



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANDROGENETİK ALOPESİ TANILI KADIN HASTALARDA
ANTİ-MÜLLERİAN HORMON (AMH) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. İsmet SEVİMLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK**

KAHRAMANMARAŞ-2018



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANDROGENETİK ALOPESİ TANILI KADIN HASTALARDA
ANTI-MÜLLERİAN HORMON (AMH) DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İsmet SEVİMLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK

KAHRAMANMARAŞ-2018

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. İsmet SEVİMLİ tarafından hazırlanan “Androjenetik Alopesi Tanılı Kadın Hastalarda Anti-Müllerian Hormon (Amh) Düzeyinin Araştırılması” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak 08.02/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:

| Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı: | | İmza: |
|----------------------------------|-----------------------------------|---|
| Başkan | Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK | Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı |
| Üye | Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı |
| Üye | Yrd.Doç. Dr. Mehmet Kamil MÜLAYİM | Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı |

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: 08/02/2018


Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Tez danıőmanlıęımı yapan ve tezimin her aőamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Perihan Öztürk'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocalarım, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kamil Mülayim ve Yrd. Doç. Dr. Hülya Nazik'e,

Laboratuvar ęalıőmaları sırasındaki yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya öğretim üyesi Prof. Dr. Ergül Belge Kurutaő'a,

Birlikte ęalıőtıęım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve yardımlarından dolayı klinik hemőire ve personeline,

Beni bugünlere getiren ve her zaman desteęini hissettięim canım aileme,
Saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmet SEVİMLİ

ANDROGENETİK ALOPESİ TANILI KADIN HASTALARDA ANTI-MÜLLERIAN HORMON DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. İsmet SEVİMLİ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

2018

ÖZET

Androgenetik alopesi (AGA), saç kaybına yol açan ilerleyici bir hastalıktır. Yetişkin kadınlarda izlenen saç kaybının en sık görülen nedenlerinden biridir. AGA kadınlarda estetik kaygılarla ciddi emosyonel stres yaratması nedeniyle önemlidir. Anti müllerian hormon (AMH), overlerin granüloza hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Kadınlarda over rezervinin göstergesidir. Bu çalışmayla AGA tanılı kadınlarda AMH düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma Mart 2017 ile Kasım 2017 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları bölümünde yapıldı. Çalışmaya 30 AGA tanılı, 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 60 kadın dahil edildi. Olguların hepsi yetişkin ve üreme çağındaki kadınlardı. AGA tanılı hasta grubun yaş ortalaması $31,3\pm 7,92$, sağlıklı kontrol grubun yaş ortalaması $25,73\pm 5,71$ idi. Hastalardan ve kontrol grubundan menstrual siklusun 3-5. günlerinde kan örnekleri alındı. Elde edilen serum örneklerinde çift-sandviç ELISA tekniği ile AMH düzeyi ölçüldü.

Anti-müllerian hormon ortalama düzeyi AGA'lı grupta $2,47\pm 1,08$, sağlıklı kontrol grubunda $2,40\pm 1,19$ bulundu. AMH düzeyi gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,803$).

Androgenetik alopeside daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalar, hastalığın önlenmesi ve tedavisine fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Androgenetik alopesi; anti-müllerian hormon; over rezervi; kadın

Sayfa Adedi: 53

Danışman: Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK

INVESTIGATION OF ANTI-MULLERIAN HORMONE LEVELS IN FEMALE PATIENTS WITH ANDROGENETIC ALOPECIA

Specialization Thesis

MD. İsmet SEVİMLİ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

2018

ABSTRACT

Androgenetic alopecia (AGA) is a progressive disease that leads to hair loss. It is one of the most common causes of hair loss in adult women. AGA is important because it creates serious emotional stress with aesthetic concerns in women.

The Anti-mullerian hormone (AMH) is a hormone secreted from the granulosa cells of the ovaries. It is an indicator of ovarian reserve in women. This study aimed to evaluate AMH levels in women with AGA.

The study was conducted between March 2017 and November 2017 at Dermatology Department of Kahramanmaraş Sütçü İmam University. The study included 60 women, 30 with AGA and 30 healthy controls. The cases were all adults and women of reproductive age. The mean age of the group of patients diagnosed with AGA was $31,3\pm 7,92$ and the mean age of the healthy control group was $25,73\pm 5,71$. Blood samples were taken from the women in the menstrual cycle in the patient and control group. AMH levels were measured by double-sandwich ELISA technique in the obtained serum samples.

The mean AMH level was $2,47\pm 1,08$ in the group with AGA diagnosis and $2,40\pm 1,19$ in the healthy control group. No statistically significant relationship was found between AMH level groups.

Further studies in larger groups of patients with androgenetic alopecia will benefit the prevention and treatment of the disease.

Key Words: Androgenetic alopecia; anti-mullerian hormone; ovarian reserve; woman

Page Number: 53

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Perihan ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|--|------|
| ONAY SAYFASI | i |
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| ÖZET..... | iii |
| ABSTRACT..... | iv |
| İÇİNDEKİLER | v |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | viii |
| TABLolar DİZİNİ | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Kıl Folikülü..... | 3 |
| 2.1.1. Kılın embriyolojisi..... | 3 |
| 2.1.2. Kılın anatomisi | 4 |
| 2.1.3. Kılın histolojik yapısı | 6 |
| 2.1.4. Kılın kimyasal yapısı | 7 |
| 2.1.5. Kıl folikülü siklusu | 8 |
| 2.1.5.1. Anajen faz (büyüme fazı) | 8 |
| 2.1.5.2. Katajen faz (regresyon fazı)..... | 9 |
| 2.1.5.3. Telojen faz (dinlenme fazı)..... | 9 |
| 2.1.6. Kıl büyümesinin regülasyonu..... | 10 |
| 2.1.7. Kıl tipleri..... | 11 |
| 2.1.8. Kıl rengi | 11 |
| 2.2. ALOPESİ..... | 12 |
| 2.2.1. Androjenetik alopesi | 14 |
| 2.2.1.1. Başlangıç yaşı | 14 |
| 2.2.1.2. İnsidans ve prevalans | 14 |
| 2.2.1.3. Sınıflama..... | 15 |
| 2.2.1.4. Etyoloji ve patogenez..... | 16 |
| 2.2.1.5. Patoloji..... | 20 |
| 2.2.1.6. Androjenetik alopesinin psikososyal etkileri..... | 21 |
| 2.2.1.7. Tanı..... | 21 |

| | |
|---|----|
| 2.2.1.8. Tedavi..... | 23 |
| 2.3. Anti-müllerian hormon(AMH)..... | 25 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 26 |
| 3.1. Grupların Tanımlanması ve Değerlendirilmesi..... | 26 |
| 3.2. Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi..... | 27 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz..... | 28 |
| 4. BULGULAR..... | 29 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR..... | 33 |
| 6. KAYNAKÇA..... | 46 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 53 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-----------------|---|
| AGA | : Androjenetik alopesi |
| AMH | : Anti-müllerian hormon |
| AR | : Androjen reseptör |
| DHEA-S | : Dehidroepiandrosteron sülfat |
| DHT | : Dihidrotestesteron |
| FG | : Ferriman-Gallwey |
| FSH | : Folikül stimulan hormon |
| IGF-BP 3 | : İnsülin-benzeri growth faktör bağlayıcı protein 3 |
| IGF-I | : İnsülin-benzeri growth faktör-I |
| KTSD | : Kadın tipi saç dökülmesi |
| LH | : Luteinizan hormon |
| MIS | : Müllerian inhibe edici substans |
| PKOS | : Polikistik over sendromu |
| ROC | : Receiver operating characteristic |
| SHBG | : Seks hormon bağlayıcı globülin |
| TGF-β | : Transforming growth faktör-beta |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|------------------------|
| Şekil 1. Kılın yapısı | 5 |
| Şekil 2. Kıl folikülünün histolojisi | 7 |
| Şekil 3. Kıl folikülü döngüsü | 10 |
| Şekil 4. Ludwig AGA sınıflaması | 15 |
| Şekil 5. Olsen'in çam ağacı görüntüsü | 16 |
| Şekil 6. Sinclair 5 evreli görsel analog skalası. | 16 |
| Şekil 7. AMH, FSH, LH, E2, DHEA-S ve Total testosteron'un ROC eğrileri | 32 |

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Katılımcılara ait hormon düzeyleri | 29 |
| Tablo 2. Sürekli değişkenler arasında yapılan Pearson korelasyon testi sonuçları | 30 |
| Tablo 3. AMH ile diğer hormonlar arasındaki ilişki durumu | 31 |
| Tablo 4. AMH, FSH, LH, E2, DHEA-S ve Total testosteron'un cut-off, sensitivite, spesifisite, AUC değerleri..... | 32 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Androjenetik alopesi (AGA), kadın ve erkeklerde saç kaybına yol açan androjen bağımlı progresif bir hastalıktır. Kadınlarda AGA, karakteristik dağılım paterni gösteren, genetik yatkınlığı olanlarda, kıl folikülünün skarsız, progresif minyatürizasyonu olarak tanımlanmaktadır. Yetişkin kadınlarda izlenen saç kaybının en sık nedenlerinden biridir. Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da AGA görülme sıklığı ve şiddeti yaşla artmaktadır. Otuz yaş civarındaki kadınlarda %12, 60-69 yaş arasında ise %30-40 oranında görülür (1,2).

Androjenetik alopesi insidansı ırklar arasında farklılıklar gösterir. Afrika kökenli Amerikalılar ve Asyalılarda, beyaz ırka oranla daha az sıklıkta rastlanırken, Kızılderili ve Eskimo ırkındaki insidans daha da düşüktür (3).

Kadınlarda görülen AGA'nın fenotipteki farklılıkları tanı koymada klinisyene zorluk yaşatmaktadır. Hastalığın kliniğinde sentroparyetal bölgede diffüz bir incelme, frontal saç çizgisinin korunması, orta hatta oluşan genişleme ve minyatürize saçlar vardır. AGA'nın ayırıcı tanısı için detaylı bir anamnez ile sistemik hastalıkların sorgulanması, ilaç kullanım öyküsü, endokrinolojik hastalıklar yönünden değerlendirme, yakın zamanda geçirilen operasyon veya gebelik hikayesinin sorgulanması gereklidir. Klinik muayenede mutlaka saçlı deri muayenesi ve saç çekme testi (pull test) yapılmalı, yüz ve vücut kıllanması ile tırnakların değerlendirilmesi ihmal edilmemelidir. Diffüz telogen effluvium, alopesi areata ve skatrisyel alopesiler dışlanmalıdır. Hastalığın tanısı klinik muayene ve anamnez ile konmakla birlikte şüpheli durumlarda laboratuvar tetkikleri, trikolojik araştırmalar ve histopatoloji yardımcı olabilir (4).

Androjenetik alopesi kadınlarda estetik kaygılarla ciddi emosyonel stres yaratması nedeniyle önem taşımaktadır. Birçok AGA'lı kadının psikolojisi ve sosyal hayatı fiziksel görünümü nedeniyle olumsuz etkilenmektedir. AGA tanılı kadınlarda kendi vücutları ile ilgili olumsuz algı, öz saygı kaybı ve yaşam kalitesinde düşme çok sık gözlenmektedir (5).

Anti-müllerian hormon (AMH), Müllerian inhibiting substans (MIS) olarak da adlandırılan, transforming growth faktör-beta (TGF- β) ailesinin bir üyesidir. Kadınlarda overlerde intrauterin hayatın 36. haftasında granüloza hücrelerinde başlayan üretim menopoza kadar küçük antral foliküllerde devam eder. AMH, preantral ve küçük antral folikülleri saran granüloza hücrelerinde üretilmektedir (6). Bu nedenle AMH düzeyleri

rezidüel primordial foliküllerin sayısını, küçük foliküllerdeki büyüyen kohortu veya yumurtalık rezervini yansıtmaktadır. Ayrıca polikistik over sendromu (PKOS) gibi hiperandrojenemi ile seyreden durumların tanısında da kullanılmaktadır.

Anti-müllerian hormon, kadınlarda sadece overden salgılanan bir hormondur. Puberte sonrası menstrüel siklus başladıktan itibaren yıllar içerisinde dolaşımdaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopozda tespit edilemez (7). Kadınlarda AGA görülme sıklığı ise menopozdan sonra en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Bu çalışmada menopoz öncesi dönemde AGA'sı olan kadınlarda AMH düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kıl Folikülü

2.1.1. Kılın embriyolojisi

Kıl folikülü embriyonik dönemde baştan ayaklara doğru ektodermik orijinli primitif epidermis hücrelerinin mezodermik orijinli mezenşimal hücrelerle etkileşimi sonucu ortaya çıkar (8). İnsan fetüsünde gestasyonel dönemin yaklaşık 9. haftasında kaş, üst dudak ve çene bölgesinde ilk primordiyal kıl folikülleri gelişmeye başlar (9). Onaltıncı haftada bu bölgelerde kıl shaftı biçimlenir, yaklaşık 22. haftada bütün yüzey foliküllerinin gelişimi tamamlanmıştır (10,11).

Embriyonik gelişimde ilk önce epidermis bazal hücrelerinin çekirdekleri merkezde toplanır. Bazal tabaka hücreleri kübik veya silindirik hale gelirler. Epidermis kalınlaşır ve dermise doğru hafif çıkıntı yapar; bu aşamada, ileride kıl matriksini oluşturacak kıl tomurcuğunun oluşumu iyice belirginleşmiştir. Kıl tomurcuğu genişledikçe asimetric hale gelir ve aşağıya doğru oblik biçimde büyür. 'Hair peg' olarak adlandırılan hücre kolonunun serbest ucu hafifçe konkavdır ve dermal papillayı oluşturacak mezodermal hücre birikimini önüne katarak ilerler. Folikül uzadıkça alt uç bulböz hale gelir ve dermal papillayı sarar. Folikülün arka kenarında iki tomurcuk gözlenmeye başlar. Tomurcukların gözlendiği bu alana 'Bulge' alanı adı verilir. Bunlardan üstteki yağ bezi tomurcuğu, alttaki ise erektör pili kasının yapışma yeridir (12). Bulge alanı kıl büyümesinde anahtar role sahiptir çünkü bu alan kıl folikül epitel kök hücrelerini içermektedir (13). Embriyonik epidermal çıkıntıdan oluşan multipotent kök hücrelerinin stimülasyonu sonucu birbiriyle ilişkili üç epitelyal silindir oluşur. Merkez silindir kıl shaftını oluşturur. En dış silindir dış kök kılıfı, orta silindir iç kök kılıfını oluşturur. Dıştan içe doğru iç kök kılıfında henle ve huxley tabakaları, kütikül, korteks ve medulla oluşur. Doğumdan önceki kıl folikülleri renksiz, ince ve yumuşak olup lanugo ismiyle anılırlar. Anne karnında deri gelişimi boyunca her kıl folikülü iki lanugo kıl shaftı oluşturur. İlki koyu, ince, uzun lanugo kılları olup bunlar gebeliğin 7-8. ayında dökülür. İkincisi az pigmentli olan ve doğumdan yaklaşık 3-4 ay sonra dökülen lanugo kıllarıdır. Doğumdan sonra kılların bir kısmı güçlü pigmentli kıllara dönüşürken (terminal kıllar), bazıları yine renksiz ve yumuşak (vellus), kalanlar da bu iki tipin

arasındadırlar (intermediate). Bir kez folikül yapısı oluştuktan sonra yaşam boyu yeni kıl folikülü oluşumu gözlenmez (11,12,13).

