



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2.ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ANDROGENETİK ALOPESİ TANILI KADIN HASTALARDA
EPIKARDİYAK YAĞ DOKUSU KALINLIĞININ ÖLÇÜMÜ VE
HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE KORELASYONU

Dr. Hasan Kadir Yelkenci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2.ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ANDROGENETİK ALOPESİ TANILI KADIN HASTALARDA
EPIKARDİYAK YAĞ DOKUSU KALINLIĞININ ÖLÇÜMÜ VE
HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE KORELASYONU

Dr. Hasan Kadir Yelkenci

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Cebeci Kahraman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenciliğimin son 2 yılında asistanı olarak alıőma Őansı bulduğum, derin bilgi birikiminden ve tecrübelerinden faydalandığım, tez yazım aşamasında bana ışık tutan sayın hocam Prof. Dr. Filiz Cebeci Kahraman'a,

Asistanlık hayatımız boyunca engin deneyimini ve bilgisini esirgemeyen, fikirlerimize değer verip bizi dinleyen, hastalara yaklaőımı ve hekimliğiyle bizlere örnek olan sayın hocam Prof. Dr. Burçe Can Kuru'ya,

İhtisasımın ilk yılında öğrencisi olduğum, kendisinden dermatoloji ve hayat adına çok Őey öğrendiğim, ve samimiyetini her konuőtuđumuzda hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Bilal Doğan'a,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıőtıđım, bilgileriyle eğitimime çok önemli katkılar sağlayan değerli uzmanlarıma,

4 yıl boyunca birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum, yüksek sorumluluk bilincini kaybetmeden çalıőan tüm asistan arkadaşlarıma,

Tanımdan ve birlikte çalıőmaktan çok mutlu olduğum tüm hemőirelerimiz ve yardımcı sağlık personelimize,

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim sevgili aileme,

Yol arkadaşım ve en büyük destekçim Ceyda Doğan'a,

Sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Hasan Kadir Yelkenci

İstanbul – 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kıl Folikülü Yapısı ve Fizyolojisi.....	4
2.2. Androjenetik Alopesi.....	6
2.2.1. Tarihçe.....	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	7
2.2.3.1. Genetik Faktörler.....	8
2.2.3.2. Androjenler.....	9
2.2.4. Klinik Özellikler ve Sınıflandırma.....	10
2.2.5. Eşlik Eden Komorbiditeler ve Diğer Hastalıklar.....	15
2.2.6. Tanı Araçları.....	15
2.2.7. Tedavi.....	18
2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu ve Önemi.....	23
2.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusunun Değerlendirilmesi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışmanın Protokolü ve Amacı.....	26
3.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümü.....	29
3.3. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

AGA	: Androjenetik Alopesi
AO	: Aort
AR	: Androjen Reseptör
BA	: Temel Tıp
BASP	: Temel ve Spesifik Sınıflandırma
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DKK1	: Dickkopf WNT Sinyal Yolu İnhibitörü 1
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
EDA2R	: Ektodisplazin A2 Reseptörü
ESR2	: Östrojen Reseptör Geni 2
EYD	: Epikardiyal Yağ Dokusu
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance
hs-CRP	: Yüksek Sensitif C Reaktif Protein
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LLLT	: Düşük Seviyeli Lazer Tedavileri
LV	: Sol Ventrikül
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PDGF	: Trombosit-Türevli Büyüme Faktörü
PG	: Prostaglandinler
PRP	: Trombosit Zengin Plazma
PTG	: Fototrikogram
RV	: Sağ Ventrikül
SHGB	: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin

SP	: Spesifik Tipler
SRD5A	: Steroid 5-Alfa Redüktaz
TGF-b	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta1
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKI	: Vücut Kitle Endeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye Norwood-Hamilton sınıflaması.....	11
Tablo 2. Ludwig sınıflaması.....	13
Tablo 3. Sinclair ölçeği	14
Tablo 4. Çalışma grubunda bireysel özellikler.....	31
Tablo 5. Hasta gruplarında bireysel özellikler	32
Tablo 6. Çalışma grubunda metabolik ve biyokimyasal parametreler	33
Tablo 7. Ludwig sınıflaması evrelerine göre çalışma grubunun metabolik ve biyokimyasal parametrelere göre dağılımı	34
Tablo 8. Çalışma grubunun transtorasik ekokardiyografi bulguları.....	35
Tablo 9. Ludwig evre I, II, III ve kontrol gruplarında transtorasik ekokardiyografi bulgularının dağılımı	37
Tablo 10. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon dağılımları	39
Tablo 11. Hasta grupta epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon dağılımları	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kıl folikülü yapısı.....	5
Şekil 2. Modifiye Hamilton-Norwood sınıflaması	12
Şekil 3. Kadınlarda 3 farklı şekilde görülen androjenetik alopesi paternleri.....	13
Şekil 4. Ludwig sınıflaması	13
Şekil 5. Sinclair ölçeği	14
Şekil 6. Viseral perikard ve miyokard tabakaları arasındaki epikardiyal yağ dokusu.....	24
Şekil 7. Transtorasik ekokardiyografi; sağ ventrikül serbest duvarındaki genişlemiş epikardiyal yağ dokusu alanı	25
Şekil 8. Ludwig sınıflaması	28
Şekil 9. Transtorasik ekokardiyografi; sağ ventrikül serbest duvarındaki epikardiyal yağ dokusu	29
Şekil 10. Çalışma grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı	38
Şekil 11. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının gruplara göre dağılımı	38

ÖZET

ANDROGENETİK ALOPESİ TANILI KADIN HASTALARDA EPIKARDİYAK YAĞ DOKUSU KALINLIĞININ ÖLÇÜMÜ VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ İLE KORELASYONU

Giriş-Amaç: Androgenetik alopesi (AGA), ilerleyici terminal saç kaybı ile seyreden, dünya genelinde en sık görülen saç dökülmesidir. AGA yalnızca saç dökülmesi ile seyreden bir hastalık olmayıp birçok komorbidite ile beraber bulunabilir ve özellikle metabolik sendroma, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık artar. Epikardiyal yağ dokusu (EYD), kalbin miyokard ve viseral perikard tabakaları arasında bulunan, koroner sistem ile direkt olarak ilişkili biyoaktif bir dokudur. Bu dokunun kalınlığı, kardiyovasküler hastalık riskini gösteren duyarlı bir parametre olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada; kadınlarda AGA ile EYD kalınlığı arasındaki ilişkinin, hastalık şiddetini gösteren Ludwig evrelemesine göre karşılaştırılması; ilaveten kardiyovasküler hastalık riskini gösteren biyokimyasal parametrelerle bu ilişkinin desteklenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniğinde, klinik görünüm ve dermoskopik kriterlerle desteklenerek AGA tanısı alan 91 kadın hasta ile 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu dahil edildi. AGA tanısı alıp Ludwig evrelemesine göre sınıflandırılan hastaların tümüne ve kontrol grubuna Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde transtorasik ekokardiyografi (TTE) işlemi yapıldı. EYD kalınlığı parasternal uzun eksen pencerede sağ ventrikül ile komşu olan ekosuz alanın sağ ventrikül duvarına dik olarak ölçümü ile hesaplandı. Veriler Ludwig evrelemesine ve kontrol grubuna göre karşılaştırılmak üzere kaydedildi. Ayrıca kardiyovasküler hastalık risklerini gösterebilen vücut kitle endeksi (VKİ), bel çevresi, açlık kan şekeri, insülin, insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi (HOMA-IR), total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), gama glutamil transferaz (GGT), yüksek sensitif C reaktif protein (hs-CRP), tiroid stimulan hormon (TSH) serbest T4 (fT4) gibi parametreler çalışma grubunda ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel analizler ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş ortalaması $32,9 \pm 9,5$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $31,5 \pm 9,6$ idi. Hastalığın yaşı ve evresi arasında anlamlı bir korelasyon saptandı (Ludwig 1-3, $p=0,003$, $p<0,05$). Klinik olarak Ludwig evre 3 olan hastalar daha ileri yaşa sahipti. Hastalık süresi arttıkça, Ludwig evrelemesine göre hastalığın şiddetinin de arttığı tespit edildi (Ludwig 1-3, $p=0,005$, $p<0,05$). EYD kalınlığı ortalaması hasta grubunda $0,436$ cm (SS= $0,153$ cm), kontrol grubunda $0,236$ cm (SS= $0,110$ cm) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta grubunda yüksekti ($p<0,001$). EYD kalınlığının, Ludwig evrelemesine göre hastalığın şiddeti arttıkça anlamlı olarak arttığı gösterildi (Korelasyon katsayısı rho: $0,715$, $p<0,05$). EYD kalınlığı ile; VKİ, bel çevresi, HOMA-IR, trigliserid gibi kardiyovasküler hastalık risk parametreleri arasında pozitif korelasyonlar saptandı.

Sonuç: Erkeklerde androgenetik alopesi ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki riski iyi bilinmektedir. Güncel bilgiler kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde EYD kalınlığı ölçümünün güvenilir bir tarama testi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu bilgidен yola çıkarak literatürde daha önce çalışılmamış olduğunu gördüğümüz; kadın AGA hastalarında EYD kalınlığını araştırdık. AGA'lı kadınlarda EYD kalınlığının evrelere göre artış gösterdiğini tespit ettik. EYD kalınlığının; VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA-IR, trigliserid, HDL gibi kardiyovasküler hastalık riskini gösterebilen parametrelerle korelasyonunu gösterdik. TTE ile EYD kalınlık ölçümü, invazif olmayan, kolay ulaşılabilir ve nispeten ucuz bir tarama testi olarak AGA'lı hastalarda kardiyovasküler riski saptamak için kullanılabilir. AGA'lı kadınlarda; özellikle ileri evrelerde insülin direncinin ve kardiyovasküler hastalıkların araştırılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: androgenetik alopesi, epikardiyak yağ dokusu, kardiyavasküler hastalık riski

ABSTRACT

MEASUREMENT OF EPICARDIAC FAT TISSUE THICKNESS IN FEMALE PATIENTS DIAGNOSED WITH ANDROGENETIC ALOPEIA AND ITS CORRELATION WITH THE SEVERITY OF THE DISEASE

Introduction-Aim: Androgenetic alopecia (AGA) is the most common type of hair loss worldwide, characterized by progressive terminal hair loss. AGA is not only a condition of hair loss but can also be associated with many comorbidities, particularly increasing susceptibility to metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Epicardial adipose tissue (EAT) is a bioactive tissue located between the myocardium and the visceral pericardium layers of the heart, directly associated with the coronary system. The thickness of this tissue is considered a sensitive parameter indicating the risk of cardiovascular disease. In this study, the relationship between AGA in women and EAT thickness is compared according to the severity of the disease as determined by the Ludwig classification. Additionally, this relationship is supported by biochemical parameters indicating the risk of cardiovascular disease.

Method: The study included 91 female patients diagnosed with AGA supported by clinical appearance and dermoscopic criteria, as well as 30 healthy volunteer control subjects, at the Dermatology and Venereology Clinic of Hamidiye Medical Faculty, Health Sciences University, Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital. Transthoracic echocardiography (TTE) was performed on all patients diagnosed with AGA and classified according to the Ludwig staging system, as well as on the control group, at the Cardiology Clinic of Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital. EAT thickness was calculated by measuring the echo-free area adjacent to the right ventricle wall perpendicularly to the right ventricle wall in the parasternal long-axis window. Data were recorded for comparison according to Ludwig staging and the control group. Additionally, parameters indicating the risk of cardiovascular disease such as body mass index (BMI), waist circumference, fasting blood sugar, insulin, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), gamma-glutamyl transferase (GGT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), thyroid-stimulating

hormone (TSH), and free T4 (fT4) were measured in the study group.

Results: The average age of the patient group included in the study was 32.9 ± 9.5 years, while the average age of the control group was 31.5 ± 9.6 years. A significant correlation was found between the age and stage of the disease (Ludwig 1-3, $p=0.003$, $p<0.05$). Patients clinically classified as Ludwig stage 3 were older. It was observed that as the duration of the disease increased, the severity of the disease according to the Ludwig staging also increased (Ludwig 1-3, $p=0.005$, $p<0.05$). The mean EAT thickness was found to be 0.436 cm (SD=0.153 cm) in the patient group and 0.236 cm (SD=0.110 cm) in the control group, and this difference was statistically significant, being higher in the patient group ($p<0.001$). It was demonstrated that EAT thickness significantly increased with the severity of the disease according to the Ludwig staging (Correlation coefficient rho: 0.715, $p<0.05$). Positive correlations were found between EAT thickness and cardiovascular disease risk parameters such as BMI, waist circumference, HOMA-IR, and triglycerides.

Conclusion: The risk between androgenetic alopecia (AGA) and cardiovascular disease development is well known in men. Current information suggests that epicardial adipose tissue (EAT) thickness measurement can be used as a reliable screening test to determine cardiovascular disease risk. Based on this information, we investigated EAT thickness in female AGA patients, which has not been previously studied in the literature. We found that EAT thickness increased with the stages of AGA in women. We also demonstrated the correlation of EAT thickness with parameters indicating cardiovascular disease risk, such as body mass index (BMI), waist circumference, insulin, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), triglycerides, and HDL. Measurement of EAT thickness using transthoracic echocardiography (TTE) can be used as a non-invasive, easily accessible, and relatively inexpensive screening test to detect cardiovascular risk in AGA patients. We recommend investigating insulin resistance and cardiovascular diseases, especially in advanced stages of AGA in women.

Key Words: androgenetic alopecia, epicardial adipose tissue, cardiovascular disease risk

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Androjenetik alopesi (AGA), saç foliküllerinin progresif minyatürleşmesi ve anagen fazın kısalması ile karakterize kalıtsal bir durumdur. Erkek ve kadınlarda progresif saç kaybının en sık nedenidir; karakteristik bir dökülme paterni gösterir (1). AGA kadınlarda tipik olarak üç patern olarak tanımlanmıştır. Ludwig paterni; üst bipariyetal ve vertex bölgelerinin yaygın incilmesi ve ön saç çizgisinin korunmasıdır. Olsen paterni; üst bitemporal ve vertexteki saçların incelmeye ek olarak frontal saçlarda da incelme mevcuttur. Bu paternde diffüz incelme süreci ile birlikte ön saç çizgisine doğru açılan üçgen şekli ‘çam ağacı’ görünümünü oluşturur. Hamilton paterni; bitemporal olarak saç çizgisinin geri çekilmeyle birlikte görülen incelmedir. Bu dökülme tipi erkek tipi saç dökülmesi olarak bilinen Hamilton tipi ile aynı dağılım özelliğine sahiptir (2). AGA, 30 yaşa kadar olan genç kadınlarda %12, 60-69 yaş aralığında ise %30-40 oranında görülür. İlk belirtiler sıklıkla puberte ile başlayıp erişkin yıllarda ilerleyerek, dökülme belirgin hale gelir. Puberte ile birlikte değişen klinik şiddette ortaya çıkabileceği gibi, herhangi bir yaşta da başlayabilir. Kadınlarda AGA’nın başlangıç yaşı ne kadar erken olursa, hastalığın klinik olarak şiddeti de o kadar fazla olma eğilimi gösterir (3).

Androjenetik alopesi, karmaşık bir poligenik kalıtım modeli gösterir; genetik zemin hormonlarla birlikte, folikülün büyüme döngüsünü değiştirerek damar ve folikül çevresinde yama şeklinde inflamasyon ile folikül çapında azalmaya yol açar. Burada testosteron, dihidrotestosteron (DHT), dihidroepiandrosteron, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) saç dökülmesinin gelişiminde özel bir öneme sahiptir. Hiperandrojenemi bazı kıl foliküllerini minyatürleştirerek, kısa ve ince saçların oluşmasına yol açar; bu hiperandrojenemi zemininde, AGA ile birlikte hirsutizm, akne, menstural bozukluklar da sık olarak eşlik eder. Polikistik over sendromu (PCOS), konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, HAIR-AN sendromu gibi hiperandrojeneminin görüldüğü hastalıklarda, AGA da görülebilmektedir. Sayılan sistemik hastalıklar hiperandrojeneminin yarattığı hiperinsülinemi üzerinden metabolik sendrom, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditelerin gelişmesine de zemin oluşturmaktadır. İnsülin rezistansı ve bağlantılı olduğu metabolik sendrom gibi durumların AGA ile

bağlantısı gösterilmiştir. İnsulin rezistansının endotelial disfonksiyona yol açarak, saçlı derinin kan akışı sirkülasyonunda bozulmalara yol açabilir, vazokonstriksiyon ve pilosebase ünitenin malnütrisyona neden olabilir (4,5). Ayrıca insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri; mitojenik ve anti-apoptotik etkileri nedeniyle saç biyolojisinde önemli rollere sahiptir, sinyal yolları üzerinden etki gösterirler ve AGA'nın klinik görünümünde doğrudan rol oynayabilirler (6). Zamanla insülin rezistansı ve AGA arasında kısır bir döngü oluşur; birbirlerinin şiddetini artırarak, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluştururlar. İnsülin direnci bir yandan da, androjenlerin üretimini uyararak AGA gelişimine katkı sağlamış olur. Androjen hormonların kardiyovasküler sistem üzerinde fizyolojik olduğu gibi patolojik etkileri de vardır. Androjen hormonlar endotelial hücrelerin işlevlerini, tıpkı insülin gibi önemli ölçüde etkilemektedir; androjenler fizyolojik olarak vasküler tonusun düzenlenmesinde, adezyonda, anti-trombotik yollarda görev alırlar. Kardiyovasküler sistem üzerindeki patolojik etkilerini ise vazokonstriktörlerin üretiminin indüksiyonu, aterogenez ve vasküler inflamasyon artışı ile gösterirler (7,8).

Androjenlerin vasküler endotel hücreleri ve inflamasyon üzerindeki etkilerinden yola çıkılarak; epidemiyolojik çalışmalar, erkeklerde AGA'nın iskemik kalp hastalığı riskini arttırdığını göstermiştir. AGA hastalarında, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığın mekanizması tam anlamıyla aydınlatılamamasına rağmen patofizyolojide yüksek serum testosteron seviyesinden ziyade serum DHT/testosteron oranındaki artışın rol aldığı düşünülmektedir (7,8). Erken başlangıçlı AGA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık açısından risk altındaki kişileri saptamak için metabolik sendrom kriterlerinin değerlendirilmesi ve karotis ultrasonu ile kardiyovasküler tarama yapılması önerilmektedir (7). Literatürde kadın AGA'lı hastalarda kardiyovasküler riski gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. İlave olarak son yıllarda kardiyovasküler hastalık riskini gösteren, duyarlı bir parametre olarak kabul edilen epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalınlık ölçümü, kadın AGA'lı hastalarda bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar herhangi bir çalışmada kullanılmamıştır.

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), kalp yüzeyinde miyokard ile visseral perikard arasında bulunur. Epikardiyal yağ dokusundaki adipositlerin özellikleri kutanöz ve diğer visseral organlarda bulunan adipositlerden farklıdır. Adipokinlerin, sitokinlerin

parakrin ve vazokrin salınımı, miyokardı ve koroner arterleri modüle eder, aterogenezi indükler (9). EYD kalınlığı ile visseral obezite, metabolik sendrom, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki korelasyon, daha önce yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (10). Bu çalışmada; kadınlarda AGA ile kardiyovasküler riski gösteren EYD kalınlığı arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlanmıştır. Literatürde AGA'lı kadınlarda EYD kalınlığını ölçerek, kardiyovasküler hastalık risk artışını değerlendiren, bildiğimiz kadarıyla başka herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. AGA'lı hastalarda; EYD kalınlığının ölçümü, kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin saptanması konusunda gelecekte faydalı bir tarama metodu olarak kullanılabilir.



