, and K. Kaminiów, *Impact of Diet and Nutrition in Patients with Acne Vulgaris*. Nutrients, 2024. **16**(10).
168. Siddiqui, R., Z. Makhoul, and N.A. Khan, *The increasing importance of the gut microbiome in acne vulgaris*. Folia Microbiol (Praha), 2022. **67**(6): p. 825-835.
169. Pinto, D., et al., *Scalp bacterial shift in Alopecia areata*. PLoS One, 2019. **14**(4): p. e0215206.
170. Juhasz, M., et al., *Characterizing the skin and gut microbiome of alopecia areata patients*. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine, 2020. **4**(1): p. 23-30.
171. De Filippo, C., et al., *Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. **107**(33): p. 14691-14696.
172. David, L.A., et al., *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. Nature, 2014. **505**(7484): p. 559-563.
173. Wu, G.D., et al., *Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes*. Science, 2011. **334**(6052): p. 105-108.
174. Caesar, R., et al., *Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling*. Cell metabolism, 2015. **22**(4): p. 658-668.
175. O'Neill, C.A., et al., *The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications*. Bioessays, 2016. **38**(11): p. 1167-1176.
176. Johnson, J., et al., *Diet and nutrition in psoriasis: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in the United States*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**(3): p. 327-332.
177. Kwon, H.H., et al., *Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial*. Acta dermato-venereologica, 2012. **92**(3): p. 241-246.
178. Duman, N., S. Ersoy Evans, and N. Atakan, *Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**(9): p. 1165-1169.

179. Dudakov, J.A., A.M. Hanash, and M.R. van den Brink, *Interleukin-22: immunobiology and pathology*. Annual review of immunology, 2015. **33**: p. 747-785.
180. Shohan, M., et al., *Interleukin-22 and intestinal homeostasis: Protective or destructive?* IUBMB life, 2020. **72**(8): p. 1585-1602.
181. Mar, J.S., et al., *IL-22 alters gut microbiota composition and function to increase aryl hydrocarbon receptor activity in mice and humans*. Microbiome, 2023. **11**(1): p. 47.
182. Mumcuoglu, C., T.R. Ekmekci, and U. Sema, *The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia*. European journal of dermatology, 2011. **21**(1): p. 79-82.
183. Sreekumar, G., et al., *Serum androgens and genetic linkage analysis in early onset androgenetic alopecia*. The Journal of Investigative Dermatology, 1999. **113**(2): p. 277-279.
184. Kwack, M.H., et al., *Establishment and characterization of matched immortalized human frontal and occipital scalp dermal papilla cell lines from androgenetic alopecia*. Scientific Reports, 2023. **13**(1): p. 21421.
185. Santos-Marcos, J.A., F. Perez-Jimenez, and A. Camargo, *The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome*. The Journal of nutritional biochemistry, 2019. **70**: p. 1-27.
186. Lippert, K., et al., *Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults*. Beneficial microbes, 2017. **8**(4): p. 545-556.
187. Yamashita, T., et al., *Gut microbiota and coronary artery disease*. International heart journal, 2016. **57**(6): p. 663-671.
188. Ertas, R., et al., *Androgenetic alopecia as an indicator of metabolic syndrome and cardiovascular risk*. Blood pressure, 2016. **25**(3): p. 141-148.
189. Hirso, P., et al., *Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study*. Central European journal of public health, 2006. **14**(2).
190. Matilainen, V., P. Koskela, and S. Keinänen-Kiukaanniemi, *Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance*. The Lancet, 2000. **356**(9236): p. 1165-1166.
191. Dahl, W.J., D.R. Mendoza, and J.M. Lambert, *Diet, nutrients and the microbiome*. Progress in molecular biology and translational science, 2020. **171**: p. 237-263.
192. Wan, Y., et al., *Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial*. Gut, 2019. **68**(8): p. 1417-1429.
193. Ye, Z., Y.-J. Xu, and Y. Liu, *Influences of dietary oils and fats, and the accompanied minor content of components on the gut microbiota and gut*