2.1.2. Kılın anatomisi

Anagen fazdaki bir terminal kıl folikülünü derinden yüzeeye doğru incelediğimizde yedi ayrı anatomik bölgeye ayırabiliriz (Şekil 1).

1) Kıl bulbusu: Foliküler yapının en derin kısmıdır ve foliküler yapıyı çevreler. Bulbusun en geniş olan bölgesine ‘Auber’in kritik hattı’ denir. Bu hattın altında kalan kısmında kıl büyümesini sağlayan mitotik aktivite ve ayrıca iç kök kılıfının oluşumu gerçekleşir.

2) Alt bölüm (inferior): Kılın dikleşmesinde görev alan kıl kasının (erektör pili muscle) yapıştığı bölgeden folikülün tabanına kadar olan bölgedir. Folikül tabanında saç soğanı (hair bulb) bulunur. Saç soğanı; saç matriksi ve dermal papilla hücrelerinden oluşur.

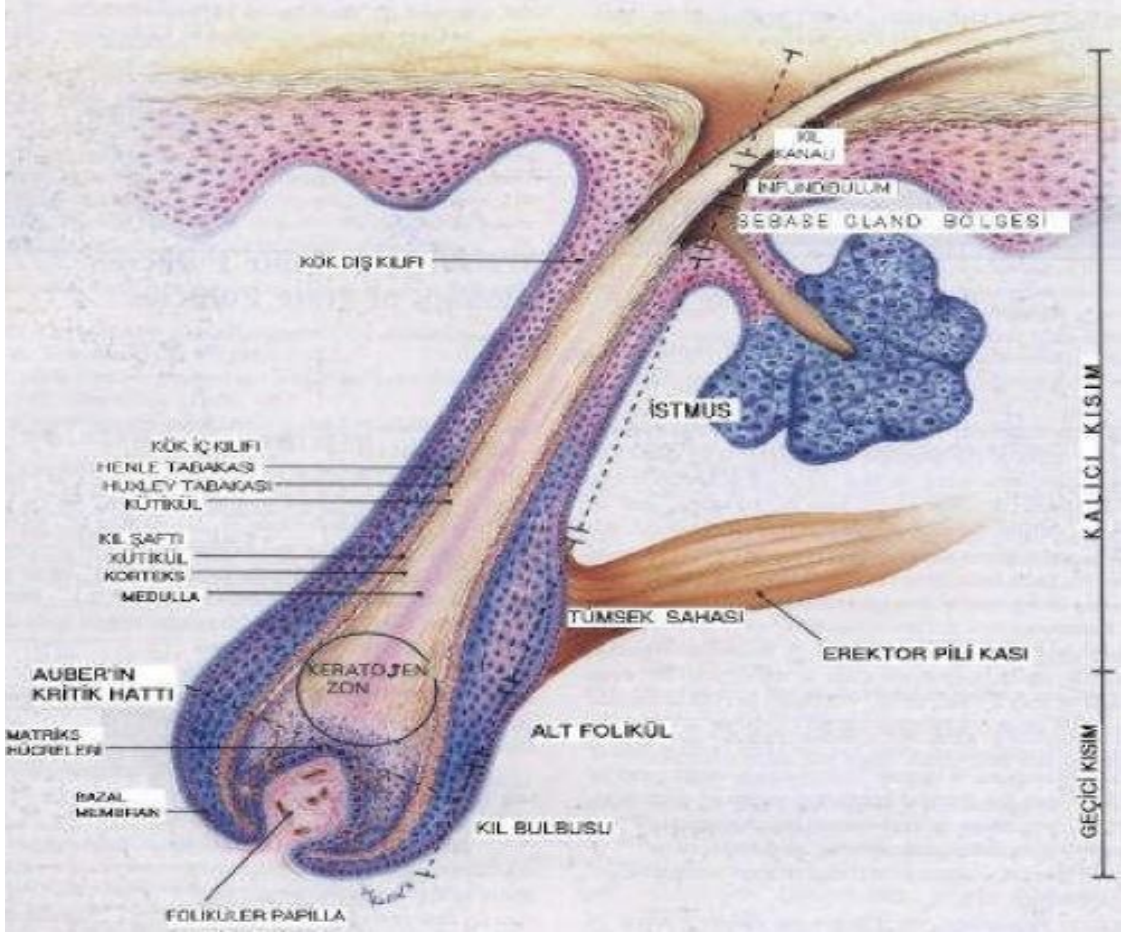
3) Bulge (çıkıntı) alanı: Erektör pili kasının yapıştığı ve folikül kök hücrelerinin yoğun olduğu bölgedir.

4) Orta bölüm (istmus): Yağ bezinin girişi ile kıl kasının (erektör pili muscle) yapıştığı bölgeye kadar olan kısım. Erektör pili kasının yapıştığı bölgeye Bulge bölgesi (Bulge region) denir. Bu bölge kök hücre çalışmalarında büyük önem taşımaktadır.

5) Sebace bez

6) Üst bölüm (infundibulum): Saçın çıkış deliğinden, yağ bezinin (sebaceous gland) foliküle bağlandığı noktaya kadar olan kısım.

7) Kıl kanalı bölgesi: Deri yüzeyinden epidermal-dermal bileşkeye kadar olan bölgedir. Alt kısmı daha sonra intraepidermal infundibular üniteyi oluşturur (12,13,14).



Şekil 1. Kılın yapısı.

Katajen fazın başında kıl matriksi kaybolur ve papillayı çevreleyen epitel hücreleriyle yer değiştirir. Epitel hücrelerin nükleusu piknotiktir (yoğunlaşmış kromatin içeren) ve folikülün alt kısmında apoptoz gerçekleşir. Epitel hücreler yukarı doğru hareket eder. Epitel hücreler yukarı doğru hareket ettikçe geride büzülmüş fibröz kök kılıfı kalır ve buna da 'stela' denir. Epitel hücreler üst kısımda 'club' kıl oluştururlar. Katajen dönemin başlarında club hücrelerde çekirdek bulunurken merkezden dışa doğru kornifikasyonun başladığı dönemde nükleus kaybolmaya başlar (13,15).

Katajen fazın sonunda telojen faz başlar ve kıl papillası iğsi şekilli nükleuslardan oluşan hücrelerle dolar. Papilla epitel hücrelerin altında yer alır ve buna sekonder kıl germ veya telojen germ ünitesi denir. Bu ünitenin üstünde telojen club gittikçe kornifiye olur ve santrifugal bir yayılım gösterir. Bu kornifikasyon yaklaşık 3 ay boyunca devam eder ve sonunda kıl sapı folikülden ayrılır (12,13,15).

2.1.3. Kılın histolojik yapısı

Kıllar epidermal epitelin invajinasyonu sonucunda oluşan elonge keratinize yapılardır. Kılların rengi ve büyüklüğü ırka, yaşa, cinsiyete ve vücut bölgesine göre değişir. Avuç içi, ayak tabanı, dudak, glans penis, klitoris, labia minora dışında her yerde bulunurlar. İnsan vücudunda ortalama 5 milyon kıl folikülü bulunmaktadır. Erişkin bir insanın saçla kaplı deri yüzeyi yaklaşık 1000 cm² dir. Her cm² ye ortalama 100 saç teli düşmektedir. Normal bir erişkinin saçlı derisinde ortalama 100 bin saç teli vardır. Bu rakam beyaz ırk içindir. Sarı ırkta bu sayı 140 bin civarında, esmer ırkta 110 bin civarındadır (16). Her kıl epidermal invajinasyondan yani kıl folikülünden gelişir (17). Anajen fazdaki bir kılın yapısı merkezden perifere doğru incelendiğinde;

1) Medulla: Sadece terminal kıllarda görülür.

2) Korteks: Kıl shaftının temel yapısal parçasıdır ve yoğun keratin içerir. İçerdiği disülfid bağlarıyla kıla sertliğini veren tabakadır. Kılın yapısal olarak en güçlü bölgesidir. Sülfürden zengin bir matrikse sahip keratin lifleri, hücreleri sararak kıl shaftına mekanik streslere karşı dayanıklılık sağlamaktadır (14).

3) Kütikula: Korteksin etrafında bulunan 5-10 kat hücreden oluşan, sıralanmış kiremit görünümünde bir yapıdır (10,11).

Kıl folikülü merkezden perifere doğru iç kök kılıfı, dış kök kılıfı, vitröz membran, fibröz kılıf olmak üzere 4 adet katmandan oluşur (Şekil 2).

1) İç kök kılıfı: Kütikulanın dışında yer alır. Üç tabakadan oluşur.

-Kütikula Katı: Kıl kütikülü gibi üst üste ince şeritlerden oluşur. Sülfür proteinlerinden zengindir. Kıl shaftını aşınmadan korur.

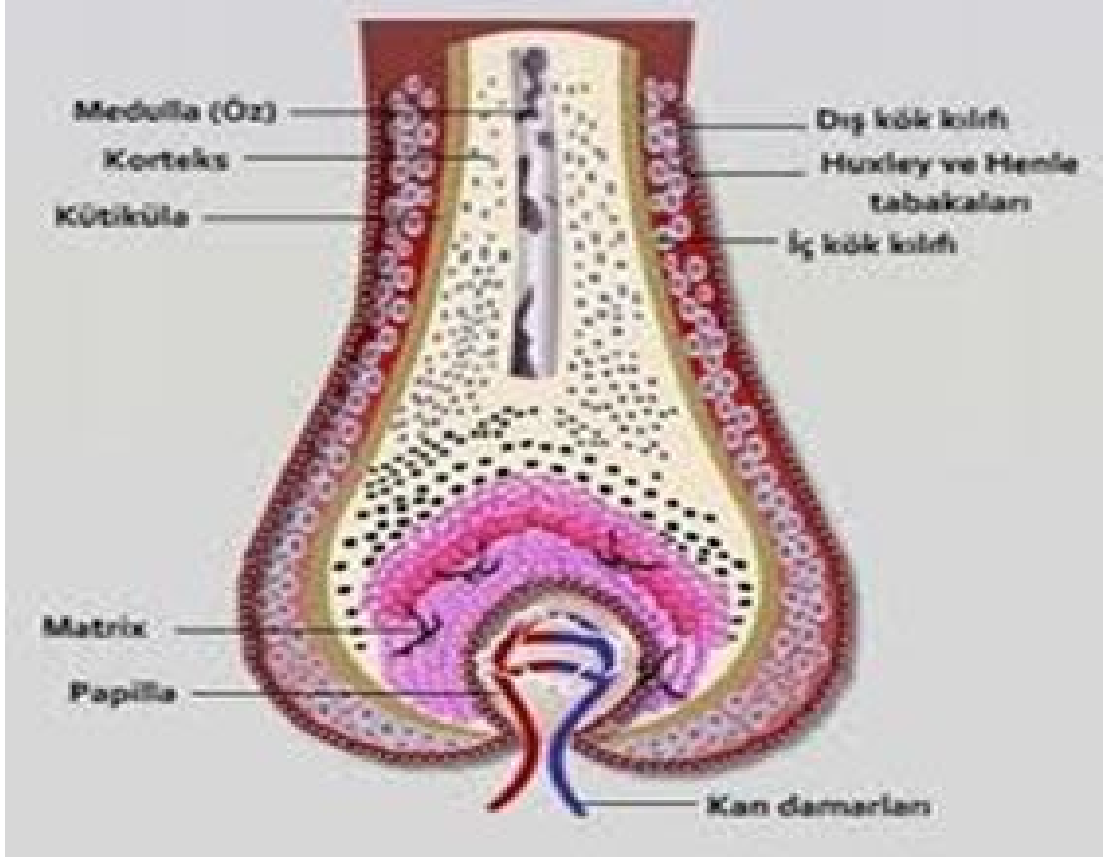
-Huxley Katı: Yassılaştırmış bir veya iki sıra hücreden oluşur. Kıl shaftının geometrik şeklini oluşturur.

-Henle katı: Kübik şekilde tek sıra hücrelerden oluşur ve eksternal örtüye yapışık tek kattır.

2) Dış kök kılıfı: Epidermis hücrelerinin kıl folikülünü çevrelemesi sonucu meydana gelir. Dış kök kılıfındaki hücrelerin içi glikojenle doludur. Folikülün alt segmenti boyunca iç kılıfa sıkıca tutunmuştur. İstmus düzeyine kadar keratinize değildir. Bu düzeyden sonra iç kök kılıfı kaybolur ve dış kök kılıfı keratinize olur. Dış kök kılıfının temel fonksiyonu kök hücre rezervuarı, beslenme ve oksijen için kıl folikül silendir merkezine doğru transit yol oluşturması, enerji deposu olması gibi görevleri vardır.

3) Vitröz membran (hyalin bazal membran): Papilla ve dış kök kılıfı ile fibröz kılıf arasında yer alan hücresel olmayan kısımdır.

4) Fibröz kılıf: Dış kök kılıfının ve vitröz membranın dışındaki kollajen lifler, birkaç elastik lif ve fibroblastlardan oluşan bağ dokusu ile çevrili bölgedir (10,11,18).



Şekil 2. Kıl folikülünün histolojisi

2.1.4. Kılın kimyasal yapısı

Saç kılı, keratin moleküllerinin sıkı bağlarla birbirine yapışarak oluşturduğu, çok katmanlı, oldukça karmaşık bir biyolojik yapı gösterir. Saçı oluşturan keratin molekülleri farklı yapılarda ve değişik molekül ağırlıkları olan proteinlerdir. Keratin stoplazma içinde oluşur ve yapısında sistein, serin ve arginin gibi birçok aminoasit vardır. Bu aminoasitler peptid bağları ile bağlanarak uzun zincirler oluştururlar. Keratin yapısında yer alan disülfid bağları saç keratininin suda çözünmemesini ve çok stabil bir yapıya sahip olmasını sağlayan en önemli etkenlerdir. Disülfid bağlarının herhangi bir nedenle kopması saçı zayıflatır, ancak diğer tuz köprüleri var olduğu sürece kıl parçalanmaz. Saçın yapısında keratin proteinlerinden başka lipidler (fosfolipidler,

kolesterol ve yağ asitleri), eser elementler ve %20 oranında su bulunur. Kıl şaftı ırklara göre farklı yapıdadır. Asyalılarda enine kesitlerde kıl şaftının yuvarlak ve geniş çaplı olduğu görülür. Afrikalılarda ise elips biçiminde ve folikül spiral yapıdadır. Beyaz ırkta ise bu iki şeklin arasında bir görüntü vardır (19).