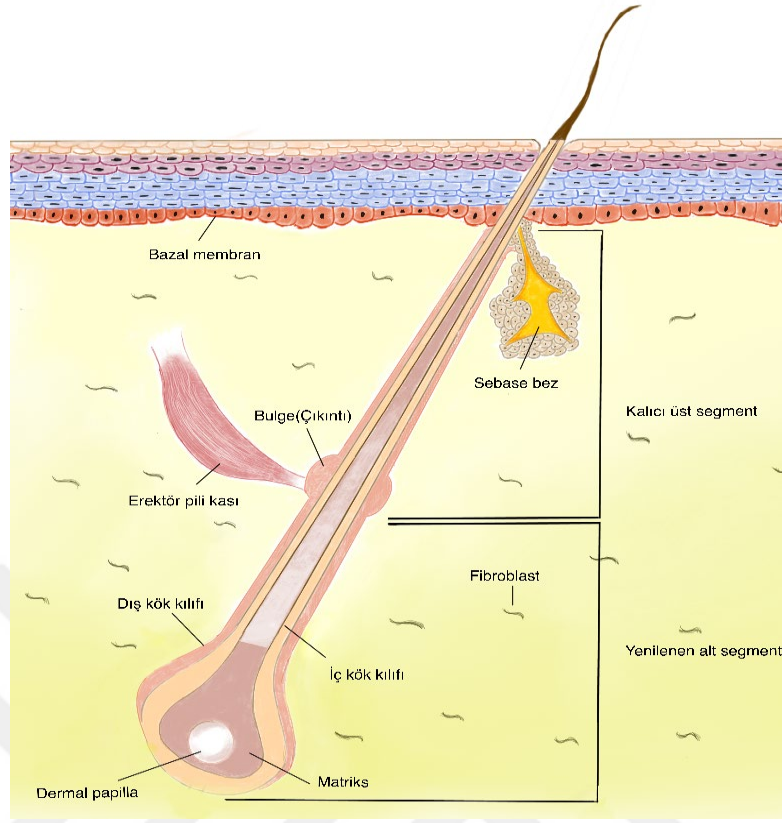
2. GENEL BİLGİLER

2.1. KIL FOLİKÜLÜ YAPISI VE FİZYOLOJİSİ

Kıl, kıl folikülü tarafından üretilen keratinize bir yapı olup, dermis içinde eğik şekilde ilerleyerek epidermise dek uzanır. Kıl folikülü kıl shaftının oluşumunu sağlar; deri fonksiyonunda ve derinin yenilenme sürecinde rol oynar, yüksek bir rejenerasyon kapasitesine ve kök hücre popülasyonuna sahiptir (11). Kıl folikülü, sebace ve apokrin glandlar, erekteör pili kası ile birlikte pilosebace ünitesi oluşturur. Folikül hücreleri ektodermden köken alır, ektoderm hücreleri pilosebace ünitedeki sebace bez ve apokrin bez dahil olmak üzere epitelyal bileşenleri oluşturur. Dermal papilla ve kıl folikülünü çevreleyen bağ dokusu kılıfı, mezoderm kökenli hücreler tarafından oluşturulur. Kıl folikülünün pigment kısmı ise nöral krest kökenlidir ve melanosit öncü hücreler tarafından oluşturulur (12).

Kıl folikülü infundibulum ve istmustan oluşan üst kısım ile kıl bulbusu, suprabulbar bölümden oluşan alt kısım olarak iki ana kısma ayrılır. Folikülün üst kısmı kalıcı iken, alt kısmı her bir saç siklusunda yeniden yapılmaktadır. Erekteör pili kası bağımsız olarak mezenşimal dokudaki hücrelerden gelişir ve kıl folikülündeki kök hücrelerin bulunduğu bölge olan çıkıntı (bulge) kısmıyla bağlantı kurar. Anajen olarak adlandırılan olgun kıl folikülü, kalıcıdır ve saç döngüsü sürecinde yenilenmeyen üst kısmını oluşturur. İfundibulum ve istmus üst kısımda yer alır. Kalıcı olmayan alt kısım katagen fazda apoptoz ile düşer. Düzenli olarak yenilenen alt kısım, proksimal folikül ve bulbus kısımlarından oluşur (Şekil-1).

İstmusta bulunan bulge bölgesinden göç eden matriks keratinositleri kıl shaftını oluşturmak üzere çoğalırlar ve çoğalan bu keratinositlerin sayısı kıl shaftının çapını belirler (13). Matriks hücreleri aynı zamanda shaftın hücre katmanlarını ve iç kök kılıfını oluşturur. Progenitör hücreler ise dış kök kılıfının oluşumundan sorumludur (14). Mezoderm hücrelerden köken alan dermal papilla ise, fibroblast hücrelerini ihtiva eder ve kıl shaftının çapı ve uzunluğundan sorumludur, ayrıca kıl siklusundaki anajen fazın uzunluğunu belirler (12). Erişkinlerde ince, kısa vellus kıllar ve yoğun pigmente, uzun terminal kıllar olmak üzere iki tip kıl çeşidi mevcuttur.



Şekil 1. Kıl folikülü yapısı (15)

Kıl folikülleri tüm yaşam süreci boyunca düzenli büyüme sikluslarındangeçer. Kıl foliküllerinin büyümesi ve bu görevi üstlenenstromal hücrelerin aktivitesi, çeşitli sinyal yolları ve mitotik aktivitelerle düzenlenir. Kıl siklusu yaş, gebelik, menopo, hormonlar, alışkanlıklar, kullanılan ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenebilir. Meydanagelen değişiklikler yeni saç telinin oluşumu ve eski saçların dökülmesi ile sonuçlanır. Bu siklus üç aşamaya ayrılır: anagen, katagen ve telogen (16).

Anagen evre; kıl folikülünün büyümesinin en aktif dönemidir ve 2-6 yıl sürer. Anagen evrede çıkıntı (bulge) bölgesinde yer alan epitelyal kök hücreleriaşağı doğru göç ederek, önce geçici çoğalan hücreleri oluşturur; ardından matriks keratinositlerine dönüşerek kıl folikülü epitel tabakalarının oluşumu sağlanır. Sonuç olarak melanin üretimi ve kıl shaftının oluşumu bu evrede gerçekleşir. Kıl foliküllerinin yaklaşık %85'i bu evrededir (17). Saçlı derideki vellus kılların anagen evresi terminal kıllara göre daha kısa sürer. Anagen evrenin kısa sürmesi, medullalarının üretilmemesi, vellus kılları terminal kıllara göre daha kısa, açık renkli

ve ince görmemize sebep olur (17).

Katagen evre;kıl foliküllerinin tipik özellikleri, kıl gövdesinin büyümesinin durması, hücre çoğalması ve farklılaşma yeteneğinin azalmaya başlaması, hücrelerin apoptoza uğramaya başlaması ve kıl foliküllerinin hızla dejenere olmasıdır (18). Bu aşamada saç köklerindeki melanin üretimi durur ve bazı saç köklerindeki melanin hücreleri de apoptoza uğramaya başlar. Katagen evre yaklaşık 3 hafta sürmekte olup, kıl foliküllerinin %1-2'si katagen evrededir (19).

Telogen evre; kıl folikülünün biyolojik aktivitesinin en zayıf olduğu ve saç gövdesinin atılımının sağlandığı (günde 50-100 saç) evredir. Foliküllerin %10-15'i telogen evrede olup; bu evre yaklaşık 3-4 ay sürmektedir (20).

2.2. ANDROGENETİK ALOPESİ

Androgenetik alopesi, yaygın ve ilerleyici bir saç dökülmesi sorunudur. Genetik yatkın bireylerde, androjenlere duyarlılık nedeniyle ortaya çıkmaktadır (21).

2.2.1. Tarihçe

Saç, insan yaşamında sosyolojik açıdan önemli bir yere sahiptir, bu yüzden çok eski tarihi kayıtlarda bile kellik ile ilgili bilgiler dikkat çekmektedir. 4000 yıl önce yazıldığı düşünülen Mısır papirüslerinde saçın psikolojik açıdan öneminden bahsedilmiş ve o dönemde saç dökülmesini durdurmak için çeşitli formüller üzerinde çalışıldığı kaydedilmiştir. Aristoteles M.Ö 4.yüzyılda, kadınlarda ve hadımlarda kelliğin bulunmadığına ve erkek tipi saç dökülmesine dikkat çekmiştir (22). Darwin kelliğin ikincil bir cinsel özellik olduğuna inanmıştır ve erkeklerin kadınlardan daha sık saç dökülmesi yaşama eğiliminde olduğunu düşünmüştür. 19. yüzyılda Viyanalı dermatologlar seboreik dermatit, pitriyazis kapitis ve AGA arasında bir ilişki olduğunu varsaymışlardır (23). Öncü bilimsel yaklaşımlarda ise Osborn 1916 yılında AGA'nın otozomal dominant bir kalıtım modeli izlediğini ifade etmiştir. 1942 yılında, Hamilton ve Orentreich, genetik yatkınlığı, androjenleri ve yaşı AGA ile ilişkilendirmiştir (24).

2.2.2. Epidemiyoloji

Androgenetik alopesinin görülme sıklığı ırksal ve genetik özelliklere göre farklılıklar gösterir. Erkeklerde %80, kadınlarda %50'ye kadar varan sıklıkta

hastaların yaşamlarını etkilemektedir (25). AGA'da aile öyküsü önemlidir; anne, baba veya büyükbabada (anne tarafından) AGA bulunması hastalığın görülme riskini arttırır (26). Günümüze kadar AGA prevalansını araştırmak için farklı toplumlar ve ırklar üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Tüm ırklarda görülür; ancak Asyalı ve Afrikalı erkeklerde beyaz erkeklere göre daha az sıklıkta izlenir (27). Beyaz erkeklerde AGA sıklığı yaşla birlikte artar ve bu popülasyonda 30 yaşına gelindiğinde yaklaşık %30, 50 yaşına gelindiğinde ise yaklaşık %50 oranlarında erkek tipi kellik geliştiği izlenir. Kadın AGA sıklığı da popülasyon grupları arasında değişiklik gösterir; reproduktif çağda başlayıp, yaşla birlikte artar (28). Afrikalı ve Koreli kadınlarda AGA, beyaz kadınlara göre daha az sıklıkta izlenmiştir (21,28). Kadınlarda 30'lu yaşlarda AGA görülme sıklığı yaklaşık %12, 50'li yaşlarda yaklaşık %25, 70'li yaşlarda ise %41-50'dir (26). 80 yaş üstü kadınlarda ise bu oran yaklaşık %57'yi bulmaktadır (30). Ergenlik döneminde ciddi vakalar nadir de olsa görülebilir. Chaikittisilpa ve arkadaşları; yakın tarihli bir çalışmada, yaş ortalaması 58 olan, 178 postmenopozal kadının %52,2'sinde AGA mevcut olduğunu bildirmişlerdir (31). Ülkemizde ise 954 hasta ile yapılan bir çalışmada AGA prevalansı erkeklerde %67.1, kadınlarda %23.9 bulunmuştur ve hastalığın sıklığının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (32).

2.2.3. Etiyoloji ve Patogenez

Androjenetik alopesinin etiopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar genetik ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığını vurgulamaktadır (28). Genetik olarak yatkın bireylerde, androjenlerin öncülüğünde saç folikülündeki her döngüde, anagen fazın süresi giderek kısalır; ancak telogen fazın süresi sabit kalır veya uzar. Bu durum anagen/telogen oranının azalmasına neden olur. Saç döngüsünün kısalmasıyla, etkilenen saç tellerinin uzunluğu azalır ve deri yüzeyine ulaşamayacak kadar kısa hale gelir, bunun sonucunda foliküller boş olarak izlenir (33). İlaveten, foliküler bulbustaki kök hücrelerinin mikroinflamasyonu erekteör pili kasında dejenerasyona yolaçar; erekteör kasta adipoz doku artar. Bunun sonucu olarak, perifoliküler alanda fibrozis ve geri dönüşümsüz olarak folikülde minyatürleşme ortaya çıkmış olur. Kıl folikül minyatürleşmesi ise pigment terminal kılların, ince ve kısa vellus kıllara dönüşmesine neden olur (34).

2.2.3.1. Genetik Faktörler

Androjenetik alopeside belirgin bir fenotipik çeşitlilik izlenmektedir. Bu geniş fenotipik spektrum, güçlügenetik altyapıyı ve poligenik bir kalıtım modelini destekler niteliktedir. Genler; DNA dizisi varyasyonları (tek nükleotid polimorfizmleri, mikrosatellit tekrarları, insersiyon, delesyon, kopya sayısı varyasyonları), X kromozomu inaktivasyonu, gen promotör bölgelerindeki DNA'nın hipermetilasyonu (gen ifadesini azaltma) veya hipometilasyonu (gen ifadesini artırma) gibi epigenetik modifikasyonlar yoluyla bireyleri hastalığa yatkın hale getirir (35,36). Androjenetik aloeside iki ana genetik risk lokusu dikkati çekmektedir; X kromozomu AR/ektodisplazin A2 reseptörü (EDA2R) lokusu ve kromozom 20'deki PAX1/FOX A2 lokusu. Son çalışmalar, yeni bir duyarlılık lokusu olarak kromozom 7 üzerindeki HAD C9 lokusunu işaret etmektedir (37). AGA ile ilişkisi gösterilen androjen reseptör (AR) genindeki polimorfizmler ve bu genin varyantları kıl folikülünün androjenlere duyarlılığını belirler. Özellikle Stu 1 gen polimorfizmi, AR-E211A aleli, ekson 1'deki tek nükleotid polimorfizmi, EDA2R gen varyasyonunun AGA ile ilişkisi gösterilmiştir (38).

DKK1 (Dickkopf WNT sinyal yolu inhibitörü 1) geni, Dickkopf protein ailesinin bir üyesini kodlar. WNT mutasyona uğradığında veya aşırı eksprese edildiğinde, hücre proliferasyonunu ve transformasyonunu desteklemektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, DKK-1 ekspresyonunun AGA'lı hastalarda önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (39). İlişkilerin kesin olarak kanıtlanamadığı ancak güçlü kanıtlar bulunan diğer bazı genler arasında; 5 alfa redüktaz, aromataz, östrojen reseptörü alfa ve IGF-2 genleri bulunur. Kadın AGA ile östrojen reseptör geni 2 (ESR2) ve aromataz (CYP19A1) genleri arasındaki ilişkilerinin araştırıldığı genetik temelli çalışmalar da bulunmaktadır. ESR2, östrojen için hedef reseptör olan östrojen reseptörü beta'yı kodlar. Bu gendeki varyasyonlar östrojen sinyalini ve moleküler yolaklarını bozarak hastalığın ilerlemesine katkı sunmaktadır (40).

Aromataz enzimi, androjenleri 18 karbonlu aromatik östrojenlere çevirerek, androjen ve östrojenlerin saçlı derideki konsantrasyonlarını belirler, CYP19A1 geni tarafından kodlanır. Yip ve arkadaşları AGA'lı kadınlardan oluşan 484 hasta ve 471 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, kadın AGA ile bu gende bulunan

tek nükleotid polimorfizmleri (rs10137185, rs17101774 ve rs2022748) arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur (41). CYP19A1'in genetik varyantları östrojen ve androjen seviyeleri arasındaki dengeyi bozarak AGA'ya neden olabileceği düşünülmektedir.

2.2.3.2. Androjenler

Androjenler insan vücudunun büyümesi ve gelişmesi için önemli bir role sahip olan, gonad ve adrenal kaynaklı steroid yapıdaki hormonlardır. Yara iyileşmesi, deri bariyerinin sağlanması, sebum üretimi ve kılların uzaması gibi görevleri üstlenmektedir. Pubik bölge, sakal, aksilla, saçlı deride verteks ve frontal bölgelerin androjen duyarlılığı yüksektir. Pubik bölge, aksilla ve sakallarda kıl uzaması androjenler tarafından indüklenir, fakat suprafizyolojik düzeyde androjen artışı genetik yatkın bireylerde saçlı deride kıl kaybına yol açmaktadır (42). Bu zıt etkinin ortaya çıkmasında saçlı derideki lokal androjen üretimindeki değişiklikler ile androjen reseptör sayılarındaki farklılıkların etkili olabileceği düşünülmektedir (43). Testosteron erkeklerde puberteden sonra testiste, kadında ise adrenal korteks ve overde üretilir, kıl folikülü içerisinde steroid 5-alfa redüktaz (SRD5A), tip 2 enzimi tarafından dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. SRD5A 3 farklı alt tipi olan, endoplasmik retikulum membranına gömülü integral bir enzimdir. SRD5A Tip 1 ve tip 3'ün nörosteroidleri metabolize etme ve proteinlerin N-glikolizasyonunda görevleri vardır. SRD5A tip 2 kıl foliküllerinde, prostatta, genitoüriner sistemde eksprese edilir (44). Atipik genital bölge gelişimi ve DHT seviyelerinde düşüklük ile seyreden bir hastalık olan 5 alfa redüktaz eksikliğinde SRD5A2 geninde mutasyon vardır. Diğer taraftan SRD5A tip 2'nin fazla çalışması sonucu fazla üretilen DHT, androjen reseptörlerini aşırı uyarabilir ve benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri gibi hastalıklara yol açabilir (44).

Saç fizyolojisinde DHT önemli bir rol oynar. Saç foliküllerindeki dermal papillada bulunan androjen reseptörleri (AR) DHT'ye bağlanarak protein şeklini değiştirir ve bir sinyal zincirini başlatır. DHT ile birleşen androjen reseptörleri saç uzamasını indükleyen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi faktörlerin salgılanmasını azaltır. Suprafizyolojik dozlarda DHT, Wnt/Beta catenin

ekspresyonunu inhibe edip, Notch sinyal yolağında negatif feedback sağlayarak foliküler minyatürizasyonu ve anagen fazdan katagen faza geçişi hızlandırır, saç foliküllerini küçültür, terminal kılların yerini vellus kıllarının almasına neden olur (34,45). Oksipital bölgedeki saçlar AR metilasyonundan dolayı androjenlere karşı daha az hassastır, bu yüzden minyatürizasyon ve dökülme izlenmez. AR'leri, testosterona kıyasla DHT için 5 kat daha fazla bir afiniteye sahiptir (46). Erkek AGA'larda androjenlerin rolü kanıtlanmış olmasına rağmen kadınlarda tam olarak doğrulanamamıştır. Kadın AGA hastalarının üçte birinde anormal androjen seviyeleri saptanmıştır; dökülmenin periferik androjen duyarlılığı artışına bağlı olduğu düşünülmektedir (47).

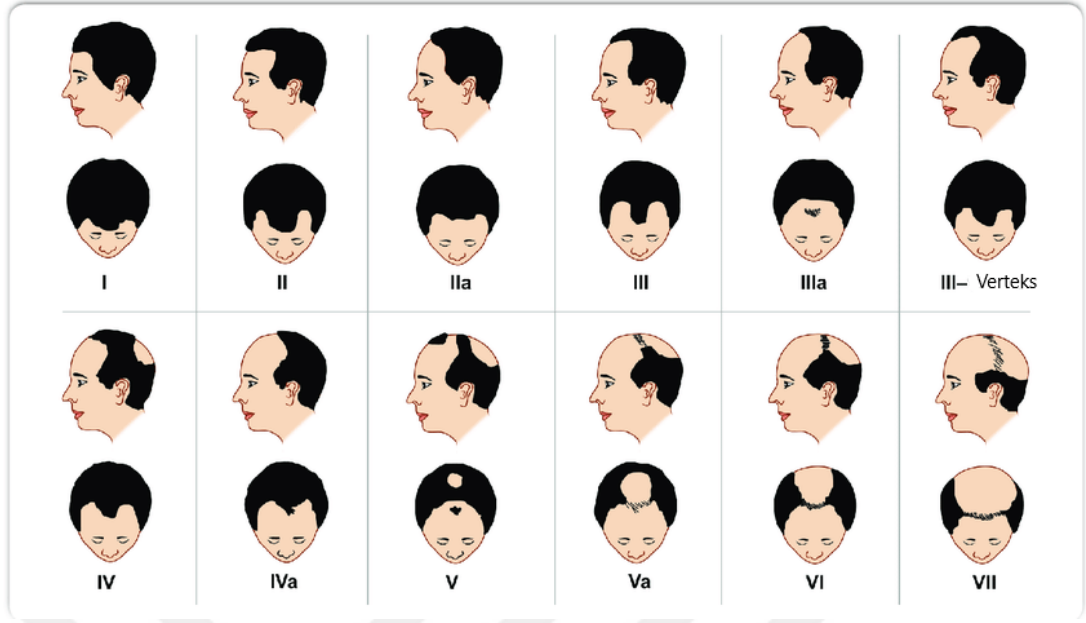
2.2.4. Klinik Özellikler ve Sınıflandırma

Androjenetik alopesi, kıl folikül siklusunda anagen evrenin kısalması sonucunda; pigmentli, kalın terminal kılların, ince ve kısa vellus kıllara dönüşmesiyle seyrederek, bu yolakerkekler ve kadınlarda benzerdir (48). Buna rağmen AGA iki cinsiyet arasında farklı klinik paternlerde izlenir (49,50). Erkeklerde genellikle lateral ve oksipital bölge androjen reseptör duyarsızlığı nedeniyle korunurken; saç dökülmesi verteks, bitemporal, frontal bölgelerde izlenir, ön saç çizgi sınırı daha geride görülür (Şekil 2) (51,52). Kadınlarda ise ön saç çizgisi sınırı değişmez, genellikle saç ayırma çizgisi, verteks, frontal bölgelerde saç yoğunluğunda ve çapında azalma gözlenir, yine oksipital bölge korunur (48). AGA için farklı derecelendirme sistemleri mevcuttur.

