



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

**ERKEN BAŞLANGIÇLI ANDROGENETİK ALOPESİLİ  
ERKEK HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ragıp Ertaş**

**KAYSERİ-2013**



**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**ERKEN BAŞLANGIÇLI ANDROGENETİK ALOPESİLİ  
ERKEK HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ragıp Ertaş**

**Danışman**

**Doç. Dr. Murat Borlu**

**Bu çalışma TSU-11-3469 proje numarası ile Erciyes Üniversitesi Araştırma  
Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir.**

**KAYSERİ-2013**

## TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bana desteklerini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Özcan Aşçıoğlu'na, eğitimim boyunca göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Ekrem Aktaş'a, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım sayın, Prof. Dr. Ayten Ferahbaş'a, Prof. Dr. Serap Utaş'a, Uzm. Dr. Ebru Güler'e, Uzm. Dr. Demet Kartal'a ve birlikte çalışma imkânı bulduğum diğer tüm hocalarıma sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için deneyimleriyle bana yön veren ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Murat Borlu'ya araştırma görevlisi dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da vermiş olduğu destek için teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesinde katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ali Doğan'a teşekkürlerimi sunarım. Tezime olan katkılarından dolayı Dr. Özcan Örsçelik'e; eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün arkadaşlarıma ve dermatoloji anabilim dalı çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere beni getiren saygıdeğer anne, babama,

Hayatımıza anlam katan oğlum Ali Emir'e, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim eşim Dr. Şule Ketenci Ertaş'a sabrı için teşekkür ederim.

**Ragıp ERTAŞ**

**Kayseri-2013**

# İÇİNDEKİLER

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR .....                                | i  |
| İÇİNDEKİLER .....                             | ii |
| TABLolar LİSTESİ.....                         | iv |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                         | v  |
| KISALTMALAR .....                             | vi |
| ÖZET.....                                     | ix |
| ABSTRACT .....                                | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                        | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                        | 3  |
| 2.1. SAÇ .....                                | 3  |
| 2.2. KILIN EMBRİYOLOJİSİ .....                | 3  |
| 2.3. SAÇ VE KIL FOLİKÜLLERİNİN ANATOMİSİ..... | 4  |
| 2.3.1. Anagen Kılın Anatomisi .....           | 5  |
| 2.3.2. Katagen Kılın Anatomisi .....          | 6  |
| 2.3.3. Telogen Kılın Anatomisi .....          | 6  |
| 2.4. KIL HİSTOLOJİSİ.....                     | 6  |
| 2.5. KIL SİKLUSU .....                        | 7  |
| 2.6. KIL TİPLERİ .....                        | 9  |
| 2.7. ALOPESİ.....                             | 9  |
| 2.8. ANDROGENETİK ALOPESİ .....               | 10 |
| 2.8.1. Etiyoloji .....                        | 10 |
| 2.8.2. Klinik .....                           | 12 |
| 2.8.3. Sınıflama.....                         | 12 |
| 2.8.4. Tanı .....                             | 14 |
| 2.9. ATEROSKLEROZ.....                        | 15 |

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.9.1. Normal Arter Duvarı.....                                       | 15        |
| 2.9.2. Aterosklerozda Risk Faktörleri.....                            | 16        |
| 2.9.2.1. Modifiye edilebilen risk faktörleri .....                    | 18        |
| 2.9.2.2. Modifiye edilemeyen risk faktörleri.....                     | 19        |
| 2.9.3. Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....                      | 20        |
| 2.9.3.1. Homosistein .....                                            | 20        |
| 2.9.3.2. İnflamatuvar Belirteçler .....                               | 20        |
| 2.9.3.3. Metabolik Sendrom.....                                       | 21        |
| 2.9.3.4. Karotis İntima Media Kalınlığı .....                         | 24        |
| 2.9.3.5. Arteriyel Sertlik.....                                       | 24        |
| 2.9.4. Koroner Arter Hastalığı ve Endotelyal Fonksiyon Bozukluğu..... | 25        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                       | <b>26</b> |
| 3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ .....                                          | 26        |
| 3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....                               | 27        |
| 3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri.....                         | 27        |
| 3.2. KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ .....                | 29        |
| 3.3. NABIZ DALGA HIZI (PWV) ÖLÇÜMÜ .....                              | 30        |
| 3.4. EKOKARDİYOĞRAFİ .....                                            | 30        |
| 3.5. KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ .....                                         | 31        |
| 3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                                        | 31        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                              | <b>32</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                              | <b>41</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>                                              | <b>50</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>                                             | <b>52</b> |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Yaş ile birlikte saç yoğunluğu değişimi .....                                                                                   | 4  |
| <b>Tablo 2.2.</b> Lipid düzeylerinin sınıflandırılması .....                                                                                      | 19 |
| <b>Tablo 2.3.</b> Metabolik sendrom tanı kriterleri (WHO ve NCEP ATP III).....                                                                    | 24 |
| <b>Tablo 2.4.</b> International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....                                            | 24 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Kontrol ve hasta gruplarının yaş, kilo, boy, VKİ, bel, kalça değerleri .....                                                    | 33 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Kontrol ve hasta gruplarının yaşam tarzına bağlı KVS risk faktörleri ve aile öyküsü .....                                       | 34 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Kontrol ve hasta gruplarının açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri .....                                               | 35 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Kontrol ve hasta gruplarının EKO parametreleri .....                                                                            | 35 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Kontrol ve hasta gruplarının hormon değerleri.....                                                                              | 36 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Kontrol ve hasta gruplarının sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri .....                                                 | 36 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Kontrol ve hasta gruplarının lipit değerleri.....                                                                               | 37 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Verilerin Metabolik sendrom kriterleri açısından karşılaştırılması .....                                                        | 38 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Yeni kardiyovasküler risk faktörlerinin karşılaştırılması.....                                                                  | 40 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Kontrol ve hasta gruplarının metabolik sendrom ve insülin direnci varlığı yönünden karşılaştırılması .....                     | 40 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Bazı parametrelerin verteks kelliği yönünden değerlendirilmesi.....                                                            | 41 |
| <b>Tablo 5.1.</b> Alopesi ve kardiyovasküler hastalıklar veya kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki üzerine yapılmış çalışmalar ..... | 43 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Kütikula, korteks ve medulla organizasyonu .....                  | 7  |
| Şekil 2.2. Saç siklusu .....                                                 | 8  |
| Şekil 2.3. Hamilton-Norwood klasifikasyonu .....                             | 14 |
| Şekil 2.4. Ludwig sınıflaması .....                                          | 15 |
| Şekil 2.5. Olsen klasifikasyonu.....                                         | 15 |
| Şekil 2.6. Kardiyovasküler risk faktörleri ve endotelyal disfonksiyon.....   | 26 |
| Şekil 3.1. Hastaların Hamilton Norwood skalasına göre gruplandırılması ..... | 28 |
| Şekil 3.2. Karotis Arter İntima Media Kalınlığı .....                        | 30 |
| Şekil 4.1. PWV değerlerinin gruplara göre dağılımı .....                     | 39 |
| Şekil 4.2. KİMK değerlerinin gruplara göre dağılımı .....                    | 39 |

## KISALTMALAR

|          |                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------|
| ACTH     | : Adrenocorticotropic hormon                        |
| alfa-MSH | : alfa-Melanosit stimulan hormon                    |
| ADP      | : Adenozin difosfat                                 |
| AGA      | : Androgenetik Alopesi                              |
| 5-AR     | : 5-alfa Redüktaz                                   |
| ALT      | : Alanin amino transferaz                           |
| AP       | : Anjina Pektoris                                   |
| ATP III  | : Adult Treatment Panel III                         |
| AST      | : Aspartat amino transferaz                         |
| BT       | : Bilgisayarlı Tomografi                            |
| BUN      | : Blood Urea Nitrogen                               |
| CBC      | : Complete Blood Count                              |
| CRP      | : C-Reaktif Protein                                 |
| Cr       | : Creatinine                                        |
| DHEAS    | : Dehidroepiandrostenedion Sülfat                   |
| DM       | : Diabetes Mellitus                                 |
| DKB      | : Diyastolik Kan Basıncı                            |
| DHT      | : Dihidrotestosteron                                |
| EF       | : Ejeksiyon Fraksiyonu                              |
| EKG      | : Elektrokardiyografi                               |
| FIRI     | : Fasting Insulin Resistance Index                  |
| HBF      | : Hepatosit Büyüme Faktörü                          |
| HDL kol  | : High Density Lipoprotein                          |
| HOMA     | : Homeostasis Model Assesment                       |
| HOMAIR   | : Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance |

|               |                                               |
|---------------|-----------------------------------------------|
| Hs-CRP        | : High-Sensitivity C-Reactive Protein         |
| IDF           | : International Diabetes Federation           |
| İVS           | : İnterventriküler Septum                     |
| İMK           | : İntima Media Kalınlığı                      |
| KAH           | : Koroner Arter Hastalığı                     |
| Kg            | : Kilogram                                    |
| KİMK          | : Karotis İntima-Media Kalınlığı              |
| KF-PWV        | : Karotis-Femoral Pulse Wave Velocity         |
| KV            | : Kardiyovasküler                             |
| KVH           | : Kardiyovasküler Hastalık                    |
| KVS           | : Kardiyovasküler sistem                      |
| LDL           | : Low Density Lipoprotein                     |
| m             | : Metre                                       |
| Mean $\pm$ SD | : Ortalama $\pm$ standart sapma               |
| Mİ            | : Miyokard İnfarktüsü                         |
| MMPs          | : Matriks Metalloproteinazlar                 |
| MR            | : Manyetik Rezonans                           |
| MS            | : Metabolik Sendrom                           |
| MSBT          | : Multislice Bilgisayarlı Tomografi           |
| NCEP          | : National Cholesterol Education Program      |
| NO            | : Nitrik Oksid                                |
| PDK           | : Posterior Duvar Kalınlığı                   |
| PKOS          | : Polikistik Over Sendromu                    |
| PWV           | : Pulse Wave Velocity                         |
| QUICKI        | : Quantitatif İnsülin Sensitivity Check Index |
| SKB           | : Sistolik Kan Basıncı                        |

|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| SHBG          | : Seks Hormon Bağlayıcı Globülin    |
| SVDÇ          | : Sol Ventrikül Diyastolik Çapı     |
| SVSC          | : Sol Ventrikül Sistolik Çapı       |
| sT            | : Serbest Testosteron               |
| Tg            | : Trigliserid                       |
| TNF- $\alpha$ | : Tümör Nekrotizan Faktör- $\alpha$ |
| TTE           | : Transtorasik Ekokardiyografi      |
| tT            | : Total Testosteron                 |
| VKİ           | : Vücut Kitle İndeksi               |
| WHO           | : World Health Organization         |

## ERKEN BAŞLANGIÇLI ANDROGENETİK ALOPESİLİ ERKEK HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### ÖZET

**Amaç:** Androgenetik alopesi (AGA), diğer bir isimlendirmeyeyle erkek tipi kellik, saç dökülmesinin erkeklerde en çok görülen şeklidir. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ile AGA ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki daha önce arteriyel sertlik ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri araştırılarak incelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı, erken başlangıçlı erkek AGA'lı hastalarda ve geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığını yaş olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu vaka kontrol çalışmasına Erciyes Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümünden, 51 erkek erken başlangıçlı AGA'lı hasta ve 17 sağlıklı erkek kontrol grubu olmak üzere toplam 68 kişi dâhil edildi. AGA'lı hastalar Hamilton-Norwood skalasına göre üç gruba ayrıldı. Gruplar vertekste saç dökülmesi varlığına göre oluşturuldu. Grup 1'e vertekste saç dökülmesi olmayanlar alındı. Verteks kelliği olan hastalar, kellik derecesine göre 2 gruba (Grup 2, Grup 3) ayrıldı. Tüm bireylerde Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)-2005 metabolik sendrom kriterleri dâhil, vücut kitle indeksi (VKİ), bel ve kalça ölçümleri, serum lipitleri, serum yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP), açlık kan şekeri, serum insülin düzeyi, *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), serbest testesteron, dehydroepiandrosterone sülfat (DHEAS), seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), sistolik ve diyastolik kan basıncı (DKB, SKB) değerleri incelendi. Tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna, karotis intima-media kalınlığını (KİMK) değerlendirmek için karotid ultrasonografisi, bazal transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için de arteriyel sertlik tayininde kullanılan nabız dalga hızı (PWV) ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Metabolik sendrom tanısı AGA'lı 25 (49,02%) hastaya ve kontrol grubundan 2 (% 11,8) kişiye konuldu. Metabolik sendrom tanısı alan hastaların gruplara göre dağılımı ise sırasıyla, kontrol grubunda, 2 (% 11,8) olguda; grup 1'de 8 (% 47,1) hastada; grup 2'de 6 (% 35,3) hastada ve grup 3'de 11 (% 64,7) hastada bulundu. Metabolik sendrom tanısı konulan hasta sayısı kontrol grubuna göre AGA'lı hasta

gruplarında anlamlı derecede fazlaydı ( $p < 0.05$ ). HOMA-IR değerleri, sırasıyla, kontrol grubunda 1 (%5,9) hastada, grup 1’de 3 (%17,6) hastada, grup 2’de 4 (%23,5) hastada ve grup 3’te 5 (%29,4) hastada 2,7 değerinin üzerinde bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ). KİMK değerleri açısından kontrol ve AGA’lı hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). KİMK değerleri, verteks kelliği olmayan kişilere kıyasla verteks kelliği bulunan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubu ve AGA’lı hastalardan oluşan 3 grupta (grup 1, grup 2, grup 3) bakılan PWV değerleri sırasıyla, 5,90 m/sn (5,35-6,85), 7,60m/sn (6,65-8,60), 7,60m/sn (6,60-8,95), 8,20m/sn (7,40-10,50) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Ayrıca PWV değerleri, verteks kelliği olmayan kişilere karşılaştırıldığında verteks kelliği bulunan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). EKO ölçümleri tüm olgularda normaldi. Sedanter yaşam, sigara, alkol kullanımı gibi yaşam tarzı ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri dâhil, aile öyküsü, yaş, VKİ, bel ve kalça çapları, serum lipitleri, hs-CRP, açlık kan şekeri, serum insülin, serbest testosteron, DHEAS, SHBG, SKB, DKB ölçümleri açısından sağlıklı kontrol grubu ile AGA’lı hasta grupları farklı değildi ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Biz bu çalışmada, verteks AGA’nın erken ateroskleroz için bir gösterge olduğunu ve erken başlangıçlı AGA’lı hastalarda, metabolik sendrom tanısı koymanın, KİMK ve PWV ölçümünün kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için yararlı yöntemler olduğunu bulduk. Çalışmamızda ayrıca kardiyovasküler olaylar için kuvvetli bir risk faktörü ve endotel işlevlerinin bir göstergesi olan arteriyel sertliğin AGA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmış olduğunu belirledik. PWV ölçümü de kardiyovasküler riski belirlemede invaziv olmayan ve erken tanı yöntemi olarak tavsiye edilebilir. Sonuç olarak bu bulgular AGA hastası olmanın, tek başına ve bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom açısından risk faktörü olduğu hipotezini desteklemektedir.

## EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK IN MEN WITH EARLY ONSET ANDROGENETIC ALOPECIA

### ABSTRACT

**Objects:** Androgenetic alopecia (AGA), or male-pattern baldness, is the most common form of hair loss in men. Numerous studies in recent decades have demonstrated the presence of an association between AGA and cardiovascular disease, but it has never been studied by investigating arteriyel stiffness and the other cardiovascular risc factors. The aim of this study was to examine the presence of traditional and non-traditional cardiovascular risc factors in male patients with early-onset AGA with comparing age matched healty controls.

**Materials and methods:** This case control study included 68 participants, 51 male patients with early-onset AGA and 17 healty male controls from the dermatology department at Erciyes University. Patients with AGA were classified into three groups according to the Hamilton-Norwood scale. Groups were created according to presence of the vertex hair loss. Non-vertex hair loss was included to Group 1. Patients who had vertex baldness divided into 2 groups (Group 2, Group 3) according to the degree of baldness. Including in The International Diabetes Federation (IDF)-2005 criteria for metabolic syndrome, body mass index (BMI), waist and hip diameters, serum lipids, serum high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), fasting glucose, serum insulin, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR), free testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), sex hormone binding globulin (SHBG), diastolic and systolic blood pressure (DBP, SBP) and heart rate (HR) were examined in all study subjects. Carotid ultrasonography for assessing the carotid intima-media thickness (CIMT), baseline transthoracic echocardiography (ECHO) was performed and pulse wave velocity (PWV) was utilized in both patient with AGA and healthy control group for assessing endothelial functions and arterial stiffness.

**Results:** Metabolic syndrome was diagnosed in 25 (49, 02%) patients with AGA and in 2 (11, 8%) control subjects. According to the groups, the distribution of patients who diagnosed metabolic syndrome were found as, in control group, 2 (11.8%) subjects, in group 1, 8 (47.1%) patients, in group 2, 6 (35.3%) patients and in group 3, 11 (64.7%)

patients, respectively. Number of patients who diagnosed with metabolic syndrome was significantly higher in groups of patients with AGA then the control group ( $p < 0.05$ ). HOMA-IR values who were exceeded the value of 2, 7 were found; in the control group 1 (5.9%) patient; in group 1, 3 (17.6%) patients; in group 2, 4 (23.5%) patients and group 3, 5 (29%) patients, respectively. There was no difference between the patient and control groups ( $p > 0.05$ ). CIMT values were not significantly different between the groups of healthy controls and patients with AGA ( $p > 0.05$ ). CIMT values were found to be significantly higher in patients with vertex pattern AGA when compared to patients without vertex baldness and controls ( $p < 0.05$ ). PWV measurements in the control group and the three groups of AGA patients (group 1, group 2, group 3) were found as, 5,90 m/sec (5,35-6,85), 7,60 m/sec (6,65-8,60), 7,60 m/sec (6,60-8,95), 8,20 m/sec (7,40-10,50), respectively. The difference between control and patient groups was statistically significant ( $p < 0.001$ ). PWV values also were found to be significantly higher in patients with vertex pattern AGA when compared to patients without vertex baldness ( $p < 0.001$ ). The ECHO measurements were normal in all subjects. In respect to lifestyle related cardiovascular risk factors such as sedentary lifestyle, smoking, alcohol usage, family history, age, BMI, waist and hip diameters, serum lipids, hs-CRP, fasting glucose, serum insulin, free testosterone, DHEAS, SHBG, SBP, DBP and HR measurements in patients with any group of AGA was not significantly different from healthy controls ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** In this study we have found that, vertex pattern AGA appears to be a marker for early atherosclerosis and the diagnosis of metabolic syndrome and CIMT and PWV measurements may be useful methods to evaluate risk of cardiovascular disease in patients with early onset AGA. We also have found that increased arterial stiffness which is a strong risk factor for cardiovascular events and an indicator of endothelial functions in AGA patients when compared to healthy subjects. PWV measurement can be also recommended as a non-invasive and early diagnostic method for the determination of cardiovascular risk. As a result this finding supports the hypothesis that early onset AGA could be alone and independent risk factor for cardiovascular diseases and metabolic syndrome.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erkek tipi kellik olarak adlandırılan androjenetik alopesi (AGA), en çok erkekleri etkileyen saç dökülmesinin yaygın bir şeklidir. Etkilenen erkeklerin oranı yaşla birlikte artış göstermektedir. Otuz yaşına geldiğinde, erkeklerin % 30'unda, 50 yaşına kadar ise %50'sinde androjenetik alopesi görülmektedir (1). Androjenetik alopesili bireylerin bu hastalığa genetik olarak yatkınlığı vardır (2). AGA gelişiminde en önemli rolü oynayan genetik eğilimin poligenik olduğu bilinmektedir (3). Bu saç kaybının görüntüsü kişilere göre farklıdır. Frontal saç çizgisinde bitemporal resesyon ile başlayan ve vertexs üzerinde diffüz bir incelme ile devam eden, zamanla tepede tam saç dökülmesi sonucu vertexs üzerinde alopesik bir odak oluşur. Vertexteki bu odak frontal saç çizgisine doğru genişleyerek, frontalde ada şeklinde saç kalmasına neden olur. Frontaldeki bu saçlı alanda zamanla kaybolarak sadece parietal kenarda ve oksipital bölgede saç kalır. Sonuçta kalan bu saçlarda zamanla incelerek kaybolabilir (4). Etiyopatogeneizde rol alan androjenlerin folliküler minyatürizasyona neden olarak saç kaybına ve anagen dönemden telogen döneme geçise neden olduğu saptanmıştır (5).