2.1.5. Kıl folikülü siklusu

Her kıl folikülü siklik bir aktiviteye sahiptir ve aynı bölgedeki diğer foliküllerden bağımsız bir şekilde siklusunu tamamlar. Böylelikle saçlı deride mozaik bir dağılımın varlığından söz edilir. Kıl folikülü gelişme, gerileme ve dinlenme dönemleri geçirir. Bunlar;

- 1) Anajen
- 2) Telojen
- 3) Katajen dönemleridir (9,10,14,19,20).

Normal bir saç derisinde saçların %85'i anajen, %15'i telojen ve %1'den azı katajen fazdadır (18).

2.1.5.1. Anajen faz (büyüme fazı)

Anajen kelimesi Latince ana (yukarı, gelişme, büyüme) ve genein (üretme, doğma, meydana gelme) kelimelerinin bir araya gelmesiyle oluşturulmuş büyüme meydana getirme anlamına gelmektedir (21). Anajen dönem altı evreden oluşmaktadır. Anajen dönemin ilk beş evresine proanajen denir. Bu dönemde yeni oluşan kıl kökünün folikülün içine doğru gittikçe uzadığı görülür. Altıncı evrede (metaanajen) kıl şaftı yukarıda deri yüzeyinin üst kısmına kadar aşağıda ise subkutan doku seviyesine kadar uzanmaktadır (14,20,21). Anajen fazın süresi türe, kılın bulunduğu vücut bölgesine, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterir. İnsanlarda bu sürenin saçlı deride 2-6 yıl, bacaklarda 19-26 hafta, kollarda 6-12 hafta, bıyık bölgesinde 4-14 hafta olduğu tahmin edilmektedir. Anajen faz vertikal ve frontal bölgede daha uzun, temporal bölgede daha kısadır (14,21).

Olgun bir folikülün kıl kökü dermise veya subkutan dokuya uzanır. Matriks hücreleri son derece aktiftirler, her 24 saatte bölünürler; medullalı, korteksli, kütikülalı ve iç kök kılıflı büyüyen saçı üretirler. En dıştaki tabaka hyalinize bir hal alır ve sebace kanal seviyesinde kaybolur. Büyüyen anajen saç kıl köküne sıkıca bağlıdır ve ağırlık

oluşturacak şekilde güç uygulayarak çekilebilir. Günlük ortalama saç büyümesi 0,35 mm'dir (10).

2.1.5.2. Katajen faz (regresyon fazı)

Anajen fazın sonunda kıl folikülü apoptozise uğrar. Bu döneme katajen dönem denir. Katajen dönemin başlamasının en erken bulgusu melanosit dendritlerinin retraksiyona uğramasıdır. Bu dönemde matriks keratinositlerinde proliferasyon ve terminal değişim bir anda kesintiye uğrar. Folikülün en alt kısmında involüsyon ve regresyon oluşur. Papiller hücreler ve etrafındaki konnektif doku kılıfı artıkları yoğunlaşır. Kontraksiyona uğrayarak folikül epitelinin arkasından yukarıya doğru çekilir ve papilla telojen faz süresince de burada kalır. Bu dönemde bulbus ile kıl shaftının tamamen ayrıştığı görülür (9,14). Katajen faz 7-21 gün sürer (22).

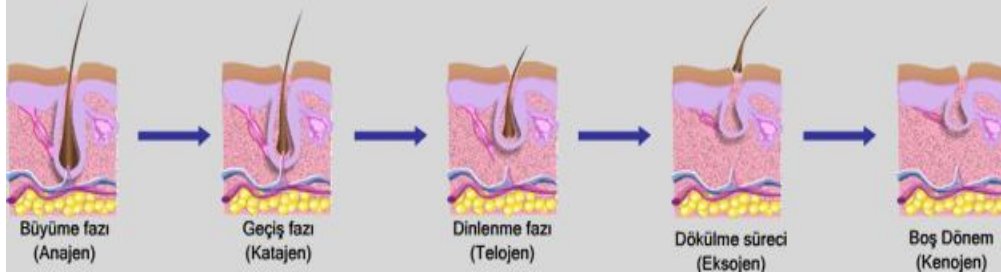
2.1.5.3. Telojen faz (dinlenme fazı)

Bu faz esnasında folikülün distal ucu hemen sebase gland açıklığının aşağısındadır ve epitelyal kese ile çevrili golf sopası şeklinde saçlar vardır. Bu kesenin hemen altından daha önce büyüyen saçın yerleştiği derin bölgeye fibröz bir alan uzanır. Skalpteki telojen faz 3-4 ayda sonlanır. Telojen sonunda saç taramayla veya spontan olarak dökülür. Rezidüel epitelyal veya kök hücreleri derin dermise giderler, burada papilla ile etkileşirler ve yeni bir anajen faz başlar. Böylece normal olarak kaybedilen tüm saçlar golf sopası şeklinde ve genellikle epitelyal kese içerirler (10).

Son zamanlarda insan saç döngüsünde iki önemli terim ortaya atılmıştır. Bunlar; eksojen (teloptozis) ve kenojendir (15). Eksojen, kıl shaftının atıldığı zamanı tanımlamak için kullanılmıştır (23). Gerçekte, teloptosis, bir fazı temsil etmez, fakat yeni anajenin oluşumu ile eş zamanlı bir süreçtir. Yeni terminal anajen kıl tarafından meşgul edilen folikülden dökülen çomak (club) saçtaki hareketi gösterir. Bununla birlikte süresi 'faz' diyebilmek için çok kısadır.

Kenojen; (Yunanca boş anlamına gelen bir kelimedenden türemiş) tek bir kelime ile lag faz, latens periyodu veya boş folikül fenomenini tanımlar (15). Kenojenin ergenlik öncesi dönemdeki erkek çocukta meydana gelmesi, androjenetik alopesinin ana patogenetik mekanizmasının testosteron ve 5- α redüktazın sırasıyla eksikliği ve yokluğu olduğu düşünüldüğünde, bu fenomenin fizyolojik olduğunu, muhtemelen de kıl folikülünün gerçek dinlenme periyodunu yansıttığını gösterir. Kenojende kıl folikülü

komplet olarak boştur ve inaktiftir (16,17,23). Saç siklusu genetik kontrol altındadır ve farklı vücut bölgelerinde değişiklikler gösterir (Şekil 3) (11).



Şekil 3. Kıl folikülü döngüsü.

Doğumda saçlı deride 1135/cm² saç kılı varken bu yoğunluk zamanla azalır. Birinci yılın sonunda santimetre kareye düşen saç 795, üçüncü dekatta 615 civarındadır. Normal bir erişkinde saç sıklığı 310-500/cm² arasında değişir. Tüm saçlı deride kahverengi-siyah saçlılarda 100.000 kadar kıl vardır. Bu sayı açık renk saçlılarda %10 kadar fazla, kızıl saçlılarda ise %10 kadar azdır (19).

2.1.6. Kıl büyümesinin regülasyonu

Kıl siklusu hormonal ve nöral faktörlerin kontrolü altındadır. Östrojen, tiroid hormonu, glukokortikoid, retinoid, prolaktin ve büyüme hormonu kıl siklusunu modüle ederler. En dramatik etki gösteren hormonlar androjenlerdir. Kıl foliküllerinin innervasyonu zengindir. Özellikle kıl folikülündeki çıkıntı alanında çok sayıda Merkel hücresi, sinir sonlanmaları ve kıl folikül proliferasyonunu kontrol eden nörosekretuar hücreler bulunmaktadır. Katajen dönemde kıl foliküllerinde büyümei inhibe eden nörotrofinler gösterilmiştir (8).

Kıl folikülü siklusunda rol oynayan hormonlar;

- Androjenler: İlk kez Hamilton tarafından önemi vurgulanmıştır. Androjenlerin foliküler papillaya kan yolu ile geldiği buradaki androjen reseptörlerini aktive ederek regülatuar moleküller için spesifik genleri aktive ettiği ileri sürülmüştür.
- Östrojenler: Anajen süresini uzatır.
- Büyüme hormonu
- Prolaktin: Katajen gelişimini artırır.
- Tiroksin: Anajenin başlamasını uyarır.
- Kortizol: Anajene geçişi inhibe eder (24).

Kıl folikülü siklusunda rol oynayan eksojen ajanlar;

- Anabolik steroidler
- Beta adrenerjik antagonistler
- Siklosporin
- Östrojenler
- Finasterid
- Minoksidil
- Oral kontraseptifler
- Fenitoin
- Retinoidlerdir (24).

2.1.7. Kıl tipleri

İnsan vücudundaki kıllar pigment miktarı, shaft çapı, medulla uzunluğu ve kıl uzunluğuna göre dört grupta sınıflandırılır:

- 1) Lanugo kılları: Doğumdan sonra dökülen bu kıllar ince ve medullasız kıllardır.
- 2) Vellüs kılları: Uzunlukları 1 cm'yi aşmayan, ince, hafif pigmente medullasız kıllardır.
- 3) İntermediyer kıllar: Aksilla, genital bölgelerde ince, pigmentsiz vellüs kılları pubertede androjenik hormonların etkisi ile uzun ve pigmente terminal kıla dönüşebilirler. Bunlar vellüs ve terminal kıllar arasında olan intermediyer kıllardır.
- 4) Terminal kıllar: Sert, kalın, pigmente medullalı kıllardır (10).

2.1.8. Kıl rengi

Saç rengi genetik olarak kontrol edilmektedir. Kılın rengi melanin sentezinin derecesine ve melanozomların dağılımına bağlıdır. Siyah derili insanlarda melanozomlar daha büyük, beyazlarda küçük küme, kızılarda sferik şekildedir (19). Üç tip melanin vardır:

- 1) Ömelanin: Kahverengi-siyah rengi belirler.
- 2) Feomelanin: Sarı rengi belirler.
- 3) Eritromelanin: Kızıl rengi belirler (9).

2.2. ALOPESİ

Alopesinin sözlük anlamı saçların ya da kılların tamamen ya da yer yer dökülmesidir (25). Alopesiler geleneksel olarak skar dokusunun olup olmamasına ve lokalize veya diffüz bir paternin oluşuna göre sınıflandırılır.

Alopesili hastayı değerlendirmede klinisyene kolaylık sağlaması açısından Rook ve Dawber'in klinik sınıflaması tercih edilebilir (13).

A. Sikatrisyel alopesiler

1) Gelişimsel bozukluklar ve herediter hastalıklar

- Aplazia kutis konjenita
- X'e bağlı resesif iktiyoz
- Epidermal nevüs
- Fasyal hemiatrofi (Romberg sendromu)
- Generalize foliküler hamartoma
- İnkontinensiya pigmenti
- Porokeratozis mibelli
- Sikatrizan foliküler keratoz
- Darier hastalığı
- Epidermolizis büllöza
- Poliostatik fibröz displazi
- Conradi sendromu

2) Enfeksiyöz

- Bakteriyel
- Fungal
- Protozoal
- Viral

3) Neoplazi

- Bazal hücreli karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Metastatik tümörler
- Lenfomalar
- Adneksiyel tümörler

4) Fiziksel/kimyasal ajanlar

- Mekanik travma

- Yanıklar
- Radyasyon
- Kostik ajanlar
- Diğer kimyasal/ilaçlar

5) Sebebi bilinmeyen dermatozlar

- Lupus eritematozus
- Liken planus
- Sarkoidoz
- Skleroderma-morfea
- Liken skleroatrofikus
- Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum
- Dermatomiyozit
- Sikatrisyel pemfigoid
- Graham-Little sendromu
- Foliküler müsinöz
- Akne keloidalis
- Eroziv püstüler dermatoz
- Brocq'un psödopeladı
- Foliküler dejenerasyon
- Folikülitis dekalvans
- Saçlı derinin disekan perifoliküliti
- Lipodermatöz alopesi
- Amiloidoz

B. Nonsikatrisyel alopesiler

1) Androjenetik alopesi

2) Nonsikatrisyel alopesi ile giden herediter sendromlar

3) Alopesi areata

4) Sistemik hastalıklarla ilişkili nonsikatrisyel alopesiler

- Telogen effluvium
- Nutrisyonel veya metabolik eksiklikler
- Endokrin hastalıklar
- İlaç ve kimyasal ajanlar
- Sifiliz

5) Travmatik nonsikatrisyel alopesiler

- Trikotillomani
- Traksiyonel alopesi
- Diğer nedenler

2.2.1. Androjenetik alopesi

Androjenetik alopesi terimi 1960 yılında Orentreich tarafından ortaya kondu. Orentreich'in terimi androjen varlığında genetik olarak duyarlı kıl foliküllerinin minyatürize olmasını içerir (26).

Kadınlarda AGA, kendine özgü bir dağılımı olan, genetik olarak predispoze kadınlarda oluşan, kıl folikülünün skar bırakmayan, ilerleyici minyatürizasyonu olarak tanımlanmaktadır (1). Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da AGA sıklığı ve şiddeti yaşla artar. Patogenezde androjenlerin rolü erkeklerdeki kadar net değildir. Bu nedenle kadın tipi (female patern) saç dökülmesi (KTSD) kavramının hastalığı tanımlamada daha doğru olduğu düşünülmektedir (27). Sık izlenen bir durumdur. Otuz yaş civarındaki kadınlarda %12, 60-69 yaş arasında ise %30-%40 oranında görülür (1).

2.2.1.1. Başlangıç yaşı

Kadınlarda paternli saç kaybının başlangıcı için 2 pik vardır: 3 ve 5. dekatlar (28). Saç dökülmesi genellikle her iki cinste de 12-40 yaşları arasında başlar ve 50 yaşından önce yaklaşık popülasyonun yarısı belli derecelerde saç kaybı olduğunu ifade ederler (29).

2.2.1.2. İnsidans ve prevalans

Androjenetik alopesi insidansı ırklar arasında farklılıklar gösterir. Afrika kökenli Amerikalılar ve Asyalılarda, beyaz ırka oranla daha az sıklıkta rastlanırken, Kızılderili ve Eskimo ırkındaki insidans daha da düşüktür (3). Baş ve ark.'nın (30) Tokat merkezli yaptıkları bir çalışmada her iki cinsiyette AGA prevalansı Asyalı ve Afrikalılarda yapılan çalışmalardan yüksek, beyaz ırkta yapılan çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Baş ve ark.'nın yaptıkları çalışmada AGA prevalansı 20-29 yaş arası kadınlarda %5,6, 30-39 yaş arası kadınlarda %12,1, 40-49 yaş arası kadınlarda %18,7 olarak tespit edilmiştir.