Erkek tipi AGA'da 7 grup ve 4 spesifik varyant türünden oluşan, en çok kullanılan sınıflandırma modifiye Norwood-Hamilton sınıflandırmasıdır (Tablo 1, Şekil 2) (49).

Tablo 1. Modifiye Norwood-Hamilton sınıflaması (49)

Klinik Tip ve Görünüm
<p>Tip I: Frontotemporal (FT) bölgede ön saç çizgisinde minimal geri çekilme</p>
<p>Tip II: FT bölgede ön saç sınırında, simetrik olarak üçgen şeklinde geri çekilme. Bu alan her iki dış kulak yolunun arasından koronal planda çizilen çizginin yaklaşık 2 cm önündeki noktadan daha fazla arkaya gitmez.</p>
<p>Tip III: Derin FT saç çekilmesi ile karakterizedir, genellikle simetriktir. Bu alan her iki dış kulak yolunun arasından koronal planda çizilen çizginin yaklaşık 2 cm önündeki noktadan daha fazla arkaya uzanır.</p>
<p>Tip III-Verteks: Saç kaybı esas olarak verteks bölgesindedir. Frontalden geri çekilme izlenebilir ancak tip III'te izlenenden fazla değildir.</p>
<p>Tip IV: Frontal ve FT bölgedeki geri çekilme tip III'e göre daha şiddetlidir ve vertekste kellik veya aşırı seyrelme izlenebilir. Bu kellik alanları geniş olsa da, başın her iki tarafındaki saçlı kısımlara katılan orta yoğunlukta bir saç bandıyla birbirinden ayrılır.</p>
<p>Tip V: Verteks ve FT bölgelerindeki saç dökülmesi tip IV'e göre daha fazla olup aralarındaki saç bandı daha dar ve seyrek.</p>
<p>Tip VI: FT ve verteks bölgelerindeki saç dökülmesi birleşmiştir ve verteksi geçen saç köprüsü kaybolmuştur.</p>
<p>Tip VII: Kulağın hemen önünde lateral alanlardan başlayan ve arkaya doğru uzanan ve oksipital bölgenin oldukça aşağısında uzanan, at nalı şeklinde dar bir saç bandı izlenir.</p>
<p>Varyantlar: Tüm AGA vakalarının %3'ünü barındırır. Tüm ön saç çizgisi sınırı, mid-frontal bölgeden normal saç adaları olmadan arkaya kayar ve vertekste kel alanda simultane bir şekilde kelleşme olmaz, bunun yerine öndeki geri çekilme vertekse ilerler.</p>
<p>IIa: Saç çizgisinin tüm ön sınırı alnın üst kısmında yer alır</p>
<p>IIIa: Denüasyon alanı mid koronal çizgiye ulaşır.</p>
<p>IVa: Denüasyon alanı mid koronal çizginin ötesine uzanır ve gerçek saç çizgisinin arkasında önemli ölçüde saç incilmesi vardır.</p>
<p>Va: Alopesinin en ileri derecesi; ancak kel alan tepe noktasına ulaşmaz.</p>



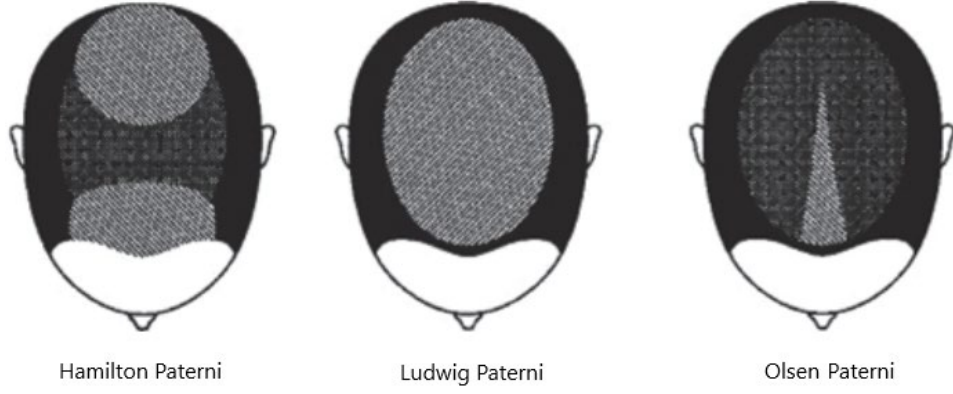
Şekil 2. Modifiye Hamilton-Norwood Sınıflaması (50)

Kadınlarda ise üç farklı dökülme paterni izlenmektedir (Şekil 3):

1-Ludwig paterni; frontal saç çizgisinin korunduğu, saçlı derinin santral bölgesinde biparietal ve verteks bölgelerinde diffuz incelmeye ve dökülmenin izlendiği paternidir (48). Bu patern iki farklı ölçek kullanılarak sınıflandırılabilir (28). Etkilenen alandaki saçlarda hafif bir seyrelmeden başlayarak, saçların tamamen yokluğuna kadar ilerleyen üç dereceye ayrılmış bir sınıflama olan Ludwig ölçeğidir (Tablo 2, Şekil 4). Bu ölçek ara aşamaları tam olarak tanımlayamadığından kısıtlamalara sahiptir; bu nedenle Sinclair tarafından beş dereceye ayrılan yeni bir ölçek tanımlanmıştır (Tablo 3).

2-Olsen paterni; verteksten frontal bölgeye doğru progresif saç incelmeye ile seyreden ve bu incelmeye sonucunda ön saç çizgisine açılan üçgen ‘Noel ağacı’ şeklinde bir dağılım gösterir (51).

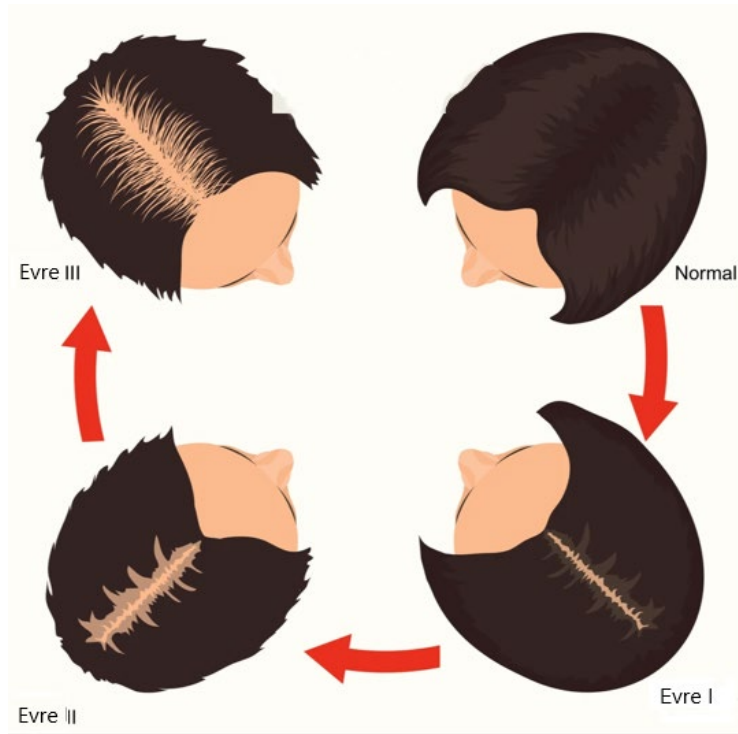
3-Hamilton paterni; frontal çizgide geri çekilme ve iki taraflı temporal bölgede açılmanın izlendiği paternidir. Aslında erkeklerde izlenen bu dökülme paterni nadiren de olsa kadınlarda izlenebilir. Belirgin hiperandrojenemisi olan kadınlarda daha çok görülür, vertekste incelmeye nadirdir (52).



Şekil 3. Kadınlarda 3 farklı şekilde görülen Androjenetik Alopesi paternleri (53)

Tablo 2. Ludwig sınıflaması (48)

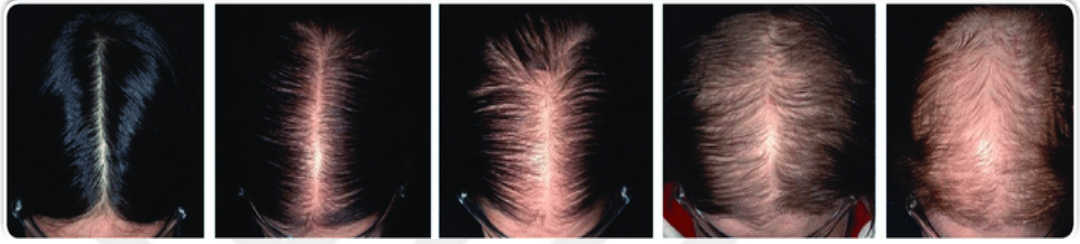
Klinik Evre ve Görünüm
Evre 1: Saçın incelmesi esas olarak taçın ön kısmında görülür ve saç ayırma çizgisinde minimal bir genişleme olur.
Evre 2: İnce ve kısa saç sayısındaki artış nedeniyle taçtaki incelme daha belirgin hale gelir.
Evre 3: Taç bölgesi neredeyse tamamen kelleşir. Saç ayırma çizgisinde belirgin bir genişleme olur ancak ön saç çizgisi korunmaktadır.



Şekil 4. Ludwig sınıflaması (54)

Tablo 3. Sinclair ölçeği (55)

Klinik Derece ve Görünüm
Derece 1: Normal
Derece 2: Santral kısımda genişleme görülür
Derece 3: Santral kısımda genişleme ve santral kısmın her iki yanında saçlarda incelmeye görülür
Derece 4: Saçlı derinin üst kısmında genişlemekte olan diffüz saç dökülmesi izlenir.
Derece 5: İleri derecede saç dökülmesi vardır



Şekil 5. Sinclair ölçeği (55)

Temel ve spesifik sınıflandırma (BASP) olarak bilinen, yeni ve daha kapsamlı bir sınıflandırma Lee ve ark. tarafından geliştirilmiştir (2). Bu sınıflandırmaya göre temel (BA) tipler ön saç çizgisinin şeklini temsil ederken, spesifik tipler (SP) farklı alanlardaki (frontal ve verteks) saç yoğunluğunu temsil etmektedir. Dört temel tip (L, M, C ve U) ve iki spesifik tip (F ve V) vardır. Temel tipler, lineer anlamına gelen L tipi hariç, ön saç çizgisinin İngilizce alfabetik harf şekline göre sınıflandırılır.

Tip L : Frontotemporal bölgede ön sınır boyunca çekilme gözlenmez.

Tip M : Frontotemporal saç çizgisindeki geri çekilme orta-ön saç çizgisinden daha belirgindir.

Tip C : Orta-ön saç çizgisindeki çekilme, frontotemporal saç çizgisinden daha belirgindir. Ön saç çizgisinin tamamı, C harfine benzer şekilde yarım daire şeklinde arkaya doğru geriler.

Tip U : Ön saç çizgisi verteksin arkasına doğru çekilerek U harfine benzeyen at nalı şeklini oluşturur.

Tip F : Tüm saçlı deri boyunca saç yoğunluğunda genel bir azalma vardır ve frontal

bölgede daha net izlenmektedir.

Tip V : Saç dökülmesi frontal bölgeye göre vertex bölgesinde daha belirgin olarak görülür (2).

2.2.5. Eşlik Eden Komorbiditeler ve Diğer Hastalıklar

Androjenetik alopesi, uygun genetik zeminde, androjen hormonların etkisiyle ortaya çıkan bir durumdur ve birçok endokrinolojik hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir. Hiperandrojenemi zemininde gelişen hastalıklardan polikistik over sendromu (PCOS), hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi ve nadiren overyan ve adrenal tümörlerin AGA ile ilişkisi gösterilmiştir (56). Hiperandrojeneminin hiperinsülinemi ile birlikteliği iyi bilinmektedir. İnsülin ve insülin-benzeri büyüme faktörleri androjenlerle birlikte pilosebase ünitenin gelişimini regüle eder; ayrıca overyan androjen sekresyonunu stimüle eder ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) üretimini baskılayarak serum serbest testosteron düzeyinde artışa neden olabilir (57). Androjenlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri ve gelişen insülin rezistansı nedeniyle AGA hastalarında; hipertansiyon, diabetes mellitus ve artmış kardiyovasküler riskin birlikteliğine dikkat çekilmiştir. AGA'lı hastalarda ölçülen yüksek aldosteron, C-protein, D-dimer ve insülin düzeyleri bu artmış kardiyovasküler risklerin nedenlerini açıklamaktadır. Bu sebeplerle bazı yazarlar, özellikle erken başlangıçlı AGA'da metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından, hastaların taranması gerektiğini önermişlerdir (58).

2.2.6. Tanı Araçları

Androjenetik alopesi kadınlarda menarş ya da adrenaş sonrası herhangi bir zamanda başlayabilir. Hastalarda genellikle yavaş ve ilerleyici bir saç incelmeleri şikayeti mevcuttur. Bu nedenle hastanın yaşı ve hastalığın süresi mutlaka not edilmelidir. Doğru alınmış bir anamnez genellikle saç dökülmesinin diğer nedenlerinin dışlanmasında hekime yardımcı olur. AGA'da tipik hikaye, asıl olarak frontal, parietal veya vertex bölgelerinde incelmeleri ile birlikte kronik saç dökülmesi şeklindedir. Saç dökülmesine saçlı deride kaşıntı, kepeklenme ve trikodini şikayetleri eşlik edebilir (33). Hastalar akne, hirsutizm gibi kutanöz androjenizasyon bulguları açısından da mutlaka muayene edilmeli ve menstrüel düzensizlik sorgulanmalıdır.

İlişkili herhangi bir hormonal fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesine dikkat edilmelidir (53). Sistemik hastalıkların öyküsü, özellikle son bir yıl içerisinde yeni başlanılan ilaçların varlığı ayrıntılı sorgulanmalıdır (53). AGA için aile öyküsü genellikle pozitifdir. Diyet, yaşam tarzı, saç çekme alışkanlığı, sigara içme durumu ve ultraviyole maruziyeti ile ilgili sorgulamalar yapılmalıdır.

Saçlı Deri Muayenesi; Androjenetik alopeside tanı temel olarak klinik görünümüne dayanır. Bu nedenle saçlı deri muayenesi özel bir öneme sahiptir. Saçlı deri genellikle normal görünümündedir; ancak saçlı deri muayenesinde seboreik dermatit ve foto-hasar gibi AGA'yı ağırlaştırabilecek faktörler dikkate alınmalıdır. Klinik muayenenin temel amacı saç dökülmesinin belirli bir düzende olup olmadığını tespit etmektir. Klinik özellikler ve derecelendirme bölümünde anlatılan skala ve ölçekler kullanılarak hastalar evrenmelidir (49).

Saç Çekme Testi; “Çekme testi” saç dökülmesinin ciddiyetini değerlendirmek için yapılan basit bir muayene yöntemidir. Başparmak ile işaret ve orta parmak arasına alınan 60'a yakın saç teli nazikçe vesıkı bir şekilde saçlı deri sınırından çekilir. Negatif bir test (altı veya daha az saç/elde edilen %10'dan az) normal dökülmeyi gösterirken, pozitif bir test (altı saçtan fazla veya %10'dan fazla elde edilen) aktif saç dökülmesini gösterir (53). Saç çekme testinden önce, 24 saat boyunca saçlar yıkanmamalıdır. AGA'lı hastalarda aktif dökülme dönemleri dışında yapılan çekme testleri genellikle negatiftir. Yaygın pozitif çekme testi, telojen effluvium gibi diğer tanılarının olasılığını düşündürür (59).

Trikoskopi; AGA tanısında anamnez ve fizik muayene ile birlikte kullanılan invaziv olmayan bir tanı metodudur. Saç çapları arasındaki farkın %20'den fazla olması (anizotrikoz da denir, vellus kıl dönüşümüne karşılık gelir), perifoliküler pigmentasyon/peripilar işaret, fokal atriş, minyatürizasyon ve sarı noktaların izlenmesi AGA'da önemli trikoskopik ipuçlarıdır (49).

Rakowska ve arkadaşları, kadınlarda telogen effluvium'u AGA'dan ayırmaya yardımcı olacak bazı kriterler önermişlerdir. Majör kriterler arasında; frontal bölgede dört görüntüde (70 kat büyütme) dörtten fazla sarı nokta olması, oksipital bölgeye kıyasla frontal bölgedeki ortalama saç kalınlığının daha düşük olması, frontal bölgede %10'dan fazla ince kıl (çapı 0,03 mm'nin altında) olması. Minör kriterler arasında AGA'da frontal/oksipital bölgelerdeki (1) tek kıl çıkışı olan pilosebase

ünitelerin>2:1 oranında, (2) vellus kıllarının>1,5:1 oranında ve (3) perifoliküler renk değişikliğinin >3:1 oranında artması yer alır. İki majör kriterin veya bir majör ve iki minör kriterin karşılanması, kadınlarda trikoskopiyeye dayalı olarak %98 özgüllükle AGA tanısının konulmasını sağlar (60).

Biyopsi; Androjenetik alopesi klinik muayene ve dermoskopi ile tanılabilen bir hastalıktır, girişimsel bir teknik olan biyopsinin rutin pratikte yeri yoktur ancak tanıda şüphe olan durumlarda nadir de olsa kullanılabilir. Histopatolojik özellikler arasında kıl foliküllerinin minyatürizasyonu, folikül yoğunluğunun azalması ve perifoliküler alanda fibröz dokunun artması yer alır. Minyatürizasyon, terminal kılların (T) vellus kıllara (V) dönüştüğü süreci tanımlar. Normal, etkilenmemiş bir saçlı derinin T/V oranı tipik olarak yaklaşık 4/1 ila 7/1 aralığındadır (61). AGA'da bu oran ikinin altına düşer. Etkilenen foliküller daha kısa bir anajen evresi ve uzun telojen evresi geçirir. Ayrıca histopatolojik değerlendirmede; inflamasyon ve perifoliküler lenfositik infiltrasyonlar görülebilir. Bu patolojik değişiklikler, progresif ve diffüz bir saç incelmeye yol açar (62).

Trikogram; farklı saç dökülmesi tiplerini ayırt etmek için kullanılabilir. Bu prosedürde, geçerli ve güvenilir sonuçlar için iyi bir teknik uzmanlık ve deneyim gerekmektedir. Hastadan beş gün boyunca saçlarını yıkamaması istenir ve bu beş günün sonunda 60-80 saç teli alınır. Saç kökleri hemen ışık mikroskopu altında incelenir ve anagen, telogen, katagen saçlar sayılır. Daha çok anagen saç hastalıklarının tanısında yardımcı olabilen bu yöntem AGA tanısında rutin olarak kullanılmaz (49).