AGA ile birlikteliği olan, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, benin prostat hiperplazisi, obezite, prostat kanseri ve insülin direnci ile ilişkili bozukluklar da dâhil olmak üzere, çok sayıda hastalık rapor edilmiştir. Erken başlangıçlı androjenetik alopesi ve kardiyovasküler risk artışı arasındaki ilişki birçok epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir. Bu çalışmalarda vücut kitle indeksinde (VKİ) artma veya obezite, hiperkolesterolemi/dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş insülin duyarlılığı, genç yetişkinlerde iskemik inme ve koroner kalp hastalığı gibi vasküler patoloji ile birlikteliği bulunan tıbbi durumlar ve androjenetik alopesi arasında ilişki bulunduğu

gösterilmiştir (6-13). Ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülin direnci, aterosklerotik süreç, androjen seviyesi yüksekliğine bağlı ateroskleroz ve tromboz oluşumu, artmış mineralokortikoid aktivitesine bağlı hipertansiyon, lipid düşürücü veya antihipertansif ilaçların yan etkileri de dâhil olmak üzere çok sayıda açıklama ileri sürülmüştür (14). Tüm bu birliktelikler androjenetik alopesili hastalarda gelişen vasküler/endotelyal bozulmanın bir sonucu gibi gözükmektedir.

Arterlerin sertliklerindeki artışın, yani elastikiyetlerindeki azalmanın kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için direkt olarak risk teşkil ettiği gösterilmiştir (15, 16). İnvaziv olmayan, basit, ucuz ve tekrarlanabilir bir yöntem olan, büyük arterlerin sertliğinin ölçümünde kullanılan ve arteriyel sertlik değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen aortik nabız dalga hızı (pulse wave velocity=PWV) metodu aynı zamanda kardiyovasküler morbidite ve mortalite içinde bağımsız bir risk belirleyicisidir (17-19). Aynı zamanda nabız dalga hızı, endotel işlev bozukluğunun bir göstergesi olarakta kullanılmaktadır (20, 21). Tüm risk faktörleri içerisinde kardiyovasküler hastalıklar için en yüksek riski sunan endotelyal disfonksiyon, bilinen risk faktörlerinin yanı sıra henüz bilinmeyen değişkenler ve genetik yatkınlık gibi bir bireyin mevcut tüm aterojenik ve ateroprotektif faktörlerinin bütünleşmiş bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (22).

Daha önce yapılmış birçok çalışmada, AGA'lı hastalarda miyokard infarktüsü veya kardiyak nedenlere bağlı ölüm riski değerlendirilmiş olup geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri birlikte analiz edilmemiştir. Bu prospektif kontrollü çalışmanın amacı PWV ölçümü, metabolik sendrom kriterleri, CRP, karotis arter media kalınlığı dâhil kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılarak erken başlangıçlı AGA'lı erkek hastalarda kardiyovasküler riski analiz etmektir. AGA'lı hastalarda gelecekte önleyici birincil ve ikincil tedbirlerin önceden alınabilmesi için kardiyovasküler risk faktörlerinin detaylı araştırmasının yapılması önemlidir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. SAÇ**

Kıl folikülü insan vücudunun en karmaşık ve en küçük organlarından biridir. Saç insan vücudunda yaşamsal bir fonksiyona sahip değildir. Duysal reseptör görevi, termoregülasyon ve dış etkenlerden korunma ve ek olarak kamuflaj, sebum ve apokrin salgıyı kolaylaştırmak, istenmeyen moleküllerin depolanması ve atılımını sağlamak, kıl şaftı medullasının fiber optik gibi davranarak saçlı deriyi ultraviyolele koruması gibi görevleri vardır. Dış görünümün ırka, cinse, sosyal konuma ve kişisel özelliklere bağlı değişen önemli bir bölümünü oluşturur. Bu mükemmel protein fabrikası aynı zamanda sosyal bir iletişim aracıdır. İnsanda yaklaşık olarak beş milyon kıl folikülü mevcut olup bunların 80.000-150000 kadarı baş bölgesinde bulunur. Saçlı derideki saçların uzaması 0,3 ile 0,5 mm/gün hızında olmaktadır. Saçlı deride kıl şaftının kalınlığı kıl kökünün büyüklüğü ile ilişkilidir. En yüksek kıl folikülü yoğunluk alın ve yanakta (800/cm<sup>2</sup>) bulunurken her iki cinsten de en düşük yoğunluk göğüste ve sırtta bulunmaktadır. 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 (23-24).

### **2.2. KILIN EMBRİYOLOJİSİ**

İnsan fetusunda ilk primordiyal kıl folikülü, gebeliğin dokuzuncu haftasında oluşur; kaş, üst dudak üstünde ve çenede ortaya çıkar. Geri kalan foliküller sefalokaudal yönde dördüncü veya beşinci gestasyonel haftada görülmeye başlar ve giderek tüm vücut medullasız, uzun lanugo tüyleri ile kaplanır. Bunlar, sekizinci fetal ayda dökülür ve yerlerini kısa lanugo tüyleri alır. Foliküller morfogenez, epitelyal ve mezenşimal hücreler arasındaki sinyal iletimi içeren olaylar ile başlayıp, başlangıç, büyüme ve

hücrel farklılaşma evreleri ile devam eder (25). İntrauterin 22. haftada folikül oluşumu tamamlanır. Bu haftada tüm vücutta bulunan toplam 5 milyon folikülün, 1 milyonu baş bölgesinde ve 100,000'i saçlı deride bulunmaktadır. Doğumdan sonra yeni kıl folikülü oluşmaz. Vücut büyüklüğü arttıkça, birim alana düşen saç kökü sayısı da azalır. Bu kademeli bir düşüş Tablo 2.1'de gösterilmiştir (26).

**Tablo 2.1.** Yaş ile birlikte saç yoğunluğu değişimi

| Yaş       | Saçlı deri saç yoğunluğu (santimetre kare başına) |
|-----------|---------------------------------------------------|
| Yenidoğan | 1135                                              |
| 1 yaş     | 795                                               |
| 30 yaş    | 615                                               |

### 2.3. SAÇ VE KIL FOLİKÜLLERİNİN ANATOMİSİ

Kıl anatomik olarak, alt (inferior), orta (istmus) ve üst (infundibulum) olmak üzere üç bölümden oluşur. Alt bölümde dermal kıl papillası, matriks, medulla, korteks, kütikula, iç ve dış kök kılıfı bulunur. Orta bölüm, erektör pili kasının bağlantı yeri ile sebace kanalın açılma yeri arasında kalan bölümdür. Üst bölüm ise sebace kanal açılma yerinden folikül ağzına kadar olan kısımdır (23). Kıl folikülleri üstte epidermis ile başlar ve dermiste eğik bir şekilde devam ederler. Bir oblik kas olan erektör pili kası, folikül duvarının orta kısmından papiller dermise kadar uzanır. Kasın üstünde bir veya daha fazla sayıda sebace bez bulunur. Vücudun bazı yerlerinde ise apokrin bezlerde foliküle açılırlar. Her bir kıl folikülü epitelyal ve mezenkimal parçalara sahiptir. Epitel, üst kalıcı bölge ve erektör pili kasın distalinde bulunan, kıl bulbusunda içeren ve siklus boyunca kendini yenileyen alt bölge olmak üzere 2 kısıma ayrılır. Kıl bulbusunda ki matriks keratinositleri, insan vücudunda en yüksek proliferasyon oranına sahip olan hücre topluluğudur. Bunlar trikositlere veya kökün iç kılıf hücrelerine farklılaşabilirler. Kökün dış kılıfı, kıl matriksi ve kıl shaftı bulbus bölgesindeki epitelyal kök hücrelerinden gelişir. Bu kök hücreler aynı zamanda, yeni saç çıkışı için gerekli olan ikincil kök hücreleri oluşturmanın yanında derideki hasarların onarımında da görev alırlar. Anagen fazdaki kıl bulbusunun boyutunu, anagen fazın süresi, kıl shaftının çapı, dermal

papillanın volümü ve hücre sayısı belirler. Siklik kıl büyümesinin sağlanması için epitelyal ve mezenkimal kısımlar arasında sıkı bir koordinasyon gerekir. Mezenkimal kök hücreler yeni dermal papilla hücreleri için, önemli bir toplanma havuzu oluştururlar.

Foliküler innervasyon sistemi kıl folikülünün çok duyarlı bir duyu organı olmasını sağlar. Kıl gövdesinin hareketlerinden doğan en ufak dokunma duyusunu bile algılar. Buna ek olarak nöral pleksüsten nörotransmitterlerin, nöropeptidlerin nörotrofinlerin salgılanmasıyla önemli trofik ve regülasyon fonksiyonlarına sahiptir.

Kıl folikülünde zengin bir vaskülarizasyon sistemi bulunur. Damarlar dermal ve subkütan vasküler pleksustan çıkarak arterioller, kapillerleri, venülleri ve şantları oluştururlar (27).

### **2.3.1. Anagen Kılın Anatomisi**

Bulbus, dermal papilla ve kıl matriksinden oluşur. Kıl bulbusu, genellikle yağ dokusunda sınırlandırılmış olup kıl matriksinden ve kıl papillasını çevreleyen bazofilik germinatif tabakadan oluşmaktadır. Papilla, bulbusun içine doğru girer ve kıl büyümesinin ilerleme ve yönlendirilmesinden sorumludur. Papillanın alt kısmı fibröz kök kılıfına bağlıdır. Kıl matriksi papillanın üstünü ve kenarlarını sarar. İç kök kılıfı kıl gövdesine yakındır, gövdeyi istmusa kadar örter ve pigment içermediği için kolayca ayırt edilir. Bu kılıf keratinizasyon sırasına göre; henle tabakası, kütikül tabakası ve orta tabakanın (Huxley tabakası) birleşiminden oluşur. Dış kök kılıfı, iç kök kılıfını örter ve bulbusun alt ucundaki matriks hücrelerinden yukarı yağ bezi kanalının girişine uzanır. Dış kök kılıfı, iç kök kılıfının tersine istmusun altında keratinize değildir. Folikül merkezinden dışarı doğru sıralandığında kıl sapı medullası, korteks, kütikül, Huxley tabakası, Henle tabakası vitröz tabaka, fibröz kök kılıfı görülmektedir. İstmus, kıl folikülünün en kısa bölümüdür ve suprabulbar zonun üst kısmında yer almakta olup, alt kısmında erektör pili kası folikülün fibröz kök kılıfına girmektedir. Bu zonun üst kısmında ise sebace kanal foliküler kanala girmektedir. Bu zon foliküler keratinizasyon için önemlidir. İstmusun orta kısmında iç kök kılıfı deskuame olup kıl shaftını foliküler duvardan ayırır. Bu noktada, dış kök kılıf hücreleri granüler hücre tabakası oluşmadan kornifiye olurlar. Buna da trikilemmal keratinizasyon denir. Infundibulum alt kısmında sebace kanalın girdiği yer ile bağlıdır. Dış kök kılıfının kornifikasyonu granüler hücre tabakasının formasyonu ile birlikte oluşur.

### **2.3.2. Katagen Kılın Anatomisi**

Katagen fazın başında kıl matriksi papillayı çevreleyen epitel hücreleriyle yer değiştirerek kaybolur. Folikülün alt kısmında apoptoz gerçekleşir. Vitröz tabakada ve fibröz kılıf kalınlaşma sonucunda belirgin hale gelir. Epitel hücreler yukarı doğru hareket ettikçe geride büzülmüş fibröz kök kılıfı kalır ve buna da “stela” denir. Epitel hücreler üst kısımda “club” kıl oluştururlar. Katagen dönemin başında club hücrelerinde çekirdek bulunurken sonradan çekirdek kaybolmaya başlar.

### **2.3.3. Telogen Kılın Anatomisi**

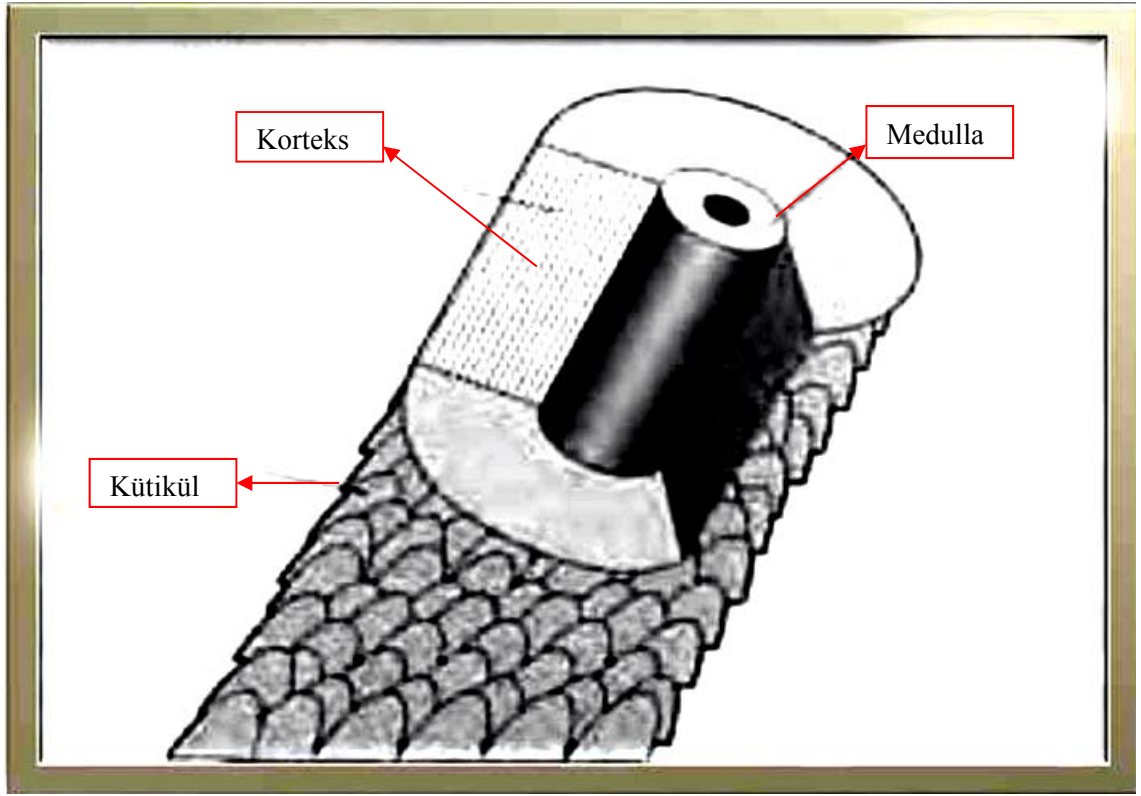
Katagen fazın sonunda telogen faz başlar ve kıl papillası iğsi şekilli nükleuslardan oluşan hücrelerle dolar. Papilla epitel hücrelerin altında yer alır ve yeni anagen kılın gelişeceği sekonder kıl germ veya telogen germ ünitesini oluştururlar. Bu ünitenin üstünde telogen club gittikçe kornifiye olur ve sentrifugal bir yayılım gösterir. Bu kornifikasyon yaklaşık 3 ay boyunca devam eder ve sonunda kıl sapı folikülden ayrılır (28, 31).

## **2.4. KIL HİSTOLOJİSİ**

Kıl konsantrik, silindirik tabakalar halinde düzenlenmiş epidermal hücrelerden meydana gelmiştir. Medulla, korteks, kutikula olmak üzere üç belirgin tabakadan oluşur (Şekil 2.1). Kıl gövdesinin en dış tabakası (kütikül) kiremitler gibi birbiri üzerine sıralanmış hücrelerden oluşur. Dışa ve yukarı doğru uzanıp iç kök kılıfı ile birleşirler, bu da kıl gövdesi ve iç kök kılıfı arasında sıkı bir bağlantı sağlar, foliküller kanal içerisinde tek bir ünite olarak yukarı hareket eder.

Kıl gövdesinin orta tabakası (korteks) kılın büyük kısmını oluşturur, matriksten yukarı hareket ettikçe keratinize olan hücrelerden oluşur. Trikohyalin granülü (yumuşak keratin) oluşumu ile keratinize olan iç kök kılıfının aksine kıl korteks hücreleri granül oluşturmada (trikilemmal keratinizasyon) keratinize olur. Oluşan keratin sert keratin olarak adlandırılır.

En iç tabaka (innermost, medulla) genellikle zor görülür. Çoğu olguda bütün değildir, sıklıkla hiç yoktur. Medüller hücreler glikojenden zengin vakuoller ve sitrulin içeren granüllerden oluşur. Medullada pigment bulunmaz.