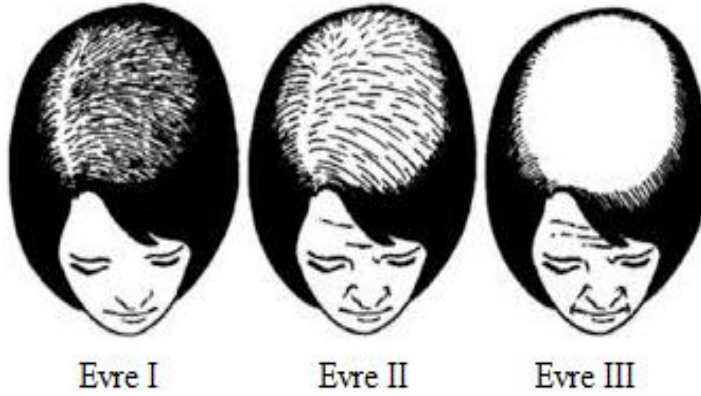
2.2.1.3. Sınıflama

Ludwig 1977 yılında kadın tipi saç kaybının kesin özelliklerini tanımlamış ve şiddetine göre Ludwig I, II ve III olacak şekilde 3 sınıfa ayırmıştır (Şekil 4) (31).

Evre I: Frontal saç çizgisi korunarak santral bölgede saçların minimal seyrekleşmesi

Evre II: Tepedeki saçlarda belirgin seyrekleşme

Evre III: Tepe kısmında tama yakın veya tam kellik



Şekil 4. Ludwig AGA sınıflaması

Ludwig AGA olan kadınlarda frontal saç çizgisinin korunduğuna dikkati çekmiştir, fakat M şekilli frontoparietal çekilmenin serumda yüksek oranda bulunan testosteron düzeyleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kadınlarda, Hamilton'a göre oluşan erkek tipi kellik nadir olarak görülür. Bu şekilde prezente olan hastalarda tümörlere veya eksojen androjenlere bağlı oluşabilecek hiperandrojenizm araştırılmalıdır. Kadında görülen alopesinin altta yatan virilizan bir sendrom ile ilişkili olabileceği düşünülse de postmenopozal normal kadınlarda da görülebileceği unutulmamalıdır (13).

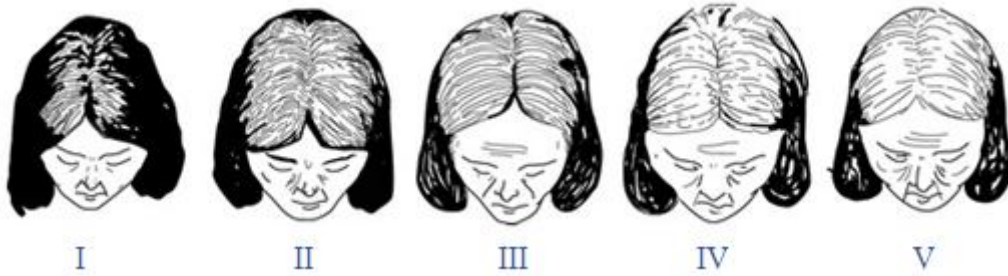
Savin, 1994 yılında AGA olan kadınlarda yapmış olduğu çalışmasında tepe bölgesinde orta hatta seyrelme sonucunda oluşan genişlemeyi esas alarak AGA'yı 8 ayrı grupta değerlendirmiştir. Savin saç dansite skalasında belirlenen alopesinin şiddeti evre1'den evre 8'e doğru artar (13).

Olsen 1994 yılında yaptığı çalışmada KTSD'nin yoğun saç seyrelmesi şeklinde olmayabileceğini, frontal bölgede çam ağacı şeklinde saç dökülmesi olabileceğini belirtmiştir. Bu tanımlamada alopesi frontal saç çizgisi ve orta çizgiyi içine almaktadır (Şekil 5) (28).

Sinclair ve ark. KTSD tanısında ‘five point visual analogue skalasını’ geliştirmişlerdir. Bu skalaya göre evre 1 ve 2’de saç kaybı dönem dönem veya sürekli iken, evre 3, 4 ve 5’te saç kaybı tepe bölgesinde genişleme şeklinde kendini gösterir, saç dökülmesi dönemleri artmıştır veya dökülme sürekli dir (Şekil 6) (32).



Şekil 5. Olsen’in çam ağacı görüntüsü.



Şekil 6. Sinclair 5 evreli görsel analog skalası.

2.2.1.4. Etyoloji ve patogene z

Son on yıl içinde kıl döngüsü ve alopesilerin mekanizmasının anlaşılabilmesi için çok sayıda araştırma yapılmıştır (33). AGA’nın patogene zinde temel olayın foliküler minyatürizasyon olduğu bilinmektedir (9). Dallob ve ark.’nın 1994 yılında yaptığı çalışmada AGA oluşumunda tip 2 5 α -redüktaz enziminin rol oynadığının bulunması saç araştırmalarında çığır açmıştır.(34) Günümüze kadar yapılan tüm çalışmalar sonucunda AGA oluşumunda androjenler, büyüme faktörleri, yaş, genetik faktörler kompleks olarak rol almaktadır (13).

Androjenler in utero normal erkek fenotipin oluşması, sekonder seksüel karakteristikler olan pubik, aksiller, fasyal kıllanma, libido ve kas kitlesinin gelişimi

için gerekli olan steroid hormonlardır. Steroid hormonlar etkilerini hücre içi reseptörlere bağlanarak ve hormon-reseptör kompleksi oluşturarak gerçekleştirirler. Androjenler de birer steroid olduklarından etki gösterebilmeleri için hücre içerisinde bulunan çeşitli reseptörlere bağlanmak zorundadırlar. Skalpte androjen sensitivitesi ve androjen reseptörlerinin dağılımı bölgeye özeldir. Bu durum neden sadece vertex ve temporal bölgedeki saçların döküldüğü, oksipital bölgedeki saçların ise korunduğu sorusuna bir cevaptır.

Erkek cinsiyette majör androjen testosterondur. Lokal ve sistemik kaynaklı testosteron ya doğrudan dermal papilla veya saç soğanı hücrelerinin içinde bulunan androjen reseptörlerine bağlanır ya da androjen reseptörlerine bağlanmada kendisinden beş kat daha etkili olan dihidrotestosterona (DHT) metabolize olur (34). Testosteron 5 α -redüktaz tip II enzimi ile birçok farklı dokuda DHT'ye dönüşebilir. Kadınlarda testosteron hormonu miktarı erkeklere göre daha düşük orandadır ve fizyolojik aktiviteler için etkili steroidlerin öncüllerindendir (35).

Erkeklerde AGA gelişiminin androjen hormonlarla ilişkisi ilk Hipokrat (M.Ö 400) tarafından gözlenmiş ve 1942 yılında Hamilton tarafından ortaya konmuştur. Harem ağalarında ve puberteden önce kastrasyon uygulanan erkeklerde AGA gelişmediği gözlenmiştir. Diğer yandan aile öyküsü pozitif olan olgulara testosteron verilmesi sonrasında AGA gelişmiştir (36).

Testosteronu DHT'ye dönüştüren 5 α -redüktaz enziminin tip 1 ve 2 olmak üzere iki formu bulunur. Tip 1 sebace bezlerde, tip 2 ise dermal papilla, kılın dış kök kılıfı ve saç foliküllerinin proksimal iç kök kılıfında bulunur (37). İnkomplet psödohermafrodit tanısı olan erkek olgularda 5 α -redüktaz enziminde mutasyon vardır. Bu hastalar ambigus genitalya ile doğarlar ve puberteye kadar kız olarak yetiştirilirler. Puberteden sonra virilizasyon başlar ve adölesan dönemde erkek fenotipe dönüşüm gerçekleşir. Bu hastalarda AGA gelişmemesi, AGA gelişiminde DHT hormonunun önemini gözler önüne sermektedir (38).

Hem kadın hem de erkek AGA'larda 5 α -redüktaz enzim düzeyinin normal hastalara göre 2 kat artmış olduğu saptanmıştır, bu da AGA oluşumunda 5 α -redüktaz enziminin önemli rolünü ortaya koyar (36). Legro ve ark. (39) AGA tanısı konulmuş 20 erkek ve 60 kadın hastada yaptıkları çalışmada 5 α -redüktaz enzim aktivitesinde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, aromataz, 3 α -17 β -androstenediol glukronid enzimlerinin

de androjen metabolizmasında rol aldığını göstermiştir. Onyedibeta-hidroksisteroid dehidrogenaz, zayıf etkili 17-ketosteroidlerin ve etkili 17-ketosteroidlerin birbirine dönüşümünü sağlar. Üçbeta-hidroksisteroid dehidrogenaz, dehidroepiandrosteron ve androstenediolü, androstenediona ve testosterona dönüştürür (35). Yapılan diğer çalışmalarda da AGA'lı hastalarda 3 α -17 β -androstenediol glukuronid düzeyinde artma ve seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyinde azalma olduğu belirtilmiştir.

Aromataz; iç ve dış kök kılıfında lokaize olan, androstenedionu östrona ve testosteronu östradiole (E2) dönüştüren, antiandrojenik etkisi olan bir enzimdir. Sawaya tarafından (40) 1977 yılında AGA'lı 12 erkek ve 12 kadında yapılan çalışmada kadınların frontal bölgedeki foliküllerinin aromataz enzim seviyeleri, oksipital bölgedekinin yarısı kadar bulunmuş, diğer yandan AGA'lı erkeklerin frontal bölgelerindeki foliküllerin aromataz enzim seviyelerinden yaklaşık 6 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında aromataz enzimideki dikkate değer yüksekliğin AGA gelişimine karşı koruyucu bir rolü olduğu ileri sürülmüştür.

Futterweit ve ark. (41) yaygın saç dökülmesi olan AGA tanılı 109 kadın hastada endokrin bozuklukları araştırmışlardır. Kontrol grubu olarak 24 sağlıklı kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %38,5'inde hiperandrojenizm gösterilmiştir.

İspanya'da 2011 yılında 240 kişi ile yapılan bir çalışmada (60 erkek AGA'lı hasta, 60 kadın AGA'lı hasta, 120 sağlıklı gönüllü) araştırmacılar erken başlangıçlı AGA (<35 yaş) ile hiperglisemi, diyabet ve düşük SHBG düzeyleri arasında ilişki saptamışlardır. AGA'lı hastalarda düşük SHBG düzeylerinin, hipergliseminin öncülü olduğu belirtilmiştir. Kontrol grubunda ise düşük SHBG düzeyleri ile hiperglisemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (42).

Androjenetik alopesi gelişiminde androjenlerin yanı sıra başka faktörlerin de etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bunlardan biri de büyüme faktörleridir. Signorello ve ark. (43) vertekste kellik olan hastaların serum insülin-like growth factor 1 (IGF-1) düzeylerine bakmışlar ve kellik olmayan hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır. Platz ve ark. (44) yaptıkları çalışmada vertekste kelliği olan orta yaş üstü hastalarda IGF-1 ve IGF binding protein 3 (IGFBP-3) ilişkisini araştırmışlardır. IGFBP-3 düzeyi düşük, IGF-1 düzeyi yüksek bulunmuştur.

Androjenetik alopeside yaşlanma önemli bir etmendir. Kadınlarda AGA herhangi bir yaşta görülebilmekte birlikte, menopozdan sonra sıklık artmaktadır. Bu artış Norwood'un çalışmalarında ortaya konmuştur. Yapılan çalışmada 20-29 yaş aralığındaki 121 kadının sadece 4'üne (%3) AGA tanısı konulmuş iken, 70-89 yaş

aralığında 140 kadının 41'inde(%29) AGA saptanmıştır (45). Yine Britanya'da 70 yaş üstü 377 kadınla yapılan bir çalışmada AGA prevalansı %38 bulunmuştur (46).

Androjenetik alopesinin genetik özellikleri bugüne kadar yapılan çalışmalarda tam bir netliğe kavuşturulamamıştır. Sıklıkla genetik geçişin maternal olduğu düşünülse de literatürde otozomal dominant geçişten bahsedilmektedir (47). Bu bilgiler 1916 yılında Dorothy Osborn tarafından yapılan çalışmayı temel almaktadır (47,48). Bu çalışmada 22 aile değerlendirilmiş, erkeklerde otozomal dominant, kadınlarda otozomal resesif geçiş olduğu düşünülmüştür (47). Diğer taraftan henüz tam olarak anlaşılmasa da kadınlarda AGA prevalansındaki yükseklik ve farklı şiddette ve farklı yaşlarda başlaması gerçeği, inkomplet penetrans ile beraber poligenik kalıtımın ileri sürülmesine yol açmıştır (49). Poligenik kalıtım, 4-gen modeli kullanılarak açıklanmıştır. AGA'da bu genler başlangıç, ilerleme, desenlenme ve şiddetli evrenin yaşlarını belirleyebilir. Sadece bir gen geçişi olduğunda az sayıda saç kaybı olur. İki veya üç gen geçişinde orta yaşta alopesi başlar ve dört gen geçişinde ise erken yaşlarda alopesi görülür. Tek gen ile kalıtım gösteren hastalıkların sıklığı 1/1000'in üzerine nadiren çıkmaktadır (34,47).

Ellis ve ark. (47) 1998 yılında 783 ailede 2959 sağlıklı erkekte yaptıkları çalışmada, AGA'sı olan hastaların %81,5'inin babalarında kozmetik alopesi tespit etmişlerdir. Bu durum baba-oğul paternli kalıtıma neden olan predispozan genin Y kromozomunda lokalize olabileceğini düşündürmüştür. Ancak Y kromozomunun rekombinant olmayan kısmı ile ilgili yapılan çalışmalarda AGA ile bir ilişkisi saptanmamıştır (34).

Androjenetik alopesi gelişiminde DHT'nin önemine rağmen, tip 1 ve 2 5 α -redüktaz enzimini kodlayan SRD5A1 ve SRD5A2 genleri ile AGA gelişimi arasında bir korelasyon bulunamamıştır (50).

Androjenetik alopesi patogenezinde araştırılan diğer bir gen, insülin genidir. Yapılan çalışmalar bu gende oluşan fonksiyonel mutasyonların AGA'ya neden olmasının güç olduğunu düşündürmektedir (49).

Büyüme faktörü ve östrojen genleri üzerinde yapılan çalışmalar AGA'da bu genlerin rol oynamadıklarını desteklemektedir (51).