- inflammation: A review*. Trends in Food Science & Technology, 2021. **113**: p. 255-276.
194. Pannaraj, P.S., et al., *Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome*. JAMA Pediatr, 2017. **171**(7): p. 647-654.
 195. Xu, D., et al., *Complement in breast milk modifies offspring gut microbiota to promote infant health*. Cell, 2024. **187**(3): p. 750-763.e20.
 196. Carr, L.E., et al., *Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 604080.
 197. Ho, N.T., et al., *Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations*. Nature communications, 2018. **9**(1): p. 4169.
 198. McDonnell, L., et al., *Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis*. Gut Microbes, 2021. **13**(1): p. 1-18.
 199. Reyman, M., et al., *Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial*. Nature communications, 2022. **13**(1): p. 893.
 200. Kolodziejczyk, A.A., D. Zheng, and E. Elinav, *Diet–microbiota interactions and personalized nutrition*. Nature Reviews Microbiology, 2019. **17**(12): p. 742-753.
 201. Zarrinpar, A., et al., *Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome*. Cell metabolism, 2014. **20**(6): p. 1006-1017.
 202. Collado, M.C., et al., *Timing of food intake impacts daily rhythms of human salivary microbiota: a randomized, crossover study*. Faseb j, 2018. **32**(4): p. 2060-2072.
 203. Papadopoulou, R.T., et al., *The acute effect of meal timing on the gut microbiome and the cardiometabolic health of the host: a crossover randomized control trial*. Annals of Nutrition and Metabolism, 2021. **76**(5): p. 322-333.
 204. Wang, E., J.S.-S. Lee, and T.H. Hee, *Is propionibacterium acnes associated with hair casts and alopecia?* International journal of trichology, 2012. **4**(2): p. 93-97.
 205. Ho, B.S.-Y., et al., *Microbiome in the hair follicle of androgenetic alopecia patients*. PLoS One, 2019. **14**(5): p. e0216330.
 206. Mahé, Y.F., et al., *Androgenetic alopecia and microinflammation*. International journal of dermatology, 2000. **39**(8).
 207. Garza, L.A., et al., *Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia*. Science translational medicine, 2012. **4**(126): p. 126ra34-126ra34.
 208. Jung, D.-R., et al., *Comparative analysis of scalp and gut microbiome in androgenetic alopecia: A Korean cross-sectional study*. Frontiers in Microbiology, 2022. **13**: p. 1076242.

209. Fu, H., et al., *Roles of gut microbiota in androgenetic alopecia: insights from Mendelian randomization analysis*. *Frontiers in Microbiology*, 2024. **15**: p. 1360445.
210. García-Navarro, A., et al., *Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Probiotic Intake on Androgenic Alopecia*. *Nutrients*, 2024. **16**(17): p. 2900.
211. Wang, X., et al., *Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes*. *Nature*, 2014. **514**(7521): p. 237-241.
212. Walker, E.M., et al., *Dysregulation of IL-17/IL-22 effector functions in blood and gut mucosal gamma delta T cells correlates with increase in circulating leaky gut and inflammatory markers during cART-treated chronic SIV infection in macaques*. *Frontiers in Immunology*, 2021. **12**: p. 647398.
213. Brito-Luna, M., et al., *Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report*. *Cytokine*, 2016. **85**: p. 130-136.
214. Yue, R., et al., *Promoting intestinal antimicrobial defense and microbiome symbiosis contributes to IL-22-mediated protection against alcoholic hepatitis in mice*. *Frontiers in Immunology*, 2023. **14**: p. 1289356.