**Şekil 2.1.** Kütikula, korteks ve medulla organizasyonu (26).

## 2.5. KIL SİKLUSU

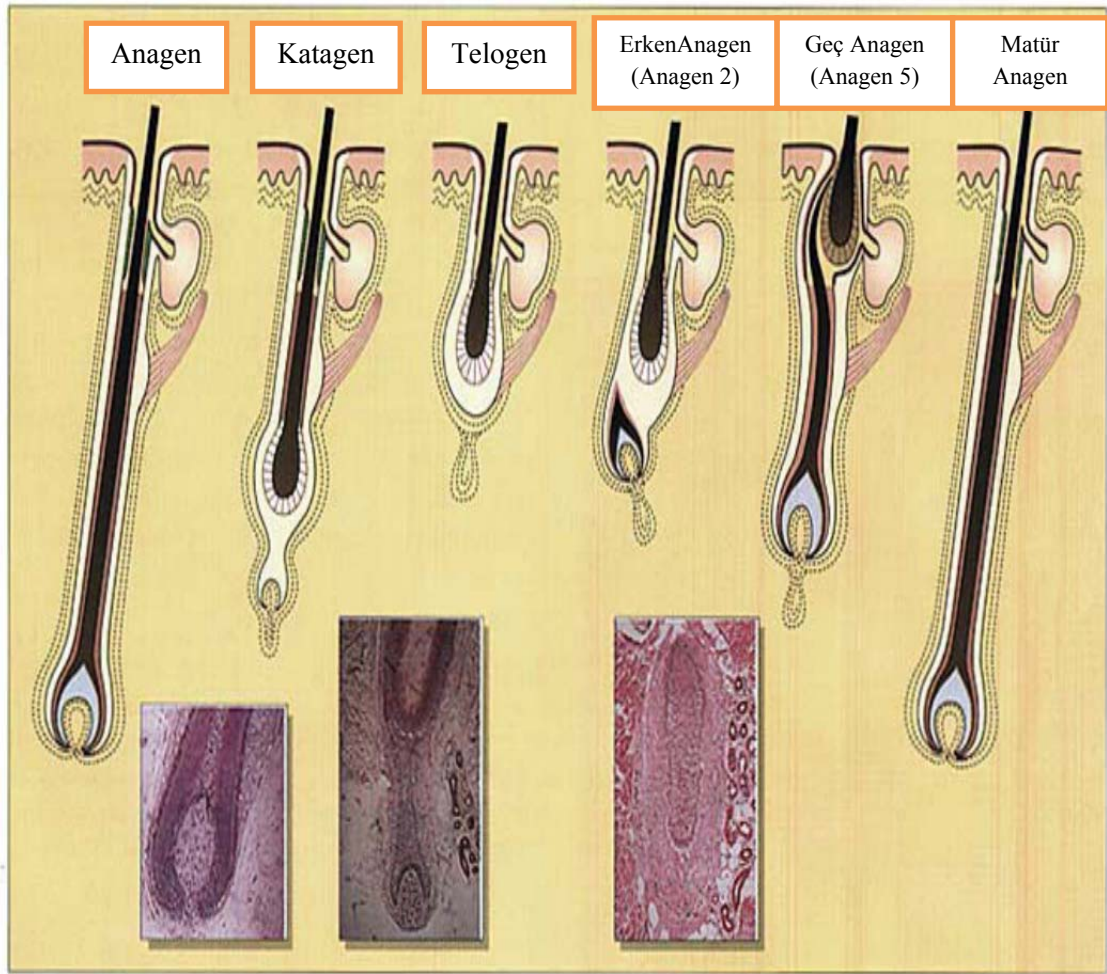
Kıl folikülü yaşam siklusu 3 faza ayrılır; anagen, katagen ve telogen (Şekil 2.1).

Anagen faz aktif büyüme dönemi; katagen faz gerileme dönemi; telogen faz ise dinlenme dönemidir. İnsan saçlı derisinde ortalama olarak anagen faz 3-4 yıl, katagen faz 2-3 hafta ve telogen faz 3 ay sürer. Saçlı derideki foliküllerin %85'i anagen, %1-2'si katagen ve %10-15'i telogen fazdadır. Langerhans hücreleri, lenfositler ve perifoliküler makrofajların en fazla anagen foliküllerde bulunduğu gösterilmiştir. Epitelyal kök hücreleri folikülün bulbus bölgesinde yerleşmişlerdir. Oradan değişik yönlerde ilerleyerek farklılaşırlar. Katagen evre boyunca bu kök hücre topluluğu foliküller dermal papillanın lateralinde yerleşir. Burada yerleşen apoptoz baskılayıcısı bcl-2 ekspresyonu nedeniyle apoptoza karşı korunurlar ve erken anagen dönemde yeni bir kıl oluşturmak için prolifer olurlar. Anagen faz, morfolojik özelliğine göre altı bölüme ayrılır. Birçok molekül kıl biyolojisini etkilemektedir; bu etki sadece morfolojik değil, anagen inhibisyonu ve aktivasyonu şeklinde de olmaktadır. Sağlam bir saç folikülündeki pigment ünitesi döngüsel olarak ilk on siklus boyunca optimal olarak çalışır, buda

yaşamın ilk 40 senesine uyar. Bundan sonra her bir folikülün genetik olarak kodlanmış pigmentasyon gücü yorgunluğu ortaya çıkar. Buda saç renginin grileşmesine neden olur. Melanokortinler dışında alfa-MSH ve ACTH, kök hücre faktörü (SBF) ve hepatosit büyüme faktörü (HBF) de pigmentasyonda rol alırlar.

Katagen fazın ilk işareti kıl bulbusunda melanin üretiminin durmasıdır. Bu faz sekiz farklı basamaktan oluşur. Apoptoza dahil olan melanositler, sekonder kıl germinin melanositik kök hücrelerinden oluşurlar. Bu kök hücrelerin programlanmış hücre ölümü saçın grileşmesinde rol oynarlar. Katagen sırasında dermal papilla yoğunlaşır ve yukarı doğru hareket eder.

Regresyon sonrası kıl folikülü telogen faza girer. Bu faz proliferasyon ve biyokimyasal aktivite açısından sakindir. Foliküller interfoliküler ve ekstra foliküler sinyaller ile tekrar aktive olana kadar bu fazda kalırlar (27-29).



Şekil 2.2. Saç siklusu (30)

## 2.6. KIL TIPLERİ

Kıllar yapı ve boylarına göre sınıflandırılırlar. Üç tip kıl vardır;

Lanugo kılı: Yumuşak, ince, medullasız kıldır. Fetusu kaplar ve genellikle intrauterin hayatın 8. ve 9. aylarında dökülür. İntrauterin dönem dışında prematürelerde ve internal maligniteli erişkinlerde görülebilir.

Vellus kılı (ayva tüyü): Avuç içi, ayak tabanı, mukozalar ve yarı mukozalar dışında hemen tüm vücut yüzeyinde bulunan ince, kısa ve medullasız kıllardır. Vellus kıllarının boyu nadiren 2 cm'yi geçer, çapları ise yaklaşık 0.03 mm civarındadır.

Terminal kıl: Kişiye özgü, pigmente, kalın, uzun ve medullalı kıllardır. Doğumda saç, göz kapakları (kaş), ve kirpiklerde görülür. Pubertede seks hormonlarının artışıyla, androjen stimülasyona bağlı olarak kıl dağılımı değişir, bazı bölgelerde vellüs tipi kıllar terminal kıllara dönüşür. Erişkin evrede sakal, aksilla ve pubik bölge kılları da bu gruptandır. Hormonal nedenlerle kıl karakterinde de değişiklik olur, androjenetik alopesi bir minyatürizasyon olayıdır, terminal kıllar vellüs tipi kıllara dönüşür (32).

## 2.7. ALOPESİ

Alopesi, saçların kısmen veya tamamen dökülmesidir. Alopesiler, sikatrisyel ve skatrisyel olmayan olmak üzere ikiye ayrılır. Sikatrisyel (skarlaşan) alopesiler arasında; kronik kutanöz lupus eritematozus, liken pilanopilaris, klasik psödopelad (Brocq'un psödopeladı), santral sentrifugal sikatrisyel alopesi, alopesi müsinosa, keratozis follikularis spinuloza dekalvans, follikülitis dekalvans, disekan selülit, follikülitis (akne) keloidalis, follikülitis (akne) nekrotika, eroziv püstüler dermatoz bulunmaktadır.

Sikatrisyel olmayan (skarlaşmayan) alopesiler arasında ise; androjenetik alopesi, herediter sendromlar, alopesi areata, sistemik hastalıklarla ilişkili alopesiler (Telogen effluvium, nutrisyonel veya metabolik eksiklikler, endokrin hastalıklar, ilaç ve kimyasal ajanlara bağlı alopesi, sifiliz, travmatik alopesiler (Trikotilomani, traksiyon alopesisi) yer almaktadır (32, 33).

## 2.8. ANDROGENETİK ALOPESİ

Androgenetik alopesi ilerleyici saç kaybı ve incilmesiyle seyreden genetik yatkınlığı olan bireylerde androjen bağımlı, genellikle 2 ve 3. dekatlarda, frontal saç çizgisinin çekilmesiyle başlayıp tüm saçlı derinin alopesisine neden olmaktadır. AGA popülasyonun yaklaşık yarısını değişik derecelerde etkileyen, fizyolojik bir durum olarak kabul gören, daha çok erkeklerde fakat her iki cinsten de görülebilen psikososyal yanı olan bir hastalıktır. Androgenetik alopesi, saç kaybının en sık görülen nedenidir. Genellikle fizyolojik kabul edilmesine rağmen, bazı olgularda saç dökülmesine bağlı dış görünüşle ilgili olumsuz kaygılar, psikososyal olumsuzluklar yaşam kalitesini düşürmektedir. Etkilenen erkeklerin oranı yaşla birlikte artış göstermektedir. Her iki cinsten de klinik başlangıç genellikle 30 yaş öncesidir ve hemen hemen tüm vakalarda başlangıç 40 yaş öncesidir. Sıklığı hakkında değişik oranlar verilmekle birlikte, her iki cinsten %50 oranında görüldüğü, prevalansının %23-87 arasında değiştiği belirtilmektedir. Otuz yaşına geldiğinde, erkeklerin % 30'unda, 50 yaşına kadar ise %50'sinde androgenetik alopesi görülmektedir (1, 2, 34).

### *Sinonimleri:*

Androgenetik alopesi, çeşitli ülkelerde farklı isimlendirilmekte olup çok sayıda sinonimi bulunmaktadır. Sinonim olarak en çok kullanılanları "Erkek tipi alopesi (male pattern alopecia)" ve "Olağan kellik (common baldness)" dir. Erkekler için özgü şekilli kellik olarak tarif edilebilir. Bundan başka bir kısmı tarihi olan "Calvities Hipokratis", "Erkek tipi saç kaybı", "Androgenetik effluvium", "Seboreik alopesi", "Prematür alopesi", "Kadınların diffüz alopesisi", "Kronik diffüz alopesi", "Kadınlarda erkek tipi saç dökülmesi", "Kadın tipi saç dökülmesi", "Diffüz hormonal alopesi" terimleri de kullanılmıştır. Orentreich tarafından 1960 yılında Androgenetik Alopesi (AGA) terimi kullanılmış ve en çok benimsenen terim olmuştur (35,36).

### 2.8.1. Etiyoloji

Adından da anlaşılacağı gibi, androgenetik saç dökülmesinde hem androjenlerin hem de genetik faktörlerin rolü vardır. Androgenetik alopesili bireylerin bu hastalığa genetik olarak yatkınlığı bulunmaktadır. AGA gelişiminde önemli bir rol oynayan genetik eğilimin poligenik olduğu bilinmektedir (3). İkizlerde yapılan çalışmalar, monozygotik ikizlerde %80-90 uyumlu bulunmuş olup aile analizlerinde, babasında

AGA olan bireylerde, androjenetik alopesi oluşma riskinin yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (37).

Testosteronun AGA gelişimindeki rolü ilk kez James Hamilton tarafından gösterilmiştir. Hamilton puberte öncesi kastre edilen erkeklerde pre-pubertal sa çizisinin korunduğunu ve alopesi gelişmediğini gözlemlemiştir. Bu hastalardan testosteronla tedavi edilen 12 olgunun 4nde erkek tipi AGA gelişmiştir. Kastrasyonun ileri yaşlarda gerçekleştirildiği erkeklerde sa kaybının ilerlemesi durmuş fakat daha önce kaybedilen saçlarda tekrar kazanım olmamıştır.

Erkeklerdeki AGAnın oluşumunda androjenlerin, özelliklede testosteronun metaboliti olan dihidrotestosteron (DHT)un önemli bir rolü vardır. Androjenler puberteden başlayarak, genetik olarak belirlenmiş, androjenlere duyarlı kıl folikülleri ile etkileşime girerek kıl foliküllerinin minyatrizasyonuna, saçın büyüme siklusunda değişikliklere ve saçlarda ilerleyici bir incelme ve sa kaybına neden olur. Androjen reseptörlerinin ve androjen dönüştürücü enzimlerin saçlı derinin değişik bölgelerindeki dağılımı, AGAnın paternini ve şiddetini etkiler. Androjen dönüştürücü enzimler arasında nde gelenleri, 5 alfa redüktaz (5AR) tip 1 ve tip 2, 17 beta hidroksiteroid dehidrogenaz, 3 beta hidroksiteroid dehidrogenaz ve aromataz enzimleridir. DHT ise, genetik olarak belirlenmiş bazı kıl foliküllerinde, anagen fazın kısalması ve sa matriks volümünün azalması ile karakterize minyatrizasyondan sorumludur. Testosteronun DHTye dönüşümünü sağlayan enzim 5AR enzimidir. Saçlı deri ekstratlarında, 5AR tip 1 predominant enzimdir, ancak folikülün i ve dış kök kılıfında ve papillada, yüksek 5AR tip 2 düzeyleri saptanmaktadır. Tip 2 5ARın AGA oluşumundaki rolünü gösteren bir diğer kanıt da, herediter tip 2 5AR eksikliği olan insanlarda, AGAnın gelişmemesidir. Androjenlerin etkilerinin ortaya çıkmasında anahtar rolü oynayan androjen reseptör düzeyleri, frontal ve oksipital bölge arasında değişiklikler gösterir. Erkeklerde, frontal bölgedeki androjen reseptör düzeyleri, oksipital bölgeye oranla 1,5 kat daha fazladır (38).

AGAda önemli rol oynayan bir başka enzimde aromatazdır. Bu enzim testosteron ve dihidrotestosteronu östrojene çevirir. Frontal bölgede aromataz enzimi erkeklere göre, kadınlarda altı kat daha fazla saptanmıştır. Bu enzimin varlığı ile kadınlardaki AGAnın erkeklere göre neden daha hafif seyrettiği açıklanabilir (39).

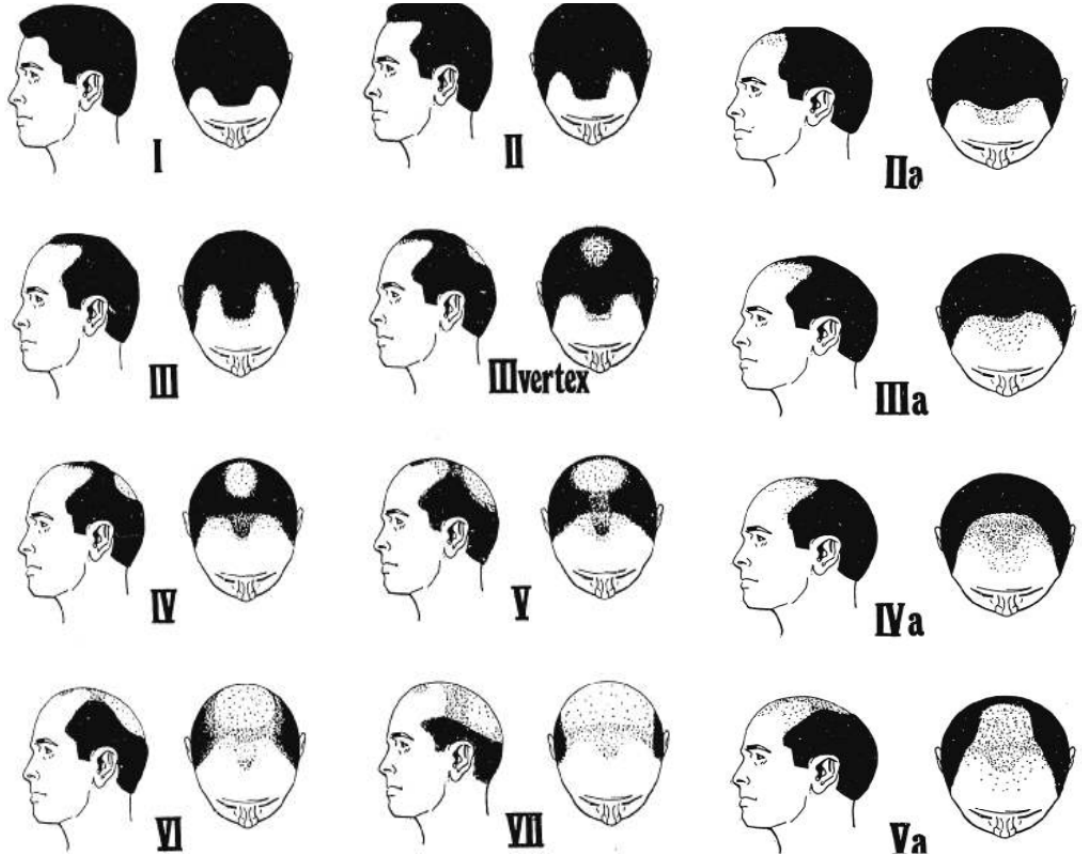
Androjen dönüşümünde rol oynayan bir başka enzimde 3 beta hidroksiteroid dehidrogenaz enzimidir. Bu enzimin seviyesinin saç dökülmesi bulunan alanlarda dökülmeyen alanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (40).

### **2.8.2. Klinik**

Kadınlarda ve erkeklerde klinikte saç kaybı farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde alın köşeleri ve tepe bölgesinden başlayarak, alın saçlı deri çizgisinin geriye doğru çekildiği görülürken, kadınlarda ise alın saçlı deri çizgisinde geri çekilme olmaksızın, tepe bölgesinde kısmi bir saç dökülmesi ya da incelme ile karşılaşılır. Ancak menopoz sonrasında kadınlarda da, erkek tipi AGA gelişebilir.

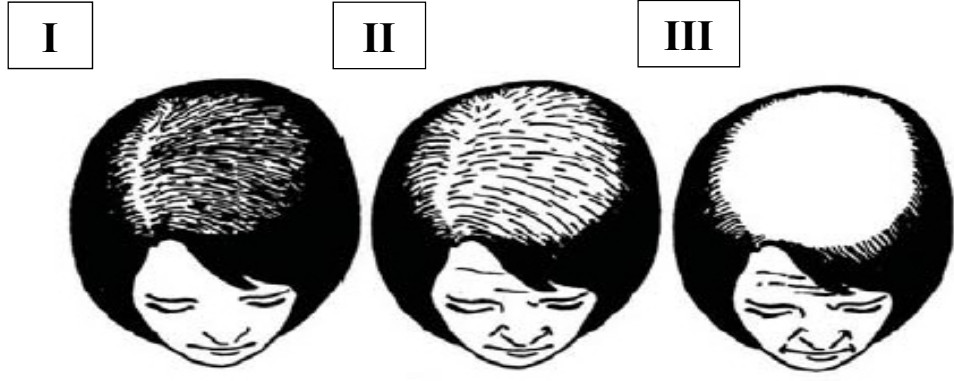
### **2.8.3. Sınıflama**

Erkek tipi AGA'yı ilk kez Hamilton 1951 yılında değişik evrelerle tanımlamış, sonrasında 1975 yılında Norwood'un yaptığı değişiklikler ile bugün yaygın olarak kabul gören ve kullanılan 'Norwood-Hamilton sınıflandırması' ortaya çıkmıştır (Şekil 2.3). Norwood, 2 farklı klasifikasyon önermiştir. Birincisi, standart Hamilton sınıflamasının modifiye şeklidir. İkincisi, Tip A varyantı olarak tanımlanan klasifikasyondur. Buna göre Norwood IIA, IIIA, IVA ve VA olmak üzere toplam 4 tane A varyantı tanımlamıştır. Tip I'de frontotemporal bölgede çekilme yok ya da minimaldir. Tip II'de frontotemporal alanda saç çizgisi simetrik triangüler çekilme gösterir. Tip III'de simetrik frontotemporal çekilme belirginleşmiştir. Tip IV'de şiddetli frontotemporal ve frontal saç kaybı mevcut olup, vertekte seyrekleşme izlenir. Bu iki alan tepe boyunca kalın saç bandı ile birbirinden ayrılmıştır. Tip V'te ise kalın saç bandının incelendiği izlenir. Tip VI'da saç bandı bölgesindeki saçlarda dökülmüş verteks ve frontotemporal saçsız alanlar birleşmiştir. Tip VII'de kulağın önünden arkaya uzanan posterior bölgeyi at nalı şeklinde kuşatan saçlar kalmıştır (1,41).