Fototrikogram (PTG); ağrısız, uygulanması kolay, hasta tarafından iyi tolere edilebilen bir metoddur. PTG anagen/telogen saçların oranını, saç büyüme hızını, kıl folikül yoğunluğunu ve kıl gövdesi kalınlığını değerlendirmek için saçta belirli alanların seri, yakın plan çekim fotoğraflanmasını sağlayan non-invaziv bir yöntemdir. Uygulama yapılacak alanda saçlar daha önceden kesilmiş olmalıdır. Bu yöntemin diğer çeşitleri arasında kontrastı artırılmış PTG ve otomatik PTG (Trichoscan) bulunur (53).

Saç Yıkama Testi; Rebora ve arkadaşları, saç derisi yıkılırken durulanan vellus ve terminal telogen saçların sayısına dayanarak AGA ve TE'yi ayırt etmek için AGA/TE yıkama testi olarak bilinen bir test geliştirmiştir. Bu testte yıkamadan sonra

beş gün boyunca tekrar yıkama gerçekleştirilmez. Sonuçlar toplam telogen terminal kıllar ve telogen vellus kıllarının yüzdesi cinsinden hesaplanır. Saç kırılmaları oluşarak çift saymaya neden olması ve kıvrıkcık saçlı hastalarda zaman alıcı olması bu yöntemin dezavantajlarıdır (59).

Videodermoskopi; başlıca pigmente lezyonların değerlendirilmesi için kullanılan invaziv olmayan bir tekniktir. Buna ek olarak saçlı derideki patolojileri incelemek için yararlı bir araç olduğu kanıtlanmıştır. Bu teknik, hekimlerin özellikle hastalığın erken evrelerinde AGA'nın akut ve kronik TE'den ayırt edilmesine olanak sağlar (28). Çeşitli objektif lenslerle ($\times 20$ 'den $\times 1000$ 'e kadar) donatılmış bir video mikroskobu kullanılır. Büyütme, saçlı derinin ve saçın görüntülerini daha da belirginleştirir ve foliküldeki kıl gövdesinin uzunluğunu, çapını ve olası anomalileri tespit etmeye olanak sağlar (28).

Laboratuvar Testleri; Kadın AGA'larda laboratuvar incelemelerinin temel amacı, başta polikistik over hastalığı olmak üzere altta yatan herhangi bir hormonal disfonksiyonu ekarte etmektir. Rutin uygulamada AGA için spesifik istenen bir kan testi bulunmamaktadır. Muhtemel bir hiperandrojenizm durumunu dışlamak için total ve serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17-beta-hidroksiprogesteron, prolaktin ve androstenedion düzeyleri değerlendirilebilir. Özellikle polikistik over hastalığı şüphesi var isemensturasyonunfoliküler fazında; folikül stimulan hormon ve luteinizan hormoneğerlerine ek olarak jinekolojik ultrasonografi tetkiği de dahil edilmelidir. AGA'da ayırıcı tanıya giderken, saç dökülmesini tetikleyecek nedenleri göstermek için serum ferritin seviyesi ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri de istenecek tetkikler aşamasında, laboratuvar parametreleri içine dahil edilebilir (49).

2.2.7. Tedavi

Tedavi seçenekleri topikal, sistemik ve cerrahi tedaviler olmak üzere üç kategoride sınıflandırılabilir. Kadınlarda AGA, genetik olarak yatkınlık gösteren kişilerde androjenlere karşı duyarlılıkla seyri gösteren biyolojik bir süreçtir. Bu ilaçların çoğu, androjenlerin üretimini, taşınmasını veya metabolizmasını değiştirerek veya androjenik reseptörlerine bağlanmayı önleyerek androjen aktivitesi üzerinde etki gösterir (63).

Minoksidil; piperidinopirimidin türevi bir potasyum kanalı açıcıdır ve güçlü bir vazodilatördür. Saç döngüsünün anagen fazını uzatır, saç büyümesini uyarır, folikül çevresindeki anjiyogenezi artırır ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (64). 1979 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından hipertansiyon tedavisi için onaylanan bir ilaçtır. Topikal olarak kullanıldığında erkek AGA'da saç dökülmesini iyileştirdiği ilk kez 1980 yılında fark edilmiştir. Minoksidilin %2 ve %5'lik solüsyonları erkek AGA tedavisi için sırasıyla 1988 ve 1991 yıllarında onaylanmıştır. Kadınlarda ise %2 minoksidil 1991 yılında FDA tarafından onaylanmış ve 2014 yılında günde bir kez uygulanan %5 minoksidil köpük onay almıştır. 24 haftalık tedavide terminal ve toplam saç sayısını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı ve erkek AGA'da %5'lik solüsyon %2'lik solüsyondan daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Randomize bir çalışma, günde bir kez %5 minoksidil köpüğünün, kadın AGA tedavisi için günde iki kez %2 minoksidil solüsyonuna benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir (53). Topikal minoksidil %2 solüsyonu, etkinliğin belirlenmesinden önce en az 12 ay süreyle günde iki kez (minoksidil %5 köpük için günde bir kez) yalnızca saçlı derinin etkilenen bölgesine 1 ml olarak uygulanmalıdır. AGA tedavisi için %5 topikal minoksidile klinik yanıt tipik olarak 3 ila 6 ay sonra gözlenir ve hastaların yaklaşık %40'ı önemli bir iyileşme gösterir. Tedavi etkili olduğunda, kronik bir hastalıkta olduğu gibi süresiz olarak sürdürülmelidir; tedavinin kesilmesi, 4-6 ay içinde minoksidile bağımlı saçta TE'yi tetikleyebilir. Hastalar tedavinin ilk aylarında dökülmede geçici bir artış olabileceği konusunda uyarılmalı, yüze temas sonucunda hipertrikoz gelişebileceği yönünde bilgi verilmelidir. Bunun dışında ilaç içerisinde bulunan propilen glikole bağlı alerjik veya kontakt dermatit gibi yan etkiler de nadir olarak görülebilmektedir (24).

Prostaglandin Analog Tedavileri; latanoprost ve bimatoprost ilk olarak göz glokomu için geliştirilmiştir. Yan etki olarak kirpiklerin büyümesi fark edildiğinde AGA tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Prostaglandinler (PG) arasında, PG-F2 analog tedavileri olan latanoprost ve bimatoprostun, anagen fazı uzatarak saç büyümesini uyardığı bilinmektedir. Hafif şiddetteki AGA'lı erkeklerde yapılan küçük, plasebo kontrollü bir çalışma, %0,1 latanoprost'un, başlangıça ve plasebo ile tedavi edilen bölgeye kıyasla 24 haftada saç yoğunluğunu ve pigmentasyonunu

önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (53). Bununla birlikte, KTSD'li postmenopozal hastalarla ilgili bir vaka raporu, lokal olarak enjekte edilen %0,03 bimatoprostun 16 hafta boyunca etkinliğini göstermede başarısız olduğunu göstermiştir (65).

Finasterid; testosteronun aktif kimyasal formu olandihidrotestosterona dönüşümünü katalize eden 5 α -redüktaz II enzimini inhibe ederek etki gösterir. Finasterid kadınlarda kullanım için FDA onaylı değildir ve fetüsün feminizasyon riski nedeniyle hamile kadınlarda ve emzirme döneminde kontrendikedir. Etkinliğine ilişkin büyük ölçekli çalışmalar şu anda sınırlıdır. Shum ve ark., 1.25 mg/gün finasteridin hiperandrojenizimli kadınlarda saç dökülmesini iyileştirdiğini; ancak hiperandrojenizmi olmayan AGA'lı postmenopozal kadınlarda bu dökülmeyi iyileştirmede etkili olmadığını göstermişlerdir (66). Tedavide etkinliğin artması için daha yüksek dozların (2.5-5 mg/gün) gerekli olduğu görülmüştür (63).

Dutasterid; erkeklerde ve kadınlarda AGA tedavisi için FDA tarafından henüz onaylanmamış bir 5 α -redüktaz tip I ve II inhibitörüdür. Dutasterid serum dihidrotestosteron düzeylerini >%90 oranında azaltmaktadır; erkek AGA'da günde 0,5 mg dozunda kullanımı önerilmektedir (67). Kadınlarda ise 0,25-0,5 mg/gün aralığındaki dozlarda, hiçbir yan etki olmadan başarılı bir şekilde tedavi ettiği rapor edilmiştir (51). Dutasterid, erkek fetüs üzerindeki potansiyel feminizan etkileri nedeniyle doğum kontrol önlemleri almadıkları sürece doğurganlık çağındakiveya karaciğer fonksiyon bozukluğu gösteren kadınlara verilmemelidir (67).

Spironolakton; kadın AGA ve hirsutizm tedavisi için kullanılan, anti-androjendir. Potasyum tutucu bir diüretik ve aldosteronun yapısal antagonistidir ve androjen reseptörlerini bloke eder. İlavenovaryanandrojen üretimini inhibe ederek bir androjen antagonisti olarak görev yapar. AGA'da kullanılan normal günlük doz 100 ila 200 mg'dır (63). İlacın başlıca yan etkileri postür al hipotansiyon ve elektrolit bozukluklarıdır. İlaven adet düzensizlikleri, yorgunluk, ürtiker, meme hassasiyeti ve hematolojik rahatsızlıklara da neden olabilir. Bilinen bu yan etkiler nedeniyle, özellikle komorbiditeleri veya eş zamanlı etkileşim içeren ilaçları kullanmakta olan

hastalarda kan basıncı ve elektrolit imbalansı tedavinin ilk birkaç ayı boyunca kontrol edilmelidir (63).

Bikalutamid; selektif androjen reseptör antagonistidir. Flutamid'e göre daha iyi bir güvenlik profili ve reseptöre karşı daha yüksek afinite gösterir. Kadın AGA dışında akne, sebore ve hirsutizm tedavilerinde de bu yolak sayesinde etki gösterir. (68)

Trombosit Zengin Plazma (PRP); hastaların otojen venöz kanının santrifüj edilmesiyle elde edilen plazma ve trombositlerin fraksiyonudur. Trombositlerde üretilip depolanan alfa granülleri PRP'nin AGA tedavisi için en önemli parçasıdır. Alfa granüllerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), transforme edici büyüme faktörü-beta1 (TGF-b) ve trombosit-türevli büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri bulunur. Bu büyüme faktörleri kök hücre profilerasyonu ve anjiogenezi uyarması açısından önemlidir (69). AGA tedavisinde PRP'nin başlıca etkisi, foliküler apoptozun inhibisyonunda önemli bir rol oynayan ve foliküler hücre büyümesini teşvik eden PDGF'nin büyük miktarda salınımından kaynaklanmaktadır. DHT, saç foliküllerinin minyatürizasyonunda önemli bir rol oynarken aynı zamanda lokal IGF-1 üretimini azaltır. PRP, büyük miktarlarda IGF-1 içerir ve saç folikülü üzerindeki DHT'nin inhibisyon etkisini dengeleyebilir (64). Literatürde AGA'lı hastalarda PRP kullanımının umut vaat eden sonuçları olsa da, PRP protokollerinin standartlaştırılmaması ve uygulayıcıya göre değişmesi, hastalardaki terapötik yanıtların sorgulanmasına sebep olmaktadır.

Mikroiğneleme; stratum corneum'a iğne penetrasyonu ile oluşturulan fiziksel travma, mikroiğneleme olarak isimlendirilir. Mikroiğneleme, epidermise minimum hasar vererek, tedavi edilen bölgelerde kollajen oluşumunu, neovaskülarizasyonu ve büyüme faktörü üretimini sağlayan bir yara iyileşme kaskadını indükler. Mikroiğnelemenin tedavideki etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (70). Mikroiğneleme sıklıkla topikal minoksidil, PRP gibi saç büyümesini teşvik eden diğer tedavilerle kombine edilmektedir; bu tür birinci

basamak ilaçların penetrasyonunu kolaylaştırır ve saç büyümesini destekler (70).

Saç Ekimi; saç ekimi, saç dökülmesinin stabil hale geldiği 25 yaş üstü kadın AGA hastaları için tıbbi tedavilerle başarı sağlanamayan hastalarda önemli bir seçenektir (71). Saç ekimi, saçların oksipital bölgeden alopesik bölgeye transferini içerir. Saç ekimi için ideal cerrahi adaylar, oksipital saçlı deri üzerindeki donör bölgede yüksek saç yoğunluğu ve ön kafa derisinde yoğun saç dökülmesi veya incelmeleri olan kadınlardır (63). Foliküler ünite saç ekimi, foliküler saç ünitelerinin stereo mikroskop altında kesildiği ve doğal bir görünüm vermek için kel bölgeye nakledildiği kelliğin cerrahi bir tedavisidir (63). Prosedür lokal anestezi altında gerçekleştirilir ve bir seansta 800 ila 1200 greft nakli yapılır. Foliküler ünite transplantasyonunun kullanımı sayesinde, teknik çok daha az invaziv hale gelmiştir ve doğal sonuçlar vermektedir. Saç ekiminde PRP'nin adjuvan kullanımı yaygındır. Büyüme faktörleri ve plazma bileşenleri, greftlerin yerleştirilmesinden önce doğrudan kafa derisine enjekte edilebilir veya saç greftleri kafa derisine yerleştirilene kadar PRP içinde saklanabilmektedir (72). Kadınlarda saç ekiminde en sık karşılaşılan sorunlar yetersiz saç donör alanları, greftlerin alıcı bölgedeki mevcut saç kökleri arasına yerleştirilmesi için büyütme ihtiyacı ve ekim sonrası global görünümün geçici olarak kötüleşmesi ile ilgilidir. İyi bir sonuç elde etmek için, ideal adayların doğru seçilmesi bu prosedür için önemlidir (63).

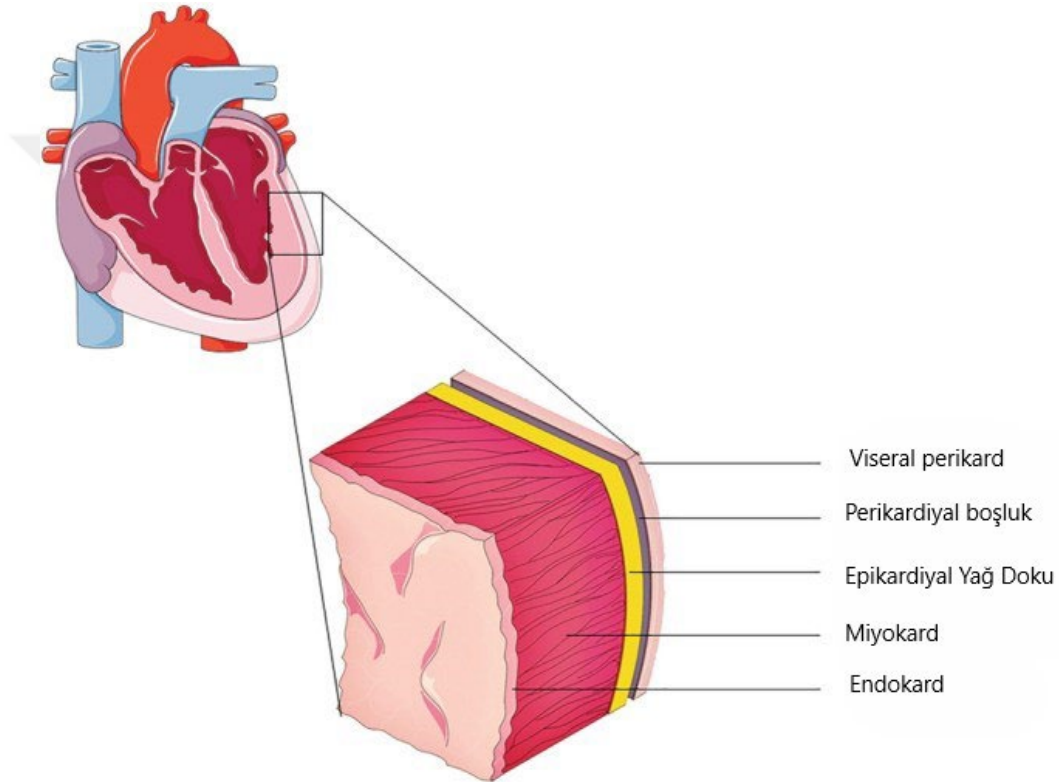
Düşük Seviyeli Lazer Tedavileri (LLLT); AGA tedavisinde nispeten yeni bir tekniktir. 650-900 nm dalga boylarında ve 5 mW'de LLLT, etkili bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir. (73). Kullanılan cihazın gücü ve çalışma yöntemlerinin standardize edilmemesi, tedavi başarısını göstermede yanılgıya neden olabileceğinden, lazer tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. (63).

2.3. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU VE ÖNEMİ

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), miyokard ile perikardın visseral tabakası arasında yer alan bir yağ deposudur ve total kalp kitlesinin %20'sini oluşturur ve %80'ini çevreler (Şekil-5) (74). EYD'nin insan kalbi için lipidden oluşan bir enerji kaynağı ve termoregulator olduğu iyi bilinmektedir. İlaveten bu doku kalbi koruyucu anti-inflamatuar sitokin ve serbest yağ asitleri salgılar; bir tampon görevi görerek kalbi yüksek yağ asidi seviyelerine karşı korur. EYD 'de yüksek düzeyde eksprese edilen adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (FABP4), yağ asitlerinin epikardiyal yağ dokudan miyokarda hücre içi taşınmasına katılır ve transfer edilen yağ asitleri enerji üretimine katılır (75). EYD ile miyokard arasında kas fasyası yoktur; bu nedenle iki doku aynı mikrosirkülasyonu paylaşır. EYD biyolojik olarak aktif bir endokrin organ gibi çalışır ve parakrin, vazokrin etkilerini miyokardiyum üzerinde gösterir (76). Bu yüzden anormal miktardaki EYD'den salgılanan çeşitli sekresyonlar direkt olarak miyokardı etkiler ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar (74,77). EYD çoğunlukla atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda bulunur. Perikoronar EYD (doğrudan koroner arter adventisiasının çevresinde veya üzerinde) ve miyokardiyal EYD (miyokardın hemen üzerinde) olarak ikiye ayrılır. Koroner arterin dalları EYD'nin vaskülarizasyonundan sorumludur (78). Mikroskopik olarak EYD esas olarak adipositlerden oluşur. Adipositler dışında nöral, inflammatuar (esas olarak makrofajlar ve mast hücreleri), stromal ve vasküler hücreleri içerir (75).

Yaş, ırk, vücut kitle endeksi ve cinsiyet gibi bazı faktörler EYD kalınlığının artmasında doğrudan sorumludur. Son raporlar, epikardiyal yağ dokusunda aterosklerozla ilişkili sitokinlerin üretimini gösteren çok sayıda gen ekspresyonunun varlığına işaret eder (79). 139 hasta üzerinde yapılan çalışmada Chaowalit ve arkadaşları, EYD kalınlığı ile koroner arter hastalıklarının varlığı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (80). Benzer hasta grubunda yapılan başka bir çalışmada ise EYD kalınlığı ile koroner arter tıkanıklığının şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (79). Yapılan yakın tarihli çalışmalar EYD ile visseral obezite, metabolik sendrom, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (75,80,81). EYD fonksiyonel yönü ile dermatolojik hastalıklarda da çalışma konusu olmuştur. Literatürde; psoriasis vulgaris ve hidradenitis suppurativa (HS) gibi dermatolojik hastalıklarda da, EYD kalınlığı

ölçümüne dayanan çalışmalar mevcuttur. Bu hastalıklar aynı zamanda metabolik sendrom, hiperinsülinemi ve hiperandrojenemiyle de ilişkili hastalıklardır. Güncel çalışmalar erkek tipi kellik ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. İlgili mekanizma tam olarak aydınlatılamamasına rağmen patofizyolojide yüksek serum testosteron seviyesinden ziyade, serum DHT/testosteron oranındaki artışın rol oynadığı düşünülmektedir (82). 40 yaşından önce androjenetik alopesiye sahip hastaların, kardiyovasküler hastalık riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (77).