Ellis ve ark. (52) 2001 yılında androjen reseptör (AR) geni ile AGA arasındaki ilişkiyi belirlemek için AGA tanısı almış orta yaş ve üstü hastalar ile sağlıklı erkek hastalarda AR gen polimorfizminin allel sıklığını araştırmışlardır. AR Stu 1 restriksiyon bölgesi, orta yaş AGA'lı hastaların %98,1'inde ve orta yaş üstü AGA'lı hastaların %92,3'ünde, kontrol grubunda ise %76,6 oranında bulunmuştur. AR geninde veya

yakınında olan fonksiyonel mutasyonlar AGA'lı kişilerde bu genin yüksek oranda ekspresyonunu açıklamaktadır. Öte yandan kadınlarda AGA gelişimi ile AR Stü 1 restriksiyon bölgesi arasında erkek AGA'daki gibi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (53).

Yip ve ark. (54) 2009 yılında yaptıkları çalışmada aromataz geni (CYP19A1) ile kadınlardaki AGA ilişkisini araştırmışlar, bilhassa genç AGA tanısı almış kadınlarda fonksiyonel olmayan tek nükleotid polimorfizmi (rs4646) saptamışlardır.

Li ve ark. (55) tarafından 2012 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında erkek AGA ile ilişkili 6 olası lokus tanımlanmıştır. Bunlar 1p36.22, 2q37.3, 7p21.1, 7q11.22, 17q21.31 ve 18q21.1 lokusları olarak belirtilmiştir. Fakat Redler ve ark. (56) tarafından 2013 yılında 405 AGA tanısı konmuş kadın ve 469 sağlıklı gönüllü kadında yapılan çalışmada bu lokuslar ile AGA gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bunu izleyen çalışmalarda, erkek AGA ile ilişkili 4 yeni lokus (2q35, 3q25.1, 5q33.3 ve 12p12.1) tanımlanmış, bu lokuslar kadınlardaki AGA ile ilişkili bulunmamıştır (57,58). Bu bilgiler erkeklerde ve kadınlarda AGA'nın farklı etyopatogenetik faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir.

Kadınlarda AGA gelişiminde genetiğin yanında birçok dışsal faktör önemli bulunmuştur. ABD'de 2012 yılında 98 çift yumurta ikizi ile yapılan çalışmada, birçok çevresel faktör AGA ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar: testosteron düzeyleri, psikolojik stres, hipertansiyon, diyabet, sigara, çoklu evlilik yapma, güneş ışınlarından korunmama, yüksek gelir düzeyi ve fiziksel aktivite azlığı olarak belirlenmiştir (59). Fakat bu sebeplerin her birinin kadınlarda AGA gelişiminde oynadıkları gerçek rol, açıklığa kavuşturulmaya muhtaçtır.

2.2.1.5. Patoloji

Androjenetik alopeside biyopside birçok histolojik bulgu gözlenir. Yatay kesitlerde foliküler minyatürizasyon, azalmış anajen-telojen oranı ve uzun süreli hastalarda azalmış foliküler dansite saptanabilir. Perifoliküler enflamasyon ve dermal fibrozis görülebilir ve kötü prognozla ilişkilidir. Dikey kesitlerde minyatürize foliküllerin derinlerinde izlenen rezidüel konnektif doku ve sinirlerin karakteristik inflamaları görülebilir (26,28,51,60). Terminal kıl sayısı ile birlikte ortalama kıl çapı azalmıştır. Vellus kıl sayısı aynıdır veya hafifçe artmıştır. Kıl dansitesi azalmıştır (60).

2.2.1.6. Androjenetik alopesinin psikososyal etkileri

Birçok kadın AGA'ya eşlik eden negatif psikososyal belirtilerden etkilenmektedir. Yapılan anket bazlı bir çalışmada, AGA tanılı kadınların %70'i kelliklerinin kendilerini aşırı derecede üzdüğünü belirtmişlerdir. AGA tanılı kadınlarda kendi vücutları ile ilgili olumsuz algı, öz saygı kaybı ve yaşam kalitesinde düşme kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (5). Yapılan bir başka çalışmada AGA tanısı olan kadınların %88'i kelliklerinin günlük yaşamlarını negatif yönde etkilediğini belirtmiştir (61).

2.2.1.7. Tanı

Erkeklerde görülen AGA tanısı, anamnez ve klinik muayene ile kolaylıkla konur. Saç dökülmesinin belli bir paternde olması, puberteden sonra başlaması, minyatürize saçların görülmesi ve aile öyküsünün varlığı tanı koymada önemli kriterlerdir.

Kadınlarda görülen AGA'nın fenotipteki farklılıkları tanı koymada klinisyene zorluk yaşatmaktadır. Sentroparyetal bölgede diffüz bir inceltme, frontal saç çizgisinin korunması, orta hatta oluşan genişleme ve minyatürize saçların varlığı beklenen bulgulardır. Detaylı bir anamnez ile sistemik hastalıkların sorgulanması, ilaç kullanım öyküsü, endokrinolojik hastalıklar yönünden değerlendirme, yakın zamanda geçirilen operasyon veya gebelik hikayesinin sorgulanması, AGA tanısında ayırıcı tanıdaki hastalıkların ekartasyonu açısından gereklidir. Klinik muayenede mutlaka saçlı deri muayenesi ve çekme (pull) testi yapılmalı, yüz ve vücut kıllanması ile tırnakların değerlendirilmesi ihmal edilmemelidir. Diffüz telogen effluvium, alopesi areata ve skatrisyel alopesiler dışlanmalıdır. Klinik muayene ve anamnez ile tanıda şüphe duyulan durumlarda laboratuvar, trikolojik araştırmalar ve histoloji yardımcı olabilir (4).

Saç, saçlı deri, kaş ve kirpiklerin dermoskopik incelenmesine trikoskopi adı verilmiştir. Trikoskopi son yıllarda saç hastalıklarında tanısal yöntemler arasında yerini almıştır ve erken AGA'yı tanımakta ve ayırıcı tanısını yapmakta yardımcı olmaktadır (1). Kadınlarda AGA kronik telogen effluviumdan trikoskopi kriterlerine göre ayrılabilir. Rakowska ve ark.'nın bu amaçla oluşturduğu kriterlere göre majör kriterler;

- 1) Frontal alanda 70 büyütmede 4 görüntüde 4'ten fazla sarı nokta oluşu,
- 2) Frontal alanda kıl kalınlığı ortalamasının oksipital bölgeye göre daha düşük oluşu (her bir alandan en az 50 saç değerlendirilecektir),

3) Frontal alanda %10'dan fazla ince (<0,03mm) saçın oluşu olarak belirtilmiştir. Minör kriterler ise;

1) Tek saçlı pilosebase ünitelerin,

2) Vellus saçlarının,

3) Perifoliküler diskolorasyonun frontal bölgede oksipital bölgeye göre artmış oranlarını içermektedir. İki majör veya bir majör ve iki minör kriterin varlığı AGA tanısını %98 spesifite ile koydurmaktadır (62). AGA'da gözlenebilen bir diğer bulgu peripilar işaretidir. Peripilar işaret, folikül çevresinde çok hafif atrofik olabilen kahverengi alana verilen isimdir (perifoliküler kahverengi pigmentasyon). Bu işaret, perifoliküler enflamasyon ile korele bulunmuştur. Sarı benekler ilerlemiş AGA'da görülebilir. Sarı beneklerin büyük olasılıkla dilate foliküllerde keratin ve sebum birikimi sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür. Bal peteği pigmentli ağ ve beyaz noktalar ise AGA hastalarının güneşe maruz kalan bölgelerinde belirgindir (63).

Trikogram (saç kökü analizi), semi-invaziv bir tanı metodudur. Hastanın saçını şampuanlamasından 5 gün sonra, AGA'da frontal bölge orta hattın 2 cm sağ veya solundan ve saç çizgisinin 2 cm gerisinden, diğeri ise oksipital bölgede protuberentia oksipitalisin 2 cm sağ veya solundan olmak üzere farklı bölgelerden örnekler alınır. Lastik uçlu klemp arasına sıkıştırılan 50-100 kadar saç teli çekildikten sonra lam-lamel arasına yayılarak preparat verniği ile fiksasyon sağlanır. Saç kökleri ışık mikroskopunda 40'luk büyütme altında anajen, katajen ve telojen olarak değerlendirilir ve değerler yüzde olarak hesaplanır (12). Saçlı derinin normal bölgelerinde, anajen/telojen oranı 85/15'dir. AGA'da bu oran oldukça azalmıştır (64).

Fototrikogram, saçlı deride belli bir alanın yakın görüntülenmesini temel alan bir tanı metodudur. Belirlenen bölgedeki saçlar kesilir, ilk fotoğraflama yapılır ve periyodik olarak aynı bölge fotoğraflanır. Büyüyen saçlar anajen ve büyümeyenler ise telojen fazda olarak yorumlanır. Tanı koymada kullanılabilen bir başka metod olan trichoscan (otomatik yazılımlı bilgisayarlı fototrikogram), son yıllarda geliştirilmiştir. Kılın kalınlığı, yoğunluğu ve anajen/telojen oranı, saçın büyüme oranı bu teknikle saptanabilir. Saçlı deriden alınan biyopsilerin histopatolojik incelenmesi de tanı koymada faydalıdır (4).

2.2.1.8. Tedavi

2.2.1.8.1. Kadınlarda androjenetik alopesi tedavisi

2.2.1.8.1.2. Finasterid

Testosteronun DHT'e dönüşümünü sağlayan 5 α -redüktaz tip 2 enzimini inhibe ederek etkisini gösterir. Bu şekilde, over kaynaklı androjen aktivitesini suprese eder. Etkisi sınırlı bulunmuştur. Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada postmenopozal dönemde finasterid kullanımı etkili bulunmamıştır (65). Hiperandrojenizmin eşlik ettiği AGA olan 4 olguda finasterid kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (66). Premenopozal dönemde erkek fetüsün feminizasyonuna neden olduğundan kontrasepsiyon yapılmalıdır. Bu potansiyel riskten dolayı kadınlarda finasterid kullanımı onaylanmamıştır (67).

2.2.8.1.3. Minoksidil

Topikal %2 minoksidil, yapılan klinik çalışmalarda kadınlarda AGA tedavisinde etkili bulunmuştur (68). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada kadınlarda AGA tedavisinde %5 topikal minoksidilin %2 topikal minoksidile göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (69). Kadınlarda AGA tedavisinde minoksidil kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavinin etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar elde edildiğinden daha ileri, uzun dönem takipli çalışmalar gerekmektedir (70).

2.2.8.1.4. Antiandrojenler

Spesifik antiandrojenler kadınlarda AGA tedavisinde yıllarca kullanılmışlardır. En sık kullanılanlar siproteron asetat ve spironolaktondur (20).

2.2.8.1.5. Siproteron asetat

Androjen reseptör antagonistidir. Bilinen en güçlü antiandrojenlerdendir. AGA tedavisinde 25-100 mg/gün menstrüel siklusun ilk fazında kullanılması önerilmektedir. Etinil östradiol ile kombine kullanımı yaygındır. Kadınlarda hirsutizm, akne, AGA gibi hiperandrojenemik durumlarda sıklıkla kullanılır (67). AGA'lı 20 kadında siproteron asetatın etkisinin araştırıldığı bir çalışmada frontokraniyal skalp bölgesinden yapılan trikogramlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede anajenlerde artış ve telojenlerde azalış saptanmış, sonuçta tedavi etkili bulunmuştur (15). Vexiau ve ark.'nın (71) yaptığı 66 AGA'lı kadın içeren, topikal %2 minoksidil ile siproteron asetat'ın kıyaslandığı bir

çalışmada hiperandrojenizm bulguları olmayan kadınlarda topikal %2 minoksidil daha etkili iken, hiperandrojenizm bulguları gösteren kadınlarda siproteron asetat daha üstün bulunmuştur. Bazı otörlere göre serum ferritin seviyesi yüksek olduğunda siproteron asetat'a cevap daha iyidir (72). Siproteron asetat 100 mg ve üzerinde kullanıldığında hepatotoksisite gelişebilmektedir.

2.2.8.1.6. Spirolakton

Kadınlarda AGA ve hirsutizm tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Androjen reseptörlerini kompetitif olarak bloke eder, aynı zamanda overlerden androjen üretimini de baskılayarak bir androjen antagonisti olarak davranır. Kullanım dozu 100-200 mg/gündür. Aldosteron antagonisti-olarak da görev yaptığı için postural hipotansiyon, elektrolit bozuklukları gibi diğer antiandrojenlerden farklı yan etkilere de sahiptir. Menstrüel bozukluklar, halsizlik, ürtiker, meme hassasiyeti ve hematolojik bozukluklar diğer olası yan etkileridir. Tedavinin ilk birkaç ayında düzenli kan basıncı ve elektrolit düzeylerinin izlemi önerilir. Böbrek hastalığı olan kişilerde daha dikkatli olunmalıdır (1,73).

2.2.8.1.7. Östrojenler

Östrojenler, indirekt olarak sirküle SHBG düzeyini artırarak antiandrojenik etki gösterirler. SHBG arttığında serbest testosteron azalır, gonadal androjen sentezi azalır. Östrojenler AGA'nın ilerlemesini yavaşlatsa da saç büyümesine neden olduğunu gösteren çalışmalar yoktur (38). Topikal östrojenler arasında 17 alfa-östradiol, 17 beta-östradiol ve östradiol benzoat yer almaktadır. Günde bir kez saçlı deriye uygulanmalıdır. İritasyon ve kontakt dermatit yan etkileri arasındadır (48).

2.2.8.1.8. Cerrahi

Şiddetli AGA tedavisinde medikal tedavi olarak topikal minoksidil ve oral antiandrojen kombinasyon tedavisi en iyi alternatiftir (67). Medikal tedaviden fayda görmeyen kadın AGA'lı hastalarda saç transplantasyonu bir alternatiftir (60).

2.2.8.1.9. Gelecekteki tedaviler

Çeşitli araştırma grupları hem erkek hem kadında izlenen AGA'larda hücre aracılı tedavilerin gelişimine odaklanmıştır. İki ana yaklaşım araştırma altındadır; kültüre hücrelerin direkt enjeksiyonu veya saç büyüme hızını arttıran hücre salınımlı faktörlerin

kullanımı. Kıl foliküllerinin mezenşimal dokusundan elde edilen hücrelerin kültüre edilebildiği ve epitelyal dokuda yeni hücre oluşumunu uyarmak için kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu konulardaki Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları devam etmektedir. Günümüzde giderek popülerite kazanan başka bir tedavi şekli de PRP olarak adı geçen trombositten zengin plazma tedavisidir. Trombositler çok sayıda büyüme faktörü içermektedir, saç transplantasyonunda additif etkisinden de faydalanılmaktadır. Bu konuda daha geniş kapsamlı, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır (74,75).