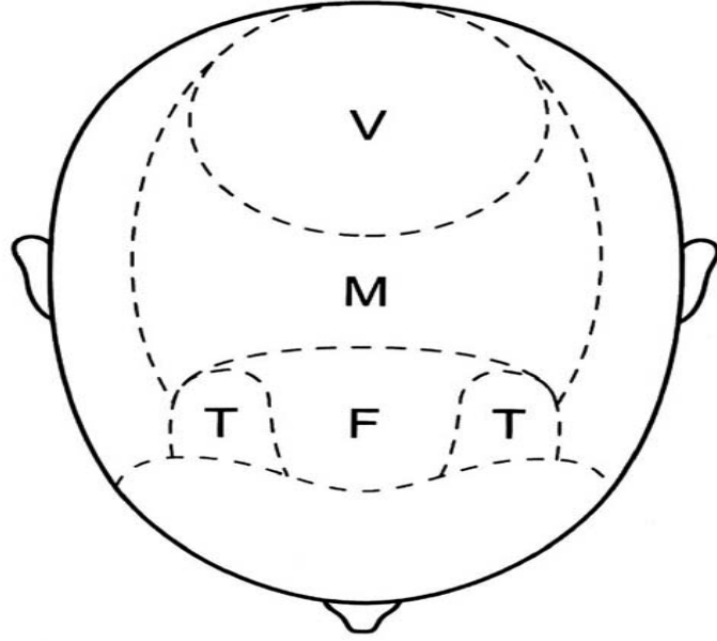
**Şekil 2.3.** Hamilton-Norwood klasifikasyonu (41)

Kadınlarda ise AGA'yı ilk kez 1977 yılında Ludwig, santral bölgedeki incelmeyi esas alarak, 3 evrede sınıflamıştır. Bu sınıflamaya göre; evre I'de frontal saç çizgisi korunarak santral bölgede saçların minimal seyrekleşmesi, evre II'de tepedeki saçlarda belirgin seyrekleşme ve Evre III'de ise tepe kısmında tama yakın veya tam kellik görülmektedir (Şekil 2.4). Ludwig tipinden Hamilton tipi alopesiye dönüşüm menopoz sürecinde gerçekleşir ve post menopozal dönemde kadınlarda alopesi Hamilton sınıflamasına daha uyumlu olarak seyreder. Ludwig, AGA olan kadınlarda frontal saç çizgisinin korunduğuna dikkati çekmiştir. Fakat M şekilli frontoparyetal çekilmenin serumda bulunan yüksek testosteron düzeyleriyle birlikte olabileceği düşünülmüştür. Kadınlarda, Hamilton'a göre oluşan erkek tipi kellik nadir olarak görülür ve Tip IV'ün ötesine geçmemektedir. Bu şekilde görülen hastalarda tümörlere veya eksojen androjenlere bağlı oluşabilecek hiperandrojenizm araştırılmalıdır (42).



**Şekil 2.4.** Ludwig sınıflaması (42)

Erkeklerde ve kadınlarda görülen AGA paternleri 2001 yılında Olsen tarafından, vertex, frontal, bitemporal ve orta kısım olmak üzere 4 ayrı alanda tanımlanmıştır (Şekil 2.5). Bu sınıflamaya göre saç dökülmesi bir veya daha fazla alanda olabilir (36).



**Şekil 2.5.** Olsen klasifikasyonu (36)

#### 2.8.4. Tanı

Erkeklerde AGA tanısı, yalnızca hastanın tıbbi özgeçmişi ve fiziksel muayene ile konulabilir. AGA tanısını destekleyen ölçütler şunlardır;

1. Saç kaybının puberteden sonra başlaması
2. Saç kaybının paterni
3. Saçlarda gözle görünür belirgin minyatürizasyon
4. Birinci ve ikinci derece akrabalarda ailesel saç kaybı öyküsünün bulunması (38)

## 2.9. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, damar duvarının esnekliğinin kaybolması ve kalınlaşması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Arteriyoskleroz, bu hastalıklar için kullanılan ortak terimdir ve arterlerin sertleşmesi anlamına gelir. Bu gruptaki diğer hastalıklar, küçük arterler ve arteriyollerin duvarlarında hyalen kalınlaşma ve proliferasyon ile ortaya çıkan ‘arteriyoskleroz’ ve ‘Mönckeberg’in mediyal kalsifik sklerozu’ musküler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterizedir. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen formudur ve bu iki terim bazen aynı anlamda kullanılmaktadır (43).

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. 2020 yılı için Dünya Sağlık Örgütü’nün hazırladığı raporda yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde kardiyovasküler hastalıklardan koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı almaktadır. Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkışına eğilimi artırmasına karşın, ateroskleroz özellikle dolaşım sisteminin birçok bölgesini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtilere neden olmaktadır. Koroner arterlerin aterosklerozu miyokard enfarktüsüne ve anjina pektorisine neden olmaktadır. Santral sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozu sıklıkla inmelere ve geçici serebral iskemiye yol açmaktadır. Periferik dolaşımdaki ateroskleroz intermittant kladikasyoya, gangrene ve ekstremiteler beslenmesinde tehlikeye neden olmaktadır. Splenik dolaşımın etkilenmesi sonucu mezenterik iskemi ortaya çıkmaktadır. Ateroskleroz böbrekleri ya doğrudan (renal arter stenozu) ya da sık olarak ateroembolik hastalığın bir parçası olarak etkilemektedir. Aterosklerozun tüm bulguları darlıktan tıkalı hastalığa uzanan bir sonuç değildir. Aortada bu hastalığın bulguları olan ektazi ve anevrizma gelişimi sık görülen örneklerdir (44).

### 2.9.1. Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. Arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tunika intima, kalın kas tabakası olan tunika media ve çevredeki organların bağ dokusu ile birleşen ve bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya’dır.

Tunika intima damarın iç yüzünü oluşturan endotelial hücrelerin oluşturduğu kattır. Hücreler bazal lamina üzerine oturur. Endotelin altında seyrek düz kas hücreleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşan subendotelial tabaka bulunur. Bu tabakada bağ dokusu

lifleri ve heliks biçimde dizilmiş düz kas hücreleri birlikte bulunduğu longitudinal bir düzenleme gösterir. Orta tabakaya media adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks ve içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Düz kas hücreleri bu ekstraselüler matriksin selüler kaynağıdır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki en dış tabaka ise adventisyadır. Bu tabakada longitudinal dizilişli kollajen lifler, vazovazorumlar ve sinir uçları bulunur (45).

Endotel, kana geçirgen olmayan, damar iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden oluşur. Normal fizyolojik koşullarda, parlak yüzeyli, kaygan, vazodilatasyona eğilimli bir yapı olan sağlıklı endotel, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeyi koruyarak, damar tonusunu ayarlamakta ve trombojenik olmayan bir yüzey sağlamaktadır. Pasif bir bariyer değildir. Son derece aktif olan endotel, endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonlara sahiptir. Hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynamaktadır. Ancak bilinen vasküler risk faktörleri olan; sigara, hipertansiyon, diyabet, lipid bozukluğu, obezite gibi faktörler endotel yapısını bozarlar. Bu denge bozulduğunda, endotel aktive olmakta ve proaterojenik ve proinflamatuvar bir rol üstlenmektedir. Endotel zedelenmesi, ateroskleroza tetikleyen temel mekanizmadır. Endotel hasarında salgılanan serotonin, histamin, adrenalin ve ADP (Adenozin difosfat) damar geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. ADP reseptörleri, trombosit agregasyonunda rol almaktadırlar (46-49).

Son derece önemli görevleri olan endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğunun; trombüs oluşumu, vazospazm ve damar proliferasyonu ile seyreden hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir.

### **2.9.2. Aterosklerozda Risk Faktörleri**

Risk faktörlerinin ortaya konulması ve değiştirilebilir olanların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner arter hastalığının (KAH) önlenmesi (primer koruma) ve KAH olan kişilerde tekrarlayan atakların önlenmesi (sekonder korunma) için gereklidir. Bu nedenle önce bireydeki risk faktörleri saptanmalı ve sonrasında birlikte değerlendirilerek gerçek risk ortaya çıkarılmalıdır.

Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Adult Treatment Panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri sınıflandırılmıştır.

### **Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (50):**

**1. Lipid risk faktörleri** (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

### **2. Lipid olmayan risk faktörleri**

#### **A. Modifiye edilebilen risk faktörleri**

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/hemostatik durum

#### **B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

### **Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (50):**

- 1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$ )
- 2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü (Birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
- 3. Sigara içiyor olmak
- 4. Hipertansiyon (Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)

5. Düşük HDL kolesterol (HDL <40 mg/dl )

6. Yüksek LDL kolesterol (LDL  $\geq$ 130 mg/dl)

#### 2.9.2.1. Modifiye edilebilen risk faktörleri

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artmaktadır. Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, aterosklerozun tüm evrelerinde rol oynamaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığı gösterilmiştir (50,51). Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki vardır (52). Aynı zamanda genetik faktörler, yaşam tarzı, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı, düşük HDL kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir (53-55). Lipid düzeylerinin normal ve diğer dilimlerinin sınıflandırılması NCEP ATP III'e göre Tablo 2.2'de gösterilmiştir (50).

**Tablo 2.2.** Lipid düzeylerinin sınıflandırılması

|                        | <b>LDL<br/>kolesterol</b> | <b>HDL<br/>kolesterol</b> | <b>Total<br/>kolesterol</b> | <b>Trigliserid</b> |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|
| <b>Optimal</b>         | <100                      | <40 (düşük)               |                             |                    |
| <b>Normal</b>          | 100-129                   |                           | <200                        | <150               |
| <b>Sınırdan yüksek</b> | 130-159                   |                           | 200-239                     | 150-199            |
| <b>Yüksek</b>          | 160-189                   | $\geq$ 60 (yüksek)        | $\geq$ 240                  | 200-499            |
| <b>Çok yüksek</b>      | $\geq$ 190                |                           |                             | $\geq$ 500         |

Koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörlerinden biriside hipertansiyondur (HT). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur ve hipertansiflerde normotansiflere göre, koroner kalp hastalığı 2-3 kat daha fazla görülmektedir (56). Hipertansiyon, hem kadınlarda ve hem de erkeklerde, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 kat artırmaktadır (57).

Sigara kullanımı KAH için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Tüm sigara ile ilişkili ölümlerin %35-40'ı iskemik kalp hastalıklarıdır. Sigara içiciliği kardiyovasküler

hastalık riskini iki-üç kat artırarak ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha da artmasına neden olmaktadır (58-61).

Diyabetes mellitus (DM), KAH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile iki ile dört kat arttırmaktadır (62). Diyabetik hastalarda inme ve periferik damar hastalığı görülme sıklıkları da anlamlı derecede artmıştır (63).

Abdominal obezite koroner arter hastalığı açısından önemli bir risk faktörüdür. VKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olması halinde, erişkinlerde ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. VKİ skalasında normal veya fazla kilolu kişilerde abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm metodu olan bel çevresinin ölçümü yararlıdır. Bel çevresinin erkeklerde 94 santimetre ve kadınlarda 88 santimetre üzerinde olması kardiyovasküler risk artışı ile beraberdir (64, 65). Obezitenin ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, hiperinsülinemi, DM, inme, safra kesesi hastalıkları, osteoartrit, uyku apnesi, respiratuar problemler, sol ventrikül hipertrofisi ve çeşitli malignansiler ile birlikteliği gösterilmiştir (66).

Fiziksel inaktivite ya da sedanter yaşam tarzı koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve kardiyovasküler riski ortalama iki kat arttırmaktadır (67). Düzenli egzersiz ile kilo azalmakta, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte, kan basıncı düşmekte, insüline duyarlılık artmakta, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (68-70).

Yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda, kolesterol ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlara göre, koroner kalp hastalığı görülme oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ortalama kan basıncında fazla sodyum alımı ve tuz kullanımı olan toplumlarda yüksek olduğu saptanmıştır (71,72).

#### **2.9.2.2. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

Modifiye edilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve aile öyküsüdür. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak, daha önce yapılan birçok çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Erkekler diğer risk faktörlerinin eşit olduğu durumlarda, kadınlara göre ateroskleroza çok daha eğilimlidirler. Cinsiyetin erkek olması birçok çalışmada önemli bir risk olarak

gösterilmektedir. Kadınlar menopoza kadar hormonal etkiler nedeniyle kardiyovasküler hastalıklardan korunurlar. Bu nedenle premenopozal kadınlarda miyokard infarktüsü nadir olarak görülmektedir. Ailede erken başlangıçlı KAH öyküsünün varlığı, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu, iyi bilinmektedir. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı olması, o kişide KAH riskini 1,3 ile 1,6 kat arasında artırmaktadır (73, 74).

### **2.9.3. Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri**

Kardiyovasküler hastalıkların daha önceden tanınip koruma için zaman kazanılabilmesi açısından yeni biyokimyasal, görüntüleme ve analitik belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda: homosistein düzeyi, inflamatuvar değişiklikler, metabolik sendrom, görüntüleme teknikleri (BT, MSBT, Karotis intima-media kalınlığı, vs.) günümüzde kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi için kullanılabilen alternatif belirteçlerdir (75).

#### **2.9.3.1. Homosistein**

Homosistein, diyetle bulunmayan nonesansiyel bir aminoasittir. Diyetle alınan metionin hücre boşluğunda vitamin B6 ve B12 ko-faktörlüğü ile homosisteine dönüştürülür. Plazmada birçok formda bulunur: 70-80% proteine bağlı, 20-30% disülfid ve çok az bir miktarda serbest ve indirgenmiş halde bulunur. Artmış plazma homosistein seviyeleri, miyokard enfarktüsü, felç ve periferik vasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Homosistein endotelial disfonksiyona neden olarak aterosklerozda komplikasyon riskini arttırdığına inanılmaktadır. Hiperhomosisteinemisinin nitrik oksit (NO) yolağı üzerinden de ateroskleroza yol açtığı düşünülmektedir (76).

#### **2.9.3.2. İnflamatuvar Belirteçler**

Aterosklerozun tüm evrelerinde inflamasyon rol almaktadır. Aterosklerozun ilk lezyonu olan yağlı çizgi oluşumunda, subendotelial bölgede monosit ve lökositlerin gelmesine ve çoğalmasına, interlökin-1 ve TNF alfa gibi çok sayıda inflamatuvar sitokin katkıda bulunmaktadır. C-reaktif protein (CRP), karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir ve protein inflamasyonun spesifik olmayan bir biyokimyasal belirteçidir. CRP'nin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). CRP'nin yüksek duyarlılık

analiz ile ölçüldüğünde (Hs CRP) kişilerde; Mİ, inme, PAH ve ani ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (77- 79).

CRP gibi bir başka akut faz reaktanı olan fibrinojen, karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Başlıca görevleri; trombin gibi pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu, trombosit agregasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu stimüle etmektir. Fibrinojen düzeyi ölçümü klinikte daha sınırlı olarak kullanılmaktadır çünkü CRP ile karşılaştırıldığında öngörücü değeri daha kısıtlıdır (80).

### **2.9.3.3. Metabolik Sendrom**

İlk olarak Reaven tarafından 1980'li yılların sonuna doğru, Sendrom X adıyla tanımlanan metabolik sendrom (MS); insülin direnci ile ilişkili, HT (hipertansiyon), obezite ve lipid bozukluğu gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunduğu klinik tablo olarak ortaya konulmuştur (81). İlk olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1999 yılında metabolik sendrom tanı kriterlerini yayınlamıştır. Daha sonra 2001 yılında NCEP ATP III raporunda, metabolik sendrom için yeni kriterler önerilmiştir (50) (Tablo 2.3).

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; 2009 yılında yayınladığı kılavuzda, metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır. Bu nedenle insülin direncini de içeren 1999-Dünya Sağlık Örgütü Metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir (82). Bu kılavuza göre;

*Aşağıdakilerden en az biri:*

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci

*Aşağıdakilerden en az ikisi:*

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)

- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)'nin olması durumunda metabolik sendrom tanısı konulmaktadır (82). International Diabetes Federation (İDF) 2005'te daha önceki NCEP-ATP III kriterlerinde değişiklikler önermiştir. Burada bel çevresi ölçüm değeri etnik sınıflara göre ayarlanmakta ve açlık kan şekeri sınırı da 100 mg/dl'ye indirilmektedir. Abdominal obeziteye ek olarak NCEP-ATP III risk faktörlerinden ikisinin eşlik etmesi tanı için yeterli görülmüştür. Ayrıca NCEP-ATP III kriterlerinden farklı olarak IDF etnik grupların farklılığına abdominal obezitede önem vermiş ve bel çevresinde her milletin kendi ortalama değerlerinin göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüştür (82) (Tablo 2.4).

Metabolik sendromda, DM'nin yanı sıra KVH riskinde de artış ile görülmektedir. Yapılan çalışmalarda; MS, artmış KVH ve KAH mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur (83, 84). Metabolik sendromun KVH için bilinen risk faktörlerini içermesi nedeniyle bu risk artışı beklenen bir bulgudur. Metabolik sendromun önemli bir parçası olarak kabul edilen insülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiyi sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir. Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testi olmasına rağmen pahalı ve zahmetli bir test olup, klinik pratikte kullanılmaz. İnsülin duyarlılığını gösteren diğer testler; HOMA-IR, QUICKI (*Quantitatif insülin sensitivity check index*), açlık insülinidir. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2,7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (82).