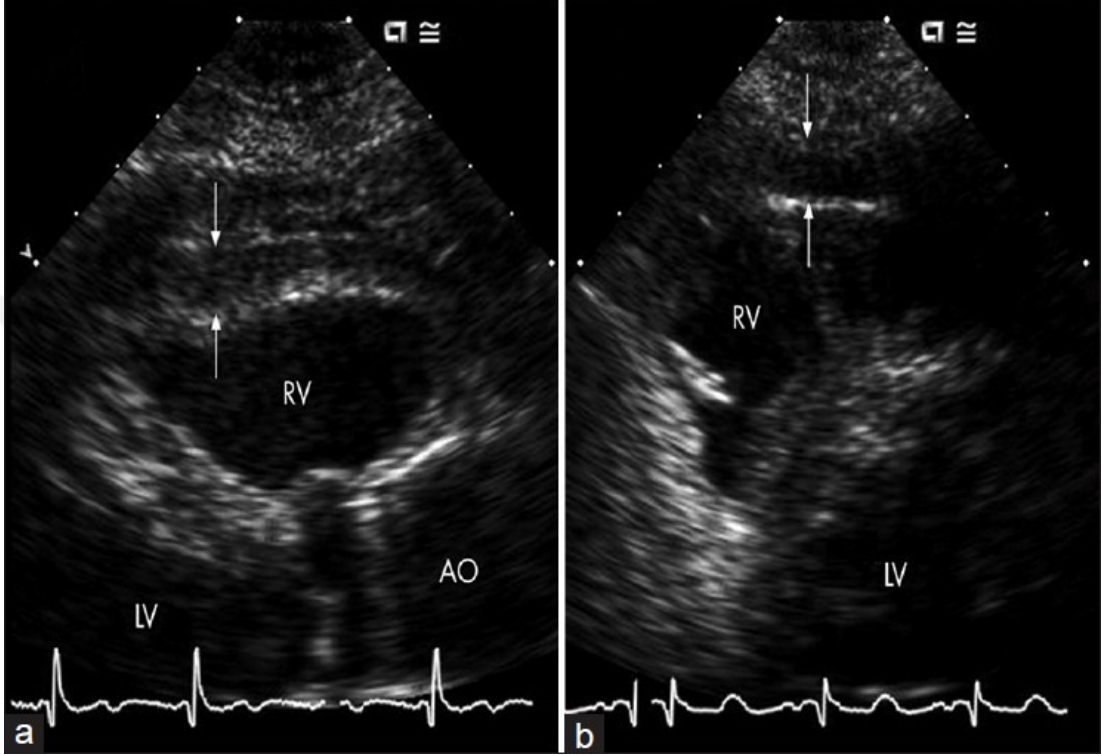


Şekil 6. Viseral perikard ve miyokard tabakaları arasındaki Epikardiyal Yağ Dokusu (83)

2.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusunun Değerlendirilmesi

Epikardiyal yağ dokusu görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilir. EYD kalınlığı standart 2D ekokardiyografi ile görüntülenebilir ve ölçülebilir. Genellikle miyokardın dış duvarı ile perikardın visseral tabakası arasındaki ekojen olmayan boşluk olarak tanımlanır, ancak inflamasyon varlığı veya büyük miktarda EYD mevcut olduğunda ekojenitesi yoğun bir alan olarak da görünebilir. EYD kalınlığı, sağ ventrikülün serbest duvarında, her iki duvarın da çöktüğü ve en geniş ölçüme izin verdiği sistol sonunda dik olarak ölçülür (Şekil-7) (76). EYD kalınlığının

ekokardiyografik ölçümü visseral yağlanmanın bir göstergesidir (84). Bertaso ve arkadaşlarının yayınladığı bir derlemede; EYD'nin koroner arter hastalığı gelişim riski için cut-off değerinin 5mm olduğu vurgulanmış ve bunun prognostik öneminden bahsedilmiştir (85).



Şekil 7. Transtorasik ekokardiyografi; sağ ventrikül serbest duvarındaki genişlemiş epikardiyal yağ dokusu alanı (86)

(Oklar arasındaki alan, a ve b) LV: Sol ventrikül RV: Sağ ventrikül AO: Aort

Kardiyak çok kesitli bilgisayarlı tomografi (BT) ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transtorasik ekokardiyografi ile erişilemeyen derin bölgelerdeki EYD'yi tespit ederek EYD'nin hacimsel ölçümünü ve ek fonksiyonel bilgileri sağlayabilmektedir (87). EYD kalınlığını ölçmek için ekokardiyografi kullanımının düşük maliyet, erişilebilirlik ve tekrarlanabilirlik gibi çeşitli avantajlarının olması; çok kesitli tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye göre daha çok tercih edilmesinin nedenleridir. Tetkikin en önemli dezavantajı; gözleme ve kişiye bağımlı olmasıdır (88).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN PROTOKOLÜ VE AMACI

Çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniğinde yapıldı. Çalışma protokolü İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.02.2023 tarihinde HNEAH-KAEK 2023/19 karar numarası ile onaylandı.

Nisan 2023-Şubat 2024 tarihleri arasında Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar arasından klinik olarak AGA tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlar 'çalışmaya alınma' ve 'çalışma dışı bırakılma' kriterlerine göre değerlendirildi; 91 AGA hastası çalışmaya alındı. Kontrol grubu; kutanöz androjenizasyon androjenizasyon bulguları ve bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, hasta grup ile yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş olarak dizayn edildi. 31 kadın, sağlıklı ve gönüllü hastane personelinden oluşacak şekilde, kontrol grubuna dahil edildi. Bu çalışmanın amacı hakkında çalışma grubu bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Kadın olmak
- 18 yaş üzeri olmak
- AGA tanısı almış olmak
- Vücut kitle endeksinin 27'nin altında olması
- Çoklu alanlardan yapılan saç çekme testinin negatif olması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Erkek olmak
- 18 yaş altında olmak
- Vücut kitle endeksi 27 üstünde olması
- Gebelik, emzirme veya menopoz döneminde olmak
- Saçlı deride inflamatuvar hastalığın olması

- Polikistik over sendromu gibi serum androjen düzeylerini artırabilecek hastalık öyküsü olması
- Bilinen koroner arter hastalığı, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, kalp kapak hastalığı dahil kardiyovasküler hastalık, böbrek ve karaciğer hastalık öyküsü olması
- Bilinen tiroid hastalığı, diabetes mellitus ve bağı dokusu hastalığı öyküsü olması
- Malignite tanısı olan veya aktif kemoterapi alan hastalar
- Herhangi bir nedenle hormonal tedavi ya da sistemik steroid tedavisi almakta olan hastalar
- Çoklu alanlardan yapılan saç çekme testinin pozitif olması

Çalışmaya özel olarak hazırladığımız çalışma formuna; hastaların kimlik bilgileri, yaşları, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, bel çevresi, sigara kullanımı, birinci derece akrabalarında AGA varlığı sorgulanarak kaydedildi (EK-2).

İlk başvuruda AGA tanılı kadınların boyları metre (m), kiloları kilogram (kg) cinsinden ölçüldü ve kg/m^2 olarak vücut kitle endeksi (VKİ) hesaplandı. Hastalar onamları alınarak fotoğraflandı. AGA tanısında inspeksiyonda frontoparietal bölgedeki saç kaybının oksipital bölgeye oranla belirgin olarak fark edilmesi şartı arandı. Tüm hastalara saçın farklı alanlarından çekme testi yapıldı ve testin negatif olduğu görüldükten sonra; saçlı deri muayenesine geçildi. Beklenerek AGA tanısı; klinik görünüme ek olarak, kıl foliküllerinde çap farkı izlenmesi, perifoliküler pigmentasyon, fokal atrışı, vellus kılların izlenmesi, minyatürizasyongibi dermoskopik bulgularla desteklendi. Ludwig sınıflamasına göre 3 evrede hastalık şiddeti belirlendi (Şekil-8).

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

Evre 2: Evre 1'de görülen alanlara ek olarak tepe bölgesindeki saçların belirgin seyrekleşmesi

Evre 3: Evre 1 ve 2'deki alanların tamamen kelliği



Şekil 8. Ludwig sınıflaması (48)

Çalışma grubunda 12 saatlik açlık sonrası, sabah kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde, açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), gama glutamil transferaz (GGT), yüksek sensitif C reaktif protein (hs-CRP), tiroid stimulan hormon (TSH) serbest t4 (fT4), serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 vitamin düzeyleri ölçüldü. İnsülin direncini belirlemek için HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment) formülü kullanıldı.

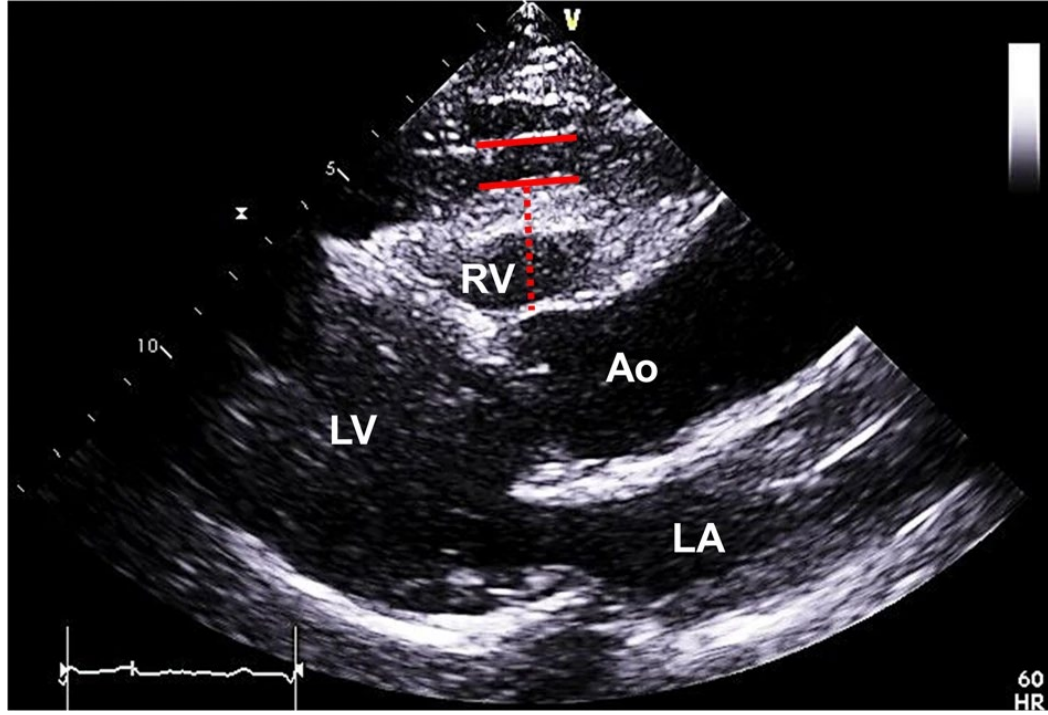
$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık kan glukozu(mg/dl)} \times \text{Açlık insülin değeri} / 405.$$

Muayene, veri kaydı, fotoğraf onamı alınarak ve fotoğraflanarak, tetkik işlemleri tamamlandıktan sonra hastalar; Sultan II. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'na yönlendirildi. Burada çalışma grubunun tümüne transtorasik ekokardiyografi (TTE) görüntülemesi ve EYD kalınlığının ölçümü, aynı kardiyolog tarafından yapıldı.

Bu çalışmadaki temel amaç; AGA tanılı kadın hastaların, kontrol grubuyla ve hastalık şiddetini gösteren Ludwig evrelemesine göre evreler arasında, EYD kalınlığının ölçülerek karşılaştırılmasıydı. EYD kalınlığı için sınır değeri (cut-off) 5 mm olarak alındı. 5mm üzeri EYD kalınlık artışı ve kardiyovasküler hastalık riski olarak değerlendirildi. İlaveten metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörlerini belirlemeye yardımcı olabilecek; glukoz, insülin, HOMA-IR, hs-CRP, lipid paneli gibi biyokimyasal parametreler; EYD kalınlığı ile karşılaştırılarak muhtemel kardiyovasküler risk değerlendirildi.

3.2. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

Androjenetik alopesi tanısı alan ve Ludwig evrelemesine göre sınıflandırılan hastaların tümüne Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde transtorasik ekokardiyografi (Vivid system S6, GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) işlemi yapıldı. EYD kalınlığı parasternal uzun eksen pencerede sağ ventrikül ile komşu olan ekosuz alanın sağ ventrikül duvarına perpendiküler olarak ölçümü ile hesaplandı. TTE'de EYD kalınlığına ek olarak sol atriyum çapı, asendan aorta genişliği, ejeksiyon fraksiyonu, diyastolde interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, diyastol sonundaki sol ventrikül iç çapı verileri Ludwig evrelemesine ve kontrol grubuna göre karşılaştırılmak üzere kaydedildi.



Şekil 9. Transtorasik Ekokardiyografi; sağ ventrikül serbest duvarındaki epikardiyal yağ dokusu (Kırmızı çizgiler arasındaki bölge). (89)

RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül, LA:Sol atrium, Ao: Aort

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 29 programı ile analiz edilmiştir. Çalışma grubunun demografik özellikleri,

biyokimyasal parametreleri ve ekokardiyografi bulgularına ait veriler sayı (n), oran (%), ortalama ve standart sapma değerleri ile tablolarda gösterilmiştir. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin katılımcı grupları arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik veriler Ki-kare ve Fisher'in kesin testi ile analiz edilmiştir. Korelasyon analizlerinde Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bağımsız değişkenin üç veya daha fazla gruplu olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar için post-hoc ikili analizler yapılış ve düzeltilmiş p değerleri tablolarda dipnot olarak belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 91 hasta ve 30 sağlıklı katılımcının tamamı kadındı. Hasta grubunun yaş ortalaması $32,9 \pm 9,5$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $31,5 \pm 9,6$ idi. Çalışma grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,366$, $p>0,05$). Hasta grup ve kontrol grubunun VKİ ortalaması sırasıyla; $24,0 \pm 2,7$ kg/m^2 ve $22,4 \pm 3,0$ kg/m^2 ; çalışma grubunun VKİ değeri 'normal kilolu' grup içerisindeydi; ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,016$, $p<0,05$). Çalışma grubunun bel çevresi ortalaması 80 cm'in altındaydı; ancak hasta ve kontrol grubu için bel çevresi değerleri sırasıyla; $78,0 \pm 8,3$ cm ve $73,0 \pm 9,1$ cm olup; gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,006$, $p<0,05$). Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışma grubunda bireysel özellikler

	Çalışma grubu		p*
	Hasta (n=91)	Kontrol (n=30)	
Yaş (yıl)	$31,5 \pm 9,6$	$32,9 \pm 9,5$	0,366
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	$24,0 \pm 2,7$	$22,4 \pm 3,0$	0,016
Bel çevresi (cm)	$78,0 \pm 8,3$	$73,0 \pm 9,1$	0,006
*Mann-Whitney U testi Ortalama \pm standart sapma değerleri gösterilmiştir			

Hasta grubunda AGA'nın düzeyi Ludwig evrelerine göre incelendiğinde yaş ve hastalık süresi yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır (Tablo 5). Ludwig evre 3 grubunun yaş ve hastalık süresi düzeyleri Ludwig evre 1 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,003$, $p<0,05$ ve $p=0,005$, $p<0,05$). Sigara kullanımı, VKİ, bel çevresi, akne ve hirsutizm varlığı özelliklerini kapsayan tüm parametreler yönünden gruplar arasında fark saptanmadı (tümü için $p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta gruplarında bireysel özellikler

	Ludwig evre 1 (n=30)	Ludwig evre 2 (n=36)	Ludwig evre 3 (n=25)	P
Yaş (yıl) ^a	28,4 ± 7,9	30,3 ± 9,5	37,0 ± 9,7	0,030^a
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	23,4 ± 2,9	23,3 ± 2,3	24,4 ± 2,9	0,267 ^a
Bel çevresi (cm)	76,4 ± 8,0	79,2 ± 8,8	78,3 ± 9,3	0,566 ^a
Akne	10 (33,3)	15 (41,7)	7 (28,0)	0,529 ^b
Hirsutizm	6 (20,0)	7 (19,4)	7 (28,0)	0,694 ^b
Hastalık süresi (ay) ^b	47,6 ± 43,1	62,4 ± 50,6	94,8 ± 68,0	0,019^a
Sigara kullanımı	10 (33,3)	13 (36,1)	8 (32,0)	0,941 ^b

^aKruskal-Wallis testi; ^bKi-kare testi
n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterilmiştir.
İstatistiksel olarak anlamlı post-hoc ikili karşılaştırmalar:
Yaş: Ludwig 1-3, p=0,003; hastalık süresi: Ludwig 1-3, p=0,005

Hasta grubunda; insülin ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). HDL düzeyi ise kontrol grubunda hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,005, p<0,05) Diğer biyokimyasal parametreler yönünden gruplar arasında fark saptanmamıştır (tümü için p>0,05). Kontrol ve hasta gruplarının biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırmaları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışma grubunda metabolik ve biyokimyasal parametreler

	Çalışma grubu		p*
	Hasta	Kontrol	
Açlık kan şekeri (gr/dL)	87,8 ± 8,3	86,1 ± 7,9	0,314
İnsülin	8,88 ± 4,68	4,98 ± 1,38	<0,001
HOMA-IR	1,952 ± 1,059	1,068 ± 0,337	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	180,4 ± 36,4	177,2 ± 20,3	0,428
Trigliserit (mg/dL)	89,2 ± 39,8	67,1 ± 20,9	0,317
LDL (mg/dL)	113,4 ± 98,8	99,2 ± 20,3	0,562
HDL (mg/dL)	59,8 ± 14,7	68,7 ± 15,5	0,005
GGT (U/L)	13,8 ± 8,8	11,4 ± 4,0	0,790
Hs-CRP	2,15 ± 2,89	1,14 ± 0,91	0,562
TSH	1,823 ± 0,795	1,828 ± 0,904	0,874
FT4	1,273 ± 0,171	1,225 ± 0,164	0,370
Demir	85,2 ± 34,8	85,7 ± 33,4	0,562
Demir bağlama kapasitesi	343,8 ± 49,7	343,7 ± 59,2	0,562
Ferritin	35,03 ± 27,36	34,33 ± 22,45	0,874
B12 vitamini (pg/mL)	356,9 ± 132,6	368,4 ± 131,3	0,713
*Mann-Whitney U testi HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; GGT: Gama glutamiltranspeptidaz; Hs-CRP: High sensitive C-reaktif protein; TSH: Tiroidstimulan hormon.			

Hasta grubu Ludwig evrelerine göre insulin ve HOMA-IR değerleri açısından karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Triglicerid düzeyi Ludwig evre 3 grubunda kontrol grubunda göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,011$, $p<0,05$). HDL düzeyi ise Ludwig evre 1 grubunda; kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,037$, $p<0,05$). Diğer biyokimyasal parametreler yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktur (tümü için $p>0,05$) (Tablo 7). Tablo 7’de kontrol grubu ve Ludwig evrelerine göre gruplandırılmış hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırmaları yer almaktadır.

Tablo 7. Ludwig sınıflaması evrelerine göre çalışma grubunun metabolik ve biyokimyasal parametrelere göre dağılımı

	Çalışma grubu				p*
	Ludwig evre 1 (n=30)	Ludwig evre 2 (n=36)	Ludwig evre 3 (n=25)	Kontrol (n=30)	
Kan şekeri	86,2 ± 9,1	87,5 ± 8,5	90,2 ± 6,6	86,1 ± 7,9	0,395
İnsülin	8,85 ± 5,20	8,62 ± 4,76	9,30 ± 4,00	4,98 ± 1,38	<0,001
HOMA-IR	1,879 ± 1,024	1,913 ± 1,171	2,095 ± 0,953	1,068 ± 0,337	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	172,2 ± 27,3	180,4 ± 33,1	190,4 ± 47,9	177,2 ± 20,3	0,678
Trigliserit (mg/dL)	84,8 ± 38,9	84,6 ± 33,4	101,2 ± 47,8	67,1 ± 20,9	0,017
LDL (mg/dL)	127,1 ± 166,4	103,8 ± 26,0	110,8 ± 42,6	99,2 ± 20,3	0,916
HDL (mg/dL)	58,5 ± 14,1	61,2 ± 14,7	59,5 ± 15,8	68,7 ± 15,5	0,023
GGT (U/L)	12,8 ± 4,7	13,3 ± 6,7	15,7 ± 13,9	11,4 ± 4,0	0,742
Hs-CRP	1,41 ± 1,66	2,63 ± 3,83	2,34 ± 2,37	1,14 ± 0,91	0,146
TSH	1,681 ± 0,685	1,964 ± 0,856	1,791 ± 0,826	1,828 ± 0,904	0,562
Serbest T4	1,262 ± 0,137	1,269 ± 0,174	1,293 ± 0,204	1,225 ± 0,164	0,512
Demir	83,5 ± 36,8	86,1 ± 40,4	86,0 ± 22,6	85,7 ± 33,4	0,951
Demir bağlama kapasitesi	334,5 ± 55,6	345,3 ± 47,5	352,8 ± 45,2	343,7 ± 59,2	0,585
Ferritin	41,58 ± 29,93	29,39 ± 17,72	35,29 ± 34,14	34,33 ± 22,45	0,458
B12 vitamini (pg/mL)	362,2 ± 161,8	374,7 ± 126,8	324,8 ± 96,3	368,4 ± 131,3	0,601

*Kruskal-Wallis testi HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance;
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein;
GGT: Gama glutamiltranspeptidaz; Hs-CRP: High sensitive C-reaktif protein; TSH: Tiroidstimulan hormon.
İstatistiksel olarak anlamlı post-hoc ikili karşılaştırmalar:
İnsülin: Kontrol – Ludwig 1, p<0,001; Kontrol – Ludwig 2, p<0,001; Kontrol – Ludwig 3, p<0,001
HOMA-IR: Kontrol – Ludwig 1, p<0,001; Kontrol – Ludwig 2, p<0,001; Kontrol – Ludwig 3, p<0,001
Trigliserit: Kontrol – Ludwig 3, p=0,011HDL: Kontrol – Ludwig 1, p=0,037

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ortalaması hasta grubunda 0,436 cm (SS=0,153 cm), kontrol grubunda 0,236 cm (SS=0,110 cm) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta grubunda yüksektir ($p<0,001$) (Tablo 8). Epikardiyal yağ kalınlığı düzeyi $\geq 0,5$ cm sınır değeri olarak kabul edilerek incelendiğinde hasta grubunun %34,1'i (n=31) sınır değerinin üzerinde saptanmıştır. Kontrol grubunda epikardiyal yağ kalınlığı düzeyi 0,5 cm ve üzerinde olan katılımcı yoktur; kontrol grubu ve hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Gruplar arasında diğer ekokardiyografi bulguları yönünden fark saptanmamıştır (tümü için, $p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma grubunun transtorasik ekokardiyografi bulguları

	Çalışma grubu		P
	Hasta (n=91)	Kontrol (n=30)	
Epikardiyal yağ kalınlığı (cm)	0,436 ± 0,153	0,260 ± 0,110	<0,001 ^a
Epikardiyal yağ kalınlığı $\geq 0,5$ cm	31 (34,1)	0 (0,0)	<0,001 ^b
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	60,5 ± 1,7	60,0 ± 0,0	0,094 ^a
Asendan aort genişliği (mm)	29,5 ± 2,6	29,7 ± 2,5	0,851 ^a
Sol atriyum genişliği (mm)	32,4 ± 2,8	32,0 ± 2,5	0,401 ^a
IVSd (mm)	8,67 ± 1,40	8,50 ± 0,86	0,585 ^a
LVIDd (mm)	43,40 ± 3,16	42,97 ± 2,41	0,539 ^a
LVPWd (mm)	8,54 ± 0,89	8,47 ± 0,86	0,473 ^a
Aort yetmezliği	1 (1,1)	0 (0,0)	0,999 ^c
Mitral yetmezlik	17 (18,7)	6 (20,0)	0,873 ^b
Triküspit yetmezliği	5 (5,5)	3 (10,0)	0,408 ^c
Pulmoner yetmezlik	1 (1,1)	0 (0,0)	0,999 ^c

^aMann-Whitney U testi, ^bKi-kare testi, ^cFisher'in kesin testi
n (%) ve ortalama ± standart sapma değerleri gösterilmiştir.
IVSd: İnterventriküler septum kalınlığı diyastolde;
LVPWd: Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı diyastolde;
LVIDd: Sol ventrikül iç çapı diyastol sonu.

Epikardiyal yağ kalınlığı ortalamaları; Ludwig evre 1 grubunda 0,317 cm (SS=0,100 cm), Ludwig evre 2 grubunda 0,425 cm (SS=0,116 cm), Ludwig evre 3 grubunda 0,594 cm (SS=0,109 cm) ve kontrol grubunda 0,260 cm (SS=0,110 cm), olarak bulunmuştur (Tablo 9 ve Şekil 10). Ludwig evre 3 grubunda epikardiyal yağ kalınlığı ortalaması; kontrol grubu, Ludwig evre 1 ve Ludwig evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,003$). Ludwig evre 2 grubunda epikardiyal yağ kalınlığı ortalaması Ludwig evre 1 ve kontrol gruplarından daha yüksektir (sırasıyla; $p=0,009$ ve $p<0,001$). Ludwig evre 1 grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı (Tablo 9 ve Şekil 11).

Epikardiyal yağ kalınlığı düzeyi 0,5 cm ve üzerinde olanların oranı kontrol grubunda %0,0, Ludwig evre 1 grubunda %3,3 (n=1), Ludwig evre 2 grubunda %27,8 (n=10) ve Ludwig evre 3 grubunda %80,0 (n=20) olarak bulundu (Tablo 9). Ludwig evre 3 grubunda epikardiyal yağ kalınlığı $\geq 0,5$ cm olanların oranı; kontrol grubu, Ludwig evre 1 ve Ludwig evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (tümü için $p<0,001$). Ludwig evre 2 grubunda epikardiyal yağ kalınlığı $\geq 0,5$ cm olanların oranı kontrol grubu ve Ludwig evre 1 gruplarından daha yüksektir (sırasıyla; $p=0,003$, $p<0,05$ ve $p=0,027$, $p<0,05$). Kontrol grubu ile Ludwig evre 1 grubu arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında diğer ekokardiyografi bulguları yönünden anlamlı fark yoktur. Ekokardiyografi bulguları ile Ludwig evre grupları ve kontrol grubu arasındaki ilişkiler Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Ludwig evre I, II, III ve kontrol gruplarında transtorasik ekokardiyografi bulgularının dağılımı

	Çalışma grubu				p
	Ludwig evre 1 (n=30)	Ludwig evre 2 (n=36)	Ludwig evre 3 (n=25)	Kontrol (n=30)	
Epikardiyal yağ kalınlığı (cm)	0,317 ± 0,100	0,425 ± 0,116	0,594 ± 0,109	0,260 ± 0,110	<0,001 ^a
Epikardiyal yağ kalınlığı ≥ 0,5 cm	1 (3,3)	10 (27,8)	20 (80,0)	0 (0,0)	<0,001 ^b
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	60,2 ± 0,9	61,1 ± 2,4	60,2 ± 1,0	60,0 ± 0,0	0,079 ^a
Asendan aort genişliği (mm)	28,8 ± 3,1	29,5 ± 2,5	30,2 ± 1,8	29,7 ± 2,5	0,121 ^a
Sol atriyum genişliği (mm)	31,9 ± 2,8	32,4 ± 3,1	32,9 ± 2,5	32,0 ± 2,5	0,404 ^a
IVSd (mm)	8,33 ± 0,92	8,89 ± 1,94	8,76 ± 0,78	8,50 ± 0,86	0,299 ^a
LVIDd (mm)	42,97 ± 3,70	43,58 ± 2,60	43,64 ± 3,28	42,97 ± 2,41	0,606 ^a
LVPWd (mm)	8,33 ± 0,88	8,69 ± 0,86	8,56 ± 0,92	8,47 ± 0,86	0,409 ^a
Aort yetmezliği	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0,207 ^c
Mitral yetmezlik	7 (23,3)	7 (19,4)	3 (12,0)	6 (20,0)	0,756 ^c
Triküspit yetmezliği	1 (3,3)	3 (8,3)	1 (4,0)	3 (10,0)	0,748 ^c
Pulmoner yetmezlik	0 (0,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999 ^c

^aKruskal-Wallis testi, ^bKi-kare testi, ^cFisher'in kesin testi

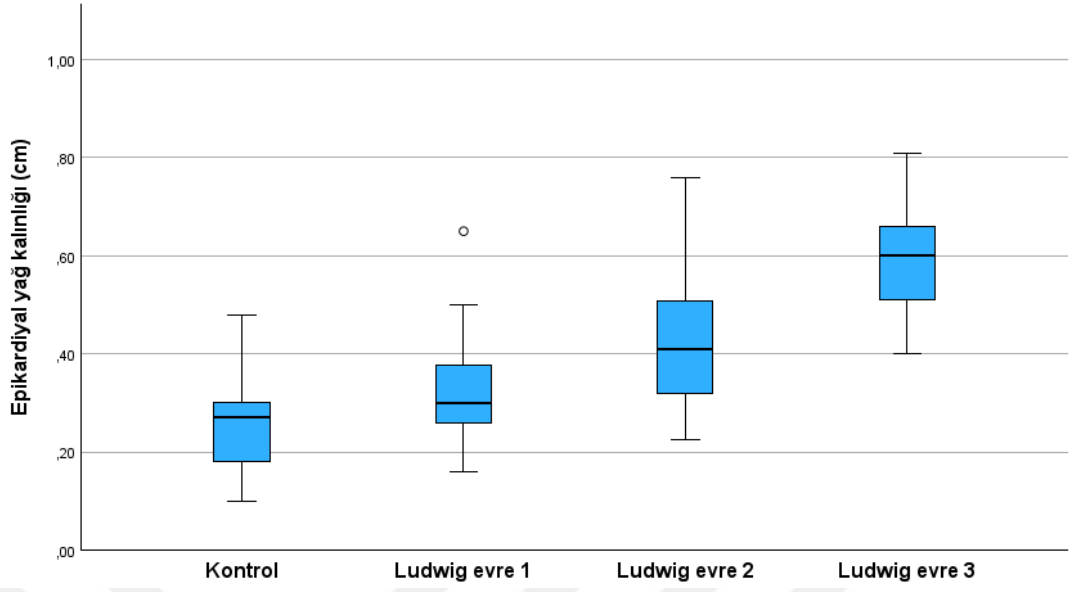
n (%) ve ortalama ± 37tandard sapma değerleri gösterilmiştir.

IVSd: İnterventriküler septum kalınlığı diyastolde; LVPWd: Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı diyastolde; LVIDd: Sol ventrikül iç çapı diyastol sonu.

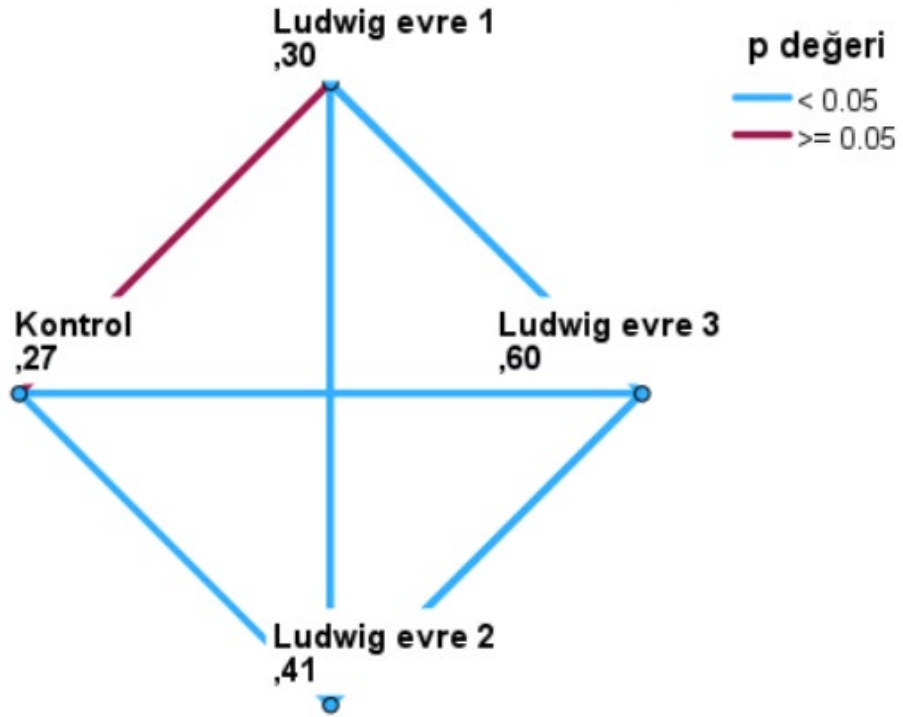
İstatistiksel olarak anlamlı post-hoc ikili karşılaştırmalar:

Epikardiyal yağ kalınlığı (cm):
Ludwig 2 - Kontrol, p<0,001; Ludwig 3 - Kontrol, p<0,001; Ludwig 1 – 2, p=0,009; Ludwig 1 – 3, p<0,001; Ludwig 2 – 3, p=0,003

Epikardiyal yağ kalınlığı ≥ 0,5 cm:
Ludwig 2 - Kontrol, p=0,003; Ludwig 3 - Kontrol, p<0,001; Ludwig 1 – 2, p=0,027; Ludwig 1 – 3, p<0,001; Ludwig 2 – 3, p<0,001



Şekil 10. Çalışma grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı



Şekil 11. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ortanca değerleri ve gruplar arası dağılımı

Epikardiyal yağ kalınlığı ile yaş ($\rho=0,200$, $p=0,028$), VKİ ($\rho=0,210$, $p=0,021$), bel çevresi ($\rho=0,211$, $p=0,020$), insülin ($\rho=0,328$, $p<0,001$), HOMA-IR ($\rho=0,311$, $p=0,001$), trigliserit ($\rho=0,285$, $p=0,002$), HDL ($\rho=-0,184$, $p=0,044$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı. Diğer parametreler yönünden anlamlı fark yoktur (tümü için $p>0,05$). Çalışma grubunun epikardiyal yağ kalınlığı ile demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon dağılımları (Çalışma grubu, $n=121$)

	Epikardiyal yağ kalınlığı	
	Korelasyon katsayısı (Spearman'srho)	P
Yaş (yıl)	0,200	0,028
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	0,210	0,021
Bel çevresi (cm)	0,211	0,020
Kan şekeri (mg/dL)	0,122	0,184
İnsülin	0,328	<0,001
HOMA-IR	0,311	0,001
Total kolesterol (mg/dL)	0,047	0,611
Trigliserit (mg/dL)	0,285	0,002
LDL (mg/dL)	0,019	0,835
HDL (mg/dL)	-0,184	0,044
GGT (U/L)	0,109	0,233
HS-CRP	0,090	0,326
TSH	-0,017	0,850
FT4	0,029	0,749
Demir	0,029	0,751
Demir 39aglama kapasitesi	0,241	0,008
Ferritin	-0,074	0,422
B12 vitamini (pg/mL)	-0,139	0,128
HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; GGT: Gama glutamiltranspeptidaz; Hs-CRP: High sensitive C-reaktif protein; TSH: Tiroidstimulan hormon.		

Epikardiyal yağ kalınlığı ile yaş ($\rho=0,265$, $p=0,011$), hastalık süresi ($\rho=0,258$, $p=0,014$) ve Ludwig evresi ($\rho=0,715$, $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı. Diğer parametreler yönünden anlamlı fark yoktur (tümü için $p>0,05$). Androjenetik alopesi tanılı tüm hastaların epikardiyal yağ kalınlığı ile demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hasta grupta epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon dağılımları (n=91)

	Epikardiyal yağ kalınlığı	
	Korelasyon katsayısı (Spearman’srho)	p
Yaş (yıl)	0,265	0,011
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0,108	0,309
Bel çevresi (cm)	0,033	0,757
Hastalık süresi (ay)	0,258	0,014
Ludwig evresi	0,715	<0,001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,036	0,734
İnsülin	0,110	0,299
HOMA-IR	0,097	0,363
Total kolesterol (mg/dL)	0,035	0,739
Trigliserit (mg/dL)	0,116	0,272
LDL (mg/dL)	-0,053	0,615
HDL (mg/dL)	0,005	0,959
GGT (U/L)	0,090	0,394
Hs-CRP	0,082	0,438
TSH	0,020	0,851
FT4	0,024	0,818
Demir	0,042	0,693
Demir bağlama kapasitesi	0,218	0,038
Ferritin	-0,109	0,304
B12 vitamini (pg/mL)	-0,071	0,505
HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance;		
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein;		
GGT: Gama glutamiltranspeptidaz; Hs-CRP: High sensitive C-reaktif protein; TSH: Tiroidstimulan hormon.		

5. TARTIŞMA

Androjenetik alopesi, progresif terminal saç kaybı ile seyreden, dünya genelinde en sık görülen saç dökülme nedenidir. Patofizyolojisi tam anlaşılammakla birlikte, genetik ve hormonal faktörler suçlanmaktadır. Puberteden sonra genetik yatkınlığı olan bireylerde, yüksek serum dihidrotestosteron (DHT) düzeylerinin de etkisiyle, androjen reseptörlerinin yoğun olduğu bölgelerde saçlarda diffüz incelme ve minyatürleşme ile kendini gösterir. Bu süreçte testosteronu DHT'ye çeviren 5-alfa redüktaz tip 2 enzimi etkilidir (44). Komplet androjen insensitivite sendromu ve 5-alfa redüktaz tip 2 enzimi eksikliği olan bireylerde AGA prevalansının çok daha düşük izlenmesi bu hastalıktaki androjenlerin rolünü kanıtlar niteliktedir. Kadın AGA'da ise hastalığın patofizyolojisinde androjenlerin ne kadar rol aldığı hala tartışmalıdır; yapılan bir çalışmada kadın AGA tanılı hastaların 3'te 1'inde anormal androjen seviyeleri saptanmıştır (47). Bu durum kadın AGA'da hastalığın patofizyolojisine insülin rezistansı, metabolik sendrom, dislipidemi gibi metabolik, indirekt olsa da kardiyovasküler durumların katkısını öne çıkarmaktadır (28).

Androjen hormonların kardiyovasküler sistem üzerinde ve patolojik etkileri mevcuttur; bu etkiyi damar endotelial hücrelerin işlevleri üzerinden yaparlar. Bu hormonlar fizyolojik olarak vasküler tonusun düzenlenmesinde, adezyonda, anti-trombotik yollarda görev alırlar. Kardiyovasküler sistem üzerindeki negatif etkilerini ise vazokonstriktörlerin üretimini indüksiyonu, aterogenez ve vasküler inflamasyon artışı ile gösterirler (45). Androjenetik alopesi; akne, sebore, hirsutizm gibi kutanöz androjenizasyon bulgusu olan hastalıklardandır ve PKOS, HAIR-AN sendromu, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi gibi hiperandrojenemi ile seyreden hastalıklarda bir klinik bulgu olarak gözlenmektedir. Bu adı geçen hastalıkların insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikteliği iyi bilinmektedir; bu nedenle AGA'lı hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında oldukları söylenebilir (4,90-92). AGA hastalarında, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığın mekanizması tam anlamıyla aydınlatılmamasına rağmen hiperinsülineminin yarattığı hiperandrojenemi yolağı üzerinde durulmaktadır. İnsülin, ovaryan androjen sekresyonunu stimüle eder ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) üretimini

baskılayarak serum serbest testosteron düzeyinde artışa neden olabilir (57). İnsülin ve insülin-benzeri büyüme faktörleri androjenlerle birlikte pilosebase ünitenin gelişimini regüle eder. AGA'nın patogeneğinde androjenlerin rolünün yanı sıra insülin rezistansı, dislipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi durumların da katkısı kanıtlanmıştır (4,6,90). Literatürde; insülin rezistansının yol açtığı endotelial disfonksiyonun, saçlı derinin kan akışı sirkülasyonunda bozulmalara yol açtığı, vazokonstriksiyon ve pilosebase ünitenin malnütrisyona sebep olduğu ifade edilmiştir (4,5) Ayrıca insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri, mitojenik ve anti-apoptotik etkileri nedeniyle, doğrudan AGA'nın patogeneğinde yer alırlar. (6). İnsülin rezistansı ve AGA arasında kısır bir döngü olduğu, ikisinin de birbirine katkı sağladığı ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturdukları bildirilmiştir (4-6).

AGA ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki daha önce erkek AGA'larda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, karotis intima-media kalınlığı, arteriyel damar duvar sertliği, kalp-ayak bileği vasküler indeks ölçümü gibi tarama metodlarıyla araştırılmıştır (93). Epikardiyal yağ dokusu (EYD), miyokard ve koroner sistem ile direkt etkileşim halinde olan biyoaktif bir dokudur. Mekanik olarak koruyucu olduğu kadar aktif endokrin bir organ gibi de çalışır; parakrin, vazokrin etkilerini miyokard üzerinde gösterir (76). Koroner arter hastalığı, diabetik kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, metabolik sendrom ve insülin rezistansı, tromboembolizm, kardiyak aritmiler, ateroskleroz, aort stenozu gibi birçok kardiyak hastalıkta EYD kalınlığı araştırılmış ve bu hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır (94-97). Bu çalışmalardan yola çıkarak EYD'nin kardiyovasküler riski gösterebilen bağımsız bir parametre olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. Literatürde kardiyovasküler hastalıklara ilaveten, metabolik sendrom, insülin rezistansı ve kardiyovasküler komorbiditelerle ilişkili PKOS'lu hastalarda da EYD ilişkisi araştırılmıştır (98). EYD'ye son yıllarda giderek artan ilgi; birçok branşta olduğu gibi dermatolojik hastalıklarla da kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde çalışmalara yol açmıştır. Özellikle metabolik sendrom ve insülin rezistansı ile seyredilen hidraadenitis suppurativa (HS), psoriasis vulgaris, erkek tipi AGA hastalıklarında EYD kalınlığı araştırılmış ve anlamlı veriler bulunmuştur (99-101). Literatürde kadın AGA'lı hastalarda EYD kalınlığını karşılaştıran araştırma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Biz de burdan yola çıkarak çalışmamızda dermatoloji

polikliniklerinde sıkça tanı konulan bir hastalık olan kadın AGA'da, evrelere göre EYD kalınlığını karşılaştırmayı ve bu değerlerin subklinik kardiyovasküler hastalık varlığı açısından prediktif olup olmadığını araştırdık. Bu araştırma ile AGA tanılı kadın hastalarda kardiyovasküler komorbiditelerin (insulin direnci, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi) erken tanısı ve hastaların ilgili alana yönlendirilmesi açısından farkındalık yaratılacağını düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuz yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş olarak dizayn edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 31,5 olup, hastalığın yaşı ve evresi arasında anlamlı bir korelasyon saptadık. Klinik olarak Ludwig evre 3 hastalar daha ileri yaşa sahipti. Literatür incelendiğinde; AGA erken yaşta başladığında metabolik sendrom ve ilişkili hastalıkların bireylerde erken yaşta gelişebileceği gösterilmiştir (4,58). Ek olarak çalışmamızla AGA'da hastalığın süresi ve şiddet evresi arasında da anlamlı bir fark saptadık. Çalışmamızla uyumlu olarak literatürde; kadınlarda AGA'nın başlangıç yaşı ne kadar erken ise klinik olarak hastalığın şiddetinin arttığı bildirilmiştir (56,102). Hastalık yaşı ve süresi arttıkça Ludwig evresinin artması, hastalığın progresif seyrinin bir sonucudur. Bu nedenle AGA'da hastalığın erken tanınması, progresif gidişin durdurulması açısından önemlidir.

Çalışmamızın asıl amacı, kardiyovasküler hastalık gelişim riskini yansıtan EYD kalınlığını, kadın AGA hastalarında tarama testi olarak kullanmaktır. EYD; transtorasik ekokardiyografi (TTE), kardiyak çok kesitli bilgisayarlı tomografi, kardiyak MRG ile ölçülebilen, birçok kardiyometabolik parametre ile ilişkisi tanımlanmış, kalbin adipoz ve aktif bir endokrin dokusudur (103). MR görüntüleme bütün viseral yağ dokularında olduğu gibi EYD görüntülemeye de altın standart kabul edilmektedir. TTE kolay ulaşılabilirliği ve nispeten ucuz olmasıyla MR görüntülemeye alternatif olarak, EYD kalınlığı ölçümünde öne çıkmaktadır (104). Nitekim hastalıkların subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla riskinin incelendiği pek çok çalışmada EYD kalınlığının ölçümünün kullanıldığı görülmektedir (76,85,99,104,105). Literatürde AGA ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki arteriyel damar sertliği ölçümü, kalp-ayak bileği vasküler indeks ölçümü, karotis intima media kalınlığı gibi pek çok tarama metodlarıyla araştırılmış ve bu iki hastalık arasındaki ilişki dikkati çekmiştir (93). Biz de bu ilişkiyi TTE ile EYD kalınlığını ölçerek gözlemlemek istedik. Buna göre EYD kalınlığını, Ludwig

hastalık şiddet evrelemesine göre ve kontrol gruplarıyla karşılaştırdık. Kadın AGA'lı grupta EYD kalınlığını yüksek olarak saptadık. EYD kalınlığı ortalaması hasta grubunda 0,436 cm (SS=0,153 cm), kontrol grubunda ise 0,236 cm (SS=0,110 cm) bulunmuştur ve gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlıdır ($p<0,001$). Fizyolojik ve patolojik EYD ayırımında cut-off değer için bir konsensus bulunmamaktadır. Fakat son veriler subklinik ateroskleroza gösterebilmesi açısından 0,5 cm ve üzeri kalınlığın anormal olarak değerlendirilebileceğini söylemektedir (85). Aynı zamanda hastalıkların şiddetini ve gidişatını tahmin edebilmesi açısından çeşitli EYD kalınlığı için çeşitli cut-off verileri öne sürülmüştür; 7 mm (105), 6.3 mm (106), 5 mm (107), 6.35 mm (76), 5.9 mm (99). Çalışmamızda epikardiyal yağ kalınlığı düzeyi ≥ 5 mm sınır değeri kabul edilerek incelendiğinde hasta grubunun %34,1'i ($n=31$) sınır değerinin üzerindeydi. Ludwig evresi yükseldikçe EYD kalınlığının arttığını ve hastaların subklinik ateroskleroz açısından risk altında olabileceğini gözlemledik. İlave olarak çalışmamızda tüm hastalar arasında yapılan korelasyon istatistiğine göre, EYK ve Ludwig evresi ile; yaş, VKİ, bel çevresi, insulin, HOMA-IR, trigliserid, HDL değerleri arasında pozitif korelasyonlar saptadık. VKİ, bel çevresi kalınlığı, insülin, HOMA-IR ve dislipideminin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörleri olduğu düşünülecek olursa; EYD kalınlığı arttıkça bu parametreler arasındaki pozitif korelasyonlar, Ludwig evrelerine göre de artan subklinik ateroskleroz gelişim riskini destekler nitelikteydi. Ludwig evre 1 ve kontrol grubu EYD kalınlığı açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı fark yok iken, Ludwig evre 2 ve 3 hastaları kontrol grubuna göre EYD kalınlığında artma gösterdiler. Transtorasik ekokardiyografide diğer rutin bakılan parametreler olan sol atrium genişliği, asendan aorta genişliği, diyastoldeki interventriküler septum kalınlığı, diyastoldeki sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, diyastol sonundaki sol ventrikül iç çapı parametrelerinin tümünde kontrol grubu ve tüm hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (tümü için $p>0,05$); bu farkın görülmemesi EYD kalınlığının değerlendirme parametreleri içinde öne çıkmasına neden olmuştur.

Yakın tarihli bir çalışmada obez olmayan obstrüktif uyku apnesi (OAS) hastalarında EYD kalınlığı değerlendirilmiş olup; kontrol grubundan daha kalın EYD kalınlığı saptanmıştır. Bu sonuç ile OAS hastalarında EYD'nin kardiyovasküler hastalık gelişimi riskine katkı sağladığı bildirilmiştir (108). OAS'da oksidatif stres

sonucu oluşan insulin direnci, metabolik sendroma yatkınlık, dislipidemi, hipertansiyon görülebilmektedir. Ayrıca koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve strok gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksektir. OAS hastalarında saptanan EYD kalınlığı artışının, AGA'lı hastalarda saptadığımız EYD kalınlığı artışı ile hastalıkların patogeneplerinde paralel giden insülin direnç yolağının bir sonucu olduğunu söyleyebiliriz.

Serebrovasküler hastalıkların da tıpkı kardiyovasküler hastalıklar gibi subklinik ateroskleroz zemininde geliştiğı iyi bilinmektedir. Kaynağı bulunamayan embolik strok geçiren genç hasta popülasyonu ile yapılan bir çalışmada EYD kalınlığı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kalın bulunmuştur.(Gurdal A) Benzer çalışma iskemik strok geçiren hastalara da uygulanmış ve EYD kalınlığının strok geçiren hastalarda artışı gösterilmiştir (109). Bu sonuçlarla EYD kalınlığının serebrovasküler hastalık riski açısından önemi vurgulanmıştır.

Metabolik sendroma eşlik edebilen dermatolojik hastalıklardan hidraadenitis suppurativa ve psoriasis vulgaris hastalarında yapılan çalışmada da benzer şekilde EYD kalınlığında artışlar izlenmiştir. HS çalışmasında EYD kalınlığına ek olarak; VKİ, erkek cinsiyet ve hs-CRP değeri şiddetli hastalık için prediktif faktörler olarak gösterilmiştir (99). Wang X ve ark. 2016 yılında yaptıkları metaanalizde; 5 çalışmadan toplanan veriler ile 731 psoriasis vulgaris hastası incelendi ve psoriasis vulgaris hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırılmasında EYK değerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu saptandı ($p=0,004$) ve hastalığı şiddeti ile (PASI skoru) korele izlendi (110). Ancak total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid değerlerinde hasta ve kontrol grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Erkek AGA hastalarıyla ülkemizde yapılan bir çalışmada, Hamilton-Norwood skalasına göre hafif-orta-şiddetli şekilde gruplara ayrılan hastalar arasında EYD kalınlığının artışı gösterilmiştir; TTE'de rutin bakılan sol atrium çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi diğer bulgularda gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (101). Bu çalışmada kontrol grubunun olmaması çalışmanın sınırlılığı olarak değerlendirilebilir. AGA şiddetine göre kadınlarda yürüttüğümüz çalışmamızda benzer sonuçlar saptadık ve kontrol grubuyla da EYD kalınlığında anlamlı bir fark gözlemledik. TTE'deki diğer parametrelerden olan sol atrium çapı, asendan aorta genişliği gibi diğer bulgularda istatistiksel olarak anlamlı fark

olmaması EYD kalınlığını öne çıkarmıştır.

Kıl folikülündeki 'bulge' epitelini hedef alan lenfositik folikülit ve kronik inflamasyonun AGA'ya katkısı gösterilmiştir (111). Hs-CRP değeri, aterosklerozun inflamasyon ile bağlantısını gösterebilen bir değerdir ve inflamasyon ile seyreden dermatolojik hastalıklardan HS ile ilişkili olup hastalığın şiddetiyle de korele olduğu gösterilmiştir (99,112). AGA ile hs-CRP karşılaştırılmasının yapıldığı bir diğer araştırmada AGA ile sağlıklı kontrol grubunun hs-CRP değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (113). Bizim çalışmamızda hs-CRP değeri kontrol ve hasta grubu ile karşılaştırıldığında sayısal ortalamalarda artış gözükse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

Androjenetik alopesinin kardiyovasküler risk faktörleri ile bağlantısı dislipidemi aracılığı ile de araştırılmıştır. Androjenlerin vasküler mikroinflamasyon, vazokonstriksiyon ve aterogeneze olan katkıları iyi bilinmektedir. Vasküler proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, serum lipid bozuklukları, kolesterol transferinde eksiklikler ve buna bağlı olarak apolipoproteinlerde değişikliklere yol açabilir (114). Literatürde AGA ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi gösteren çelişkili yayınlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda dislipidemi ile AGA arasındaki ilişki gösterilirken (115-118), bazı çalışmalarda ilişki bulunamamıştır (4,90-92). Bizim çalışmamızda trigliserid değeri Ludwig 3 grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. HDL düzeyi ise hasta grupta anlamlı derecede düşüktü. Kim MW ve ark. tarafından yapılan metaanaliz çalışmasında trigliserid düzeylerini AGA ile karşılaştırmak için taranan 17 çalışmada, trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (119). İlâveten aynı çalışmada; HDL düzeyleri için 19 çalışma taranmış, kontrol grubunda HDL düzeyleri hasta gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (119). Bizim çalışmamızda hasta grubunda ortaya çıkan anlamlı şekilde yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri, AGA'lı hastaların aterojenik lipid profiline sahip olabileceğini göstermektedir.

Androjenetik alopesinin; hiperandrojenemi, obezite, insülin rezistansı ve metabolik sendrom ile ilişkisi iyi tanımlanmıştır. Kadın AGA'lılarda; PKOS en sık rastlanan hormonal bozukluktur. Obezite, hiperandrojenemi, insülin direnci ve metabolik sendrom bileşenlerinin PKOS'lu hastalarda sıkça görüldüğü ve bu hastaların bir kısmında fenotipik olarak AGA geliştiği iyi bilinmektedir. PKOS'da

sadece obez hastalarda değil, obez olmayan hastalarda da insülin rezistansı gösterilmiştir. Hiperandrojenemi, hiperinsülinemiye yol açarak, obeziteden bağımsız olarak da insülin rezistansı gelişimine katkı sağlamaktadır (120). PKOS'lu kadınlarda obezite hiperandrojenemi ve insülin rezistansını ağırlaştırır ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar (121,122). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, erkeklerde AGA hastalık evresi 3-7 olan şiddetli grupta VKİ değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (90). Çalışma grubumuzu VKİ 27 altında olacak şekilde oluşturmamıza ve her iki grubun VKİ ortalaması WHO kriterlerine göre normal kilolu grupta yer almasına rağmen; kadın AGA'lı grubun VKİ ortalaması istatistiksel olarak, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, kadın AGA'luların VKİ değerlerinin daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Ludwig hastalık evrelerine göre ise gruplar arasında VKİ ve bel çevresine göre herhangi bir anlamlı fark görülmedi.

Androjenetik alopesi tanılı hastalarda HOMA-IR formülü ile insülin rezistansını araştıran çalışmalarda anlamlı fark bulan (117,123) ve fark bulmayan (124) çelişkili sonuçlar mevcuttu. Erkek AGA'lı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada bu ilişkinin önemine dikkat çekilerek; Hamilton-Norwood evrelemesine göre evre 3 ve daha yüksek evredeki şiddetli AGA hastalık grubundaki tüm genç erkeklerde metabolik sendrom ve insülin rezistansının araştırılması gerektiğini önermiştir (117). Bizim çalışmamızda, yalancı-pozitif insülin rezistansı olasılığını ortadan kaldırmak ve hiperandrojenemik duruma katkısı bilinen obezitenin çalışmanın verilerini etkilememesi için çalışma grubu VKİ 27'nin altında olan kadınlardan seçilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda insülin ve HOMA-IR değerlerini kontrol grubuna göre insülin direnci lehine yüksek saptadık. Ayrıca insülin ve HOMA-IR değerleri, Ludwig hastalık şiddeti evresi arttıkça gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı artış gösterdi. Çalışmamızda EYD kalınlığı ile HOMA-IR değeri arasındaki korelasyonu pozitif katsayıda, istatistiksel açıdan anlamlı derecede korele izlenmiştir. Tüm bu verilere göre AGA tanılı kadınlarda, hastalık evresi arttıkça insülin direncine yatkınlık artmaktadır.

Kadınlarda androjenetik alopesi, hirsutizm kadar androjenlerle belirgin ilişkisi olmasa da; kutanöz androjenizasyon bulguları arasında yer alır. AGA, PKOS'lu hastalarda farklı fenotipik özelliklerle kendini gösterir ve akne, hirsutizm

ile birarada bulunabilir. Yapılan bir çalışma, hirsutizme sahip AGA ve akne gibi diğer kutanöz androjenizasyon bulgularının eşlik ettiği bir grup hastada; PKOS'lu ve hirsutizimli kadınlar ile idiopatik hirsutizimli kadınlar karşılaştırılmış ve obeziteden bağımsız olarak insülin direncini saptamıştır (120). Kadın tipi AGA ile hirsutizm bağlantısını araştıran kısıtlı sayıda çalışma mevcut olup; Borlu ve arkadaşları, 59 AGA tanılı kadın hastada, en sık eşlik eden kliniğin hirsutizm olduğunu bildirmiştir (125). Bizim çalışmamızda ise kadın AGA'lı hastaların %21,9'unda hirsutizm eşlik etmekteydi. Hirsutizmi olan hastaların %20'si evre 1, %19,4'ü evre 2, %28'i evre 3 idi. Hasta grubu karşılaştırıldığında hirsutizm ile Ludwig evresi arasında ise anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu durum hirsutizm etiolojisinde etnik, genetik ve hormonal faktörlerin bir arada bulunmasından kaynaklanabilir. Ayrıca etiopatogenezde foliküllerdeki pilosebace reseptörlerin normal serum androjen düzeylerine rağmen androjenlere karşı hipersensitivitesi, Fitzpatrick deri tipi gibi faktörler de rol oynamaktadır. Yani kadın tip AGA gibi hirsutizm de multifaktöryel bir hastalıktır ve çalışmamızda da hirsutizm sebebi olabilecek PCOS, obezite gibi durumlar dışlanma kriterleridir. Ludwig evrelemesine göre hirsutizm varlığında anlamlılık saptanmaması bu nedenlere bağlı olabilir.

Akne varlığı, tıpkı hirsutizm gibi yüksek androjen seviyelerini gösterebilir. Çalışmamızda AGA tanılı hasta grubunda akne görülme oranı %35,2'dir. Ludwig evre 1'de %33,3, evre 2'de %41,7 olup, evre 3'te akne oranı %28'dir. Hasta grubunda akne varlığı ile Ludwig evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Literatürde akne ve AGA birlikteliğini gösteren çalışma sayısı sınırlıdır. . Bu birliktelik sıklıkla hiperandrojemi araştırmalarında alt bulgu olarak paylaşılmıştır ve farklı oranlarda sonuçlar elde edilmiştir. Akne oluşumu sebum hücrelerinin androjenlere duyarlılığına bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi; *propionibacterium acnes*, inflamasyon ve çevresel faktörler etkisiyle de gelişebilmektedir. Bu nedenle artmış serum androjen düzeylerinin akne gelişiminde doğrudan ilişkisi olamayabileceği vurgulanmaktadır (126). Bu nedenle akne ve AGA birliğinin sadece androjen seviyeleri ile açıklanması yanıltıcı olacaktır.

Sonuç olarak AGA yalnızca saç dökülmesi ile seyreden bir hastalık olmayıp, arka planda araştırılması gereken birçok komorbidite ile birarada bulunabilir. Kadınlarda AGA; metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla sıkı ilişkisi

olan PKOS ile birlikte görülebilir ve bu iki hastalık hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi ile seyrederek. Hiperandrojenemi ve hiperinsülineminin metabolik sendroma katkıları ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir; bu yüzden AGA tanılı hastalarda risk faktörlerinin iyi belirlenmesi gerekir. Bu çalışma ile bizim amacımız kardiyovasküler hastalık riskini EYD kalınlığı üzerinden göstermekti. Literatürde daha önce kadın tip AGA ile EYD kalınlığını karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda EYD kalınlığının Ludwig evrelemesine göre hastalığın şiddeti arttıkça anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Çalışma grubumuzda AGA ile EYD kalınlığı arasındaki ilişkiyi; VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA-IR ve dislipidemi gibi metabolik sendromun diğer bileşenleriyle pozitif korelasyonlar göstererek destekledik. Bu yakın ilişkiyi iyi dizayn edilmiş çalışma grubunda, obeziteden bağımsız olarak saptamamız oldukça anlamlıydı. Bu çalışma ile kadın AGA'lı hastalarda özellikle ileri evrede insülin direncinin araştırılmasını önermekteyiz. TTE ile EYD kalınlığı ölçümünün kardiyovasküler hastalık riskinin araştırılmasında, invazif olmayan, kolay ulaşılabilen, nispeten ucuz ve güvenilir bir yöntem olarak, AGA'lı hastalarda tarama testi olarak kullanılabilceğini söylemekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmaya klinik görünüm ve dermoskopik kriterler ile AGA tanısı alan 91 hasta; androjenizasyon ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.
- Hasta grubunun yaş ortalaması $32,9 \pm 9,5$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $31,5 \pm 9,6$ idi. Çalışma grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
- Hastalığın yaşı ve evresi arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Klinik olarak Ludwig evre 3 olan hastalar daha ileri yaşa sahipti.
- Hastalığın progresif seyrinin bir göstergesi olarak hastalık süresinin arttıkça hastalık evresinin de arttığı tespit edildi.
- Kardiyovasküler hastalık riskini göstermek için ölçülen EYD kalınlığının, Ludwig evrelemesine göre hastalığın şiddeti arttıkça anlamlı olarak arttığı gösterildi.
- EYD kalınlığı hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.
- Androjenetik alopesi ve EYD arasındaki ilişki; VKİ, bel çevresi, HOMA-IR, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendromun diğer bileşenleriyle anlamlılığı gösterilerek desteklendi.
- Bu yakın ilişki; iyi dizayn edilmiş çalışma grubunda, obeziteden bağımsız olarak saptanmış olması oldukça anlamlıydı.
- EYD kalınlığı; çalıştığımız insülin direnci parametreleriyle uyumlu olarak kadın AGA'lılarda anlamlı olarak artmıştı. Bu sonuç ile AGA'lı kadınlarda; özellikle ileri evrede insülin direncinin araştırılmasını önermekteyiz.
- EYD kalınlığı, VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA-IR ve lipid değerleri parametrelerinin yüksekliğini bütünsel bir şekilde ele aldığımızda AGA'nın özellikle ileri evrelerinin kardiyovasküler hastalık için artmış bir risk göstergesi olduğunu söyleyebiliriz.
- TTE ile EYD kalınlık ölçümü, invazif olmayan, kolay ulaşılabilir ve nispeten ucuz bir tarama testi olarak AGA'lı hastalara kardiyovasküler riski saptamak için kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Vujovic A, Del Marmol V. The female pattern hair loss: Review of etiopathogenesis and diagnosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 767628.
2. Lee WS, Ro BI, Hong SP, et al: A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 37-46.
3. Herskovitz I, Tosti A: Female Pattern Hair Loss. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11: 9860.
4. Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet* 2000; 356: 1165–1166.
5. Hirsso P, Laakso M, Matilainen V et al. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health* 2006; 14: 78–81.
6. Philpott MP, Sanders DA, Kealey T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *J Invest Dermatol.* 1994 Jun; 102: 857-861.
7. Sharma KH, Jindal A. Association between androgenetic alopecia and coronary artery disease in young male patients. *Int J Trichology* 2014; 6: 5-7.
8. Traish AM. Adverse health effects of testosterone deficiency (TD) in men. *Steroids* 2014; 88: 106-116.
9. Şengül C, Özveren O. Epicardial adipose tissue: a review of physiology, pathophysiology, and clinical applications. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13: 261-265.
10. Bachar GN, Dicker D, Kornowski R, Atar E. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol* 2012; 110: 534-538.
11. Ma, X., Tian, Y., Song, Y., Shi, J., Xu, J., et al. Msi2 Maintains Quiescent State of Hair Follicle Stem Cells by Directly Repressing the Hh Signaling Pathway. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1015–1024.
12. Cotsarelis G: Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1459-1468.
13. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R: The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol* 2009; 19: 132-142.
14. Legue E, Nicolas JF: Hair follicle renewal: organization of stem cells in the matrix and the role of stereotyped lineages and behaviors. *Development* 2005; 132: 43-54.
15. Doğan C, Sketchbook Pro 9.1
16. Shin, J.M., Ko, J.-W., Choi, C.-W., Lee, Y., Seo, Y.-J., et al. Deficiency of Crif1 in Hair Follicle Stem Cells Retards Hair Growth Cycle in Adult Mice. *PLoS One* 2020; 15: e0232206.
17. Morgun, E. I., and Vorotelyak, E. A. Epidermal Stem Cells in Hair Follicle Cycling and

- Skin Regeneration: A View from the Perspective of Inflammation. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 581697.
18. Bak, D., Lee, E., Choi, M., Lee, B., Kwon, et al. Protective Effects of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Against Dexamethasone-Induced Apoptotic Cell Death in Hair Follicles. *Int J Mol Med* 2020; 45: 556–568.
 19. Bejaoui, M., Villareal, M. O., and Isoda, H. 3,4,5-Tri-O-Caffeoylquinic Acid Promoted Hair Pigmentation Through β -Catenin and its Target Genes. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 175.
 20. Kim, H., Jang, Y., Kim, E. H., Jang, H., Cho, H., et al. Potential of Colostrum-Derived Exosomes for Promoting Hair Regeneration through the Transition from Telogen to Anagen Phase. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 815205.
 21. Paik JH, Yoon JB, Sim WY, Kim BS, Kim NI. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *BrJ Dermatol* 2001; 145: 95-99.
 22. Otberg N, Finner AM, Shapiro j. Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 379-398.
 23. Hebra F, Kaposi M. On diseases of the skin including the exanthemata. London: The New Sydenham Society; 1874 [Tay W, transl.].
 24. Ntshingila S, Oputu O, Arowolo AT, Khumalo NP. Androgenetic alopecia: An update. *JAAD Int* 2023; 22;13: 150-158.
 25. Piraccini BM, Alessandrini A. Androgenetic alopecia. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149:15-24.
 26. Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Female pattern hair loss. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 383–388.
 27. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert reviews in molecular medicine*. 2002; 4: 1-11.
 28. Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: A clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 529–543.
 29. Khumalo NP, Jessop S, Gumede F, Ehrlich R. Hairdressing and the prevalence of scalp disease in African adults. *Br J Dermatol* 2007; 157: 981–988.
 30. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc European Society for Dermatological Research*. 2005; 10: 184-189.
 31. Chaikittisilpa, S.; Rattanasirisin, N.; Panchaprateep, R.; Orprayoon, N.; Phutrakul, P.; et al. Prevalence of female pattern hair loss in postmenopausal women: A cross-sectional study. *Menopause* 2022; 29: 415–420
 32. Salman KE, Altunay IK, Kucukunal NA, Cerman AA. Frequency, severity and related factors of androgenetic alopecia in dermatology outpatient clinic: hospital-based cross-sectional study in Turkey. *An Bras Dermatol* 2017; 92: 35-40.
 33. Kinoshita-Ise M, Fukuyama M, Ohyama M. Recent Advances in Understanding of the Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management of Hair Loss Diseases. *J Clin Med* 2023; 3;12

: 32-59.

34. Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; 84: 263-268
35. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; 33: 245-254.
36. Nyholt Dr, Gillepsie NA, Heath AC, Martin NG. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2005; 121: 1561-1564.
37. Levy-Nissenbaum E, Bar-Natan M, Frydman M, Pras E. Confirmation of the association between male pattern baldness and the androgen receptor gene. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 339-340.
38. Hillmer AM, Hanneken S, Ritzmann S, Becker T, Freudenberg J, Brockschmidt FF, et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 140-148.
39. Mahmoud, E.A.; Elgarhy, L.H.; Hasby, E.A.; Mohammad, L. Dickkopf-1 Expression in Androgenetic Alopecia and Alopecia Areata in Male Patients. *Am J Dermatol* 2019; 41: 122–127.
40. Redler, S.; Birch, P.; Drichel, D.; Hofmann, P.; Dobson, K.; Böhmer, A.C.; Becker, J.; Giehl, K.A.; Tazi-Ahnini, R.; Kruse, R.; et al. The oestrogen receptor 2 (ESR2) gene in female-pattern hair loss: Replication of association with rs10137185 in German patients. *Br J Dermatol* 2014; 170: 982–985.
41. Yip, L.; Zaloumis, S.; Irwin, D.; Severi, G.; Hopper, J.; Giles, G.; Harrap, S.; Sinclair, R.; Ellis, J. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2009; 161: 289–294.
42. Krause K, Foitzik K, editors. *Biology of the hair follicle: the basics*. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 2-10
43. Kaufman K. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198: 89-95.
44. Xiao Q, Wang L, Supekar S, et al. Structure of human steroid 5 α -reductase 2 with the anti-androgen drug finasteride. *Nat Commun*. 2020; 11: 1-11.
45. Guarrera M, Rebora A. Kenogen in female androgenetic alopecia. *Dermatology* 2005; 210: 18-20.
46. Messner EA, Steele TM, Tsamouri MM, Hejazi N, Gao AC, et al. The androgen receptor in prostate cancer: effect of structure, ligands and spliced variants on therapy. *Biomedicines* 2020; 8: 422.
47. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, et al. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 831-836.
48. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97: 247-54.
49. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: an update. *Indian J*

- Dermatol Venereol Leprol 2013; 79: 613-625.
50. Perera, Eshini & Sinclair, Rodney. Androgenetic Alopecia. 2015; 10.3109/9781439808078-33.
 51. Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 106-109.
 52. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci.* 1951; 53: 708–728.
 53. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol* 2011; 164: 5-15.
 54. <https://www.hairhealth.ai/blog/understanding-female-pattern-baldness-and-the-ludwig-scale>
Erişim Tarihi:01.02.2024
 55. Sinclair R, Jolley D, Mallari R, Magee J. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 189-199.
 56. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 69-84.
 57. Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulinresistant hyperinsulinemia. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 95-104.
 58. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2010; 162: 768–789.
 59. Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 33-38.
 60. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichol* 2009; 1: 123-130.
 61. Knopp, E. The scalp biopsy for hair loss and its interpretation. *Semin Cutan Med Surg* 2015; 34: 57–66.
 62. Ho CY, Chen JY, Hsu WL, Yu S, Chen WC, et al. Female Pattern Hair Loss: An Overview with Focus on the Genetics. *Genes* 2023; 23;14: 13-26.
 63. Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, Annunziata MC, Marasca C, Cacciapuoti S. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Womens Dermatol* 2018; 19;4: 203-211.
 64. Gupta AK, Foley KA. 5% minoxidil: Treatment for female pattern hair loss. *Skin Therapy Lett* 2014; 19: 5–7.
 65. Emer JJ, Stevenson ML, Markowitz O. Novel treatment of female-pattern androgenetic alopecia with injected bimatoprost 0.03% solution. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 795–798.
 66. Shum KW, Cullen DR, Messenger AG. Hair loss in women with hyperandrogenism: Four

- cases responding to finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 733–739.
67. Jung JY, Yeon JH, Choi JW, Kwon SH, Kim BJ, Youn SW, et al. Effect of dutasteride 0.5 mg/d in men with androgenetic alopecia recalcitrant to finasteride. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1351–1357.
 68. Fernández Muñoz MJ, Basurto Acevedo L, Córdova Pérez N, Vázquez Martínez AL, Tepach Gutiérrez N, et al. Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 436-441.
 69. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg* 2014; 7: 189–197.
 70. Shah KB, Shah AN, Solanki RB, Raval RC. A comparative study of microneedling with platelet-rich plasma plus topical minoxidil (5%) and topical minoxidil (5%) alone in androgenetic alopecia. *Int J Trichology* 2017; 9: 14–18.
 71. AtanaskovaMesinkovska N, Bergfeld WF. Hair: What is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin* 2013; 31: 119–127.
 72. Carter MJ, Fylling CP, Parnell LK. Use of platelet rich plasma gel on wound healing: A systematic review and meta-analysis. *Eplasty* 2011; 11: 38.
 73. Rangwala S, Rashid RM. Alopecia: A review of laser and light therapies. *Dermatol Online J* 2012; 18: 3.
 74. Li C, Liu X, Adhikari BK, Chen L, Liu W, Wang Y, Zhang H. The role of epicardial adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases: an overview of pathophysiology, evaluation, and management. *Front Endocrinol* 2023; 16;14: 1167952.
 75. Sacks, H. S. et al. Human epicardial fat exhibits beige features. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1448–1455.
 76. Íacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nature Reviews Cardiology Reviews* 2022; volume 19.
 77. Rebora A. Baldness and coronary artery disease: the dermatologic point of view of a controversial issue. *Arch Dermatol* 2001; 137: 943-947.
 78. Company, J. M. et al. Epicardial fat gene expression after aerobic exercise training in pigs with coronary atherosclerosis: relationship to visceral and subcutaneous fat. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1904–1912
 79. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71: 536-539.
 80. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2006; 186: 354-359.
 81. Bachar GN, Dicker D, Kornowski R, Atar E. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol* 2012; 110: 534-538.
 82. Traish AM. Adverse health effects of testosterone deficiency (TD) in men. *Steroids* 2014; 88: 106-116.

83. van Woerden G, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, de Boer RA, Rienstra M, Gorter TM. Connecting epicardial adipose tissue and heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, management and modern perspectives. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 2238-2250.
84. Kalmipourtzidou A, Di Napoli I, Vincenti A, De Giuseppe R, Casali PM, et al. Epicardial fat and insulin resistance in healthy older adults: a cross-sectional analysis. *Geroscience* 2024; 46: 2123-2137.
85. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M: Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101: 18-28.
86. Shetty R, Vivek G, Naha K, Nayak K, Goyal A, et al. Correlation of epicardial fat and anthropometric measurements in Asian-Indians: A community based study. *Avicenna J Med* 2012; 2: 89-93.
87. Liu, Z. et al. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2019; 284: 230–236.
88. Neeland, I. J., Poirier, P. & Després, J. P. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation* 2018; 137: 1391–1406.
89. Rhee, TM., Kim, HL., Lim, WH. *et al.* Association between epicardial adipose tissue thickness and parameters of target organ damage in patients undergoing coronary angiography. *Hypertens Res* 2019; 42: 549–557.
90. Hirsso P, Rajala U, Hiltunen L, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology* 2007; 214: 125-9.
91. Guzzo CA, Margolis DJ , Johnson J. Lipid profiles, alopecia, and coronary disease: any relationship? *Dermatol Surg* 1996; 22: 481.
92. Su LH , Chen TH. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey. *Br J Dermatol* 2010; 163: 371-377.
93. Agac MT, Bektas H, Korkmaz L, Cetin M, Erkan H, et al. Androgenetic alopecia is associated with increased arterial stiffness in asymptomatic young adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 26-30.
94. Yang X, Feng C, Feng J. Epicardial Adipose Tissue and Diabetic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2023; 28: 10742484231151820.
95. Ma W, Zhang B, Yang Y, Qi L, Zhou J et al. Association of epicardial fat thickness with left ventricular diastolic function parameters in a community population. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 28;21: 262.
96. Gürdal A, Keskin K, Orken DN, Baran G, Kiliçkesmez K. Evaluation of Epicardial Fat Thickness in Young Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Neurologist*. 2018; 23: 113-117.
97. Li C, Liu X, Adhikari BK, Chen L, Liu W, Wang Y, Zhang H. The role of epicardial adipose

- tissue dysfunction in cardiovascular diseases: an overview of pathophysiology, evaluation, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 16;14: 1167952.
98. Cakir E, Doğan M, Topaloglu O, Ozbek M, Cakal E, et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis* 2013; 226: 291-295.
 99. Alatas ET, Biteker M, Alatas OD. Epicardial fat thickness is increased and associated with disease severity in hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res* 2020; 312: 467-472.
 100. Bacaksız A, Tasal A, Sevgili E, Erdoğan E, Onsun N et al. Epicardial fat thickness in patients with psoriasis vulgaris. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014; 42: 47-54.
 101. Colgecen E, Ede H , Erkoc MF , Akyuz Y , Erbay AR. The Relation of Androgenetic Alopecia Severity with Epicardial Fat Thickness. *Ann Dermatol*. 2016; 28: 205-209.
 102. Herskovitz I, Tosti A: Female Pattern Hair Loss. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11: 9860.
 103. Kim SJ, Kim HS, Jung JW, Kim NS, Noh CI, et al. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circ J* 2012; 42:471-478.
 104. Romano, A.D.; La Marca, A.; Villani, R.; Sangineto, M.; Manuppelli, V.; et al. Exploring the Relationship between Epicardial Fat Thickness and Coronary Revascularization: Implications for Cardiovascular Health. *J Clin Med* 2024; 13: 247.
 105. Natale F, M. A. Tedesco, R. Mocerino et al., “Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives,” *European Journal of Echocardiography* 2009; 10: 549–555.
 106. Cetin M, Cakici M, Polat M, Suner A, Zencir C, Ardic I. Relation of epicardial fat thickness with carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 769175.
 107. Nelson MR, F. Mookadam, V. Thota et al., “Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification?” *Journal of the American Society of Echocardiography* 2011; 24: 339–345.
 108. Derin S, Altun I, Koseoglu S, Sahin C, et al. Association of epicardial fat thickness with clinical and polysomnographic parameters in non-obese obstructive sleep apnoea patients. *J Laryngol Otol* 2018; 132: 439-445.
 109. Rosa MI, Grande AJ, Lima LD, Dondossola ER, Uggioni MLR et al. Association Between Epicardial Adipose Tissue and Stroke. *Front Cardiovasc Med* 2021; 21; 8: 658445.
 110. Wang X, Guo Z, Zhu Z, Bao Y, Yang B. Epicardial fat tissue in patients with psoriasis:a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2016; 31; 15: 103.
 111. Magro CM, Rossi A, Poe J, Manhas-Bhutani S, Sadick N. The role of inflammation and immunity in the pathogenesis of androgenetic alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10: 1404-1411.
 112. Moutachakkir M, LamraniHanchi A, Baraou A, Boukhira A, Chellak S.

- Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Ann Biol Clin* 2017; 75: 225-229.
113. Dogramaci AC, Balci DD, Balci A, Karazincir S, Savas N, Topaloglu C, Yalcin F. Is androgenetic alopecia a risk for atherosclerosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 673-677.
 114. Rudnicka L, Rakowska A. Dyslipidemia in patients with androgenetic alopecia. Statins, finasteride or both? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 921-922.
 115. Acibucu F, Kayatas M, Candan F. The association of insulin resistance and metabolic syndrome in early androgenetic alopecia. *Singapore Med J* 2010; 51: 931-936.
 116. Chakrabarty S, Hariharan R, Gowda D, Suresh H. Association of premature androgenetic alopecia and metabolic syndrome in a young Indian population. *Int J Trichology* 2014; 6: 50-53.
 117. Bakry OA, El Farargy SM, Ghanayem N, Soliman A. Atherogenic index of plasma in non-obese women with androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 2015; 54: 339-344.
 118. Taheri R, Mali S, Zadeh MA, Ghorbani R. Association between androgenetic alopecia and hyperlipidemia: A comparative study. *Tehran University Medical Journal*, 2013; 71: 596-602.
 119. Kim MW, Shin IS, Yoon HS, Cho S, Park HS. Lipid profile in patients with androgenetic alopecia: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 942-951.
 120. Cebeci F, Onsun N, Mert M. Insulin resistance in women with hirsutism. *Arch Med Sci* 2012 9: 342-346.
 121. O'Reilly MW, Kempegowda P, Walsh M, et al. AKR1C3-mediated adipose androgen generation drives lipotoxicity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3327-3339.
 122. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, Bujalska IJ, Stewart PM, Arlt W. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity— a site-specific role for 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol* 2004; 183: 331-342.
 123. Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 21-25.
 124. AbdelFattah NS, Darwish YW. Androgenetic alopecia and insulin resistance: are they truly associated? *Int J Dermatol* 2011; 50: 417-422.
 125. Borlu M, Ukflal Ü, Utafl S, Bayram F, Müderris Ç. Androgenetik alopesili 59 kadın hastada hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu. *TÜRKDERM* 2004; 38: 106-110.
 126. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-392.