2.3. Anti-müllerian hormon(AMH)

Anti-müllerian hormon; MIS olarak da adlandırılan, TGF- β ailesine mensup 140 kDa büyüklüğünde dimerik glikoprotein yapıda bir hormondur. Dişi fetüste intrauterin hayatın 36. haftası civarında granüloza hücreleri tarafından salgılanmaya başlayıp, menopoza kadar preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından salgılanır (6). AMH, primer folikül formasyonunda rol oynar. AMH sentezi primer folikülde başlar, gittikçe artar ve maksimum 4 mm olan preantral ve antral folikülde pik yapar. Bu eşikten sonra sentez azalır, folikül 8 mm çapa ulaştığında da ölçülemez seviyeye kadar azalır, atreziye uğrayan folikülde ve korpus luteumda AMH ekspresyonu izlenmez (7). AMH, Folikül Stimulan Hormon (FSH) tarafından aşırı folikül geliştirilmesini inhibe ederek folikülogenezde kritik rol oynar. AMH bağımlı erken foliküler dönem ve folikül gelişimine olan katkıları AMH'nın over rezervi için oldukça spesifik bir marker olduğuna işaret etmektedir. Ultrasonografi ile tespit edilen antral folikül sayısı ile erken foliküler faz AMH düzeyleri arasında mükemmel bir korelasyon gözlenmiştir (76).

Günümüzde PKOS ve prematür overyan yetmezlik gibi durumlarda da kullanılan AMH, yardımcı üreme tekniklerinde de tedavi başarısını öngörmede faydalı bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Grupların Tanımlanması ve Değerlendirilmesi

Çalışma Mart 2017 ve Kasım 2017 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışma öncesi Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya saç dökülmesi şikayetiyle dermatoloji kliniğine başvuran 18 yaşından büyük, AGA tanılı 30 hasta ve bilinen dermatolojik ya da sistemik hastalığı olmayan 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 60 kadın olgu dahil edildi. Tüm olgulara çalışma konusunda bilgi verilerek bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı.

Androjenetik alopesi tanısı, hastaların saçlı deri muayenesi sonucunda belirlenen klinik özellikleri, detaylı hasta anamnezi (aile hikayesi dahil) ve saç çekme testi temel alınarak kondu. On sekiz yaşından küçükler, erkek AGA'lı hastalar, menopoza girmiş olanlar, saçlı deride enflamatuar hastalığı olanlar, alopesi areata, total alopesi, sikatrisli alopesisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Gebeler, yakın zamanda ateşli hastalık geçirenler, radyoterapi görenler (baş-boyun), sistemik hastalığı olanlar (diyabetes mellitus, obezite, PKOS, anemi, neoplazi, metabolik hastalıklar, kronik böbrek veya karaciğer yetmezlikleri), oral kontraseptif, hormon replasman tedavisi gibi ilaç kullanan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Telogen effluviumla ayırıcı tanısını yapmak için saç çekme testi yapıldı. Hastaların saçlı derisinden baş ve işaret parmakları arasında yaklaşık 40-60 kıl olacak şekilde bir tutam saç tutuldu. Kökten uca hafifçe sıkılarak çekildi. İki ya da 3 saç teli ele geldiğinde test normal kabul edildi. Saçların %10'undan fazlası ele geldiğinde test pozitif kabul edildi. Saç çekme testi pozitif olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara ait demografik veriler ve aile öyküsü sorgulanarak kaydedildi.

Kadınlarda AGA'nın kesin özellikleri Ludwig tarafından tanımlanmış ve şiddetine göre Ludwig I, II ve III olacak şekilde evrelendirilmiştir. Evre I; frontal saç çizgisi korunarak santral bölgede saçların minimal seyrekleşmesi, evre II; tepedeki saçlarda belirgin seyrekleşme, evre III ise tepe kısmında tama yakın veya tam kellik olarak tanımlanmıştır (31). Tüm hastaların saçlı deri muayeneleri yapıldı. AGA tanısı konan hastaların AGA şiddeti Ludwig sınıflamasına göre belirlenip kaydedildi.

Ferriman-Gallwey (FG) skorum sistemi, hirsutizmde altın standart kabul edilen skorum sistemidir. Ön kol, el, alt bacak ve ayak dışında kalan dokuz (üst dudak, alt

çene, göğüs, göbek üstü, göbek altı, kollar, uyluk üst iç bölgeler, sırt ve lumbosakral bölgeler) vücut bölgesinde terminal kıl gelişimi incelenir. Kılınma 0 (terminal kıl yok) ile 4 (aşırı terminal kıl büyümesi) arasında skorlanmaktadır. Maksimum skor 36'dır. Bu sisteme göre normal kadınlarda FG skoru ortalaması 4 olarak belirlenmiş olup, FG skoru 8 ve üzerindeki olgular (8-16 hafif, 17-25 orta, 25 üzeri şiddetli) anormal olarak kabul edilmektedir (77). Bu çalışmada hirsutizmin değerlendirilmesinde FG skorlaması kullanıldı. Dokuz farklı vücut bölgesinde (üst dudak, alt çene, göğüs, göbek üstü, göbek altı, kollar, uyluk üst iç bölgeler, sırt ve lumbosakral bölgeler) terminal kılların kalınlık, sıklık ve uzunluklarına göre skorlama yapıldı. Bu alanlar 0 (terminal kılın hiç bulunmaması) ve 4 (yoğun terminal kıl artışı) puan üzerinden skorlandı. Sekiz ve üzeri puana sahip olan hastalar hirsutizmi olan hastalar olarak tanımlandı ve hirsutizm dereceleri FG skorlamasına göre belirlenip kaydedildi.

3.2. Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen olgulardan kan örnekleri antekübital venden alındı. Kan örnekleri alındığı sırada hasta ve kontrol grubunu oluşturan tüm olguların menstruasyon döneminin iki ila beşinci günleri arasında olması tercih edildi. Kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum elde edildi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda, katılımcılardan elde edilen serum örneklerinde siemens marka centaur xp system otoanalizörü kullanılarak elektrokemulimometrik yöntem ile FSH, Luteinizan Hormon (LH), Östradiol (E2), Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), total testosteron düzeyleri tespit edildi. Serum örneklerinin 2 ml'lik kısmı AMH tetkiki için analiz gününe kadar -40 derecede buzdolabında muhafaza edildi. AMH düzeyi çift sandviç ELISA tekniği ile ölçüldü (Katalog No: MBS262919, San Diego, USA). Serum örnekleri ve biyotin işaretleme antikorunu, ELISA kuyucuklarına eklendi ve PBS veya TBS ile yıkandı. Ardından Avidin-peroksidaz konjugatları ELISA kuyularına sırayla eklendi. Reaktan sonrasındaki renklendirmede PBS veya TBS ile iyice yıkanmış olan TMB substratı kullanıldı. TMB, peroksidaz katalitik olarak maviye dönüştü ve sonunda asitin etkisi altında sarıya döndü. Serum örneklerindeki oluşan rengin yoğunluğu 450 nm dalga boyunda ölçüldü (Sensitivitesi:0,06ng/mL, referans aralıklar: 20ng/mL-0,312ng/mL).

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS v.17.0 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Sürekli değişkenlerin bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Pearson korelasyon testi iki değişken arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için kullanıldı. Elde edilen sonuçların ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için sensitivitesi %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Spesifisite=0), eğri altında kalan alanın (area under the curve (AUC)) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $p < 0,05$ olması temel kriter kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek sensitivite ve spesifisite noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Çalışmayı 30'u AGA tanılı, 30'u sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 60 kadın olgu bitirdi. AGA tanılı hasta grubun yaş ortalaması $31,3\pm 7,92$ (min:19-max:52) olarak, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise $25,73\pm 5,71$ (min:19-max:44) olarak tespit edildi. AGA tanılı hastaların %66,6'ünde (n=20) aile öyküsü pozitif iken %16,7'sinde (n=5) aile öyküsü saptanmadı. AGA tanılı hasta grubun AGA düzeyi Ludwig sınıflamasına göre evrelendirildi. Hasta grubun %20'si (n=6) evre I, %50'si (n=15) evre II, %30'u (n=9) evre III olarak değerlendirildi. Hasta grubun %23,3'ünde (n=7) FG skorlamasına göre hafif şiddette hirsutizm saptandı.

Folikül Stimulan Hormon düzeyi gruplar arasında değerlendirildiğinde AGA'lı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,021). Gruplar LH düzeyi açısından değerlendirildiğinde her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,120). E2 düzeyi gruplar arasında değerlendirildiğinde her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadı (p=0,783). Gruplar DHEA-S düzeyi açısından değerlendirildiğinde AGA'lı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi (p=0,037). Total testosteron düzeyi gruplar arasında değerlendirildiğinde her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadı (p=0,768). AMH düzeyi gruplar arasında değerlendirildiğinde her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi (p=0,803). Katılımcılara ait hormon düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcılara ait hormon düzeyleri

| Hormon adı | AGA'lı grup (n=30) | Kontrol grubu (n=30) | p* |
|---------------------------|--------------------|----------------------|--------------|
| FSH (mIU/mL) | $8,04\pm 3,86$ | $6,23\pm 1,64$ | 0,021 |
| LH (mIU/mL) | $6,03\pm 4,69$ | $4,55\pm 1,90$ | 0,120 |
| E2 (pg/mL) | $50,83\pm 28,72$ | $54,06\pm 56,92$ | 0,783 |
| DHEA-S (μ g/dL) | $180,25\pm 91,11$ | $227,91\pm 81,42$ | 0,037 |
| Total testosteron (ng/dL) | $34,91\pm 15,84$ | $33,81\pm 12,79$ | 0,768 |
| AMH (ng/mL) | $2,47\pm 1,08$ | $2,40\pm 1,19$ | 0,803 |

FSH (folikül stimulan hormon)
LH (luteinizan hormon),
E2 (östradiol)
DHEA-S (dehidroepiandrosteron sülfat)
AMH (anti müllerian hormon)
*Sürekli değişkenlerin bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı.

Yaş ile AMH arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında pozitif yönde bir korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varıldı ($p=0,313$, $r=0,132$). Yaş ile Ludwig sınıflaması arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında pozitif yönde bir korelasyon olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki oluşturduğu tespit edildi ($p=0,000$, $r=0,506$). Ludwig sınıflaması ile AMH arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında pozitif yönde bir korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,300$, $r=0,136$). Ferriman-Gallwey (FG) skorlaması ile AMH arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında negatif yönde fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir ilişki tespit edildi ($p=0,438$, $r=-0,102$). Sürekli değişkenler arasında yapılan Pearson korelasyon testi sonuçları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Sürekli değişkenler arasında yapılan Pearson korelasyon testi sonuçları

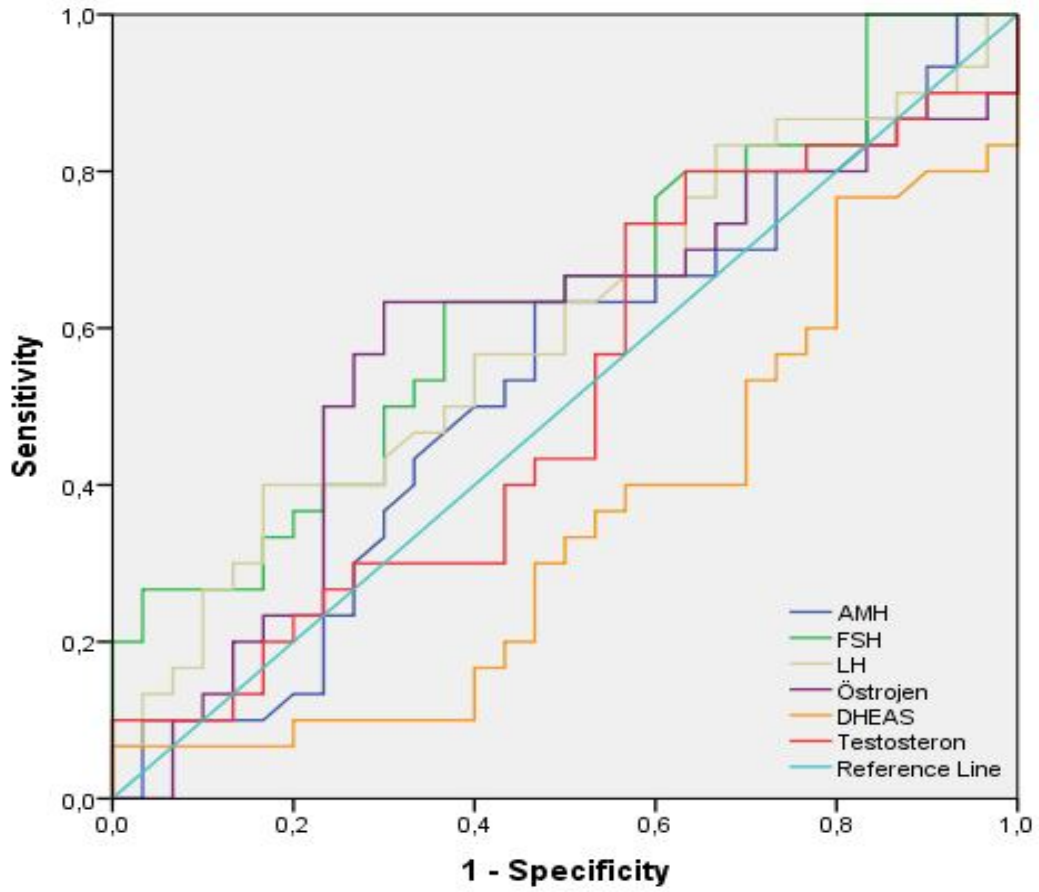
| | P | r* |
|-----------------------------------|--------------|--------|
| Yaş-AMH | 0,313 | 0,132 |
| Yaş-Ludwig sınıflaması | 0,000 | 0,506 |
| Ludwig sınıflaması-AMH | 0,300 | 0,136 |
| FGS-AMH | 0,438 | -0,102 |
| AMH (anti müllerian hormon) | | |
| FGS (ferriman-gallwey skorlaması) | | |
| *korelasyon katsayısı | | |

Anti-müllerian hormon ile FSH arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında pozitif yönde bir korelasyon olduğu fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0,483$, $r=0,92$). AMH ile LH arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında negatif yönde bir korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varıldı ($p=0,195$, $r=-0,170$). AMH ile E2 arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında negatif yönde bir korelasyon olduğu fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,680$, $r=-0,054$). AMH ile DHEA-S arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında negatif yönde fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki tespit edildi ($p=0,537$, $r=-0,081$). AMH ile total testosteron arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında negatif yönde bir korelasyon olduğu fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,173$, $r=-0,178$). Sürekli değişkenler arasında yapılan Pearson korelasyon testi sonuçları Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3. AMH ile diğerk hormonlar arasındaki ilişki durumu

| | P | r* |
|--|-------|--------|
| AMH-FSH | 0,483 | 0,92 |
| AMH-LH | 0,195 | -0,170 |
| AMH-E2 | 0,680 | -0,054 |
| AMH-DHEA-S | 0,537 | -0,081 |
| AMH-Total testosteron | 0,173 | -0,178 |
| AMH (anti müllerian hormon) FSH (folikül stimulan hormon) LH (luteinizan hormon) E2 (östradiol) DHEA-S (dehidroepiandrosteron sülfat) *korelasyon katsayısı | | |

Çalışmada ROC analizi kullanılarak menstruasyon döneminin iki ila beşinci günleri arasında bakılan hormonların eğri altında kalan alan (AUC) ve istatistiksel olarak anlamlılığı ($p < 0,05$) hesaplandı. AGA tanısında AMH, FSH, LH, E2, DHEA-S ve total testosteronun sensitivite ve spesifisite hesabı yapıldı ve grafiği çizildi. AMH, FSH, LH, E2, DHEA-S ve total testosteronun cut off, sensitivite, spesifisite, AUC ve %95 CI (Confidential Interval) değerleri Tablo 4'te özetlenmiştir.