**Tablo 2.3.** Metabolik sendrom tanı kriterleri (WHO ve NCEP ATP III) (50, 82)

|                                                     | <b>WHO 1999*</b>                                                                                                                                                                                                     | <b>NCEP ATP III 2001</b>                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diyabet/insülin direnci/Açlık plazma glukozu</b> | İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, Aşikâr DM                                                                                                                                                                | > 110 mg/dl                                                                                                                                             |
| <b>Trigliserid</b>                                  | Dislipidemi varlığı;<br>TG > 150 mg/dl                                                                                                                                                                               | >150 mg/dl                                                                                                                                              |
| <b>HDL kolesterol</b>                               | HDL Erkek: < 35 mg/dl<br>HDL Kadın: <39 mg/dl                                                                                                                                                                        | Erkek: < 40 mg/dl<br>Kadın: <50 mg/dl                                                                                                                   |
| <b>Abdominal obezite/bel çevresi</b>                | VKİ > 30 kg/m <sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte > 0,90, kadında > 0,85                                                                                                                                       | Bel çevresi<br>Erkek: > 102 cm<br>Kadın > 88 cm                                                                                                         |
| <b>Kan basıncı*</b>                                 | 140/90 mmHg üzeri veya ilaç kullanıyor olmak                                                                                                                                                                         | > 130/85 mmHg**                                                                                                                                         |
| <b>DİĞER</b>                                        | Mikroalbuminüri<br>(İdrar albümin atılım > 20 mcg/dk veya albümin/kreatinin oranı>30 mg/g)<br>* İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, Aşikâr DM' ten en az biri ve diğerlerinden en az ikisi ile tanı konulur. | 3 veya daha fazla kriterin birlikte bulunması ile Metabolik Sendrom tanısı konulur.<br>**Hipertansiyon tanısı veya antihipertansif tedavi altında olmak |

**Tablo 2.4.** International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (82)

|                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde <math>\geq 94</math>cm, kadınlarda <math>\geq 80</math>cm)</b> |
| <b><i>Ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi</i></b>                                                                   |
| • Trigliserid $\geq 150$ mg/dl                                                                                        |
| • HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl                                                                         |
| • Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg                                                                                      |
| • Açlık kan glukozu $\geq 100$ mg/dl veya Tip 2 DM                                                                    |

#### **2.9.3.4. Karotis İntima Media Kalınlığı**

İntima media kalınlığı (İMK), B-mod ultrasonografi ile ilk kez 1986 yılında ölçülmüştür (85). 1990'lı yıllardan bu yana ölçümler daha sık ve kolay incelenebilmesi nedeniyle karotis arterden yapılmaktadır. Bu değer karotid arterin intima ve media tabaklarının kalınlığının beraber ölçümü ile elde edilmektedir (86).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ateroskleroza belirlemede yeni bir yöntem olarak kullanılmaktadır (86). Daha önceleri yapılan birçok çalışmada, İMK arttıkça yıllık inme ve KAH insidansının arttığı, Mİ görülme riskinde artış olduğu ve KİMK ile KAH arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (87, 88).

#### **2.9.3.5. Arteriyel Sertlik**

Arterlerde bulunan ve korunması gereken bir esneklik ve kompliyans dengesi vardır. Bu dengeden kollajen ve elastin liflerinin yapımı ve yıkımı arasındaki düzen sorumludur. Anormal kollajen yapımı artmasıyla, elastin miktarı azalmakta ve dengenin kollajen lehine dönmesiyle arteriyel sertlik artmaktadır. Kollajen ve elastindeki bu bozulmadan sorumlu olan mediatörler ve sitokinler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelial disfonksiyon gelişimine ve sonrasında ateroskleroza neden olmaktadır (89).

Arteriyel sertlik ölçümü önceleri invaziv metotlar ile yapılmaktaydı. Daha sonra, ileri teknolojik yenilikler sayesinde çeşitli invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden altın standart kabul edilen en basit, güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve invaziv olmayan, nabız dalga hızı (PWV) arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca yöntemdir (17). Sağ ana karotis arter ve sağ femoral arter kullanılarak ölçülen nabız dalga hızının formülü; Nabız Dalga Hızı =  $\Delta L$  (metre) /  $\Delta t$  (saniye) ( $\Delta L$ : mesafe farkı,  $\Delta t$ : transit zamanı) olarak hesaplanmaktadır.

Hastanın yaşı arteriyel sertliği etkileyen en önemli faktördür. Damar duvarındaki denge ilerleyen yaşla birlikte bozulur ve arteriyel sertlik ortaya çıkar. Yaş, arteriyel sertliği, kardiyovasküler risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak etkilemektedir (91). Ayrıca endotelial işlev bozukluğuna neden olan arteriyel hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı, sedanter yaşam, obezite ve metabolik sendrom gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği arteriyel sertliğe neden olmaktadır (92).

Birçok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilen karotis-femoral nabız dalga hızının ölçümü direkt bir ölçüm olup, genç hastalarda artmış değerleri, koroner arter hastalığını öngörebilmektedir. Ayrıca esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, arteriyel sertlik artışının, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (90, 92).

#### 2.9.4. Koroner Arter Hastalığı ve Endotelial Fonksiyon Bozukluğu

Daha önce endotel fonksiyon bozukluğu üzerine yapılan birçok çalışma ateroskleroza ve koroner kalp hastalıklarını konu edinse de, endotel fonksiyon bozukluğunu sadece aterosklerozun erken bir belirteci olarak düşünmek doğru olmaz (Şekil 2.6). Son zamanlarda yapılmış çeşitli çalışmalarda obezite, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş insülin duyarlılığı ve koroner kalp hastalığı gibi vasküler patoloji/endotelial işlev bozukluğu ile birlikteliği bulunan hastalıkların, androjenetik alopesi ile ilişkisi gösterilmiştir (7-14). Ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülin direnci, aterosklerotik süreç, androjen seviyesi yüksekliğine bağlı ateroskleroz ve tromboz oluşumu, artmış mineralokortikoid aktivitesine bağlı hipertansiyon, lipid düşürücü veya antihipertansif ilaçların yan etkileri de dâhil olmak üzere çok sayıda açıklama ileri sürülmüştür (14). Tüm bu birliktelikler androjenetik alopesili hastalarda gelişen vasküler/endotelial bozulmanın bir sonucuymuş gibi gözükmektedir.



Şekil 2.6. Kardiyovasküler risk faktörleri ve endotelial disfonksiyon (131)

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ**

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında yapıldı. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi senatosunun 01.02.2011 tarih ve 2011/59 no'lu kararı ile Etik Kurulu tarafından incelendi ve kabul edildi. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Projeleri birimi tarafından TSU-11-3469 proje numarası ile kabul edildi. Çalışmadaki tüm finansal giderler (laboratuvar testleri ve diğer tüm ölçümler) Araştırma Projeleri birimi tarafından proje desteği kapsamında karşılandı. Nisan 2011 ve Mart 2012 tarihleri arasında Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran androgenetik alopesili erkek hastaların hepsi çalışmaya davet edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 18-55 yaş arasında 'çalışmaya alınma' ve 'çalışma dışı bırakılma' kriterlerine uygun olarak 60 androgenetik alopesili hasta çalışmaya alındı. Hastalar Hamilton-Norwood skalasına göre sınıflandırılarak, 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan hasta grupları şu şekilde oluşturuldu. Evre II, IIa, III, IIIa ve IVa; grup 1'e, evre III verteks, evre IV grup 2'ye ve evre V, Va, VI, VII grup 3'e dâhil edildi (Şekil 3.1). Gruplar oluşturulurken vertekste saç dökülmesi dikkate alındı, vertekste saç dökülmesi olmayanlar Grup 1'e alındı. Vertekste saç dökülmesi olanlar ise alopesi evresine göre az şiddetli evreler grup 2, ileri evredekiler grup 3'ü oluşturmak üzere ayrıldılar. Çalışmaya davet edilen hastalardan aşağıda belirtilen nedenlerle çalışmaya dahil olmayan hasta sayısı toplam 9 idi. Çalışma protokolü açıklandıktan sonra Grup 1'den 2 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmediği, 1 hasta ise çalışma sırasında uygulanan testlerin bir kısmını yaptırmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Grup 2'den 1 hasta protokol açıklandıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, 1 hasta çalışma protokolünde

yer alan kardiyolojik tetkikler sonrasında ciddi kapak patolojisi saptanması ve 1 hasta önceden tanı konulmuş hiperkolestrolemi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Grup 3'den ise 1 hasta kardiyolojik tetkikler sonrasında ciddi kapak patolojisi saptanması, 2 hasta ise çalışma sırasında uygulanan testlerin bir kısmını yaptırmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak evre 2 ve üzeri AGA tanısı almış her biri 17 kişiden oluşan 3 grup olmak üzere toplam 51 hasta çalışmayı tamamladı. Grupların 17 kişiden oluşması nedeniyle 17 sağlıklı erkek birey ile kontrol grubu oluşturuldu. Yapılan çalışmanın amacı hakkında tüm hastalara ve kontrollere bilgi verilerek tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı onamları alındı.

### **3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri**

1. 18-55 yaşları arası olmak
2. Erkek olmak
3. 30 yaşından önce başlamış Hamilton-Norwood skalasına göre evre 2 ve üzeri androgenetik alopesili olmak.

### **3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

1. 18 yaş altı, 55 yaş üstü olmak
2. Bayan olmak
3. 30 yaş ve üstü başlangıçlı androgenetik alopesi bulgularının olması
4. Bilinen tiroit hastalığı öyküsü olması
5. Bilinen koroner arter hastalığı, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, kalp kapak hastalığı dâhil kardiyovasküler hastalık öyküsü olması
6. Herhangi bir nedenle hormonal tedavi ya da sistemik steroid tedavisi almakta olan hastalar
7. Kanser tanısı almış (non-melanom deri kanserleri hariç) ya da kemoterapi alan hastalar



**Şekil 3.1.** Hastaların Hamilton Norwood skalasına göre gruplandırılması

**Çalışma Protokolü:** İlk başvuru esnasında hastaların boyları metre (m) cinsinden ve kiloları kilogram (kg) cinsinden ölçülerek,  $\text{kg/m}^2$  olarak vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların bel ve kalça çevreleri; hastalar ayakta, kolları yanlarda olacak şekilde ölçüldü ve bel/kalça oranları hesaplandı. Hazırladığımız standart form, hastaların kimlik bilgileri, yaş, sigara içimi, sedanter yaşam, alkol kullanımı, ilaç kullanımı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı için aile öyküsü ve birinci derece akrabalarda AGA varlığı sorularak dolduruldu. Çalışmaya katılan tüm hastaların akşam yemeğini takiben 12 saatlik açlık sonrası sabah kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde tam kan sayımı (CBC), açlık kan şekeri, üre, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, insülin, yüksek duyarlılıklı C-Reaktif protein (hs-CRP), DHEA-S, SHBG, serbest Testesteron (sT) düzeyleri ölçüldü. İnsülin direncini belirlemek için HOMA-IR formülü kullanıldı.

HOMA-IR:  $\frac{\text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} \times \text{Açlık plazma insülini (}\mu\text{IU/mL)}}{405}$

405

Açlık plazma glukozu: mg/dl

Açlık plazma insülini:  $\mu\text{IU/mL}$

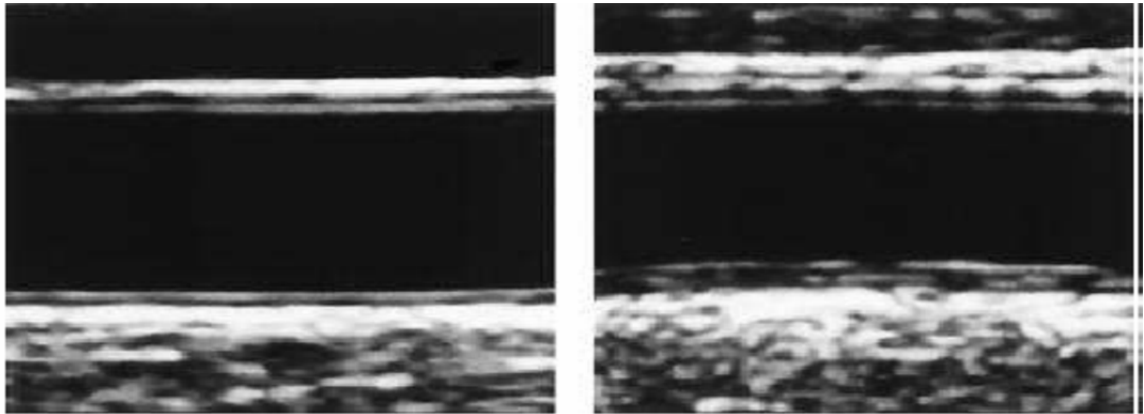
HOMA-IR skoru, insülin duyarlılığını göstermektedir. HOMA-IR skorunun, bazı çalışmalara göre 2,0, bazılarına göre 2,5, bazı çalışmalara göre ise 2,7'in üzeri insülin direnci varlığının göstergesidir (82). Çalışmamızda 2,7 ve üzeri değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2009 yılında yayınlanan metabolik sendrom kılavuzuna göre öngörülen, International Diabetes Foundation (IDF), 2005 parametrelerini karşılayan, kontrol ve hasta gruplarındaki kişilere metabolik sendrom tanısı konuldu (82).

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Biyokimya, Seroloji, Hormon ve Nükleer Tıp Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. CBC ölçümü Siemens ADVIA 2120i Hematology system cihazı ile açlık kan şekeri, üre, kreatinin, AST, ALT, kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ölçümleri ABBOTT Artchitect c16000 cihazı ile hs-CRP ölçümü DADE BEHRING BN II cihazı ile insülin düzeyi Siemens Immulite 2000XPi cihazı ile DHEA-S, SHBG, sT düzeyleri ise Berthold LB20111 cihazı ile yapıldı. Sonrasında tüm katılımcılara Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Hastanesinde kan basıncı ölçümü, bazal transtorasik ekokardiyografi (TTE), karotis arter intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümü ve nabız dalga hızı (PWV) ölçümleri yapıldı.

### 3.2. KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

KİMK ölçümleri, ekokardiyografi sonrası tüm hastalara uygulandı. Bütün hastalarda her iki arteria karotis communis, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. Aterosklerotik plak varlığı ve İMK, ayrı olarak değerlendirmeye alındı. Yalnızca arka (uzak) duvar 1 cm'lik alanda değerlendirildi ve İMK ölçümleri yapıldı. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Karotis Arter İntima Media Kalınlığı

### 3.3. NABIZ DALGA HIZI (PWV) ÖLÇÜMÜ

Nabız dalga hızı ölçümü tarafından tüm katılımcılara aynı kardiyolog tarafından uygulandı. Hasta yatar pozisyonda, istirahat halinde, sessiz ve ısısı sabit (27 derece) odada damar çalışmaları yapıldı. Karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü için öncelikle hastalara cihazın elektrokardiyografi (EKG) leadleri bağlandı. Cihaz ölçüm ayarları için hasta bilgilerine ek olarak karotis ve femoral arası mesafe elastik bir metre yardımı ile ölçüldü ve bu değer mm olarak cihaza kaydedildi.

Karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü için önce karotis, hemen sonrasında da femoral alanlardan EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı yapıldı. Ölçümler sırasında daima sağ femoral ve karotis arterler kullanıldı. Nabız dalga hızı değerlendirme aleti ile (Micro medical Pulse Trace, Rochester, UK) ölçümler gerçekleştirildi. Her iki ölçüm alanında EKG’deki R dalgası ile nabız ayağı arası zaman ölçülerek, transit zamanı hesaplandı ve total mesafeye bölünerek nabız dalga hızı değeri elde edildi (m/sn). Sinyal alımı tercihen 15 nabız dalga atımı sağlandıktan sonra deneyimli bir operatör tarafından kaydedildi. Üretici tarafından önerilen standart sapma değerine (<5,1) uyuldu.

### 3.4. EKOKARDİYOĞRAFI

2.5-MHz transduserin kullanıldığı GE-Vingmed Vivid 7 sistem ekokardiyografi cihazı ile tüm katılımcılar değerlendirildi. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin (92) önerilerine göre; hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda incelenip, parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M-Mode ve renkli Doppler kullanılarak ölçümler yapıldı. Sinüs ritmindeki en az 3 ardışık atım kaydedilerek ortalaması alındı.

Parasternal uzun aks görüntüsünden M-mode çubuğu mitral yaprakçıkların hemen altından geçecek şekilde sol ventrikül çapları (sol ventrikül sistolik (SVSÇ) ve diyastolik çapları (SVDÇ)), interventriküler septum (İVS) ve posterior duvar (PD) kalınlıkları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre ölçüldü (94).

### **3.5. KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ**

En az 10 dakika oturur pozisyonda istirahatten sonra, sağ koldan, iki dakika aralıkla iki kez MEC 1000 hasta monitör cihazı ile osilometrik yöntemle yapıldı. Her iki ölçümün ortalaması kaydedildi. Kan basıncının sistolik  $\geq 140$  mmHg ve diyastolik  $\geq 90$  mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlandı.

### **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için kıkare analizleri, nicel değişkenler için ise Kruskal-Wallis H testleri ve one-way ANOVA, post hc olarak Tukey testi kullanıldı. Veriler frekans ve yüzdeler, ortalama ve standart sapma veya medyan ile 25.-75. persantiller olarak ifade edildi. Verilerin analizi SigmaPlot 12,0 programı ile değerlendirildi.  $p<0.05$  anlamlılık düzeyi kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 68 katılımcının tamamı erkekti. 51 hastanın yaş ortalaması  $31,31 \pm 8,10$  ve 17 kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $29,41 \pm 6,82$  idi. Çalışma dâhilinde bakılan tam kan sayımı (CBC), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (BUN, Cr) değerleri normal sınırlarda bulundu. Kontrol grubu ile hasta gruplarının yaş, kilo, boy, VKİ, bel ve kalça çevresi değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Kontrol ve hasta gruplarının yaş, kilo, boy, VKİ, bel, kalça değerleri

|                               | <b>Kontrol</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 1</b><br><b>n:17</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n: 17</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| <b>Yaş</b>                    | $29,41 \pm 6,82$               | $30,24 \pm 9,30$             | $29,35 \pm 8,22$              | $34,35 \pm 6,78$              | 0,208    |
| <b>Kilo (kg)</b>              | $78,24 \pm 11,23$              | $79,06 \pm 12,82$            | $76,59 \pm 15,03$             | $81,94 \pm 11,72$             | 0,669    |
| <b>Boy (cm)</b>               | $176,53 \pm 6,74$              | $175,18 \pm 7,66$            | $174,29 \pm 5,08$             | $174,12 \pm 4,78$             | 0,656    |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> | $25,01 \pm 3,28$               | $25,69 \pm 3,38$             | $25,10 \pm 4,70$              | $27,02 \pm 3,55$              | 0,385    |
| <b>Bel çevresi (cm)</b>       | 97<br>(87,25-103,75)           | 98<br>(92,5-105,25)          | 95<br>(84,50-102,50)          | 98<br>(94,75-106,00)          | 0,630    |
| <b>Kalça çevresi (cm)</b>     | 103<br>(98,0-110,5)            | 103<br>(98,0-110,5)          | 100<br>(95,5-108,0)           | 105<br>(103,0-112,0)          | 0,090    |

\*Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.-75. persantiller) olarak ifade edildi.