8. EKLER

EK 1. Aga Hasta Grubu Değerlendirme Formu

Doğum Tarihi:

Yaş:

Cinsiyet:

Cep telefonu:

Sigara kullanımı (var/yok, varsa paket/yıl):

Alkol kullanımı (var/yok, varsa sıklık)

Boy:

Kilo:

BMI:

Kan grubu:

Günlük uyku düzeni /saati:

Sistemik Hastalık Öyküsü (Eşlik eden sistemik hastalıkların haricinde aşağıdaki sorular da yanıtlanmalıdır.):

Aktif enfeksiyon:

Malignite hikayesi:

Obezite:

Hipertansiyon:

Tip-2 DM:

Koroner arter hastalığı:

Hiperlipidemi

PCOS:

Tekrarlayan sulu/kanlı ishal:

Kabızlık:

Dışkılama sıklığı:

Tekrarlayan karın ağrısı:

Geçirilmiş ciddi gastroenterit atağı öyküsü:

Ateş:

Kilo kaybı:

Birinci derece yakınında kronik hastalık öyküsü:

Cerrahi öyküsü:

Bilinen allerji:

Kullandığı ilaçlar:

Antidepresan kullandınız mı/kullanıyor musunuz?

Cevap evetse süre ve doz bilgisi:

İdrar söktürücü/Laksatif/zayıflama ilacı/kusma öyküsü:

Düzenli olarak yaptığınız fiziksel aktivite var mıdır?

Varsa sıklığı nedir?

Diyet ile ilgili Bilgiler:

Özel diyet ihtiyacı (glutensiz diyet, vejeteryan, vegan):

Diyet tipi (yüksek protein/yağ, liften fakir diyet-batı tipi diyet; liften zengin diyet-akdeniz diyeti):

Günlük rutin kullandığı yağlar (Zeytin yağı / Ayçiçek yağı / Hindistan cevizi yağı / Mısır yağı / Fındık yağı):

En son probiyotik-prebiyotik-antibiyotik kullanımı zamanı:

Beslenme Düzeni:

ALİŞKANLIKLAR

	Var /Evet	Yok /Hayır	Açıklama
Öğün Düzeni			
Atlanan Öğün			
Ara öğün alışkanlığı			
Atıştırma Alışkanlığı			
Vazgeçilmez Besin			
Tüketmediğiniz Besin			
Dışarıda yemek yeme alışkanlığı			
Hızlı yemek yeme alışkanlığı			
Gece yemek yeme alışkanlığı			

GÜNLÜK TÜKETİM MİKTARLARINIZ (Kısaca Açıklayınız)

	Açıklama
Su	
Çay/Kahve	
Maden Suyu	
Asitli İçecekler	
Şeker	
Tatlandırıcı	
Sigara	
Alkol	

HAFTA İÇİ BESLENME DÜZENİ

	Tüketilen Besin Çeşidi/Miktarı
Kahvaltı	
Ara Öğün	
Öğle Yemeği	
Ara Öğün	
Akşam Yemeği	
Ara Öğün	

HAFTA SONU BESLENME DÜZENİ

	Tüketilen Besin Çeşidi/Miktarı
Kahvaltı	
Ara Öğün	
Öğle Yemeği	
Ara Öğün	
Akşam Yemeği	
Ara Öğün	

Doğum Şekli (C/S veya normal doğum):

Anne sütü öyküsü:

İlk 6-7 yaşta yoğun antibiyotik alıp almama öyküsü:

Androgenetik alopesi ile ilgili sorgulama:**Tanı yaşı:****Aldığı tedavi:**

Takviye tablet kullanımı

Takviye şampuan kullanımı

Topikal minosiklin kullanımı

Tipi:**Erkek (Hamilton–Norwood):**

EK 2. Sağlıklı Kontrol Grubu Değerlendirme Formu**Doğum Tarihi:****Yaş:****Cinsiyet:****Cep telefonu:****Sigara kullanımı (var/yok, varsa paket/yıl):****Alkol kullanımı (var/yok, varsa sıklık)****Boy:****Kilo:****BMI:****Kan grubu:****Günlük uyku düzeni /saati:**

Sistemik Hastalık Öyküsü (Eşlik eden sistemik hastalıkların haricinde aşağıdaki sorular da yanıtlanmalıdır.):

Aktif enfeksiyon:

Malignite hikayesi:

Obezite:

Hipertansiyon:

Tip-2 DM:

Koroner arter hastalığı:

Hiperlipidemi

PCOS:

Tekrarlayan sulu/kanlı ishal:

Kabızlık:

Dışkılama sıklığı:

Tekrarlayan karın ağrısı:

Geçirilmiş ciddi gastroenterit atağı öyküsü:

Ateş:

Kilo kaybı:

Birinci derece yakınında kronik hastalık öyküsü:

Cerrahi öyküsü:

Bilinen allerji:

Kullandığı ilaçlar:

Antidepresan kullandınız mı/kullanıyor musunuz?