Şekil 7. AMH, FSH, LH, E2, DHEA-S ve Total testosteron'un ROC eğrileri

Tablo 4. AMH, FSH, LH, E2, DHEA-S ve Total testosteron'un cut-off, sensitivite, spesifisite, AUC değerleri

| | Cut-off | Sens. | Spes. | AUC | %95 CI | P |
|-------------------|---------|-------|-------|-------|------------|-------|
| AMH | 2,06 | 63,3 | 52,3 | 0,530 | 38,2- 67,8 | 0,690 |
| FSH | 6,50 | 63,3 | 63,3 | 0,635 | 49,4- 77,6 | 0,072 |
| LH | 4,36 | 60,0 | 50,0 | 0,597 | 45,2- 74,1 | 0,198 |
| E2 | 42,70 | 63,0 | 70,0 | 0,580 | 43,0- 73,0 | 0,287 |
| DHEA-S | 132,0 | 76,7 | 20,0 | 0,347 | 20,7- 48,7 | 0,042 |
| Total testosteron | 24,64 | 80,0 | 36,7 | 0,510 | 36,1- 65,9 | 0,894 |

AMH (anti müllerian hormon)
 FSH (folikül stimulan hormon)
 LH (Luteinizan hormon)
 E2 (Östradiol)
 DHEA-S (Dehidroepiandrosteron sülfat)

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Anti-müllerian hormonun AGA'daki rolünü araştıran bu çalışmada; hastalarda AMH düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı bulundu. PKOS ve foliküler yetmezliğin göstergesi olarak kabul edilen AMH'nın hastalarda farksız çıkması kadınlarda overyan nedenlerden başka sebepler ve mekanizmalarla androjenetik dökülmenin olabileceğini düşündürdü.

Androjenetik alopesi; genetik yatkınlığı olan kadınlarda sentroparyetal dağılım gösteren, kıl folikülünün skar bırakmayan, ilerleyici minyatürizasyonu olarak tanımlanmaktadır. Yetişkin kadınlarda izlenen saç kaybının sık nedenlerindedir. Patogeneizde androjenlerin rolü erkeklerdeki kadar net olmadığı için KTSD olarak da adlandırılmaktadır (27).

Anti-müllerian hormon, FSH tarafından aşırı folikül geliştilmesini inhibe ederek folikülogenezisi düzenler. PKOS, ovaryan hiperstimülasyon sendromu gibi aşırı miktarda folikül üretildiği durumlarda düzeyleri artmakla birlikte prematür ovaryan yetmezlik, infertilite ve menopoza gibi antral folikül havuzunun azaldığı durumlarda düzeyleri düşmektedir. Son zamanlarda yardımcı üreme tekniklerinde toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı ve embriyo transfer sayısı ile ilişkili bulunmuştur (6,7,78). Bu çalışma, AGA tanılı üreme çağındaki yetişkin kadınlarda AMH düzeyini araştırmak amacıyla yapıldı.

Androjenetik alopesi sıklığı ve şiddeti yaşla artış göstermektedir. Otuz yaş civarındaki kadınlarda %12, 60-69 yaş arasında ise %30-40 oranında görülür (1). Tokat merkezli yapılan 1288 kadının dahil edildiği bir çalışmada AGA prevalansı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda 20-29 yaş arası kadınlarda %5,6, 30-39 yaş arası kadınlarda %12,1, 40-49 yaş arası kadınlarda ise %18,7 oranında AGA tespit edilmiştir (30). Bu çalışmada AGA tanılı grupta en düşük yaş 19, en yüksek yaş 52, ortalama yaş $31,3 \pm 7,92$ olarak tespit edildi. Menopoz döneminden itibaren AMH ölçülemeyecek seviyelere indiği için çalışmamıza menopoz sonrası kadınlar dahil edilmedi. Çalışmamıza sadece üreme çağındaki yetişkin kadınların dahil edilmesi elde edilen yaş ortalamasının literatürden daha düşük bulunmasına yol açmıştır.

Androjenetik alopesi patogenezinde esas sebep foliküllerin minyatürizasyonudur. AGA gelişiminde başlıca; androjenler, büyüme faktörleri, yaş ve genetik faktörler suçlanmış olsa da çevresel faktörlerin de hastalığın patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (13).

Bu çalışma AGA'nın patofizyolojisini anlamaya yönelik olarak yapılan çalışmaların, AGA'dan kaynaklanan olumsuz psikojenik nedenlerin önüne geçebilmesine olanak tanıyacağı düşüncesi de dikkate alınarak yapıldı. AGA kadınlarda estetik kaygılarla ciddi emosyonel stres yaratması nedeniyle önem taşımaktadır. Birçok kadında bu duruma bağlı olarak yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Kadınlarda saç kaybına bağlı aşırı üzgün olma durumu, kendini değersiz hissetme ve sosyal hayattan çekilmeye kadar varabilen sonuçlara yol açabilmektedir. Brezilya'da 2012 yılında yapılan bir çalışmada, kadınların saçlarını kaybetme konusundaki endişelerinin kalp krizi geçirme endişesi kadar hayatlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (79).

Androjenetik alopesi tanılı kadın hastalarda aile öyküsü varlığı önemli bir diğer parametredir. Güney Kore'de 2011 yılında yapılan bir çalışmada AGA'lı hastaların anne ve babalarında AGA varlığı sorgulanıp kaydedilmiştir. Retrospektif olarak verilerin elde edildiği çalışmada AGA tanılı 222 kadın hasta değerlendirmeye alınmıştır. Ailede AGA öyküsü (anne, baba veya her ikisi) AGA'lı kadın hastaların %52,1'inde tespit edilmiştir (80). Jang ve ark.'nın (81) 2013'te yayınladıkları çalışmada AGA tanısı almış 385 kadın hastanın %66,2'sinde aile öyküsü bildirilmiştir. Bu çalışmada AGA tanılı kadın hastaların %66,6'sında (n=20) aile öyküsü pozitif tespit edildi. Elde edilen sonuç literatürle uyumlu bulundu.

Kadınlarda AGA'nın kesin özelliklerinin tanımlanması ve şiddetine göre evrelendirilmesi ilk olarak Ludwig tarafından yapılmıştır. Ludwig frontal saç çizgisinin korunduğuna işaret ederek sentroparyetal bölgedeki dökülmeyi hafiften şiddetliye doğru üç evreye ayırmıştır. Buna göre evre I'de santral bölgedeki saçlarda minimal seyrekleşme, evre II'de belirgin seyrekleşme, evre III'te ise tama yakın seyrekleşme veya tam kellik görülür (31). Bu çalışmada AGA'lı kadınlarda saç dökülmesinin evrelemesinde Ludwig sınıflandırması kullanılmıştır. Ludwig sınıflamasına göre AGA tanılı 30 hastanın %20'si (n=6) evre I, %50'si (n=15) evre II, %30'u (n=9) evre III olarak tespit edildi.

Anti müllerian hormon ile D vitamini ve metabolik sendrom risk faktörleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı, geç üreme çağındaki düzenli menstrüasyon siklusuna sahip 291 kadında (35-49 yaş) yapılan bir çalışmada metabolik sendrom risk faktörleri (bel çevresi, yüksek diastolik kan basıncı ve vücut kitle indeksi) ve D vitamini ile AMH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Yapılan çalışmada AMH ortalama değeri $2,04 \pm 1,97 \text{ ng/mL}$ hesaplanmıştır (82). Çalışmanın yaş aralığı sadece geç üreme çağındaki kadınları içerirken bu çalışma daha geniş bir yaş aralığını (19-52 yaş)

kapsamaktadır. Gerek metabolik sendrom risk faktörleri ve D vitamininin AMH ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma, gerekse de AGA tanılı hastalarda AMH düzeyinin araştırıldığı bu çalışmada PKOS tanılı hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması her iki çalışmanın benzer yönüdür. Bu sebeple çalışmada tespit edilen AMH ortalama değeri ile bu çalışmada elde edilen değer ($2,47\pm 1,08\text{ng/mL}$) birbirine yakındır.

Anti-müllerian hormon ile polistik over morfolojisi ve hiperandrojenizmin klinik belirteçleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı 463 kadında yapılan kesitsel bir çalışmada, PKOS ile serum AMH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. AMH ortalama değeri PKOS tanılı grupta PKOS'u olmayan gruba oranla daha yüksek bulunmuştur ($8,1\pm 5,3\text{ng/mL}$ ye karşı $3,4\pm 2,4\text{ng/mL}$, $p<0,001$) (83). Çalışmamıza PKOS tanılı hastaların alınmaması, AMH ortalama değerinin ($2,47\pm 1,08$) PKOS tanılı olmayan grubun AMH ortalama değerine yakın, PKOS tanılı grubun AMH ortalama değerinden çok düşük olması sonucunu doğurmuştur.

Persistan aknesi olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada AMH düzeyi hiperandrojenemi ile korele olmadığı halde PKOS tanısında AMH'nın iyi bir belirteç olduğu tespit edilmiştir. Persistan aknesi olan hastalarda yüksek AMH düzeyleri PKOS göstergesi olarak tanımlanmıştır. Çalışmada hastalar PKOS olup olmadığına göre iki gruba ayrılmış, PKOS tanılı hastalarda AMH ortalama değeri, PKOS'u olmayan persistan akneli hastalardaki AMH ortalama değerinden daha yüksek ($6,79\pm 2,79\text{ng/mL}$ 'ye karşı $2,69\pm 1,23\text{ng/mL}$, $p<0,001$) bulunmuştur (84). Persistan aknesi olup da PKOS'u olmayan grubun ortalama AMH düzeyi ($2,69\pm 1,23\text{ng/mL}$), bizim çalışmamızda AGA tanılı grupta elde edilen ortalama AMH düzeyi ($2,47\pm 1,08\text{ng/mL}$) ile benzerdir.

Hiperandrojenemi ile seyreden durumların ayırıcı tanısında AMH düzeyini araştırılan bir çalışmada hiperandrojenemisi olan hastalar dört gruba ayrılmış ve PKOS'lu grupta AMH ortalama düzeyi $8,42\pm 2,28\text{ng/mL}$ tespit edilmiştir (85). PKOS'lu hastalarda AMH düzeyinin 2-3 kat daha fazla yükseldiği tespit edilmiştir. Bu durum preantral ve küçük antral foliküllerin sayıca çoğalması nedeniyle folikül yapımında meydana gelen aşırı yığılma ve granüloza hücrelerinde sağlıklı kadınlara göre aşırı artmış olan AMH sentezi ile ilişkilendirilmiştir (86). Bu çalışmada AGA tanılı kadın hastaların AMH ortalama değeri $2,47\pm 1,08\text{ng/mL}$ tespit edildi. Bu çalışmaya klinik ve biyokimyasal parametreler sonucunda PKOS tanısı olan hastalar alınmadığı için AMH ortalama değeri PKOS tanısı olan hastalardan daha düşük, PKOS'u olmayan diğer hastalarla benzerdi.

Anti-müllerian hormon ile PKOS arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, AMH ile diğer hormonlar arasındaki ilişkiye bakılmıştır. AMH ile FSH arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,19$, $p=0,000$). AMH ile LH arasındaki ilişkiye bakıldığında ise aralarında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,26$, $p=0,000$) (83). Sardana ve ark. (84) tarafından dirençli aknesi olan kadınlarda yapılan, olguların PKOS varlığına göre iki gruba ayrıldığı çalışmada AMH ile FSH ve LH arasındaki ilişki araştırılmıştır. PKOS tanılı grupta AMH ile FSH arasında negatif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0,04$). AMH ile LH arasında ise pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,08$). PKOS'ta oligo/anovulasyon sık görülen bir durum olduğundan LH yükselmekte, FSH baskılanmaktadır. Bu çalışmada AMH ile FSH arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edildi. AMH ile LH arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı. Çalışmaya PKOS tanılı hastaların alınmaması nedeniyle elde edilen sonuçların PKOS tanılı hastalarda elde edilen sonuçlardan farklı olması beklenen bir durumdur.

Sahmay ve ark. (83) tarafından yapılan bir çalışmada polikistik over yapısı ve hiperandrojenizmin klinik belirteçleri ile AMH arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada AMH ile DHEA-S arasındaki ilişkiye bakılmış, istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($r=0,01$, $p=0,07$). Sardana ve ark. (84) tarafından dirençli aknesi olan kadınlarda yapılan bir çalışmada olgular PKOS varlığına göre iki gruba ayrılmıştır. AMH ile DHEA-S arasındaki ilişkiye bakıldığında PKOS tanılı grupta AMH ile DHEA-S arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($r=0,15$). Bu çalışmada ise AMH ile DHEA-S arasında negatif yönde fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki tespit edildi ($p=0,537$, $r=-0,081$). DHEA-S başlıca adrenal bezlerden salgılanan androjenik bir hormon olduğu için overden salgılanan AMH ile büyük çoğunluğu adrenal bezlerden salgılanan DHEA-S arasında bir korelasyonun tespit edilememesi literatür bilgileri ile uyumludur.

Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada AMH ile total testosteron arasında pozitif yönde fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,01$, $p=0,07$) (83). Benzer şekilde Sardana ve ark. (83) tarafından yapılan dirençli aknede AMH düzeyinin araştırıldığı çalışmada PKOS tanılı grupta AMH ile total testosteron arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r=0,6$). PKOS tanısı olmayıp dirençli aknesi olan hastalarda AMH ile total testosteron arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($r=0,2$). Bu çalışmada AMH ile total

testosteron arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($r=-0,178$, $p=0,173$). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Anti müllerian hormonun PKOS belirteçleriyle arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada hastalar hirsutizmi olan grup ve hirsutizm tespit edilmeyen grup olarak iki gruba ayrılmıştır. Hirsutizmi olan grupta ortalama AMH düzeyi $8,05\pm 6,7$ ng/mL tespit edilmiş, hirsutizm tespit edilemeyen grubun ise ortalama AMH düzeyi $7,0\pm 4,8$ ng/mL bulunmuştur. Hirsutizmi olan grup ile hirsutizm tespit edilemeyen grup arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$). Öte yandan yapılan lojistik regresyon analizi, PKOS popülasyonunda AMH değeri normal popülasyonun üstünde seyrettiğinden, hirsutizm prevalansı anlamlı şekilde artmaktadır (odds ratio=1,43, $p=0,01$). Bu çalışmada FG skoru ile AMH arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında negatif yönde fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir ilişki saptandı ($p=0,438$, $r=-0,102$). Çalışmada hirsutizm tespit edilen hastaların tümü FG skoruna göre hafif şiddette olarak sınıflandırıldı. Hirsutizmi olan tüm hastalarda AGA dışında herhangi bir ilaç kullanım öyküsü, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, insülin rezistansı, hiperandrojenemi saptanmadı. Literatür taramaları PKOS'un eşlik etmediği hirsutizm olgularında AMH düzeyi ile hirsutizm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Östradiol over rezerv tayininde AMH, FSH ve LH hormonları kadar spesifik değildir. Peres ve ark.'nın (87) yaptığı çalışmada, çalışmaya katılan hastaların ortalama E2 düzeyleri over rezervi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,914$). Bu çalışmada da AMH ile E2 arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında negatif yönde bir korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. AMH'nin bağımsız bir seyirinin olması, menstruasyondan etkilenmemesi gibi üstünlükleri over rezerv tayininde AMH'yı diğer over rezervini yansıtan hormonlardan önde kılmıştır.

Bu çalışma AGA tanısı olan fakat hiperandrojeneminin eşlik etmediği reproduktif dönemdeki yetişkin bayanlarda AGA ile AMH arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını ortaya koymak için yapıldı. Çalışmada AMH düzeyi AGA tanılı ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı ($p=0,803$). AGA tanılı hastalarda daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalar hastalığın önlenmesi ve tedavisine ışık tutacaktır.

6. KAYNAKÇA

1. Herskovitz I, Tosti A. Female Pattern Hair Loss. *Int J Endocrinol Metab* 2013;11(4):9860.
2. Shapiro J. Clinical practice. Hair loss in women. *N Engl J Med* 2007;357(16):1620-30.
3. Thomas J. Androgenetic alopecia. Current status *Indian J Dermatol* 2005; 50:179-190.
4. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, et al. European Consensus Group. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol* 2011;164(1):5–15.
5. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol* 1999;141(3):398–405.
6. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131(1):1- 9.
7. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10(2):77–83.
8. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999;341(7):491-7.
9. Lavker RM, Bertolino AP, Sun TT. Biology of hair follicles. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed, pp. 148-59, The McGraw-Hill Companies Inc, New York, USA, 2003.
10. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology: Diseases of hair*. 2nd Edition, pp 1099-1140, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2000.
11. Karıncaoğlu Y. Kıl folikülünün anatomisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2006; 2:1-4.
12. Topal İO. Pemfigus ve büllöz pemfigoid hastalarında trikogram bulguları. T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.

13. Kumbasar E. Kadınlarda görülen androjenetik alopeside Ludwig sınıflaması ve Savin saç dansite sınıflamasının karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanlık tezi, İstanbul, 2005.
14. Coşkun BK, Çiçek D. Kıl folikülünün biyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2006; 2:5-12.
15. Rebora A, Guarrera M. Teloptosis and kenogen: two new concepts in human trichology. Arch Dermatol 2004;140(5):619-20.
16. Guarrera M, Rebora A. Anagen hairs may fail to replace telogen hairs in early androgenic female alopecia. Dermatology 1996;192(1):28-31.
17. Guarrera M, Cipriani C, Rebora A. Delayed telogen replacement in a boy's scalp. Dermatology 1998;197(4):335-7.
18. Odom RB, James WD, Berger TG. Diseases of the Skin. Ninth Edition, pp.1-12, W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 2000.
19. Ukşal Ü. Normal saçın yapısı ve bakımı. Türkiye Klinikleri. Kozmetoloji 2004; 5:47-49.
20. Chamberlain AJ, Dawber RP. Methods of evaluating hair growth. Australas J Dermatol 2003;44(1):10-8.
21. Göksügür N, Kılıç B. Anajen saç dökülmeleri. T Klin J Med Sci. 2006; 2:1-5.
22. Kligman AM. The human hair cycle. J Invest Dermatol 1959; 33:307-16.
23. Rebora A, Guarrera M. Kenogen. Dermatology 2002; 205:108-110.
24. Erboz S, Ertam İ. Saç büyüme regülasyonu. T Klin J Med Sci 2002; 3:59-62.
25. Dökmeci İ. Tıp Terimleri Cep Sözlüğü. İstanbul,2007.
26. Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels JM. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. J Am Acad Dermatol 2002;47(6):809-18.
27. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, Roberts JL, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol 2005;52(2):301-11.
28. Olsen EA. Female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol 2001;45(3):70-80.
29. Price VH. Androgenetic alopecia in women. J Invest Dermatol 2003; 8:24-27.
30. Bas Y, Seekin HY, Kalkan G, Takci Z, Cital R, Onder Y, Sahin S et al. Prevalance and types of androgenetic alopecia in north Anatolian population. J Pak Med Assoc 2015;65(8):806-9.

31. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) arising in female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97: 247-4.
32. Sinclair R, Patel M, Dawson TL, Yazdabadi A, Yip L, Perez A, et al. Hair loss in women: medical and cosmetic approaches to increase scalp hair fullness. *British Association Dermatologists* 2011; 165:12-18.
33. Reborna A. Pathogenesis of androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):777-9.
34. Yip L, Rufaut N, Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. *Australas J Dermatol* 2011;52(2):81-8.
35. Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin* 1996;14(4):697-711.
36. Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat* 1942; 71:451-80.
37. Kaufmann KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2002;198(1-2):89-95.
38. Hoffmann R. Androgenetic Alopecia. *Hautarzt* 2004;55(1):89-111.
39. Legro RS, Carmina E, Stanczyk FZ, Gentschein E, Lobo RA. Alterations in androgen conjugate levels in women and men with alopecia. *Fertil Steril* 1994;62(4):744-50.
40. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997;109(3):296-300.
41. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988;19(5):831-6.
42. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Sex hormone-binding globulin and risk of hyperglycemia in patients with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):48-53.
43. Signorello LB, Wu J, Hsieh CC, Tzonou A, Trichopoulos D, Mantzoros CS. Hormones and hair patterning in men: a role for insulin-like growth factor 1?. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2):200-3.

44. Platz EA, Pollak MN, Willet WC, Giovannucci E. Vertex balding, plasma insulin-like growth factor 1, and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(6):1003-7.
45. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg* 2001;27(1):53-4.
46. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2001;144(2):297-304.
47. Ellis JA, Harrap SB. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol* 2001;19(2):149-54.
48. Hanneken S, Ritzman S, Nöthen MM, Kruse R. Androgenetische Alopezie. Aktuelle Aspekte eines vertrauten Phänotyps. *Hautarzt* 2003; 54:703-712.
49. Yazdan P. Update on the genetics of androgenetic alopecia, female pattern hair loss, and alopecia areata: implications for molecular diagnostic testing. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31(4):258-66.
50. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5alpha-reductase genes. *J Invest Dermatol* 1998;110(6):849-53.
51. Sinclair RD, Dawber RP. Androgenetic alopecia in men and women. *Clin Dermatol* 2001;19(2):167-78.
52. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 2001;116(3):452-5.
53. el-Samahy MH, Shaheen MA, Saddik DE, Abdel-Fattah NS, el-Sawi MA, Mahran MZ, et al. Evaluation of androgen receptor gene as a candidate gene in female androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 2009;48(6):584-7.
54. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, Giles G, et al. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2009; 161:289-94.
55. Li R, Brockschmidt FF, Kiefer AK, Stefansson H, Nyholt DR, Song K, et al. Six novel susceptibility Loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases. *PLoS Genet* 2012;8(5): e1002746.
56. Redler S, Dobson K, Drichel D, Heilmann S, Wolf S, Brockschmidt FF, et al. Investigation of six novel susceptibility loci for male androgenetic alopecia in women with female pattern hair loss. *J Dermatol Sci* 2013;72(2):186-8.

57. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, Drichel D, Hillmer AM, Herold C, et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol* 2013;133(6):1489-96.
58. Nuwaihdy R, Redler S, Heilmann S, Drichel D, Wolf S, Birch P, et al. Investigation of four novel maleandrogenetic alopecia susceptibility loci: no association with female pattern hair loss. *Arch Dermatol Res* 2014;306(4):413-8.
59. Gatherwright J, Liu MT, Gliniak C, Totonchi A, Guyuron B. The contribution of endogenous and exogenous factors to female alopecia: a study of identical twins. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(6):1219-26.
60. Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Female pattern hair loss. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(5):383-88.
61. Van DerDonk J, HunfeldJA, PasschierJ, Knecht-Junk KJ, Nieboer C. Quality of life and maladjustment associated with hair loss in women with alopecia androgenetica. *Soc Sci Med* 1994;38(1):159–63.
62. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenic alopecia: method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichology* 2009;1(2):123-30.
63. Deloche C, de Lacharrière O, Misciali C, Piraccini BM, Vincenzi C, Bastien P, et al. Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia. *Arch Dermatol Res*. 2004;295(10):422-8.
64. Serdaroğlu S, Oguz O. Saç hastalıkları. In: Tüzün Y, Gürer M, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V, eds. *Dermatoloji*, s.1295-1344, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 2008.
65. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, Olsen EA, Savin R, Bergfeld W, et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(5):768–76.
66. Shum KW, Cullen DR, Messenger AG. Hair loss in women with hyperandrogenism: four cases responding to finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(5):733-9.
67. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25(1):2-10.

68. De Villez RL, Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2% topical minoxidil solution. *Arch Dermatol* 1994;130(3):303-7.
69. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(4):541-53.
70. Wong WM, Seifert L. Minoxidil use in female alopecia. *Ann Pharmacother* 1994;28(7-8):890-1.
71. Vexiau P, Chaspoux C, Bodou P, Fiet J, Abramovici Y, Rueda MJ, et al. Role of androgens in female-pattern androgenetic alopecia, either alone or associated with other symptoms of hyperandrogenism. *Arch Dermatol Res* 2000;292(12):598-604.
72. Rushton DH, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin Endocrinol* 1992;36(4):421-7.
73. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging* 2007;2(2):189-99.
74. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health* 2013; 5:541-56.
75. McElwee KJ, Shapiro JS. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett* 2012;17(6):1-4.
76. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77(2):357-62.
77. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-7.
78. Aleyasin A, Aghahoseini M, Mokhtar S, Fallahi P. Anti-mullerian hormone as a predictive factor in assisted reproductive technique of polycystic ovary syndrome patients. *Acta Med Iran* 2011;49(11):715-20.
79. Penha MA, Santos PM, Miot HA. Dimensioning the fear of dermatologic diseases. *An Bras Dermatol* 2012; 87(5):796-9.
80. Lee WS, Oh Y, Ji JH, Park JK, Kim DW, Sim WY, et al. Analysis of familial factors using the basic and specific (BASP) classification in Korean patients with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):40-7

81. Jang WS, Son IP, Yeo IK, Park KY, Li K, Kim BJ, et al. The annual changes of clinical manifestation of androgenetic alopecia clinic in Korean males and females: a outpatient-based study. *Ann Dermatol* 2013;25(2):181-8.
82. Kim S, Kim JJ, Kim MJ, Han KH, Lee JR, Suh CS, et al. Relationship between serum anti-müllerian hormone with vitamin D and metabolic syndrome risk factors in late reproductive-age women. *Gynecol Endocrinol* 2017; 5:1-5.
83. Sahmay S, Aydın Y, Atakul N, Aydoğan B, Kaleli S. Relation of antimüllerian hormone with the clinical signs of hyperandrogenism and polycystic ovary morphology. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(2):130-4.
84. Sardana K, Singh C, Narang I, Bansal S, Garg VK. The role of antimüllerian hormone in the hormonal workup of women with persistent acne. *J Cosmet Dermatol* 2016;15(4):343-349.
85. Tuten A, Sahmay S, Oncul M, Acikgoz AS, Imamoglu M, Gurleyen HC, et al. Serum AMH levels in the differential diagnosis of hyperandrogenemic conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 177:121-5.
86. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of antimüllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):240-5.
87. Peres Fagundes PA, Chapon R, Olsen PR, Schuster AK, Mattia MMC, Cunha-Filho JS. Evaluation of three-dimensional SonoAVC ultrasound for antral follicle count in infertile women: its agreement with conventional two-dimensional ultrasound and serum levels of anti-müllerian hormone. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):96.

ÖZGEÇMİŞ

Kahramanmaraş'ın Göksun ilçesinde, 1986 yılında dünyaya geldim. İlkokulu Göksun Atatürk İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Göksun Anadolu Lisesi'nde okudum. 2005 yılında Erciyes Üniveristesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2011 yılında fakülten mezun oldum. 2013 yılında Kafkas Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim dalında uzmanlık eğitimine başladım. 2015 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları bölümüne mazeretsiz yatay geçiş başvurusu sonucu kabul edildim. Halen KSÜ Tıp Fakültesi'nde görevimi sürdürmekteyim.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

| | | | | |
|--------------------------------------|--|---|------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | Araştırmanın Başlığı | Androgenetik Alopesi Tanılı Kadın Hastalarda Anti-Müllerian Hormon (MH) Düzeyinin Araştırılması | | |
| | Sorumlu Araştırmacı | Doç.Dr. Perihan ÖZTÜRK | | |
| | Başvuru Tarihi | 22.12.2016 | | |
| | Protokol No | 291 | | |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ | - Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen kan, idrar, doku, radyolojik görüntü veya benzeri materyalle yapılacak araştırmalar | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |
| KARAR BİLGİLERİ | Oturum No: 2017/01 Karar No: 21 Tarih: 18.01.2017 | | | |
| | Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR. | | | |

| | |
|--|--|
| KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI | |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Araştırma ile İlişki | | Katılım | | İmza |
|---|--------------------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Başkan Prof. Dr. Metin KILINÇ | Tıbbi Biyokimya | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Sefa RESİM Üye | Üroloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | KATILMADI |
| Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ Üye | Anestezi ve Reanimasyon | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. B. Nurten AKKEÇECİ Üye | Fizyoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye | Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Murat BAYKARA Üye | Radyoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Ahmet Burak DOĞAN Üye | Çocuk Cerrahisi | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| ŞERH (VARSA) | | | | | | | |