Gruplar arasında sedanter yaşam, ailede kalp hastalığı ve ailede androgenetik alopesi öyküsü, alkol ve sigara kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Kontrol ve hasta gruplarının yaşam tarzına bağlı KVS risk faktörleri ve aile öyküsü

|                                     |     | <b>Kontrol</b> | <b>Grup 1</b> | <b>Grup 2</b> | <b>Grup 3</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------------|-----|----------------|---------------|---------------|---------------|----------|
| <b>Sedanter yaşam</b>               | Var | 0 (0,0%)       | 5 (29,4%)     | 3 (17,6%)     | 2 (11,8%)     | 0,107    |
|                                     | Yok | 17 (100,0%)    | 12 (70,6%)    | 14 (82,4%)    | 15 (88,2%)    |          |
| <b>Sigara kullanımı</b>             | Var | 8 (47,1%)      | 8 (47,1%)     | 7 (41,2%)     | 6 (35,3%)     | 0,882    |
|                                     | Yok | 9 (52,9%)      | 9 (52,9%)     | 10 (58,8%)    | 11 (64,7%)    |          |
| <b>Alkol kullanımı</b>              | Var | 1 (5,9%)       | 2 (11,8%)     | 0 (0,0%)      | 2 (11,8%)     | 0,498    |
|                                     | Yok | 16 (94,1%)     | 15 (88,2%)    | 17 (100,0%)   | 15 (88,2%)    |          |
| <b>Ailede kalp hastalığı öyküsü</b> | Var | 2 (11,8%)      | 8 (47,1%)     | 8 (47,1%)     | 4 (23,5%)     | 0,064    |
|                                     | Yok | 15 (88,2%)     | 9 (52,9%)     | 9 (52,9%)     | 13 (76,5%)    |          |
| <b>Ailede alopesi öyküsü</b>        | Var | 11 (64,7%)     | 9 (52,9%)     | 13 (76,5%)    | 15 (88,2%)    | 0,129    |
|                                     | Yok | 6 (35,3%)      | 8 (47,1%)     | 4 (23,5%)     | 2 (11,8%)     |          |

İnsülin rezistansının göstergesi olarak kabul edilen HOMA-IR değeri, kontrol grubunda 1 (%5,9) hastada, grup 1’de 3 (%17,6) hastada, grup 2’de 4 (%23,5) hastada ve grup 3’te 5 (%29,4) hastada 2,7’nin üzerindeydi (Tablo 4.10). Kontrol grubu ile AGA’lı 3 hasta grubun glukoz ve insülin değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Kontrol ve hasta gruplarının açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri

|                       | <b>Kontrol</b>   | <b>Grup 1</b>     | <b>Grup 2</b>     | <b>Grup 3</b>     | <b>p</b> |
|-----------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|
| <b>Glukoz (mg/dl)</b> | 80,06 ± 9,21     | 79,06 ± 13,68     | 79,88 ± 12,91     | 85,41 ± 9,32      | 0,359    |
| <b>İnsülin (mU/L)</b> | 5,87 (2,97-8,24) | 7,65 (4,08-11,67) | 6,24 (4,85-10,85) | 7,09 (3,95-13,84) | 0,608    |
| <b>HOMA-IR</b>        | 1,20 (0,59-1,80) | 1,55 (0,82-2,31)  | 1,19 (0,83-2,20)  | 1,39 (0,81-3,06)  | 0,678    |

\*Veriler ortalama ± standart sapma veya medyan (25.-75. persantiller) olarak ifade edildi.

Kontrol grubu dâhil tüm gruplara uygulanan ekokardiyografi (EKO) parametrelerinin tamamı normal sınırlardaydı. EKO parametrelerinden EF (ejeksiyon fraksiyonu) değeri Grup 1 ( $64,65 \pm 4,15$ ) ve Grup 2 ( $68,24 \pm 3,85$ ) arasında farklıyken, EF değerlerinin toplam hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmasında ise istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). Diğer EKO parametrelerinin tüm gruplar arasındaki karşılaştırılmasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Kontrol ve hasta gruplarının EKO parametreleri

|                  | <b>Kontrol</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 1</b><br><b>n:17</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n: 17</b> | <b>P</b>     |
|------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>SVSC (mm)</b> | 30,53 ± 2,70                   | 31,65 ± 2,32                 | 29,24 ± 2,49                  | 30,94 ± 3,63                  | 0.099        |
| <b>SVDÇ (mm)</b> | 48 (46,0-52,0)                 | 48 (47,0-51,5)               | 49 (47,0-50,5)                | 49 (47,0-52,0)                | 0.968        |
| <b>İVS (mm)</b>  | 0,97 ± 0,12                    | 0,94 ± 0,13                  | 0,94 ± 0,11                   | 0,99 ± 0,14                   | 0.502        |
| <b>PD (mm)</b>   | 1,0 (0.90-1.05)                | 0.9 (0.90-1.05)              | 1,0 (1,0-1,0)                 | 1,0 (1,0-1,0)                 | 0.368        |
| <b>EF (%)</b>    | 65,18 ± 3,25                   | 64,65 ± 4,15                 | 68,24 ± 3,85                  | 65,06 ± 3,86                  | <b>0.028</b> |

\*Veriler ortalama ± standart sapma veya medyan (25.-75. persantiller) olarak ifade edildi.

Kontrol ve hasta gruplarının serbest testesteron, DHEA-S ve SHBG hormon değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Kontrol ve hasta gruplarının hormon değerleri

|                                 | <b>Kontrol</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 1</b><br><b>n:17</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n: 17</b> | <b>P</b> |
|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| <b>sT (pg/ml)</b>               | 17,06 ± 4,38                   | 16,50 ± 4,62                 | 18,34 ± 5,42                  | 14,77 ± 4,83                  | 0,199    |
| <b>DHEA-S</b><br><b>(ng/ml)</b> | 3117<br>(2231-4349)            | 3072<br>(2499,5-3564)        | 3154<br>(2764-4323)           | 2789<br>(2057-4528)           | 0,845    |
| <b>SHBG</b><br><b>(nmol/L)</b>  | 20 (17,0-27,5)                 | 18 (13,0-25,5)               | 24 (17,0-33,5)                | 21 (15,0-29,5)                | 0,311    |

\*Veriler ortalama ± standart sapma veya medyan (25.-75. persantiller) olarak ifade edildi.

AGA'lı 3 hasta grubu ve kontrol grubunun nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Kontrol ve hasta gruplarının sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri

|                             | <b>Kontrol</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 1</b><br><b>n:17</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n: 17</b> | <b>P</b> |
|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| <b>SKB</b><br><b>(mmHg)</b> | 123,29 ± 13,82                 | 126,18 ± 13,03               | 129,0 ± 12,74                 | 128,0 ± 13,90                 | 0,468    |
| <b>DKB</b><br><b>(mmHg)</b> | 74,41 ± 11,34                  | 74,59 ± 10,58                | 78,24 ± 11,91                 | 71,65 ± 14,05                 | 0,468    |

\*Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Kontrol ve hasta gruplarının lipit değerleri

|                               | <b>Kontrol</b><br>n: 17 | <b>Grup 1</b><br>n:17 | <b>Grup 2</b><br>n: 17 | <b>Grup 3</b><br>n: 17 | <b>P</b> |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|----------|
| <b>HDL Kolesterol (mg/dl)</b> | 41,18 ± 7,13            | 43,55 ± 8,83          | 38,77 ± 12,29          | 38,88 ± 6,95           | 0,371    |
| <b>LDL Kolesterol (mg/dl)</b> | 103,92 ± 26,39          | 95,52 ± 28,47         | 101,29 ± 31,61         | 112,89 ± 43,63         | 0,495    |
| <b>Kolesterol (mg/dl)</b>     | 167,06 ± 32,87          | 170,88 ± 28,94        | 177,94 ± 40,43         | 173,77 ± 39,78         | 0,840    |
| <b>Trigliserid (mg/dl)</b>    | 108<br>(71,5-147,5)     | 115<br>(67,0-201,0)   | 119<br>(80,0-161,5)    | 129<br>(81,0-184,5)    | 0,713    |

\*Veriler ortalama ± standart sapma veya medyan (25.-75. persantiller) olarak ifade edildi.

Yeni tanımlanmaya başlanan kardiyovasküler risk faktörlerinden metabolik sendrom parametreleri (Açlık plazma glukozu, diyabet, insülin rezistansı, trigliserid, HDL kolesterol, abdominal obezite/bel çevresi, kan basıncı) açısından; kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.8). Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan kişi sayısı, kontrol grubunda 2 (11,8%) iken, AGA'lı hastalarda toplam 25 (49,02%) olarak tespit edildi. Metabolik sendrom tanısı konulan hastaların gruplara göre dağılımında, kontrol grubunda 2 (11,8%) kişide, grup 1'de 8 (47,1%) hastada, grup 2'de 6 (35,3%) hastada ve grup 3'te 11 (64,7%) hastada metabolik sendrom bulundu. Metabolik sendromlu hasta sayısı kontrol grubunda, tüm hasta gruplarına göre düşüktü ( $p < 0.05$ ). Ancak hasta grupları arasında fark yoktu (Tablo 4.10).

Kardiyovasküler risk faktörlerinden yeni tanımlananlar arasında gösterilen inflamatuvar belirteçlerden yüksek duyarlılık CRP (hs CRP) değerleri arasında hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.11).

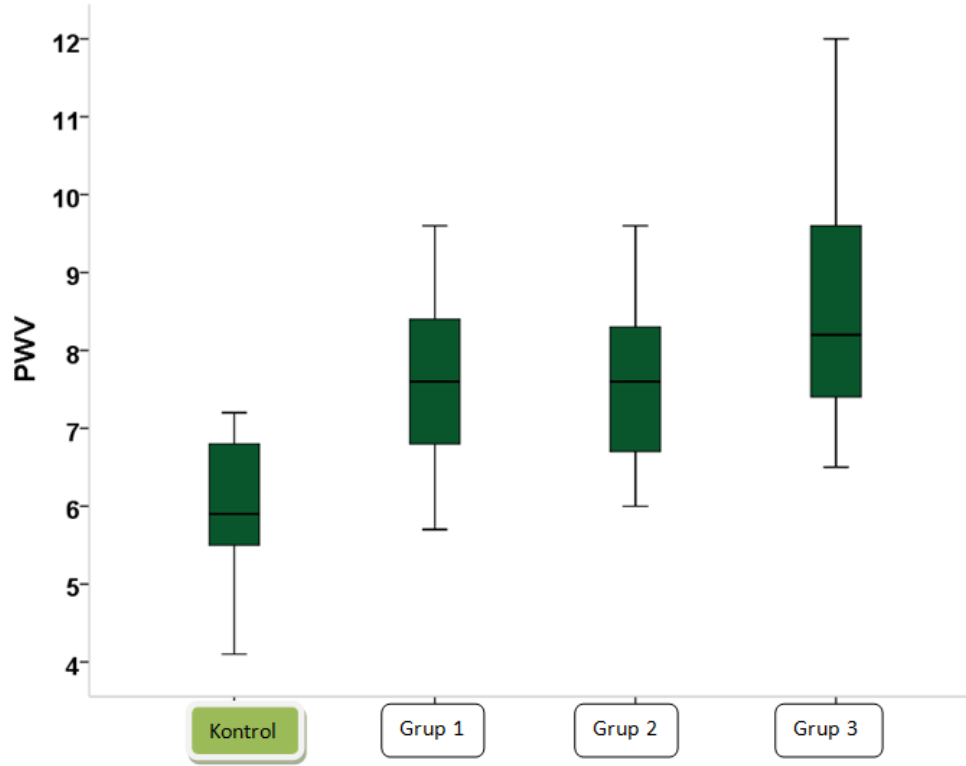
Tüm gruplarda karotis intima media kalınlığı (KİMK) Şekil 4.2'de gösterilmiştir ve kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo

4.8). Ancak vertekste saç dökülmesi olan hastalar dikkate alındığında bu hastaların değerleri hem diğer hastalardan hem de kontrollerden yüksekti ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.11). Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca yöntem olan nabız dalga hızı (PWV) ölçümü kontrol grubu dahil tüm hasta gruplarına uygulandı (Şekil 4.1). Bulunan değerlerin istatistiki değerlendirilmesinde; PWV değeri kontrol grubunda düşük (5,90) iken, AGA'lı hasta gruplarında (Grup 1; 7,60, Grup 2; 7,60 ve Grup 3; 8,20) yüksek olarak bulundu. Kontrol ve hasta grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.9). Çalışmaya alınan tüm bireyler vertekste saç dökülmesi olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldığında ise; vertekste saç dökülmesi olan grupta PWV ( $p < 0,001$ ) değerleri anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.11).

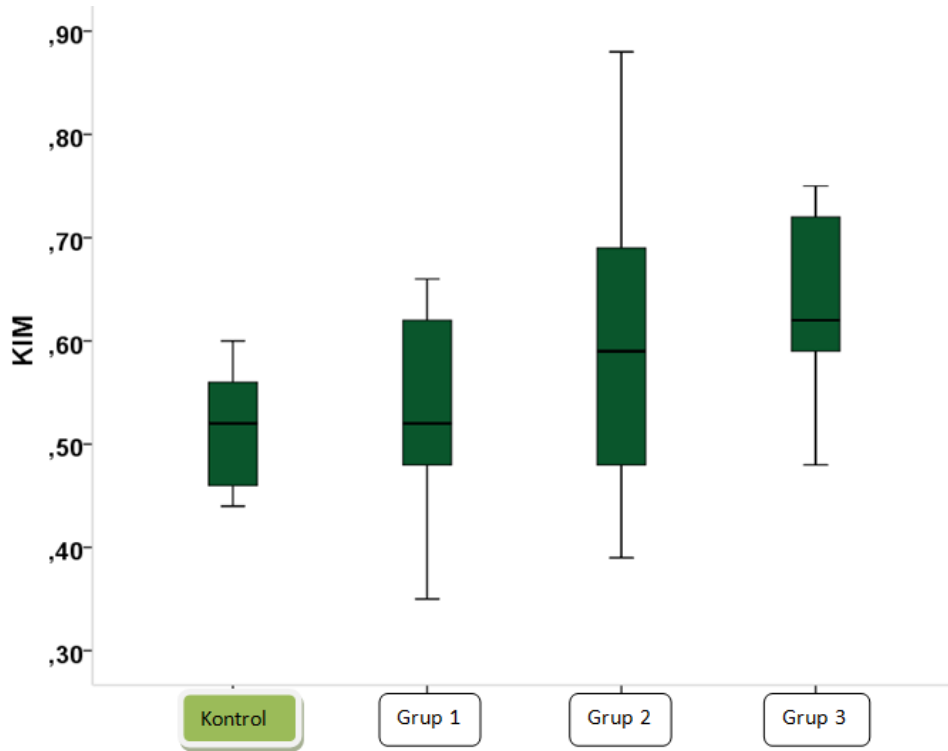
**Tablo 4.8.** Verilerin Metabolik sendrom kriterleri açısından karşılaştırılması

|                                          |               | Kontrol<br>n: 17     | Grup 1<br>n:17      | Grup 2<br>n: 17      | Grup 3<br>n: 17      | P     |
|------------------------------------------|---------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Açlık plazma<br>glukozu (mg/dl)          |               | 80,06 ± 9,21         | 79,06 ± 13,68       | 79,88 ± 12,91        | 85,41 ± 9,32         | 0,359 |
| Trigliserid (mg/dl)                      |               | 108<br>(71,5-147,5)  | 115<br>(67,0-201,0) | 119<br>(80,0-161,5)  | 129<br>(81,0-184,5)  | 0,713 |
| HDL kolesterol<br>(mg/dl)                |               | 41,18 ± 7,13         | 43,55 ± 8,83        | 38,77 ± 12,29        | 38,88 ± 6,95         | 0,371 |
| HOMA-IR                                  |               | 1,20<br>(0,59-1,80)  | 1,55<br>(0,82-2,31) | 1,19<br>(0,83-2,20)  | 1,39<br>(0,81-3,06)  | 0,678 |
| Abdominal<br>obezite/bel çevresi<br>(cm) |               | 97<br>(87.25-103,75) | 98<br>(92,5-105,25) | 95<br>(84,50-102,50) | 98<br>(94,75-106,00) | 0,630 |
| Kan<br>basıncı                           | SKB<br>(mmHg) | 123,29 ± 13,82       | 126,18 ± 13,03      | 129,0 ± 12,74        | 128,0 ± 13,90        | 0,468 |
|                                          | DKB<br>(mmHg) | 74,41 ± 11,34        | 74,59 ± 10,58       | 78,24 ± 11,91        | 71,65 ± 14,05        | 0,468 |

\*Veriler ortalama ± standart sapma veya medyan (25.-75. persantiller) olarak ifade edildi.



Şekil 4.1. PWV değerlerinin gruplara göre dağılımı



Şekil 4.2. KİMK değerlerinin gruplara göre dağılımı

**Tablo 4.9.** Yeni kardiyovasküler risk faktörlerinin karşılaştırılması

|                               | <b>Kontrol</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 1</b><br><b>n:17</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n: 17</b> | <b>P</b>         |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>HsCRP</b><br><b>(mg/L)</b> | 3,34 (3,34-3,34)               | 3,34 (3,08-3,41)             | 3,08 (3,08-3,34)              | 3,34 (3,08-3,41)              | 0,161            |
| <b>KİMK</b><br><b>(mm)</b>    | 0,52 (0,46-0,58)               | 0,52 (0,48-0,63)             | 0,59 (0,47-0,69)              | 0,62 (0,56-0,72)              | 0,111            |
| <b>PWV</b><br><b>(m/sn)</b>   | 5,90 (5,35-6,85)               | 7,60 (6,65-8,60)             | 7,60 (6,60-8,95)              | 8,20 (7,40-10,50)             | <b>&lt;0,001</b> |

\*Veriler medyan (25.-75. persantiller) olarak ifade edildi.

**Tablo 4.10.** Kontrol ve hasta gruplarının metabolik sendrom ve insülin direnci varlığı yönünden karşılaştırılması

|                          |     | <b>Kontrol</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 1</b><br><b>n:17</b> | <b>Grup 2</b><br><b>n: 17</b> | <b>Grup 3</b><br><b>n: 17</b> | <b>P</b>     |
|--------------------------|-----|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>Metabolik Sendrom</b> | Var | 2 (11,8%)                      | 8 (47,1%)                    | 6 (35,3%)                     | 11 (64,7%)                    | <b>0,015</b> |
|                          | Yok | 15 (88,2%)                     | 9 (52,9%)                    | 11 (64,7%)                    | 6 (35,3%)                     |              |
| <b>İnsülin Direnci</b>   | Var | 1 (5,9%)                       | 3 (17,6%)                    | 4 (23,5%)                     | 5 (29,4%)                     | 0,344        |
|                          | Yok | 16 (94,1%)                     | 14 (82,4%)                   | 13 (76,5%)                    | 12 (70,6%)                    |              |

**Tablo 4.11.** Bazı parametrelerin verteks kelliği yönünden değerlendirilmesi

|                               | Vertekste saç dökülmesi |                        | <b>P</b>         |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|
|                               | Yok                     | Var                    |                  |
| <b>Yaş</b>                    | 29,82 ± 8,04            | 31,85 ± 7,84           | 0,296            |
| <b>Bel (cm)</b>               | 97,00 (88,00-105,25)    | 97,00 (91,00-104,25)   | 0,792            |
| <b>VKİ</b>                    | 25,35 ± 3,30            | 26,06 ± 4,22           | 0,440            |
| <b>Trigliserid (mg/dl)</b>    | 108,5 (70,0-161,0)      | 120,0 (85,0-163,0)     | 0,443            |
| <b>HDL kolesterol (mg/dl)</b> | 42,38 ± 7,99            | 38,82 ± 9,83           | 0,108            |
| <b>HOMA-IR</b>                | 1,31 (0,71-2,00)        | 1,28 (0,82-2,71)       | 0,465            |
| <b>sT (pg/ml)</b>             | 16,78 ± 4,44            | 16,55 ± 5,37           | 0,851            |
| <b>DHEA-S (ng/ml)</b>         | 3116 (2485,75-3728,25)  | 3074 (2201,75-4281,00) | 0,980            |
| <b>SHBG (nmol/L)</b>          | 19,50 (15,75-26,00)     | 23,00 (15,00-32,50)    | 0,220            |
| <b>SKB (mmHg)</b>             | 124,94 ± 13,27          | 124,91 ± 13,57         | 0,993            |
| <b>DKB (mmHg)</b>             | 74,50 ± 10,80           | 74,94 ± 13,26          | 0,881            |
| <b>HsCRP (mg/L)</b>           | 3,34 (3,08-3,41)        | 3,09 (3,08-3,36)       | 0,104            |
| <b>KİMK (mm)</b>              | 0,52 (0,47-0,61)        | 0,60 (0,48-0,71)       | <b>0,043</b>     |
| <b>PWV (m/sn)</b>             | 6,80 (5,7-7,7)          | 7,90 (7,05-9,60)       | <b>&lt;0,001</b> |

\*\*Veriler ortalama ± standart sapma veya medyan (25.-75. persantiller) olarak ifade edildi.

## 5. TARTIŞMA

Androgenetik alopesi (AGA), saç kaybının en sık görülen nedenidir. AGA, ilerleyici saç kaybı ve incelmesi ile seyreden, genetik yatkınlığı olan bireylerde androjen bağımlı, genellikle 2. ve 3. dekatlarda, frontal saç çizgisinin çekilmesiyle seyreden, daha çok erkeklerde fakat her iki cinsten de görülebilen bir hastalıktır. AGA'lı hastalarda saç kaybı yaşla birlikte artarken, otuz yaşına geldiğinde, erkeklerin % 30'unda, 50 yaşına kadar ise %50'sinde androgenetik alopesi görülmektedir. Her iki cinsten de klinik başlangıç genellikle 30 yaş öncesidir ve hemen hemen tüm vakalar 40 yaş öncesi başlangıçlıdır (1, 34).

AGA'lı hastalarda daha önce yapılmış birçok çalışma ile, miyokard infarktüsü veya kardiyak nedenlere bağlı ölüm riski ve kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilmiştir (4-13) (Tablo 5.1).

**Tablo 5.1.** Alopesi ve kardiyovasküler hastalıklar veya kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki üzerine yapılmış çalışmalar

| Çalışma / Ülke                         | Tasarımı                                      | Sonuçlar                                                                                                                |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gertler & White 1954 (117)             | <40 yaş, erkek AGA'lı MI hastaları            | İlişki bulunamamış                                                                                                      |
| Buecher ve ark. 1964 (118)             | Geniş frontal alopesili 40 erkek, 153 kontrol | İlişki bulunamamış                                                                                                      |
| Cotton ve ark. 1972 (95)               | KAH veya MI'lı 91 erkek, 98 kontrol           | Alopesi ve KAH arasında anlamlı ilişki bulunmuş                                                                         |
| Hamby 1977 (119)                       | Frontoparyetal alopesili 710 erkek            | Kel erkeklerde KAH varlığı                                                                                              |
| Halim ve ark. 1978 (120)               | 48 erkek MI'lı hasta, 48 kontrol              | İlişki bulunamamış                                                                                                      |
| Cooke 1979 / İngiltere (121)           | MI'lı 351 hasta ve 127 kontrol                | Sadece 50-59 yaş grubunda KAH ile ilişki saptanmış. Kan basıncında fark bulunmamış                                      |
| Persson & Johansson 1984 / İsveç (122) | 464 erkek alopesili                           | Alopesinin KAH için olası bir risk faktörü olduğu                                                                       |
| Trevisan ve ark. 1993 / İtalya (105)   | 872 fabrika işçisi                            | Genç erkeklerde fronto-okspital alopesinin yüksek kolesterol düzeyi ve kan basıncı ile ilişkili olduğu                  |
| Lesco ve ark. 1993 / ABD (13)          | MI hastası 955 erkek, 772 kontrol             | 55 yaş altındaki bütün erkeklerde verteks alopesisi ile MI arasında artmış risk olduğu, RR 3,4 (1,7-7% 95 CI)           |
| Herrera ve ark. 1995 / ABD (6)         | 35-74 yaş arası 2017 erkek                    | Erkeklerde hızlı başlangıçlı ve ilerleyici alopesinin KAH için ön gördürücü olduğu, OR 2,4 (% 95 CI 1,3-4,4)            |
| Ford ve ark. 1996 / ABD (96)           | 26-76 yaş arası 3932 erkek                    | 55 yaşından küçük erkeklerde KAH ile şiddetli alopesi birlikteliğinde artmış mortalite olduğu, RR 2,5 (% 95 CI 1,0-6,2) |
| Schnohr ve ark. 1995 / Danimarka (123) | MI hastası 750 erkek                          | Alopesi ile artmış MI riski arasında ilişkili bulunmuştur.                                                              |
| Miric ve ark. 1998 / Hırvatistan (124) | MI hastası 842 erkek ve 712 kontrol           | Alopesi ve MI arasında ilişki bulunmuş, düzeltilmiş OR 1,9 (% 95 CI 1,4-2,2)                                            |

| Çalışma / Ülke                              | Tasarımı                                                                          | Sonuçlar                                                                                                                           |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lotufo ve ark. 2000 / ABD (7)               | 40-84 yaşlarında 22071 erkek hekim                                                | Verteks alopesisi olan erkeklerde artmış KAH riski, RR 1,4 (% 95 CI 1,1-1,7)                                                       |
| Matilainen ve ark. 2000 / Finlandiya (10)   | 19-50 yaş arası erken başlangıçlı AGA'lı 154 erkek ve 143 kontrol                 | Erkeklerde alopesi ve risk faktörleri                                                                                              |
| Matilainen ve ark. 2001 / Finlandiya (125)  | Koroner revaskülarizasyon uygulanan 85 olgu ve 85 kontrol                         | Erken başlangıçlı alopesi ile erken ciddi KAH ilişkili olduğu                                                                      |
| Ellis ve ark. 2001 / Avustralya (126)       | 1219 erkek                                                                        | Alopesi ve bakılan koroner risk faktörleri (VKİ, kan basıncı, kolesterol) arasında ilişki olmadığı                                 |
| Matilainen ve ark. 2003 / Finlandiya (8)    | 63 yaşında 324 kadın                                                              | Alopesi grade II-III'de hipertansiyon (RR 1.65% CI 1,0-2,7) ve mikroalbüminüri (RR 2,4 CI % 1,2-4,7) riski                         |
| Severi ve ark. 2003 / Avustralya (127)      | 40-69 yaş arası 1390 erkek                                                        | Androjen aktivitesi, vücut büyüklüğü ve sigara açısından ilişki bulunmamış.                                                        |
| Mansouri ve ark. 2005 / İran (128)          | KAH tanılı 55 yaş altı 106 kadın                                                  | Alopesi ve KAH ile Mİ arasında anlamlı ilişki saptanmış.                                                                           |
| Hirsso ve ark. 2007 / Finlandiya (12)       | 25-34 yaş arası, 727 katılımcı                                                    | hs-CRP değerlerinin orta ve ileri dereceli AGA'lı hastalarda, bel-kalça oranının artmasıyla paralel arttığını bildirmişler         |
| Shahar ve ark. 2008 (108)                   | 52-75 yaş arası 767 geçirilmiş MI'lı 5056 hasta                                   | Verteks kelliği derecesi ile miyokard infarktüsü geçirme ve KİMK değerleri açısından aralarında ilişki bulunmamış.                 |
| Doğramacı ve ark. 2009 / Türkiye (109)      | 50 AGA'lı hasta ve 31 kontrol                                                     | Sadece ciddi verteks kelliği ile KİMK arasında bağlantı saptanmış.                                                                 |
| Arias-santiago ve ark. 2010 / İspanya (107) | 77 erken başlangıçlı erkek ve kadın AGA'lı hasta, 77 kişiden oluşan kontrol grubu | Lipid değerlerinin, KİMK'in ve ATP-III MS tanı kriterlerine göre metabolik sendrom saptananların kontrol grubuna göre fazla olduğu |

Bizde çalışmamızda erken başlangıçlı erkek AGA'lı hastalarda geleneksel ve yeni tanımlanan kardiyovasküler risk faktörlerini birlikte değerlendirdik. Çalışmamızda yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, aile öyküsü, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilaç kullanımı gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirildi. Birçok çalışmada karşılaştırılan gruplar arasında bu parametrelerin belirgin farklılığı yanlış pozitif ve negatifliklere neden olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, kontrol ve tüm hasta gruplarında bu bulgular homojen bir dağılım göstermekteydi.

Çalışmalarla ilgili önemli farklılıklardan biri de başlangıç yaşının seçimidir. Daha kesin sonuçlar elde edebilmek için hasta grupları oluşturulurken erken başlangıçlı androgenetik alopesi için sınır yaşını 30 yaş ve öncesi olarak belirledik. Mumcuoğlu ve ark. (129)'da benzer şekilde 2011 yılında 18-30 yaş arası erken başlangıçlı androgenetik alopesili erkek hasta ve yaş olarak eşleştirilmiş kontrol grubunda insülin direnci varlığını araştırdıkları çalışmada erken başlangıç için yaş sınırı olarak 30 yaş almışlardır.

Cotton ve ark. 1972 yılında (95) erkek tipi kelliğin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu yaptığı çalışma ile göstermiştir. Benzer şekilde koroner arter hastalığı ile aradaki bağlantıyı gösteren çeşitli çalışmalar Lesco ve ark. 1993 (13), Herrera ve ark. 1995 (6), Ford ve ark. 1996 (96), Lotufo ve ark. 2000 (7)'de bildirmelerine rağmen androgenetik alopesisi olan erkeklerde KAH prevalansının neden yüksek olduğu halen tam olarak bilinmemektedir.

Borlu ve ark. 2004 yılında (130) AGA'nın bayan hastalarda polikistik over sendromu (PKOS) ile birlikteliğini göstermişlerdir. L.Starka ve arkadaşlarının 2005 yılında (97) yaptığı çalışmada, erken saç kaybı olan erkeklerin PKOS'taki kadınlara benzer hormon profiline sahip olduklarını göstermiştir. Bu nedenle erkeklerde erken yaşta saptanan AGA'nın kadınlarda görülen PKOS'un erkek fenotipi olduğu görüşü önem kazanmaktadır. Bu görüşü destekler şekilde Matilainen ve ark. (8) yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı androgenetik alopesisi olan 19-50 yaş arasındaki erkekler ile kontrol grubunun karşılaştırılması sonucunda dislipidemi, hipertansiyon, obezite, hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve metabolik sendromla ilişkili bozuklukların hasta grubunda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Mumcuoğlu ve ark. (130) yaptığı çalışmada ise erken başlangıçlı androgenetik alopesili erkek hastalarda birçok insülin direnci belirleme yöntemini kullanmalarına rağmen yalnızca HOMA-IR ve açlık insülin rezistans indeksi (FIRI)'nin hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede

yüksek olduğunu göstermişlerdir. Goldman ve ark. 1996 yılında (98) insülin direnciyle bağlantılı saç foliküllerinde azalmış mikrosirkülasyon ve lokal doku hipoksisine sekonder alopesi gelişimini ve sonrasında Pinkney ve ark. 1997 yılında (99) yaptıkları çalışma ile endotelial disfonksiyon ile insülin direnci arasındaki bağlantıyı göstermişlerdir. AGA'lı hastalardaki kardiyovasküler riskin artış nedeni olarak, insülin direnci ve bozuk metabolik sendrom parametrelerine bağlı gelişen endotelial disfonksiyon olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, metabolik sendrom parametrelerinden birisi olarak gösterilen insülin direnci ve insülin direncinin göstergesi olarak kabul edilen HOMA-IR değerinin, hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda 1 (%5,9) hastada insülin direnci saptanırken, grup 1'de 3 (%17,6) hastada, grup 2'de 4 (%23,5) hastada ve grup 3'te 5 (%29,4) hastada saptandı. Böylece insülin rezistansı saptanan hasta sayısı evrelerle doğru orantılı olarak artmaktaydı. Bu bulguların istatistiki olarak anlamlı olmamasının bir nedeni olarak, gruplardaki çalışmaya katılan hasta sayısının yetersizliği ya da diğer bir nedeni olarak da öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi ve oral glukoz tolerans testi gibi diğer insülin rezistansı belirleme yöntemlerinin kullanılmamasının olabileceği düşünüldü. Daha önceleri genel popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda, metabolik sendromun prevalansı %7,5 ile %20 arasında bulunmuştur (100, 101). Lakka ve ark. 1999 yılında (102), Lehto ve ark. 2000 yılında (103) ve Lempäinen ve ark. (104) çalışmalarında metabolik sendrom ile KVH riski arasında kuvvetli bir bağ olduğu gösterilmiştir. Trevisan ve ark. 1993 yılında (105) genç hastalarda erkek tipi kelliğin metabolik sendrom tanı kriterlerinden, yüksek kolesterol ve kan basıncı seviyesi ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yaş artışı ile zayıfladığını belirtmişlerdir. Assmann ve ark. 2008 yılında (106) yayınladığı, 35-65 yaş arası 7134 erkekte yapılan çalışmaya göre, MS kriterlerini karşılayan bireylerin gelecek on yılda kardiyovasküler bir olay yaşama ihtimalleri 2.59 kat artmaktadır. Arias-santiago ve ark. 2010 yılında (107) yayınladıkları çalışmada; yaş ortalaması 47,3 olan, erkek ve kadınlardan oluşan, toplam 77 erken başlangıçlı AGA'lı hasta, yaş ortalaması 44,6 olan 77 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma ile trigliserid, total kolesterol ve düşük yoğunluklu kolesterolün hasta grupta daha yüksek olduğunu ve ATP-III MS tanı kriterlerine göre metabolik sendrom saptananların kontrol grubuna göre fazla sayıda olduğunu göstermişlerdir. Bizde çalışmamızda metabolik sendrom parametreleri olan açlık

plazma glukozu, HOMA-IR, trigliserid, HDL kolesterol, abdominal obezite/bel çevresi, SKB ve DKB değerlerinin; kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bu farkın temel nedeni olarak bizim çalışmamıza genç hastaların alınması ve bizim çalışmamızda kontrol grubu ile diğer grupların yaş ortalamalarının benzer olması olarak düşünüldü. İlk olarak WHO tarafından yayınlanan metabolik sendrom tanı kriterleri, 2001 yılında NCEP ATP-III paneli ile değiştirilmiş olup, son olarak 2005 yılında International Diabetes Foundation (IDF) tarafından modifiye edilmiştir. Bizde çalışmamızda kontrol grubu da dâhil tüm gruplarda bulunan bireylere, en son yayınlanmış ve etnik gruplara göre abdominal obeziteyi sınıflandırmış olan IDF-2005 metabolik sendrom kriterlerini kullandık. Metabolik sendrom tanısı konulan hasta sayısı kontrol grubuna göre AGA'lı hasta gruplarında anlamlı derecede fazlaydı. Çalışmamızda kontrol grubunda MS hasta sayısı literatüre uyumlu şekilde 11,8% idi.

Akut faz reaktanlarından, mikroi inflamasyonun belirteci kabul edilen, artmış yüksek duyarlıklı CRP'nin artmış kardiyovasküler risk ile beraberliği gösterilmiştir (58). Hirsso ve ark. (12) 25-34 yaş arası, 727 katılımcıyla yaptığı çalışmada hs-CRP değerlerinin orta ve ileri dereceli AGA'lı hastalarda, bel-kalça oranının artmasıyla paralel arttığını bildirmişler, Arias-santiago ve ark. (107)'nin yaptığı çalışmada AGA'lı hastaların kontrol grupları ile karşılaştırılmasında hs-CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim de çalışmamızda hs-CRP, bel, kalça ve kilo değerleri arasında hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı.

Karotis ultrasonografisi ile ölçülen ve prematür ateroskleroza göstermede son derece duyarlı bir yöntem olan karotis intima medya kalınlığı (KİMK) ile AGA arasındaki bağlantı literatürde sadece birkaç çalışmada gösterilmiş olup bunlardan Shahar ve ark. (108)'nin yaptığı çalışmada, 52-75 yaş aralığındaki 767'sinde geçirilmiş Mİ öyküsü bulunan toplam 5056 hastada kellik varlığı, derecesi, verteks kelliği varlığı ile miyokard infarktüsü geçirme ve KİMK değerlendirilmiş ve aralarında ilişki bulunmamıştır. Çalışmada sadece Mİ geçirme öyküsü olanlarla olmayanlar karşılaştırılmış fakat Mİ ya da başka kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölenler ya da kontrol grubunda asemptomatik koroner hastalığı olanlar dikkate alınmamıştır. Lotufo ve ark. 2000 yılında (7) yayınladığı çalışmaya 22071 kişi alınmış ve gruplar kontrol, frontal kellik ve verteks kelliğinin dercesine göre 3'e ayrılarak ve toplamda 5 grup oluşturulmuş. Verteks kelliğinin özellikle hipertansiyon ve yüksek kolesterol varlığında artmış KVH

için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Doğramacı ve ark. 2009 yılında (109) ortalama yaşları 43 olan, 50 AGA'lı hasta ve 31 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada gruplarının hs-CRP ve KİMK değerleri karşılaştırılmış ve hs-CRP değerleri açısından bizim çalışmamızla benzer şekilde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. KİMK değerlerinin ise 4 grup arasında sadece ciddi verteks kelliği olan AGA'lı hasta grubu ile arasında anlamlı fark bulunmuş. Kontrol grubunun diğer 2 AGA'lı hasta grubuyla karşılaştırılmasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da KİMK ölçüm değerleri açısından kontrol ve 3 hasta grubu arasında fark tespit edilmedi. Fakat literatüre uyumlu olarak çalışmaya alınan tüm bireyler vertekte saç dökülmesi olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldığında ise KİMK değerleri arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu. Bu farklılığın temel nedeni olarak ise; her iki çalışmadaki AGA'lı hastaların gruplandırılmasındaki yöntem farklılığının neden olabileceği düşünüldü. KİMK değerlerindeki artışın prematür aterosklerozu göstermesi nedeniyle verteks kelliğinin, prematür aterosklerozun bir göstergesi veya ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu öne sürülebilir.

Erkeklerde kardiyovasküler hastalıklar ile AGA birlikteliğinde en çok şüphelenilen mekanizma androjen metabolizmasıdır. Yalnızca küçük bir kısmı plazmada serbest olarak dolaşan testosterondan 5 alfa redüktaz enzimi ile dönüştürülen DHT, testosterona göre beş kat daha potenttir ve AGA'da görülen saç folikülünün minyatürizasyonundan sorumlu başlıca androjendir (110, 111). Kalp ve kalp damarlarının musküler tabakasında bulunan 5 alfa redüktaz enzimi testosteronun DHT'ye dönüşümünü sağlayarak, burada damar düz kas tabakasının proliferasyonuna ve kalınlaşmasına neden olmaktadır (112). Bu bağlantıdan yola çıkarak; androjenlerin hem saçlı deride hem de kalp damarlarında ki artmış etkinliği sonucunda, sırayla saçlı deride AGA'ya neden olduğu, kalpte ise benzer bir mekanizmayla kardiyovasküler olaylara neden olabileceği düşünülmektedir. Phillipou ve Kirk' ün 1981 yılında yapmış oldukları çalışmada alopesinin şiddetiyle serum androjen düzeyleri arasında bağlantı olmadığı gösterilmiştir (113). Bu bulguları destekler şekilde, genellikle hem erkek hem de kadınlarda görülen saç dökülmesinin genetik olarak duyarlı bireylerde dolaşımdaki androjenlere karşı saç köklerinin anormal duyarlılığı sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir (114). Bu durum, reseptör düzeyindeki farklılıklardan kaynaklanmakta olup; 5 alfa redüktaz enzim ve androjen reseptörü (AR) gen polimorfizmini en fazla ön plana çıkan faktörler olarak görülmektedir. Bir steroid reseptörü olan AR, androjenlere karşı hücrel duyarlılıktan

sorumludur (115) ve alopesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (116). Bizimde çalışmamızda literatürle paralel şekilde; kontrol ve hasta gruplarının serbest testosteron, DHEA-S ve SHBG hormon değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu. Bu nedenle androjenetik alopesi, hiperandrojenemi ve KVH arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için androjen reseptörlerinin genetiği, saçlı deri ve kalpteki rolleri hakkında daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Kardiyovasküler hastalık ve ölümleri öngörmeye değerli bir yöntem olan ve arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kullanılan nabız dalga hızı (PWV) ölçümü; aynı zamanda endotel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarakta kullanılmaktadır. Bu yöntemin avantajları yaygın olarak kullanılması, girişimsel bir işlem gerektirmemesi, verdiği sonuçların doğruluğunun yüksek olması ve testin tekrarlanabilir olmasıdır (17, 18). AGA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede PWV yöntemi bu çalışmada ilk kez kullanılmıştır. Yöntem açısından bu çalışma literatürde ilktir. Benzer şekilde literatüre baktığımızda AGA'lı hastalarında arteriyel sertliğin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulamadık. Fakat çalışmamızda değerlendirdiğimiz ve endotelial işlev bozukluğuna neden olan arteriyel hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı, sedanter yaşam, obezite ve metabolik sendrom gibi birçok geleneksel kardiyovasküler risk faktörü ve koroner arter hastalığı arteriyel sertliğe neden olmaktadır (92). Birçok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilen karotis-femoral nabız dalga hızının ölçümü direkt bir ölçüm olup, genç hastalarda artmış değerleri, koroner arter hastalığını öngörebilmektedir. Ayrıca esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, arteriyel sertlik artışının, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (90, 92). Bizde yaptığımız çalışmada geleneksel KVH risk faktörleri bakımından fark olmayan hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında nabız dalga hızı açısından fark olduğunu gösterdik. Çalışmamızda ölçülen kontrol grubunda PWV değerleri belirgin daha düşüktü. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireyler vertekste saç dökülmesi olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldığında; verteks dökülmesi olanlarda, PWV değerleri belirgin yüksekti (Tablo 5.1). Çalışmamızda bulunan bu yüksek nabız dalga hızı değerleri, bu hastalardaki daha önce nedeni tam olarak açıklanamamış olan kardiyovasküler olay risk artışını açıklayabilir. Çalışmamızda metabolik sendrom ve KİMK değerleri anlamlı derecede kardiyovasküler açıdan riskli bulunmuştur. Buna rağmen, genç hasta grubunda ve erken başlangıçlı

AGA'lı hastalardaki arteriyel sertlik değerlerinin daha kuvvetli korele bulunması nedeniyle bu bulgunun yalnız başına metabolik sendrom ya da daha önce üzerinde durulan diğer patofizyolojik durumlardan bağımsız bir biçimde açıklanması son derece güçtür.

Kardiyovasküler risk faktörlerinin eski ve yeni birçok parametresi çalışmamızda değerlendirilmiş olmakla birlikte, yine bir risk faktörü olan endotel işlev bozukluğunu gösterebilecek bir takım başka parametrelerde bulunmaktadır. Bu konuyu araştıran yeni çalışmalarda ek olarak endotel işlev bozukluğunu gösteren diğer parametrelerin bakılması daha yararlı olabilir.

Sonuç olarak çalışmamız, AGA hastası olmanın, tek başına ve bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom açısından risk faktörü olduğunu göstermektedir. Özellikle vertekste dökölme görülenlerde risk daha fazladır. Bu risk doğrudan hiçbir laboratuvar veya parametrik ölçümle alakalı görülmemiştir. Bu nedenle halen daha geniş kapsamlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle çalışmamızda ölçülen arteriyel sertlik, literatürde AGA'lı hastalarda daha önce hiç değerlendirilmemiştir. Arteriyel sertliğin erken başlangıçlı AGA'lı hastalarda çok belirgin şekilde kontrol gruplarına göre yüksek bulunması kardiyovasküler hastalık riskinin açık bir göstergesidir.

## 6. SONUÇLAR

1. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri arasında gösterilen yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, ailede kalp hastalığı öyküsü, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilaç kullanımı, HT, dislipidemi, diyabet açısından kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.
2. İnsülin direncinin göstergesi olarak kabul edilen HOMA-IR değerinin, hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı.
3. Metabolik sendrom parametreleri olan açlık plazma glukozu, trigliserid, HDL kolesterol, abdominal obezite/bel çevresi, SKB ve DKB değerlerinin; kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
4. İDF-2005 kriterlerine göre Metabolik sendrom tanısı konulan kişi sayısı, AGA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti.
5. Hs-CRP değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı.
6. Kontrol ve hasta gruplarının serbest testesteron, DHEA-S ve SHBG hormon değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu.
7. KİMK ölçüm değerleri açısından kontrol ve 3 hasta grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
8. Çalışmaya alınan tüm bireyler vertekste saç dökülmesi olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldığında ise; vertekste saç dökülmesi olanlarda KİMK değerleri daha yüksekti.

9. Çalışmamızda ölçülen PWV değerleri; hasta gruplarında daha yüksekti.
10. Çalışmaya alınan tüm bireyler vertekste saç dökülmesi olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldığında; verteks dökülmesi olanlarda, verteks dökülmesi olmayanlara göre, anlamlı derecede daha yüksek PWV değerleri saptandı.
11. Verteks AGA'nın erken ateroskleroz için bir gösterge olduğunu ve erken başlangıçlı AGA'lı hastalarda, metabolik sendrom tanısı koymanın, KİMK ve PWV ölçümünün kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için yararlı yöntemler olduğu bulundu.
12. Çalışmamızda ayrıca KV olaylar için kuvvetli bir risk faktörü ve endotel işlevlerinin bir göstergesi olan arteriyel sertliğin AGA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmış olduğu belirlendi.
13. PWV ölçümü de kardiyovasküler riski belirlemede invaziv olmayan ve erken tanı yöntemi olarak tavsiye edilebilir.
14. Çalışmamızda bulduğumuz tüm bulgular AGA hastası olmanın, tek başına ve bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom açısından risk faktörü olduğu hipotezini desteklemektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hamilton JB. Male pattern hair loss in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci.* 1951; 53: 708–28.
2. Hoffmann R. Male androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology*, 27, 373–382.
3. Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S, Eigelshoven S, Kortüm AK, *et all.* Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet.* 2008; 82:737-43.
4. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *BMJ.* 1998; 317: 865–869.
5. Trüeb RM. Molecular mechanism of androgenetic alopecia. *Exp Gerontology.* 2002; 37: 981-990.
6. Herrera CR, D’Agostino RB, Gerstman BB, Bosco LA, Belanger AJ. Baldness and coronary heart disease rates in men from the framingham study. *Am J Epidemiol.* 1995; 142, 828–33.
7. Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, and Manson JE. Male pattern baldness and coronary heart disease: The physicians’ health study. *Arch Intern Med.* 2000; 160, 165–171.

8. Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *J Cardiovasc Risk*. 2001; 8: 147-51.
9. Yassa M, Saliou M, De Rycke Y, Hemery C, Henni M, Bachaud JM, Thiounn N, Cosset JM, Giraud P. Male pattern baldness and the risk of prostate cancer. *Ann Oncol*. 2011; 22: 1824-7.
10. Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet*. 2000; 356: 1165-6.
11. Hirsso P, Laakso M, Matilainen V, Hiltunen L, Rajala U, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health*. 2006; 14: 78-81.
12. Hirsso P, Rajala U, Hiltunen L, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Näyhä S. Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology*. 2007; 214: 125-9.
13. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA*. 1993; 269: 998-1003.
14. Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol*. 2007; 17: 220-2.
15. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol*. 1994; 140: 669-82.
16. Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT. Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43: 581-2.
17. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2588-605.

18. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37: 1236-41.
19. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005; 111: 3384-90.
20. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press*. 2011 Oct 27.
21. Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J*. 2010; 74: 24-33.
22. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 168-75.
23. Uksal Ü. Normal saçın yapısı ve bakımı. *Kozmetoloji*. 2004; 5: 47-49.
24. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg*. 2006; 25: 2-10.
25. Lavker RM, Bertoline AP, Freedberg IM, Sun TT. Biology of hair follicles. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (Eds.). *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1999; p.230-8.
26. Draelos ZD. Hair physiology. *Hair Care An Illustrated Dermatologic Handbook*. New York: Taylor & Francis, 2005; pp 1-23.
27. Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç Hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; pp 1295-1344.
28. Sahinoglu K. Saç ve Saçlı Deri Anatomisi. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics*. 2010; 3: 9-14.

29. Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of Hair. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds): Rook's Textbook Of Dermatology (7th ed) Volume four. Blackwell Publishing, 2004; pp. 63.8-63.10.
30. Sinclair RD, Banfield CC, Dawber RPR. Handbook of Diseases of the Hair and Scalp. Oxford, England, Blackwell Science Ltd, 1999; pp 9.
31. Sperling CS. An atlas of hair pathology with clinical correlations: Normal hair anatomy and architecture. New York, The Parthenon Publishing Group, 2003; p1-13.
32. Lavker RM, Bertolino AP, Sun TT. Biology of hair follicles. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI editors: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2003; p148-159.
33. Tolsen E A, Bergfeld W F, George Cotsarelis et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. J Am Acad Dermatol. 2003; 48: 103-110.
34. Arca E. Androgenetik Alopeside Cerrahi Dışı Tedavi Yöntemleri. Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics. 2010; 3: 25-31.
35. Sezgin S, Köşlü A. Androgenetik Alopesi Konsepti. Galenos. 1999; 3: 3-7.
36. Olsen EA. Female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol. 2001; 45: S70-80.
37. Chumlea WC, Rhodes T, Girman CJ, Johnson-Levonas A, Lilly FR, Wu R, Guo SS. Family history and risk of hair loss. Dermatology. 2004; 209: 33-9.
38. Balcı DD. Androgenetik Alopesi. Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics. 2010; 3: 15-18.
39. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 $\alpha$ -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. J Invest Dermatol. 1997; 109: 296-300.

40. Sawaya ME, Honig LS, Garland LD, Hsia S L. Delta 5-3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in sebaceous glands of scalp in male-pattern baldness. *J Invest Dermatol.* 1988; 91: 101-105.
41. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J.* 1975; 68: 1359-65.
42. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol.* 1977; 97: 247-54.
43. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul. And yayıncılık.2003; 1: 1.1.
44. Braunwald A, Fauci C, Kasper L, Hauser N, Longo S, Jameson A. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. 2001: 1377-1387.
45. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S. Bölüm 11, Dolaşım sistemi, Sayfa:254-272.
46. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109: III27-32.
47. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420: 868-74.
48. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340 :115-26.
49. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22: S1-14.
50. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.

51. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation*. 1992; 85: 1927-1938.
52. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation*. 1989; 79: 8-15.
53. Genest JJr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992; 85: 2025-2033.
- 54 Wolf RN, Grundy SM. Influnce of weight reduction on plasma lipoproteins in obese petients. *Arteriosclerosis*. 1983; 3: 160-169.
55. Robinson D, Ferns JA, Bevan EA, et al. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis*. 1987; 7: 341-346.
56. Kannel WP: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996; 275: 1571-76.
57. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1989; 130: 469-80.
58. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005; 36: 939-959.
59. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983.
60. Castelli WP, Garrison RJ,Dawber TR,et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet*. 1981; 2: 109.

61. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. N Eng J Med 1999; 340: 920-926.
61. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. J Thromb Haemost. 2006 ;4 :1186-93.
62. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eeckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1999; 100: 1134-1140.
63. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri. Türk Kardiyoloji Derneği. 2006.
64. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 2000.
65. National institutes of health 1998. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight And obesity in adults. Nih Publication No. 98-4083 September 1998.
66. Brown CD, Donato KA, Obarzanek, E, et al. Body mass index and prevalence of risk factors for cardiovascular disease. Obes Res; submitted for publication. 1998.
67. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. Circulation. 1996; 94:857.
68. Yüksel H. Aterosklerotik kalp hastalığından primer ve sekonder korunmada egzersizin rolü. Türk Kardiyol Dern Arş. 1992; 20: 186-192.
69. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. N Eng J Med. 2000; 342: 454-60.
70. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation. 1991; 83: 1692-7.
71. Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P,eds. Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health. Oxford: Oxford University Press; 1993; 152.

72. Epstein FH. Cardiovascular disease epidemiology: a journey from the past into the future. *Circulation*. 1996; 9: 1755-64.
73. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi. 2. baskı, 2003; Sayfa, 449-474.
74. Kumar, Cotran. Basic Pathology, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000; sayfa 283-289.
75. Joseph G. Murphy , MD; Margarer A. Lloyd, MD. Mayo clinic Cardiology Concise Textbook. Üçüncü baskı, 2005; sayfa 687-781.
76. Akkiprik M, Çevik D, Özer A, Emerk K. Homasisteinin insan göbek kordon ven endotel hücre kültüründe eNOS ve DDAH gen ekspresyonları üzerine etkisi. *Marmara Medical Journal*. 2007; 20: 144-149.
77. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102: 2165-2168.
78. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as prediction of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001; 285: 2481-2485.
79. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of Creactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*, 2002; 105: 2595-2596.
80. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP. Inflammation and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*. 2002; 105: 1412-1415.
81. Reaven GM. Banting lecture. Role of insülin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
82. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, 2009; sayfa 7-13.

83. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683–89.
84. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709–16.
85. Pignoli P, tremoli E, Poli A, oreste P, Paoletti R. Intimal Plus Medial Thickness of the arterial wall: a direct meaurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74: 1399-406.
86. O’Leary DH, Polak JF. Intima- Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 18- 21.
87. O’Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N engl J Med*. 1999; 340: 14-22.
88. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee De. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96: 1432-7.
89. Briones AM, Arribas SM, Salaices M. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19: 187-94.
90. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot "stiffens". *Hypertension*. 2004; 44: 22-4.
91. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106: 2085-90.
92. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34: 665-71.
93. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33:1111-7.

94. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-63.
95. Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, Evans DW. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J*. 1972; 34: 458-464.
96. Ford ES, Freedman DS, Byers T. Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. *Am J Epidemiol*. 1996; 143: 651-7.
97. Starka L, Duskova M, Cermakova I, Vrbikova J, Hill M. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul*. 2005; 39: 127-31.
98. Goldman BE, Fisher DM, Ringler SL. Transcutaneous PO<sub>2</sub> of the scalp in male pattern baldness: a new piece to the puzzle. *Plast Reconstr Surg*. 1996; 97: 1109-1117.
99. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 1997; 46: S9-13.
100. Lameira D, Lejeune S, Mourad JJ. Metabolic syndrome: epidemiology and its risks. *Ann Dermatol Venereol*. 2008; 135: S249-53.
101. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51 : 1143-52.
102. Lempiäinen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*. 1999; 100: 123-8.
103. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. *Diabetologia*. 2000; 43: 148-55.

104. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1160-8.
105. Trevisan M, Farinaro E, Krogh V, Jossa F, Giumetti D, Fusco G, Panico S, Mellone C, Frascatore S, Scottoni A, et al. Baldness and coronary heart disease risk factors. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46: 1213-8.
106. Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Int J Obes.* 2008; 32: S11-6.
107. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. A comparative study of dyslipidaemia in men and woman with androgenic alopecia. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90: 485-7.
108. Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, Szklo M. Baldness and myocardial infarction in men: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol.* 2008; 167:676-83.
109. Dogramaci AC, Balci DD, Balci A, Karazincir S, Savas N, Topaloglu C, Yalcin F. Is androgenetic alopecia a risk for atherosclerosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 673-7.
110. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 198: 89-95.
111. Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin.* 1996; 14: 697-711.
112. Fujimoto R, Morimoto I, Morita E, Sugimoto H, Ito Y, Eto S. Androgen receptors, 5 alpha-reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994; 50: 169-74.
113. Phillipou G and Kirk J. Significance of steroid measurements in male pattern alopecia. *Clin Exp. Dermatol.* 1981; 6: 53.

114. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002; 198: 89-95.
115. Jänne OA, Palvimo JJ, Kallio P, Mehto M. Androgen receptor and mechanism of androgen action. *Ann Med*. 1993; 25: 83-9.
116. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5 $\alpha$ -reductase genes. *J Invest Dermatol*. 1998; 110: 849-53.
117. Gertler MM & White PD. Findings on masculinity. *Coronary Heart Disease in Young Adults*. Harvard University Press. Cambridge. 1954; p 72-79.
118. Buechner HA, Brown M, Tretola RJ. Baldness and emphysema. *J La State Med Soc*. 1964; 116: 329-32.
119. Hambly I, Aintabian A & Hoffman I. Is male baldness a coronary risk factor (abstract)? *Clin Res*. 1977; 25: 226A.
120. Halim MM, Meyrick G, Jeans WD, Murphy D, Burton JL. Myocardial infarction, androgen and the skin. *Br J Dermatol*. 1978; 98: 63-8.
121. Cooke NT. Male pattern alopecia and coronary artery disease in men. *Br J Dermatol*. 1979; 101: 455-8.
122. Persson B, Johansson BW. The Kockum study: twenty-two-year follow-up. Coronary heart disease in a population in the south of Sweden. *Acta Med Scand*. 1984; 216: 485-93.
123. Schnohr P, Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G. Gray hair, baldness, and wrinkles in relation to myocardial infarction: the Copenhagen City Heart Study. *Am Heart J*. 1995; 130: 1003-10.
124. Mirić D, Fabijanić D, Giunio L, Eterović D, Culić V, Bozić I, Hozo I. Dermatological indicators of coronary risk: a case-control study. *Int J Cardiol*. 1998; 67: 251-5.
125. Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case control study. *J Cardiovasc Risk*. 2001; 8: 147-51.

126. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Male pattern baldness is not associated with established cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Sci*. 2001; 100: 401-4.
127. Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Boyle P, Giles GG. Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 1207-13.
128. Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J*. 2005; 11: 2.
129. Mumcuoglu C, Ekmekci TR, Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 79-82.
130. Borlu M, Ukşal Ü, Utaş S, Bayram F, Müderris İ. Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in 59 women with androgenetic alopecia. *Turkderm*. 2004; 38: 106-110.
131. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 168-75.

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ragıp ERTAŞ'a ait "Erken Başlangıçlı Androgenetik Alopesili Erkek Hastalarda Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

09.10.2013

İmza

Başkan : Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ

21.10.2013

Üye : Doç. Dr. Mustafa Bolu

F. S.

Üye : Prof. Dr. Ayten Ferahbey

A. S.

Üye : Doç. Dr. Ali Doğan

A. S.

Üye : Yrd. Doç. Dr. Akif Duman

H. S.