Cevap evetse süre ve doz bilgisi:

İdrar söktürücü/Laksatif/zayıflama ilacı/kusma öyküsü:

Düzenli olarak yaptığınız fiziksel aktivite var mıdır?

Varsa sıklığı nedir?

Diyet ile ilgili Bilgiler:

Özel diyet ihtiyacı (glutensiz diyet, vejeteryan, vegan):

Diyet tipi (yüksek protein/yağ, liften fakir diyet-batı tipi diyet; liften zengin diyet-akdeniz diyeti):

Günlük rutin kullandığı yağlar (Zeytin yağı / Ayçiçek yağı / Hindistan cevizi yağı / Mısır yağı / Fındık yağı):

En son probiyotik-prebiyotik-antibiyotik kullanımı zamanı:

Beslenme Düzeni:

ALİŞKANLIKLAR

	Var /Evet	Yok /Hayır	Açıklama
Öğün Düzeni			
Atlanan Öğün			
Ara öğün alışkanlığı			
Atıştırma Alışkanlığı			
Vazgeçilmez Besin			
Tüketmediğiniz Besin			
Dışarıda yemek yeme alışkanlığı			
Hızlı yemek yeme alışkanlığı			
Gece yemek yeme alışkanlığı			

GÜNLÜK TÜKETİM MİKTARLARINIZ (Kısaca Açıklayınız)

	Açıklama
Su	
Çay/Kahve	
Maden Suyu	
Asitli İçecekler	
Şeker	
Tatlandırıcı	
Sigara	
Alkol	

HAFTA İÇİ BESLENME DÜZENİ

	Tüketilen Besin Çeşidi/Miktarı
Kahvaltı	
Ara Öğün	
Öğle Yemeği	
Ara Öğün	
Akşam Yemeği	
Ara Öğün	

HAFTA SONU BESLENME DÜZENİ

	Tüketilen Besin Çeşidi/Miktarı
Kahvaltı	
Ara Öğün	
Öğle Yemeği	
Ara Öğün	
Akşam Yemeği	
Ara Öğün	

Doğum Şekli (C/S veya normal doğum):

Anne sütü öyküsü:

İlk 6-7 yaşta yoğun antibiyotik alıp almama öyküsü:

EK 3. Etik Kurul Onayı



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
04.04.2023	2023/06	2023/06-25
Araştırma Numarası : GO 23/192		Onay Tarihi : 07.03.2023

Kurulumuzun 07.03.2023 tarihli toplantısında GO 23/192 kayıt numarası ile onaylanmış olan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Sibel Ersoy EVANS'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Ayşe Meltem YALINAY, Prof. Dr. Osman Uğur SEZERMAN, Dr. Öğr. Üyesi Elif Ayça ŞAHİN ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Burak Adem ŞAHİN'in uzmanlık tezi olan, GO 23/192 kayıt numaralı "*Androgenetik Alopesi Hastalarında Bağırsak Mikrobiyomunun Değerlendirilmesi ve Serum IL-22 Düzeyi ile İlişkisi*" başlıklı proje için vermiş olduğunuz araştırmacı çıkarılması talebi dilekçeniz Kurulumuzun 04.04.2023 tarihli toplantısında görüşülmüş ve **uygun bulunmuştur**. Yardımcı araştırmacı Dr. Öğr. Üyesi Elif Ayça ŞAHİN proje ekibinden çıkarılmış ve kayıtlarımıza eklenmiştir.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten İŞİK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi