

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI
DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖZLEM ÖZBAĞÇIVAN

**ANDROGENETİK ALOPESİ VE TELOGEN EFFLUVİUM TANILI KADIN
HASTALARDA SAÇ VE SAÇLI DERİ TRİKOSKOPİSİ**

DR. IŞIL KAMBEROĞLU TURAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖZLEM ÖZBAĞÇIVAN

İZMİR-2020

TEŞEKKÜRLER

Tez danışmanlığımı yapan ve tezimin her aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Özlem Özbağcıvan'a, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Tahsin Güneş, Prof. Dr. Emel Fetil, Prof. Dr. Şebnem Aktan, Prof. Dr. Turna İlknur ve Prof. Dr. Sevgi Akarsu'ya, dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen başta Dr. Yasaman Karbeleihossein, Dr. Ecem Cantürk Nazlı, Dr. Nursel Altın, Dr. Abdullah Kaya ve Başhemşire Belgin Kösehancı olmak üzere tüm klinik çalışanlarına, istatistik konusunda deneyim ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Serkan Turan'a, tüm tıp eğitimim ve asistanlığım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen canım aileme, sevgili kızım Simay Turan'a ve arkadaşlarıma saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	I
ŞEKİL LİSTESİ.....	II
RESİM LİSTESİ.....	III
ÖZET	1-3
SUMMARY	4-6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER.....	8-35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.	35-37
4. BULGULAR.....	37-43
5. TARTIŞMA.....	43-51
6. SONUÇ.....	51-52
7. KAYNAKÇA.....	53-62

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Primer Skatrisyel Alopesilerin Sınıflandırılması

Tablo 2. Saç sayısına göre saç yoğunluğunun sınıflandırılması

Tablo 3. Kronik TE ve AGA olgularının; Klinik ve Dermoskopik Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 4. Araştırmada yer alan olguların özeti

Tablo 5. TE, KAGA ve TE+AGA olgularına ait klinik ve demografik özellikleri

Tablo 6. TE, KAGA ve TE+KAGA olgularına ait laboratuvar bulguları

Tablo 7. TE, KAGA ve TE+KAGA olgularında eş tanıların değerlendirilmesi

Tablo 8. TE, KAGA ve TE+KAGA olgularında frontal alanda izlenen trikopik bulgular

Tablo 9. TE, KAGA ve TE+KAGA olgularında oksipital alanda izlenen trikopik bulgular

Tablo 10. TE ve KAGA olgularında izlenen trikopik bulgular

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kılın mikroskopik görünümü

Şekil 2. Ludwig sınıflandırması

Şekil 3. Sinclair sınıflandırması

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Normal kıl folikülü trikoscopi görüntüsü

Resim 2. Androjenetik alopesi olgusunda trikoskopik bulgular

Resim 3. İleri evre Androjenetik alopesi olgusunda trikoskopik bulgular

Resim 4. Anizotrikozis ve normal saçlı deri olgularında trikoskopik bulgular

Resim 5. Telogen Effluvium olgusunda trikoskopik bulgular

Resim 6. Saçlı deri psoriyazis olgusunda trikoskopik bulgular

Resim 7. Androjenetik alopesi olgusunda, horizontal kesim foliküler minyaturizasyon

Resim 8. Telogen Effluvium olgusunda horizontal kesit: telogen saçlarda artış

KISALTMALAR

AGA: Androjenetik Alopesi

KAGA: Kadınlarda androjenetik alopesi

TE: Telogen Effluvium

DHT: Dihidrotestosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

PRP: Platelet Zengin Plazma

PKOS: Polikistik Over Sendromu



ÖZET

Klinik olarak sıklıkla birbiri ile karıştırılan veya çoğu kez bir arada izlenen iki tablo olan “Androjenetik alopesi ve telogen effluvium tanılı kadın hastalarda saç ve saçlı deri trikoskopisi” isimli bu araştırmada, günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılan trikoskopi bulgularının tespiti ve bu iki tablodaki trikoskopik bulguların birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, invazif olmayan bu tanı yönteminin KAGA ve TE’de kullanımının geliştirilmesi adına literatüre katkı sağlamayı ve daha uygun tedavi planları yapabilmek için yeterli kanıt düzeyini oluşturabilmeyi hedefledik.

Araştırmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği’ne Nisan 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında saç dökülmesi yakınması ile başvuran, yapılan incelemeler sonucunda Kadın tipi Androjenetik Alopesi (KAGA) veya Telogen Effluvium (TE) tanıları almış olan ve trikoskopik kayıtları bulunan 18 yaş ve üzerindeki tüm kadın hastalar değerlendirilmiştir. Araştırmaya 55 KAGA, 55 TE ve 30 KAGA+TE birlikteliği olmak üzere toplamda 140 hasta alınmıştır. Hastaların saç ve saçlı deri incelemelerinde kliniğimizde mevcut olan dijital dermoskop (MoleMax II, Viyana, Avusturya) kullanılmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler “SPSS 22.0” adlı standart programa kaydedilerek elde edilen verilerde $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmamızda yer alan KAGA ve TE gruplarında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalık süresi KAGA için 75 ± 79 (6-360) ay ve TE için 38 ± 38 (6-120) ay olarak hesaplanmıştır. Trikoskopik bulgular frontal ve oksipital alanlarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Tek kıl folikül ünitesindeki terminal kıllar ve vellüs kıllar %25’lik dilimlere ayrılarak hesaplanmıştır. Frontal bölgede terminal kılların artışı KAGA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Tek kıl folikül ünitesinde yer alan ikiden az terminal kıl sayısı oranı karşılaştırıldığında; KAGA olgularında çam ağacı paternine uyacak şekilde %76-100 oranında ikiden az terminal kıl sayısı TE’ye kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur. Frontal bölgede vellüs kılların artışı açısından yapılan değerlendirmede de, KAGA olgularında vellüs kıl sayısında TE’ye kıyasla anizotrikozisi gösterecek şekilde %25 oranından %100 oranına kadar uzanan bir artış

izlenmiştir ($p<0.001$). Saç dökülmesi tipleri ile yeni uzamakta olan saçlar arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. KAGA'da foliküler minyaturizasyon ($p<0.001$), bal peteği görünümü (<0.001), sarı ($p=0.004$) ve beyaz noktalar ($p=0.002$) TE'ye göre daha sık izlenirken; TE'de basit kırmızı düğümler ($p=0.003$) KAGA'ya göre anlamlı olarak yüksek oranda tespit edilmiştir. Kıl çapı heterojenitesinde %20'den fazla farklılık izlenmesi anlamına gelen anizotrikozis 55 hastanın 54'ünde pozitif izlenirken, KAGA'nın patognomonik bulgusu olarak kabul edilmiştir. Oksipital bölgede terminal kılların artışı KAGA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Hormonal duyarlılığın oksipital alanda azaldığı KAGA'nın aksine, TE olgularında difüz incelmanın göstergesi olarak tek kıl folikül ünitesinde ikiden az terminal kıl daha yüksek oranda saptanmıştır. Vellüs kılların artışı KAGA'lı olgularda TE'li olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek düzeyde saptanmıştır ($p<0.001$). KAGA olgularında anizotrikozise ikincil vellüs kıl oranında artış oksipital alanda da devam etmektedir. KAGA'da foliküler minyatürizasyon görülme oranı TE'ye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Bu bulgu hem oksipital alanda hem frontal alanda saptanan ortak bir bulgudur. Diğer foliküler paternler arasında yer alan sarı ($p=0.006$) ve beyaz noktalar ($p<0.001$) KAGA'da TE'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla izlenmiştir. Perifoliküler paternlerden peripilar bulgu ($p=0.013$) ve perifoliküler skuam ($p=0.004$) oksipital bölgede TE'de KAGA'ya göre anlamlı derecede daha fazla izlenmiştir. İnterfoliküler bir patern olan bal peteği görünümü KAGA'da ($p<0.001$); basit kırmızı düğümler ise TE'de ($p=0.003$) anlamlı derecede yüksek oranda saptanmıştır.

Araştırmamız KAGA ve TE ayırıcı tanısı için frontal alan ile oksipital alan trikoskopik bulgularının bir arada incelendiği ilk çalışmadır. Saç hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek trikoskopik veriler arttıkça, hem invazif tanı yöntemlerine olan gereksinim azalacaktır hem de hasta için tanı aşaması daha konforlu hale gelecektir. Bunun yanı sıra hastalığın prognozunu belirlemede ve tedaviyi etkin yönetmede de bu veriler kullanılabilecektir. Araştırmamızın sonuçları aynı zamanda tanısında en çok güçlüğün yaşandığı erken evre KAGA ve TE ayırımı için de yardımcı ipuçları içermektedir. Sonuç olarak trikoskopi, saç hastalıklarının ayırıcı tanısında umut vaat edici bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır. Elde ettiğimiz verilerin klinik

pratikte uygulanabilirliğinin gözlenmesi açısından gelecekte yapılacak olan çok merkezli, geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler; trikoskopi, androjenetik alopesi, telogen effluvium, dermoskopi



SUMMARY

In this research titled "Hair and scalp trichoscopy in women diagnosed with androgenetic alopecia (AGA) and telogen effluvium (TE)", which are the two conditions that are clinically inseparable or diagnosed simultaneously, was aimed to determine and compare the trichoscopic findings, which is being used more frequently nowadays. According to the results obtained, we intended to contribute to the literature in order to improve the use of this non-invasive diagnostic method in AGA and TE, and to have a sufficient level of evidence to make more appropriate treatment plans.

All female patients aged 18 years and older who applied to the Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEÜFM), Department of Dermatology and Venerology between April 2018 - December 2019 with the diagnoses of Female type Androgenetic Alopecia (FAGA) or Telogen Effluvium (TE) and who had trichoscopic records were evaluated in our study. A total of 140 patients, 55 FAGA, 55 TE and 30 FAGA+TE were included in the study. Hair and scalp of the patients were evaluated by the digital dermoscope present in our clinic (MoleMax II, Vienna, Austria). Data obtained from the study were recorded to the standard "SPSS 22.0" programme and all p values <0.05 were accepted as statistically significant.

No statistically significant differences were found in demographic features between the FAGA and TE groups in the study. Disease duration was calculated as 75 ± 79 (6-360) months for FAGA; and 38 ± 38 (6-120) months for TE. Trichoscopic findings were evaluated separately in the frontal and occipital areas. Terminal hairs and vellus hairs in the single hair follicle unit were calculated by dividing into 25% slices. Increased terminal hairs in the frontal region was found to be significantly higher in the FAGA group ($p < 0.001$). When the ratio of less than two terminal hair count in the single hair follicle unit was compared; it was found to be higher in FAGA than in TE, with a ratio of %76-100, resembling the Christmas tree pattern. In the evaluation of increase of vellus hairs in the frontal region, an increase in the number of vellus hairs, which indicates the anisotrichosis, ranging from 25% to 100% was found in FAGA cases compared to TE cases ($p < 0.001$).

There was no significant relationship between the hair loss types and newly growing hairs. While follicular miniaturization ($p < 0.001$), honey-comb appearance (< 0.001), yellow ($p = 0.004$) and white dots ($p = 0.002$) were more frequently observed in FAGA than in TE; simple red loops ($p = 0.003$) were significantly higher in TE. Anisotrichosis, which means more than 20% difference in hair diameter heterogeneity, was observed positive in 54 of 55 patients, and was accepted as the pathognomic finding of FAGA. Increase of terminal hairs in the occipital region was statistically significantly higher in the FAGA group ($p < 0.001$).

Unlike FAGA, in which a decreased hormonal sensitivity present in the occipital area, less than two terminal hairs in the single hair follicle unit, as an indicator of diffuse thinning, were detected significantly higher in TE. The increase in vellus hairs was found to be statistically significantly higher in patients with FAGA than in patients with TE ($p < 0.001$). In FAGA cases, the increase in the ratio of vellus hairs as a result of anisotrichosis continues in the occipital area. The ratio of follicular miniaturization was found to be significantly higher in FAGA than in TE ($p < 0.001$). This was a common finding both in the occipital area and in the frontal region. Among the other follicular patterns, yellow ($p = 0.006$) and white dots ($p < 0.001$) were statistically significantly higher in FAGA than in TE. Regarding the perifollicular patterns, brown peripilar sign ($p = 0.013$) and peripilar scale ($p = 0.004$) in the occipital region were significantly higher in TE than in FAGA. Honey-comb pattern, which is an interfollicular pattern, was significantly higher in FAGA ($p < 0.001$), whereas simple red loops were significantly higher in TE ($p = 0.003$).

Our study is the first to examine the trichoscopic findings of frontal area and occipital area together for the differential diagnosis of FAGA and TE. As the trichoscopic data that can be used in the differential diagnosis of hair diseases increase, both the need for invasive diagnostic methods will decrease and the diagnosis phase will be more comfortable for the patient. Besides that, these data may be used to determine the prognosis of the disease and to manage the treatment effectively. The results of our study also include helpful tips for the differential diagnosis of early stage FAGA and TE, which are the most difficult to separate. As a

conclusion, trichoscopy appears as a promising tool in the differential diagnosis of hair diseases. Prospective controlled studies with larger case series are necessary to validate the results of our study and to evaluate the exact clinical significance.

Keywords: dermoscopy, trichoscopy, female androgenetic alopecia, telogen effluvium



1. GİRİŞ VE AMAC

Geçmiş yıllardan bu yana gençlik, güzellik ve sağlığın en önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilen saçlar, günümüzde gelişen teknoloji ve toplumsal değişimin bir sonucu olarak aynı zamanda güçlü bir imajın da simgesi haline gelmiştir. Bu algıları tehdit edebilecek olan saç dökülmesi, eski çağlardan beri insanoğlunun en eski ve en önemli sorunlarından biridir. Saçlarda ortaya çıkan gelişim anomalileri, kıl gövdesinde ya da renginde oluşan değişiklikler ve saç kayıpları bireylerde çeşitli psikolojik sorunlara yol açabilmektedir. Dolayısı ile saç dökülmesi şikayeti, sağlığın bozulması kaygısının yanısıra aynı zamanda estetik, sosyal ve psikolojik yönlerden ortaya çıkardığı kaygılar ile de dermatoloji uzmanlarına başvuru nedenleri arasında önemli bir yer oluşturmaktadır.

Kadınlarda aynı zamanda kadın tipi saç dökülmesi olarak da adlandırılan androgenetik alopesinin (KAGA) sinsi olarak başlaması, erkek hastalara göre farklı başlangıç ve seyir paterni gösterebilmesi ve tutulum yoğunluğunun erkek hastalar kadar belirgin olmaması nedeniyle çoğu zaman en önemli ayırıcı tanısı olan telogen effluviumdan (TE) ayırt edilebilmesi için birçok ek inceleme yöntemi gerekmektedir. Kesin ayırıcı tanı için bazen histopatolojik verifikasyon da gerektiren bu tabloda yapılacak işlemin invazif bir yöntem olması ve skatris bırakma riski bulunması sebebiyle ileri incelemeye gidilememektedir(1,4,6). Gerçek prevelansı net olarak bilinemeyen KAGA'da bu durum *Olsen ve ark.* tarafından 'hastalığı tanımlayan herhangi bir görüntüleme yöntemi veya spesifik laboratuvar testinin bulunmamasına ve net tanısal kriterlerin belirlenememiş olmasına' bağlanmaktadır(2). 2015 yılında yayınlanmış olan bir konsensus raporunda, Ludwig skalasında tanımlanan "çam ağacı paterni"nin (frontovertikal alandaki saçlarda incelleme) de genellikle ileri evre KAGA olgularında izlendiği ve bu skalanın erken dönem KAGA'da yetersiz kaldığı vurgulanmaktadır (3).

Son yıllarda saç ve saçlı deri hastalıklarının incelenmesinde kullanımı giderek artan trikoskopi; invaziv olmayan, hızlı ve kolay bir tanı yöntemi olup, çoğunlukla nedene yönelik ayırt edici bulguları göstermektedir. Literatürde kadın hastalarda bu iki tablonun trikoskopik olarak ayırımını değerlendiren sadece bir tane çalışma bulunmakta olup bu konuda yapılacak ayrıntılı yeni bulgulara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmada; TE ve KAGA'lı hastalarda trikoskopik bulguların incelenerek saç dökülmesi tipinin belirlenmesi ve trikoskopik

bulguların ayırt edici rolünün saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Androjenetik alopesi (AGA), genetik olarak belirlenmiş kişilerde periferik androjenlerin etkisiyle terminal kılların vellüs kıllarına dönüşerek minyatürizasyonu ile karakterize, skatrisyel olmayan bir alopesi çeşididir. En sık görülen saç dökülmesi sebebi olan AGA, hem erkek hem kadınları yüksek oranda etkilemekte olup yıllar içerisinde progresif saç dökülmesine neden olmaktadır. Erkek ve kadında farklı fenotipte bir dağılım paterni gösteren AGA'nın tanısı klinisyenler için tipik paterninden dolayı erkeklerde sadece fizik muayene ile kolaylıkla koyulabilirken, kadınlarda AGA tanısında zorluklar yaşanmaktadır(4,5,6). Tanı koymak için günlük pratikte bazı invaziv veya invaziv olmayan yöntemler kullanılabilmektedir. Bu yöntemlerin anlaşılabilmesi için kıl folikülü anatomisi ve fizyolojisini ele almak gerekir.

Kıl Folikülü Embriyolojisi

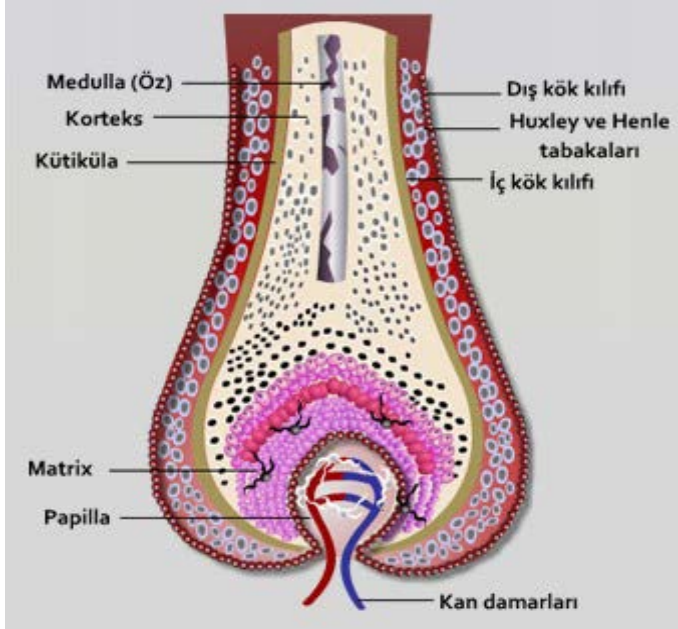
İnsanda kıl folikülleri, embriyogenik gelişimin 8-9. haftalarında başlar. Önce kaş bölgesinde, sonra üst dudak ve çenede kıl gelişimi başlar ve sefalo-kaudal olarak ilerler. 4. ayda diğer bölgelerde de gelişim görülür (7,8). Bir kıl folikül ünitesi; 2-4 adet terminal kıl folikülü, 1-2 adet vellüs kıl folikülü ve isthmusun üst kısmından foliküler üniteye bağlanmış kas liflerinden oluşur (6). Kıl folikül gelişimi epiteliyal ve mezenşimal etkileşime bağlı olarak 8 evrede gerçekleşir. Gelişim için ilk sinyal mezenşimden gelir ve epidermin kalınlaşması sonucu 'plakod' oluşur. Plakoddan gelen ikinci sinyal ile de mezenşim altındaki hücreler kümelenerek artar ve 'dermalpapilla' oluşur (8,9). İkinci evrede, germ hücrelerinin epitel hücreleri içine uzanması ile 'kıl bulbus cebi' oluşur. Bu hücrelerin kenarlarındaki mezenşimal hücrelerden 'fibröz kılıf', ucundaki mezenşimal hücrelerden dermalpapilla gelişir. En iç tabaka olan ve kendisinden kıl gövdesi ve iç kök kılıfı gelişecek 'matriks'i ise epiteliyal hücreler oluşturur. En dış tabakada 2 adet çıkıntı (bulge) vardır. Üst yerleşimli olandan sebace bez gelişimi gerçekleşir. Alt yerleşimli çıkıntı ise kök hücrelerinin üretiminin olduğu bölgedir (8,9). İlk oluşan kıllar pigmentless, yumuşak, ince 'lanugo kıllar'dır ve fetal hayatın 32-36. haftalarında dökülür. Ancak lanugo kıllar yenidoğanların yaklaşık üçte birinde doğumda görülebilir. Lanugo kıl tipi dışında 'terminal kıl' ve 'vellüs kıl' olmak üzere 2 major kıl tipi daha mevcuttur. Terminal kıllar kalın, medulla içeren, pigmentli, uzun kıllardır; doğumda

saçlı deride, kaş ve kirpiklerde bulunur. Vellüs kıllar ise kısa, ince ve renksizdir, genellikle medulla içermez ve doğumda tüm vücutta görülebilir. Pubertede genitalde, aksillada, gövdede ve sakal bölgesinde olan vellüs kıllar, androjen hormonlarının etkisiyle terminal kıllara döner(9).

Kıl Folikülü Anatomisi

Kıl folikülü, insan vücudunun en karmaşık ve küçük organ fabrikasıdır. Epidermiseoblik uzanan, dermise lokalize, daha spesifik şekilde üst kısmında infundibulum ve isthmus, alt kısmında ise bulbus ve supra-bulbar alan bulunmaktadır. Bir oblik kas olan 'erektorpili', folikül duvarının orta kısmından papiller dermise kadar uzanır. Kasın üstünde bir veya daha fazla sayıda sebacegland bulunur. Kıl dıştan içe doğru bağ dokusu kılıfı, dış kök kılıfı, iç kök kılıfı, kütikül, kıl gövde korteksi ve kıl gövde medullasından oluşmaktadır. Kıl shaftının en kalın tabakasını oluşturan korteks, kıl shaftının dayanıklılığından sorumludur. Kütikül, kıl shaftının dış kısmını oluşturmaktadır ve çevresel travmalara karşı korunmaktadır. Infundibulum, epidermis ile sebace duktusuna açıldığı yer olan isthmusa kadar uzanır. Isthmus ise sebaceglandına açıldığı yerden erektor pili kasının yapışma yerine kadar uzanır. Kıl folikülünün supra-bulbar bölgesi isthmusun altında, bulbusun üzerinde olup dıştan içe doğru dış kök kılıfı, iç kök kılıfı ve kıl shaftı olmak üzere üç katmandan oluşmaktadır. Kıl bulbusu, folikülün en alt kısmı olup subkutanyağ dokusunda yer alır. Dermal papillayı çevreleyen epiteliyal hücreler 'germinatifepitel' olarak bilinir ve yüksek mitotik özelliklere sahiptir. Dermal papillanın, androjenik etkinin asıl hedefi olduğu düşünülmektedir. İç kök kılıfı dıştan içe doğru; Henle tabakası, Huxley tabakası ve iç kök kütikül tabakasından oluşmaktadır. Dış kök kılıfı, bazal hücrelerin büyümesinden gelişerek folikülün en dış epiteliyal tabakasını oluşturur. Dış kök kılıfının en önemli görevi kök hücre rezervuarı olmasıdır (1,6,10).

Şekil 1. Kılın mikroskopik görünümü



Kıl Folikül Siklusu Fizyolojisi

Vücuttaki kılların hemen hepsi yaşam boyunca farklı sürelerle sahip büyüme, gerileme, dinlenme ve kıl shaftı dökülmesi fazlarından geçer. Kıl folikül siklusu, primer moleküler doğası bilinmeyen ancak çok sayıda ekstra-foliküler düzenli uyarana maruz kalan ‘kıl siklus saati’ tarafından kontrol edilir. Kıl folikülü, düzenli olarak pigmente kıl shaftı üreten terminal kıl folikülünden, pigmente olmayan küçük kılları oluşturan vellüs kıllarına doğru her iki yönde değişir. Büyüme döngüsü, etkin büyümenin gerçekleştiği anagen faz; keratinosit apoptozunun hakim olduğu ve kıl folikülünün alt 2/3’ünün gerileme aşaması olan katagen faz; dinlenme süreci olan telogen faz; ve aktif kıl dökülme fazı olan eksojen fazdan oluşur. Eksojen faz, anagen fazın bir bölümünü oluşturur. Tüm bu fazlar birbirini izleyerek ‘kıl folikül siklusu’nu oluşturur. Katagen fazın sonunda kıl dökülür ancak dökülen kılların kökü dermiste kalır. Dermal papilladada da sonra aynı kökten yeni bir kıl oluşarak döngü sürer. Kılların büyüme süresi vücutta bulunduğu yere göre değişiklik gösterir (1).

Kıllar ayda yaklaşık 1 cm kadar uzarlar, ancak kılların uzaması sürekli değildir; büyümesi 16-46 yaşları arasında ideal seviyededir. 50 yaşından sonra kıl büyümesi azalır. Ortalama kıl siklus sayısı 10 ila 20 arasında değişir. Fizyolojik saç dökülme sayısı ortalama

100-200/gün şeklinde mevsimsel farklılıklar gösterebilir. Anagen faz 2-6 yıl, katagen faz 2-3 hafta, telogen faz 3 ay süre alarak terminal kıl oluşmasını sağlarlar. Hormonal sürecin etkilediği kıl foliküllerinde, östrojen anagen fazı uzatır, tiroksin büyümeyi hızlandırır, ancak kortikosteroidler anageni geciktirir. Östrojenler kılın büyüme oranını azaltır, androjenler kılın büyüme oranını artırır ve androjen bağımlı bölgelerdekıl kalınlığı artar(10).

Fizyolojik koşullardaki kıl folikülü siklusunun inhibisyonuna neden olacak faktörlerin varlığında, saç dökülmesi ortaya çıkar. Kıl folikülü neogenezinin terapötik aktivasyonuna kıyasla, kıl folikülünün inhibisyonunu oluşturacak faktörlerin nötralizasyonunun,doğasında tümör indüklemeye riski olan folikül indükleyicinin düzenlenmesinden çok daha umut verici ve çok daha güvenli bir seçenek olduğu düşünülmektedir.Dermalpapillanınve kıl folikülündeki bağ doku kılıfının transplantasyonu, insan derisinde yeni bir kıl folikülü oluşumunu desteklemektedir. Morfolojik olarak anagen gelişim, kıl folikülünün orta ve geç dönemlerinde gerçekleşir. Anagen faz esnasında folikülün yenilenme kapasitesini tehlikeye atmamak için katagen evre sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir. Bu esnada inhisbisyon/dis-inhibisyon sistemleri sıklıkla siklusu kontrol ederler. Birçok dermal papilladaki fibroblastın bağ dokuya göç etmesi sonucu dermal papilla yoğunlaşır ve hücre sayısında azalma olur. Ancak, normal katagen gelişimin temel koordinatörü, 'hairlessgeni'nin(Hr)protein ürünüdür. Katagen faz, kıl shaftı ve bulbusunun parçalandığı hızlı organ involüsyonsürecini başlatır. Matriksin aksine dermalpapilladaapoptozis yoktur. Erken anagenin sonlanması ve katagenin başlamasının en erken morfolojik belirtisi; kıl folikülündeki pigment ünitesindeki melanositdendritlerin çekilmesidir. İnvolüsyon sürecinin sonunda, folikülün proliferatif ve biyokimyasal aktivitelerinin en aza indiği dinlenme fazı olan telogen evre, anagen fazı engelleyerek regüle eder. Folikülsiklusu boyunca hem innervasyon hem de vaskülarizasyon yeniden yapılanmasıoluşur(1,11).

Üç ayrı saç tipi tanımlanmıştır. Bunlar sırasıyla terminal, vellüs ve ara kıllardır. Terminal kıllar; bulbusları adipoz dokuda yer alan, uzun, pigmentasyonu düzgün ve kalınlığı 0.06 mm'den kalın olan kıllardır. Aksine vellüs kıllar ise; bulbusları üst dermiste yer alan, kısa, hipopigmente ve 0.03 mm'den incekıllardır. Bu kriterler dışındakiler de ara kıllar olarak değerlendirilir (12).

Saç folikül siklusu, hormon ve nöropetit sentezi için bir fabrika görevi görür. Androjen metabolizmasında yer alan enzimlerin tamamı kıl folikül ünitesinde de yer alır. Androjenetik

türdeki alopesilerde hormonların katkısı bilinse de kesin mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Hipotalamustan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) uyarısı ile gonadal bezlerde salgılanan androstenedion, over ve adrenal bezlerdeki 17 β -hidroksisteroid dehidrogenazenzimi sayesinde testosterona çevrilir. Sentezlenen serbest testosteron kıl bulbusu veyadermalpapilladakiandrojen reseptörüne bağlanır. Bu da foliküldeki 5-alfa reduktaz enzimi sayesinde dihidrotestosterone (DHT) dönerek minyaturizasyona neden olur (13).Anrojen paradoksu olarak literatüre geçen bilgi ise, erkeklerde androjenlerin sakal oluşumunu arttırırken, saçlı deride AGA kliniğine yol açmasıdır. Hiperandrojenemisi olan kadınlarda kadın tipi saç dökülmesi görülebilmesine karşın, hiperandrojenemi her zaman şart değildir. Hırşutizm, menstrüel düzensizlik gibi hiperandrojenizmin diğer bulguları da her zaman serum androjen düzeylerinin yükselmesi ile birlikte görülmeyebilir. Kıl foliküllerininnormalandrojen düzeylerine karşı artmış duyarlılık bu durumuaçıklayabilmektedir (16).Anormal androjen seviyeleri görülmeyen KAGA'lı bireylerde, androjensensitivite sendromu da hipopitüitarizm de gözlenebilir(14,15).

2.1.ALOPESİLER

Alopesi; vücutta herhangi bir yerdeki kıl kaybını ifade eden genel bir terimdir. Alopesiler skatrisyel ve skatrisyel olmayan alopesiler olmak üzere iki gruba ayrılır.

Skatrisyel Alopesiler

Primer skatrisyel alopesiler, Kuzey Amerika Saç Çalışma Grubu tarafından 2001 yılında histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmışlardır. Tabloda özeti mevcuttur (17).

Tablo 1. Primer Sikatrisyel Alopesilerin Sınıflandırılması

Lenfositik	Nötrofilik	Miks
Kronik kutanöz lupus eritematosus Likten pilanopilaris Klasik liken pilanopilaris Frontal fibrozan alopesi Graham-Little sendromu Brocq'un klasik psödopeladı Santral santrifugal sikatrisyel alopesi Alopesi musinoza Keratozis folikularis spinuloza dekalvans	Folikülitis dekalvans Dissekan selülit/folikülit (perifolikülit kapitis absedens et suffodiens)	Folikülitis (akne) keloidalis Folikülitis (akne) nekrotika Erozif püstüler dermatoz

Skatrisyel olmayan alopesiler

1) Difüz Alopesiler

Siklus bozuklukları: TE, alopesi areata, anageneffluviumveKAGA

Kıl üretim bozukluğu anomalisi: Konjenital hipotrikoz veya atrişi ve primer kıl gövdesi bozuklukları

2) Bölgesel Alopesiler

Kıl üretim bozukluğu: Temporal triangular alopesi, AGA

Kırılmış saçla seyredenler: Trikotillomani, tinea kapitis ve traksiyon alopesisi

Siklusbozukluğu: Alopesi areata, sifiliz

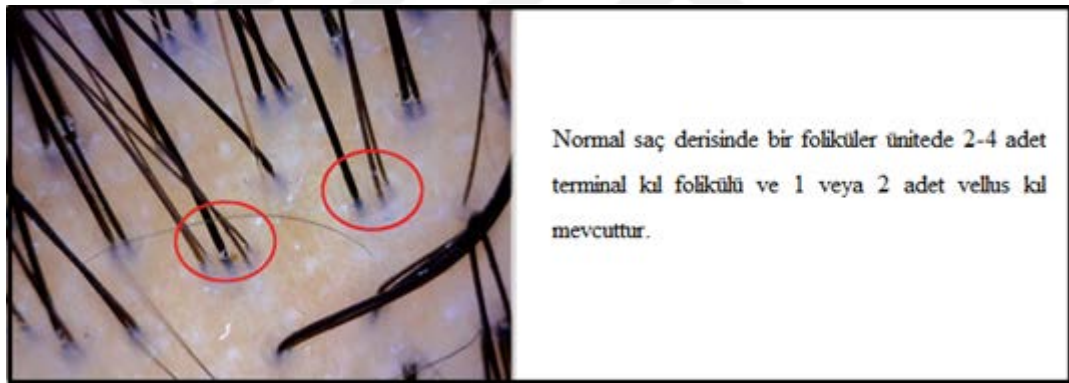
Alopesilerde Dermoskopi

Dermoskopi, melanositik ve melanositik olmayan benign ve malign deri lezyonlarının tanısında ve izleminde kullanılan kolay, hızlı ve invaziv olmayan bir tanısal araçtır. Cihaz olarak el dermoskobu veya videodermoskop kullanılabilir. Polarize veya polarize olmayan ışık kullanılarak analiz yapılabilen bu yöntemde ışık yardımı ile 6-100 kat büyütme sağlanarak papiller dermise dek deri yapılarının görüntülenmesi sağlanmaktadır. Saç ve saçlı derinin dermoskopla incelenmesi 'trikoskopi' olarak adlandırılır (39).

Sağlıklı bir saç derisinde bir foliküler ünite 2-4 adet terminal kıl folikülü ve 1 veya 2 adet vellüs kıl yapısı bulunması olağandır. Trikoskopik bakı yapılırken üç kategoride analiz edilmesi önerilir (39,40). Bunlar şu şekilde sınıflanabilir;

1. Foliküler pattern
2. Perifoliküler patern
3. İnterfoliküler patern

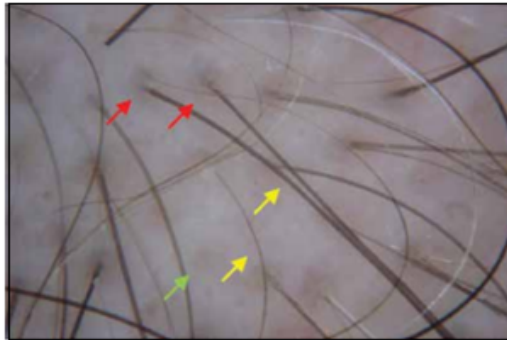
Resim 1. Normal kıl folikülü trikoskopi görüntüsü



Foliküler paterni üç kategoride değerlendirmek fayda sağlamaktadır. Bunlar kıl folikül açıklıklarına karşılık gelen nokta paterni, kıl gövdelerinin değişimi ve foliküler ünitenin değişimi olarak sıralanabilir. Kıl folikül açıklıkları trikoskopide sıklıkla sarı, beyaz, siyah ve kırmızı noktalar olarak gözlenir. **Sarı noktalar**; infundibulum bölgesinin keratinosit ve sebum ile tıkanmasının dermoskopik görüntüsüdür. Sarı noktalar sıklıkla alopesi areatanın göstergesi olup bu hastalık için sensitiftir ancak AGA'da ve alopesi inkognita'da bu bulgulara rastlanır. Dolaşımdaki androjen artışında, minyatüre kıl foliküllerinde sebace bez aktivitesi devam etmekte olduğu için dermoskopide sarı noktalar izlenmektedir. **Beyaz noktalar**; iki şekilde izlenir. İlki skatrisyel alopesilerde, kıl kökünde yıkılma sonucu foliküler

ünitenin düzensiz fibröz doku ile dolmasının dermoskopik yansımasıdır. Liken planopilaris ve folikülitis dekalvansta gözlenir. İkincisi ise küçük, düzenli, noktasal ‘iğne ucu benzeri’ beyaz benekler olup, saç kaybı ile ilişkili olmaksızın koyu deri tipindeki kişilerde güneş gören bölgelerde görülmektedir. Bunlar boş kıl foliküllerini veya ekrin ter kanalı açıklıklarını yansıtır. **Siyah noktalar**; kıl foliküllerinde katagen evre dışında ani kayıpların sonucunda kadavra saçların görünümüdür. Alopesi areatanın patognomonik görüntüsü olarak kabul edilirler (39,40). **Kırmızı noktalar** ise keratin tarafından tıkalı genişlemiş infundibulanın, dilate damarlar ve ekstrasvaze eritrositler ile çevrilmesi sonucu oluşur. Bu bulgu sıklıkla aktif diskoid lupus eritematozusun belirtisidir (41).

Resim 2. Androjenetik alopesi olgusunda trikoskopik bulgular



Androjenetik alopeside görülen trikoskopik bulgular. Peripilar bulgu (kırmızı ok), saç çapı farklılığı (sarı ok), boş folikül (yeşil ok) (Trikoskopik inceleme x30).

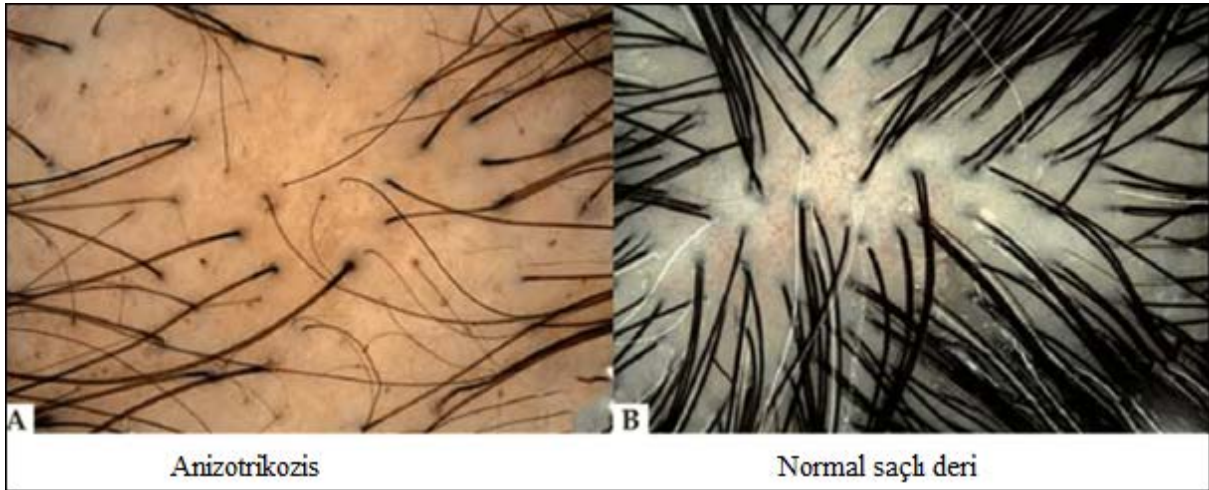
Resim 3. İleri evre Androjenetik alopesi olgusunda trikoskopik bulgular



İleri evre androjenetik alopesi olgularında hipertrofik sebase bez aktivitesine bağlı olarak beyaz noktalar gözlenir.

Kıl gövdelerini değerlendirdiğimizde, sağlıklı bir kişide trikoskopik muayenede kıl gövdeleri benzer kalınlık ve uzunluğa sahiptir. %10 oranında kısa, hipopigmente vellüs saçların görülmesi normaldir. Foliküler minyaturizasyon; terminal kılların patolojik nedenlere bağlı olarak erken dönemde vellüs kıllara dönüşmesine sebep olur. Bu durum trikoskopide saç çapı farklılığının, saçların %20'sinden fazlasında görülmesine neden olur ve bu tabloya '**anizotrikozis**' ismi verilmektedir. Uzunluğu 10 mm'yi geçmeyen bu incevellüs saçların %10'dan fazla orandagörülmesi AGA lehine değerlendirilmektedir. Ayrıca, bir folikül ünitesinde tek kıl folikülü oranı da terminal kılların ne derecede sağlıklı olduğunu gösteren bir diğer ölçüttür. %25'ten fazla kıl folikül ünitesinde tek kıl gözükmesi hem AGA hem TE olgularında gözlenmektedir (42).

Resim 4. Anizotrikozis ve normal saçlı deri olgularında trikoskopik bulgular



Kıl gövdeleri değerlendirildiğinde; proksimal çapları distal çaplarından daha ince olan saçlara '**incelmiş saçlar**' denir. Saçlı deride frontal ya da oksipital farkı olmaksızın tek tip incelme sıklıkla TE lehine değerlendirilmektedir. '**Bükülebilir saçlar**' olarak isimlendirilen saçların ise boyu normal saçlarla aynıdır ancak proksimal kısımları incedir. Alopesi areatanın aktif evresinde peribulbar lenfosit infiltrasyonuna bağlı olarak öncelikle proksimal kıllarda incelme olur ve farklı uzunluklarda, kırılmış, '**ünlem işareti saçlar**' oluşur. İnflamasyon arttıkça, saçların deriden çıktıktan sonraki birkaç mm uzunlukta kırılmasıyla oluşan kırık saçlar en çok alopesi areatada izlenir. Komşu foliküllerin harabiyeti sonucunda dış kök

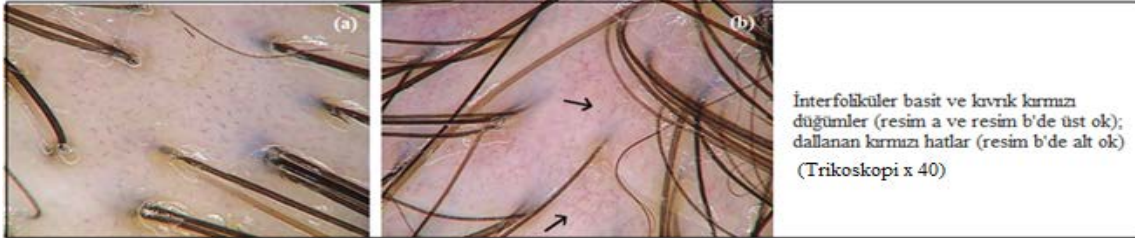
kılıflarının birleşmesi nedeniyle ortaya çıkan ‘**tutam saçlar**’ ise, aynı kıl folikülünden 5’den fazla saç çıkmasıyla karakterizedir. Dissekan selülit, folikülitis dekalvans ve akne keloidalis nucha için karakteristik bir bulgudur. **Virgül ve tirbüşon saçlar** tinea capitisde izlenir. İnflamatuvar atağın ilk evrelerinde, proksimal kıl shaftının daha ince olduğu saçlara konik kıllar denmektedir. Sıklıkla alopesi areatanın bulgusu olsa da TE’de de izlenebilir. **Gizlenmiş saç bulgusu** ise psoriyazis için yeni tanımlanmış bir antitedir (43,44).

Perifoliküler paterni ele alacak olursak, 4 bulguyu açıklayabiliriz. **Perifoliküler skuam**; kıl shaftının saçlı deri yüzeyinden birkaç milimetre yükselecek şekilde tübüler veya yakalık şeklinde skuam tarafından sarılmasıdır. Diskoid lupus eritematozusta, liken planopilariste, frontal fibrozan alopeside ve folikülitis dekalvansta görülebilir. **Peripilar bulgu**; perifoliküler inflamasyona bağlı foliküler açıklığı çevreleyen kahverengi-gri haloyu, yani hiperpigmentasyonu tanımlar. AGA’da, nadiren TE’de ve %2-7 oranında sağlıklı bireylerde izlenir. Aynı mekanizma ile peripilar açıklığı beyaz halo çevrelerse peripilar beyaz halo adını alır. Perifoliküler inflamasyon ve fibroze bağlı olarak özellikle skatrisyel alopesilerde perifoliküler sülü pembe renk izlenebilir ve bu durum **perifoliküler eritem** olarak isimlendirilir (45).

Interfoliküler patern sıklıkla pigmente ve vasküler kısımlar olarak ikiye ayrılır. Bu kategorinin izlenebilmesi için polarize ışık kullanan enerji kaynakları ve filtreler gereklidir. Pigmente patern kontakt dermoskopide en iyi gözlemlenebilirken, vasküler patern videodermoskopta en iyi izlenir. Pigmente patern içerisinde en sık izlenen bal peteği görünümü, yarattığı kontrast ile sarı, beyaz ya da siyah noktaların belirginleşmesini sağlar. Bu durum sıklıkla saçsız deri bölgesinde fazla güneş maruziyeti sonucu pigmente bir ağ yapısı oluşumuna neden olur. Bu paternirregüler çizgi ve boşluklarla karakterizedir. Çizgiler sıklıkla hiperkromik melanositik rete köprüleri ve boşlukları oluşturan hipokromik supra-papiller epidermisten oluşur. Trioskopik olarak kutan mikro damarlarda; düzgün aralıklarla seyreden, çok sayıda, kırmızı, kement veya firkete şeklinde yapılardan oluşan interfoliküler **basit kırmızı düğümler, interfoliküler kıvrık kırmızı düğümler**, sub-papiller damar pleksusunu yansıtan **dallanan kırmızı hatlar** gibi damarsal desenler yaygın veya yamasal olarak gözlenebilir. Basit kırmızı düğümlerin gözlenmemesi epidermal atrofiyi yansıtır ve bu durum ileri evre AGA olgularında izlenir. Kıvrık kırmızı düğümler ise akantozisi yansıtır. Bilindiği üzere akantozis, inflamasyonun yoğun olduğu psoriyazis ve folikülitis dekalvans gibi

tablolarda izlenmektedir. Dallanan kırmızı hatlar ise normal veya inflamatuvar saçlı deride izlenebilir. Bu yapıların sub-papillerpleksusu gösterdiği düşünülmektedir. Vasküler yapılar açık deri tipinde kişilerde daha kolay anlaşılabilirken, koyu deri tipinde kişilerde pigment patern ile karışabilir (43).

Resim 5. Telogen Effluvium olgusunda trikoskopik bulgular



Resim 6. Saçlı deri psoriasis olgusunda trikoskopik bulgular



Fotodökümantasyon amacıyla alınan makro görüntüleme fotoğrafları içerisindeki kıl parametreleri saç yoğunluğu, saç uzunluğu ve saç çeşitliliği olarak üçe ayrılır. Saç yoğunluğu, 1.4x13 mm dikdörtgen bir makro görüntülemadaki mid-pariyetal hattaki saç sayısı ile hesaplanır. Dörtten az saç sayısı kellik; 5 ile 10 arasında saç sayısı çok düşük saç yoğunluğu; 11 ile 20 arasında saç sayısı düşük saç yoğunluğu; 20 ile 30 arasında saç sayısı orta saç yoğunluğu; 30 ile 40 arasında saç sayısı yüksek saç yoğunluğu ve 40'dan fazla saç sayısı ise çok yüksek saç yoğunluğu olarak sıralanır. Saç kalınlığı ise ince, orta ve kalın olarak sınıflandırılır. Saç

kalınlığı skoru 30-40 µm ise ince, 50-80 µm ise orta ve 90-110 µm ise kalın olarak nitelendirilir (46).

Tablo 2. Saç sayısına göre saç yoğunluğunun sınıflandırılması

<4 tel	Kellik
5-10 tel	Çok düşük saç yoğunluğu
11-20 tel	Düşük saç yoğunluğu
21-30 tel	Orta saç yoğunluğu
30-40 tel	Yüksek saç yoğunluğu
>40 tel	Çok yüksek saç yoğunluğu

2.1.1. ANDROGENETİK ALOPESİ

Erkeklerde erkek tipi saç dökülmesi, olağan kellik, androjen bağımlı alopesi, androjenetikkefluvium; kadınlarda ise kadın tipi saç dökülmesi, kadınlarda androjenetik alopesi, kronik difüزالopesi, herediter alopesi, difüz hormonal alopesi, olağan kadın tipi kellik gibi farklı isimlendirmeler kullanılan, **skatrisyel olmayan** bir alopesi çeşididir. AGA, genetik predispozisyonu olan kişilerde, periferik androjenlerin etkisi ile terminal kılların vellüs kıllara dönüşümü olarak adlandırılan minyaturizasyon sürecinin bir sonucudur (6). Yavaş ve progresif bir saç dökülmesi tarifleyen ve skatris bulgusu göstermeyen tüm kadınlar aksi ispatlanana dek AGA olarak kabul edilmektedir (16).

Epidemiyoloji

AGA kadın ve erkekleri etkileyen tüm saç dökülmelerinin en sık nedenidir. AGA prevalansı beyaz erkekler için %50 ve beyaz kadınların için %19 olarak saptanmıştır (19). Ülkemizde *Salman ve ark*'nın yaptığı bir prevalans çalışmasında erkeklerde AGA oranı 67.1%, kadınlarda 23.9% olarak bulunmuştur (20).

Patofizyoloji

AGA'da anagen evre, aylar veya haftalar olacak şekilde kısılır, ancak telogen evreye geçiş süresi uzar. Telogen evre süresi ise değişmez. Bu sebeple anagen saçların telogen saçlara olan oranı azalır ve telogen evredeki saçlar hızla köklerinden ayrılır. Frontal saç çizgisinin

çekilmesi, frontaldaki ve verteksteki saçların difüz olarak inceliş oksipito-pariyetal bölgedeki saçların etkilenmeden kalması ile klinik verir. Kadın tipi saç dökülmesinde mid-frontal saçlı deri bölgesinde difüz bir alopesi mevcuttur. Difüzalopesi, mikroskopik boyutta her folikül ünitesine düşen terminal kıl sayısında azalmayı temsil eder. Foliküler ünite minyaturizasyon ise geç dönemin göstergesidir (21).

AGApato fizyolojisinde genler ve hormonlar birlikte rol oynarlar ve kalıtım, ebeveynlerinden birinden veya her ikisinden olmak üzere hemen her zaman poligeniktir. KAGA olan kadınlarda aile öyküsü bulunma olasılığı erkeklere göre daha düşüktür. Erkek tipi AGA genellikle DHT ile ilişkilidir. Erkek tipi AGA olgularında testosteronu DHT'ye dönüştüren 5 alfa redüktaz Tip 2 enzimi aktivitesinde ve DHT düzeylerinde artış gözlenmektedir, ancak bu durum kadınlarda tam olarak aydınlatılamamıştır. KAGA, hiperandrojenizm bulguları olan kadınlarda görülebildiği gibi, hiperandrojenizm varlığı KAGA tanısı için şart değildir. Bu durumu artmış androjen seviyeleri ile açıklayamadığımız durumlarda, androjenlerin fizyolojik konsantrasyonuna karşı bir hipersensitivite de mekanizmalar arasında sıralanabilir. Ergenlik sonrası gelişen olgularda aile öyküsü bulunurken, perimenapozal ya da menapozal olgularda androjen metabolizmasındaki değişiklikler ön plana çıkar (22).

Sawaya ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada AGA'lı erkek ve kadınların kıl foliküllerinde androjen reseptörü ve androjen dönüştürücü enzim olan 5 alfa-redüktaz tip I, tip II vesitokrom P-450 aromataz tanımlanmıştır. Bu çalışmada, hem kadın hem erkeklerde frontal bölgenin oksipitale kıyasla daha yüksek oranda androjen reseptörü ve 5 alfa-redüktaz izoenzimleri içerdiği ancak oksipital bölgede daha yüksek seviyede aromataz enzimi olduğu saptanmıştır. Kadınlar erkeklerle kıyaslandığında frontal alanda %40'dan daha düşük androjen reseptör yoğunluğu saptanmıştır. Ek olarak, 5 alfa-redüktaz izoenzimleri kadınlarda frontal bölgede 3-3,5 kat daha az yoğunlukta saptanmıştır. Ayrıca androjen reseptör ve enzimlerinin dış kök kılıfı ve daha az olarak da dermal papillada lokalize olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular kadın ve erkeklerdeki farklı klinik paternlerdeki AGA oluşumunu açıklamaktadır (23).

Literatürde AGA etyopatogenezi üzerine yapılan bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ramos ve ark. minyaturize foliküllerde mikroi inflamasyon saptandığını ve bu durumun yüksek apoptozis indeksinden kaynaklandığını düşünmüşlerdir (24). Buna karşın Kolivras ve

ark.alopesiareata olgularında T hücre infiltrasyonu saptarken AGA olgularında bu duruma rastlamamışlardır(25).Yazdabadi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada erektör pili kasının yok olmasının, AGA patogenezindeki geri dönüşümsüz durumu açıklayabileceği savunulmuştur. Bu çalışmada alopesi areatada da perifoliküler inflamasyon olmasına karşın erektör pili kasının intakt kalmasının, alopesi areatanıngerı dönüşümlü bir tabloolmasının nedeni olduğu vurgulanmıştır(28).Mahe ve ark. AGA'dasaç büyümesinde IL-1'in negatif etkisi olduğunu savunmuşlardır (27).Histopatolojik verifikasyon açısından AGAanaliz edildiğinde; saç follikül sayısında azalmanın gözlenmemesi ve inflamasyonun izlenmemesi ayırıcı bulgular arasında yer almaktadır. Bu olgularda tek kıl follikül ünitesine bağlı terminal kıl sayısında azalma olduğu biyopsi materyalinde de izlenmektedir. AGA'da vellüs kıllar artmıştır, hafif derece telogen sayısında da artış izlenir. Buna karşın oksipital alan gibi tutulmamış deri normal görünümündedir (26).

Son yıllardayapılan bazı çalışmalarda, AGA'lı bireylerde artmış metabolik sendrom sıklığı gözlenmektedir ki bu durum obezite, insulin direnci, hipertansiyon, hiperprolaktinemi ve artmış aldosteron seviyeleri ile dekorele bulunmuştur (29,30).Bunun yanı sıra koroner arter hastalığı ile ilişkili yayınlar da mevcuttur (31,32).

Klinik bulgular

KAGA tipik olarak frontal saç çizgisinin korunduğu, orta frontal alanda yani tepe bölgesinde difüz saç yoğunluğu azalması ile karakterizedir. Saç kaybı özelliklefrontal bölgede belirginleşerek yılbaşı ağacı paternini oluşturur(26). KAGA sınıflaması tarihsel olarak farklı tanımlamalara sahiptir. Günümüzde birçok araştırmada kullanılan ve geçerliliği kabul edilen KAGA sınıflamaları aşağıda özetlenmektedir.

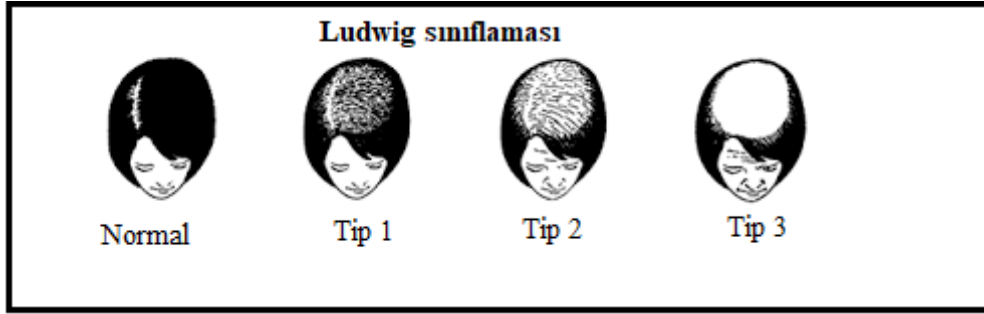
1.Ludwig sınıflaması (1977): Frontal saç çizgisinin korunduğu,pariyetalya da fronto-vertikal alandakidifüz dökülmeninesas alındığı KAGA'yı hastalığın seyrine göre üç evreye ayırmıştır(33).

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

Evre II:Tepedeki saçlarda belirgin seyrekleşme

Evre III:Tepe kısmında tama yakın veya tam kellik

Şekil 2. Ludwig sınıflandırması



Ludwig, KAGA’da frontal saç çizgisinin korunduğunu vurgulayarak, M şeklinde fronto-pariyetal çekilmenin, serumda yüksek oranda bulunan testosteron düzeyleriyle ilişkili olabileceğini savunmuştur. Kadınlarda, Hamilton tarafından tanımlanmış olan erkek tipi kellik kliniğine nadir rastlanır. Bu tip olgularda hiperandrojenizme kaynak oluşturabilecek tümör, virilizan sendromlar veya ekzojen nedenler araştırılmalıdır. Buna karşın, virilizasyon bulgusu olmayan normal kadınlarda da post-menopozal dönemde bu tip dökülmelere rastlanabilir.

2.Olsen sınıflaması (1994): Fronto-vertikal alopesi dedahil olmak üzere KAGA’nın mutlaka difüz saç seyrelmesi şeklinde izlenmek zorunda olmadan, frontal bölgede ‘çam ağacı paterni’ şeklinde görülebileceğini bildirmiştir (26).

3.Sinclair sınıflaması (2004): Hastaların saç dökülmelerinin ciddiyetine ilişkin algılarının fotografik ölçüsüdür. Saçların merkezi olarak ayrılmasıyla elde edilen beş renkli fotoğrafı içerir. Hasta ve hekim birden beşerdek saç dökülmesindeki şiddeti kişisel olarak puanlar (34).

Şekil 3. Sinclair sınıflandırması



Tanı

Erkeklerde AGAtanısı sıklıkla anamnez ve saçlıderi muayenesi baz alınarak kolaylıkla koyulabilmesine karşın, KAGA'dabu durum klinisyen için biraz daha zordur. Başlangıç yaşı, süresi ve progresyon hızı ayırıcı tanı açısından sorgulanmalıdır. Aile öyküsü pozitif belirteç olarak kabul edilmektedir. Androjen metabolizmasında yer alabilecek ilaçlar, hormonal ve nutrisyonel destekler de mutlaka aydınlatılmalıdır. Kadın hastaların hiperandrojenizm bulguları açısından jinekolojik ve obstetrik hikayesinin sorgulanması gerekmektedir. Hırşutismus, seste kalınlaşma ve klitoral hipertrofitanı koymada önemli bulgular arasında yer almaktadır. Saç kaybının erken yaşta başlaması, frontal ve parietal alanda saçlarda azalma olmasına karşın frontal saç çizgisinin korunması ve minyatürizasyon AGAtanısında yardımcıdır. Kadınlarda, difüz veya yaygın saç dökülmesi hikayesi olduğunda KAGA tanısı mutlaka akla gelmelidir (16). Alta yatan şüpheli bir endokrin bozukluk düşünülmediğinde laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç yoktur. Virilizasyon ile alakalı anamnez alındığında DHEA-S ve testosteron düzeyleri incelenmeli; tiroid patolojisi düşünülüyorsa TSH düzeyine bakılmalıdır (5).

Günümüzde, saç dökülmesini değerlendirmede kullanılabilecek altın standart bir tanı yöntemi halen bulunmadığı için, bu konuyu aydınlatmak adına çok sayıda çalışma mevcuttur. İdeal ölçüm; invaziv olmayan, uygulaması kolay, üretken, ekonomik ve tüm temel biyolojik parametreleri açıklayacak nitelikte olmalıdır.

Günlük dökülen saç sayısı, saç dökülmesinin aktif olup olmadığını saptamada kolay ve pratik bir yöntemdir. Gelişim siklusu nedeniyle telogen saçlar her gün dökülmekte ve yerlerini anagen saçlar almaktadır. Günlük dökülen saç sayısı ortalama 100'dür. Saçın şampuanlanması veya saç bakımı yapılması saç dökülmesini etkilediği için, hastadan 1 haftalık sürede yastıkta, duşta, tararken dökülen saçları toplaması istenir. Günde ortalama 100'den fazla saç telinin dökülmesi aktif dökülmeye işaret eder. Saçının önemli bir bölümünü kaybetmiş bir hastada günlük 50 adet saçın dökülmesinin de aktif dökülmeyi gösterebileceği akılda tutulmalıdır (35).

Klinik öyküsünde alopesi olan olgularda tanıyı kolaylaştıran yöntemlerden bir diğeri saç çekme testidir. Bu yöntemde aktif saç dökülmesini saptamak amacıyla dermoskop ve global fotoğraflama yöntemi kullanılır. Hasta 5 gün duş almaz ve yaklaşık 60 saç teli baş ve işaret parmakları arasında sıkıca tutulur ve yavaşça çekilir. Epile edilen saçlar sayılır ve kökleri kabaca tetkik edilir. Yüzde ondan fazla depile saç kökü bulunması

durumunda test pozitif kabul edilir. Bunun anlamı ise telogen saçlarda artış anlamına gelmektedir. Ancak bu durum hem AGA'da hem TE'de izlenebilir (36).

Kıl bulbusunun kökleriyle birlikte lamaların ortasına koyularak mikroskopide değerlendirilmesi işlemine 'trikogram' ismi verilmektedir. Bu yöntem ile kıl shaftı kalınlığı, kıl çapı ve minyaturizasyon değerlendirilebilir. Fototrikogram ise saçlı derinin bir alanından (1cm²) günler içerisinde seri halinde büyütülmüş fotoğraflar alınarak inceleme yapılan bir testtir. Sabit bir kamera ile sıklıkla 24-72 saat arasında saç büyümesinin değerlendirilmesi amacıyla karşılaştırma yapılır. Siklus durumuna ek olarak fototrikogram lineer büyüme hızı, çap ve dansite ölçümüne de olanak tanır. Bir üst versiyon olarak fototrikogram ile mikroskopinin birleşmesi sonucu yeni bir tanı aracı olan "Tricho-Scan" karşımıza çıkmaktadır. Kıllar alındıktan sonra özel bir sıvı ile boyanarak 20 ve 70 büyütmede saçlar otomatik olarak fotoğraflanır. Telogen kıllar kırmızı renkte, anagen kıllar yeşil renkte ve siklus sonu olan saçlar sarı renkte izlenir. Ek olarak terminal ve vellüs kıl ayrımı, saç yoğunluğu ve kılların uzama miktarı belirlenebilir (37,38).

AGA'da Trikoskopi Bulguları

AGA'nın trikoskopik bulguları kadın ve erkek hastalarda benzerdir. Bulgular sıklıkla oksipital alanakıyasla frontal alanda daha baskın izlenir. **Foliküler minyaturizasyon işareti olan saç çapı farklılığının saçlı derideki saçların %20'sinden fazla görülmesi AGA için tanı koydurucudur.** Normalde %10'dan az olması beklenen vellüs kıllar AGA'da artmıştır. Tek saç teline sahip folikül ünitelerinde artış izlenmektedir. Perifoliküler inflamasyonu temsil eden peripilar halo (kahverengi-beyaz) gözlenmektedir. Ancak bu bulgu TE'de veya normal saçlı deride de izlenebilir. Sarı noktalar ve boş foliküller de izlenebilir. İleri evre AGA olgularında kronik güneş hasarına bağlı bal peteği pigment paterni saptanabilir (47,48).

Klinik olarak tanı koyulamayan olgularda başvurulması gereken bir diğer yöntem ise histopatolojik verifikasyondur. Biyopside vertikal kesitler horizontal kesitlere göre daha anlamlı bulunmaktadır. Bütün olarak alınan vertikal saçlı deri biyopsilerinde terminal kıllar normalde dermisten subkutise doğru penetreder. AGA'da en patognomonik bulgu minyaturizasyondur. Bunun dışında vellüs kıllarda artış dikkat çekicidir. Transvers kesitlerde AGA'da terminal kılların yerini rezidüel anjiyofibrotik traktüsler ve vellüs kıllar alır. Fibröz kök kılıf artıkları minyatürize foliküllerin altında yerleşir. Horizontal kesitlerde ise

minyatürleşmiş kılfolikülleri saptanır. AGA genellikle non-inflamatuvar bir alopesi tipi olarak kabul edilse defoliküler bazda mikroiñlamatuvar infiltrat izlenebilir. Sıklıkla cevap olarak sebace bezlerde genişleme gözlenir. En değerli histolojik bulgular; daha küçük kıl foliküllerine geçiş, terminal kılların yerini alan fibröz traktüsler, telogen fazdaki foliküllerde artma ve zamanla bu foliküllerde gelişen atrofidir. Terminal kılların vellüs kıllara oranı normalde 7:1 olarak saptanırken AGA'da bu oran $<4:1$, kronik TE'de $>8:1$ büyük olacak şekilde değerlendirilir(49,50,51).

Resim 7: Androgenetik alopesi olgusunda, horizontal kesim folliküler minyaturizasyon



Tedavi

KAGA için kanıtlanmış ve kabul edilir ortak bir tedavi kılavuzu yoktur. KAGA doğası gereği progresif bir tablo olup, tedavideki temel amaçlardan ilki saç dökülmesini durdurmak, ikincisi ise yeni saç çıkışını indüklemektir. Tedavi seçeneklerinin etkinliğinin az olması, toleransın düşük olması, hastaya tedavi süresince verilen bilginin kısıtlı olması, hastaların ön yargısı ve yan etkiler sıklıkla tedavinin sonlandırılma ya da başarısızlık nedenleri arasındadır.

2018 yılında yayımlanan Avrupa Klavuzu'na göre KAGA olgularında sırasıyla minoksidil %2 solusyon, minoksidil %5 köpük, hiperandrojenizmde hormon takviyesi,

hormonal problemi olmayan olgularda hormon takviyesi, saç transplantasyonu, düşük yoğunluklu lazer tedavisi ve plateletten zengin plazma (PRP) yer alır. Bu tedavi biçimleri; kanıt düzeyi, ilerlemeyi durdurma, iyileşmeyi hızlandırma, güvenlik ve pratiklik parametreleri baz alınarak yapılmıştır. Tedavilerde en hızlı ve güçlü yanıt erken başlandığı takdirde alınmaktadır(52).

Minoksidil, en yüksekkanıt düzeyi'ne sahip olan ve tüm klavuzlartarafından önerilen tedavi seçeneğidir. Ana etki mekanizması tam olarak çözülememekle birlikte anagen fazı uzattığı ve kıl folikül çapında büyüme yaptığı düşünülmektedir. Bu uyarııpotasyum kanallarını açarak yaptığı savunulmakla birlikte bu durum tam olarak kanıtlanamamıştır.Eş zamanlı hücre büyümesini arttırmakta, kolajen sentezini inhibe etmekte, vasküler endotelial büyüme faktörünü ve prostoglandin sentezini arttırmaktadır(53).KAGA'da minoksidil %5 köpük günde tek doz uygulanması ile minoksidil %2 spreyin günde iki defa uygulanmasının benzer etkide olduğu saptanmıştır. Minoksidil 1 ml içerecek şekilde bir pipet ya da kapak yardımı ile kuru saçlı deriye günde bir veyaiki defa uygulanmalıdır. Köpük formu kadınlarda günde tek uygulama şeklinde olmalıdır. Sprey formu kullanılacak ise hipertrikozis riski olduğundan sadece etkilenen bölgeye uygulama yapılması konusunda dikkatli olunmalıdır. Tedavicevabı 6 ay sonra değerlendirilmelidir. Eğer klinik cevap söz konusu ise etkililiği sürdürmek için tedaviyedevam edilmelidir(52). Minoksidil aktivitesi kıl foliküllerindeki sulfotransferaz enzim aktivitesi ölçülerek hesaplanır. Bu enzimin sensitivitesi %93, spesifitesi %83 olarak hesaplanmıştır.8 hafta boyunca minoksidil alan gruptasulfotransferaz enzim aktivitesi ölçüldüğünde herhangi bir direnç gelişmediği takdirdeklinik yanıtta azalma söz konusu değildir. Bu veriler ışığında tedaviye yanıtsızolgulardaminoksidil konsantrasyonu arttırılarak enzim seviyesinde artış sağlanabilir. Minoksidilin aktif metaboliti olan minoksidil sulfatın daha kolay penetrasyonu sağlanırsa tedavi etkinliği artabilir.Bu etkin madde,gelecek dönemlerdeki tedaviplanı açısındanumut vaad edici gözükmemektedir (54,55,56). Hastalara tedavininilk ayında geçici artan telogen saç dökülmesi hakkında bilgi verilmelidir. Dikkat edilmesi gereken bir diğerhusus ise; minoksidil tedavisi kesildikten sonra saç dökülmesinde artış izlenebileceğidir. Vazodilatasyona bağlı risk oluşturabileceğinden, gebelik ve laktasyon döneminde minoksidil tedavisinden kaçınılmalıdır. 2018 Avrupa Klavuzu'nda, günde bir kez kullanılan %5 köpük formunun, günde 2 kez kullanılan %2 solusyon formuna göre bir üstünlüğünün olmadığı belirtilmektedir. Klinik cevabı arttırmak adına, kombinasyon tedavileride önerilmemektedir. Bu kombinasyon tedavileri arasında ginseng, azelik asit, oral

nutrisyon preparatları ve betametazon solusyon sayılabilir(52).Mikroiğneleme yöntemleri ile minoksidil tedavisi uygulandığında klinik yanıtta artış olduğu bildirilmiştir. 30 KAGA hastasını içeren bir randomize kontrollü çalışmada, %0.25 finasterid ve %3 minoksidil beraber uygulandığında, tek başına minoksidile göre daha etkin bulunmuştur(57,58).Ancak tüm bu kombinasyon tedavileri, yeterli kanıt düzeyi içermemeleri nedeniyle2018 kılavuzuna dahil edilmemiştir. Hangi formun tercih edileceği konusundaönemli bir nokta ise, %5'lik köpük formun %2'lik formaoranla daha fazla yan etkiye neden olabileceği için klinisyenler dikkatli olmalıdır. Bu yan etkiler arasında; baş ağrısı, kaşıntı, hassasiyet, papulopustuler döküler, irritan ya da alerjik kontakt ekzemalarsayılabılır (59,60).

2018 Avrupa AGA Kılavuzu'na göre, hiperandrojenizm bulguları olan ya da hormonal seviyesi normal olan hastaların hormonal terapi almasının kanıt düzeyi orta (3) olarak belirlenmiştir. Klinisyen ve hasta için pratik olmakla beraber, bu yaklaşım aynı zamandagüvenli ve etkilibulunmaktadır. Androjen yüksekliğiolan kadınlarda, spironolakton ve siproteran asetat gibi anti-androjen tedavilerfayda göstermektedir. Bu ajanlar androjen reseptörleri ile yarışarak etki ederler. Ancak bu sistem ,gebelerde erkek fetüslerin feminizasyonuna neden olacağından mutlak kontrasepsiyon önerilmelidir. Bu ajanlar eş zamanlı olarak kontrasepsiyonile birlikte kullanıldığında, terapötik etkiyi arttırmakta ve menstruel düzensizlikleri azaltmaktadır. Spironolakton zayıf bir androjen sentez inhibitörü olup, 200 mg/gün dozunda saç dökülmesini azaltma ya da saçlarda büyümenin indüklenmesinde etkili ve güvenlidir. Siproteran asetat androjen reseptörlerini bloklayarak, gonadotropin salgılayıcı hormonu inhibe eder. Premenapozal kadınlarda ayda ilk 10 gün süreyle 100mg/gün ya da postmenapozal kadınlarda 50 mg/gün olarak önerilir (61).Kareer Voegeli ve ark. yaptıkları bir çalışmada akne, hirsutismus ve alopesi kliniği veren 228 kadınhastada DHEAS, androstenedion, seks hormonu bağlayıcı globulin seviyelerine bakmıştır. Bu gruptaki 63 hasta polikistik over sendromu kriterlerine uyarken, 101 hastada hiperandrojenizmiuyaran artmış androjen seviyeleri, 51 hastada normal androjen seviyesi, 7 hastada düşük seks bağlayıcı proteindüzeyi, 4 hastada geç başlangıçlıkönjenital adrenal hiperplazi ve 2 hastada over tümörü saptanmıştır. Hormon seviyeleri çeşitlilik gösteren bu geniş grup analizinde; yüksek doz siproteron asetat ve düşük doz etinil estradiol kontrasepsiyon tedavisi hirsutismusu azaltmaktadır. Hormon baskılayıcı etkisi olmayan spironolakton tedavisi ise normal androjen seviyelerindeki izole alopesilerde daha başarılı bulunmuştur (62).Sinclair ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, eşit sayıda siproteron asetat ve

spironolakton alan hasta kıyaslanmıştır. Çalışma sonunda %44 hastada yeni saç çıkışı izlenmiştir; %44 hastada saç çıkışı izlenmemiş ve %12 hastada saçlardökülmeye devam etmiştir. Tedavi cevabını etkileyen tek anlamlı faktörün Sinclair seviyesinde artış olduğu ancak yaş, cinsiyet, Ludwig seviyesi, hormonseviyeleri, ferritin düzeyi ya da vellüs kılların terminal kıllara oranınıntedavi cevabını etkilemediği görülmüştür. İlaçlararası etkileşim düzeyinde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır(63).

KAGA hastalarında 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanımı, etkinlik kanıt düzeyinin düşük bulunması nedeniyle 2018 Avrupa AGA Kılavuzunda yer almamıştır. 5-alfa redüktaz inhibitörleri testosteronu daha aktif metaboliti olan DHT'ye çevirilmesini engellerler. Bu durum, gebe kadınlarda erkek fetüsün maturizasyonunun bozulması nedeniyle mutlak bir kontrendikasyon sebebidir. Bu ajanların kullanım dozları ile alakalı ortak bir görüş yayımlanmamıştır. *Scheinfeld ve ark.*'nın yaptığı bir derlemede 1 mg finasterid KAGA da etkisiz saptanırken, bazı çalışmalarda 2,5 ve 5 mg dozlarının etkili olduğu bulunmuştur (64). Nisan 2019 yılında TC. Sağlık Bakanlığı tarafından; hekimlere gönderilen bir bilgilendirme yazısında, 'AGA'da endike olan finasteridin 1 mg/gün formunda bile depresif mod, depresyon ve/veya intihar düşüncesi gibi psikiyatrik semptomlara yol açabileceği ve bu durumda tedavinin kesilmesi ve tıbbi destek alınması önerilmelidir' açıklaması yer almıştır(65). *Hu ve ark.* 2019 yılında yayımladığı bir derlemede, 1 mg/gün finasterid dozunun KAGA'da anlamlı klinik cevap sağlamadığını, 1 ila 5 mg/gün değişen dozlarda kullandığında ise premenopozal ve post-menopozal kadınlarda klinik yanıtlarda farklılık oluşturduğunu, ancak geçerli bir sağaltım önerisi verilemediğini belirtmişlerdir (66).

KAGA'da düşük doz lazer tedavisinin kanıt düzeyi, 2018 AGA kılavuzunda iki(2) olarak değerlendirilmiş olup, güçlü bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kılavuzda 6 aydan daha uzun süre tedavi devamının yarar ya da zararı adına geçerli bir öneride bulunulamayacağı belirtilmiştir. Son derece kolay bir yöntem olan bu tedavi seçeneği, 'Lasertarağı' ya da koruyucu başlıkla evde de uygulanabilir. Bu cihazlar FDA tarafından 2007'de erkek tipi AGA'da, 2011 yılında da kadın tipi AGA'da onaylanmıştır. Tedavi şeklinin süresi cihaza göre değişkenlik göstermektedir. Yan etkileri son derece sınırlı ve tolere edilebilir olacak şekilde, saçlı deride kuruluk, kaşıntı ve hassasiyet olarak sıralanabilir. İlk defa Endre Mester tarafından lazerlerin karsinojenik etkileri araştırılırken, bu bazı bölgelerde kıllarda büyümeye sebep olduğu farkedilmiştir. Bu aralık ise 500-1100 nm, güç

dansitesi 3-90 Mw/cm² ve fluences 1-10J/cm² olarak belirlenmiştir (67). *Jimenez ve ark.* tarafından yapılan geniş çaplı çift kör randomize kontrollü bir çalışma en yüksek kadın popülasyonunu içermekte olup, haftada üç gün lazer tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde saç yoğunluğunda arttırdığını vurgulamışlardır (68). *Emsat ve ark.* 'nın düşük doz lazer tedavisi ile minoksidil kombinasyonu kullandıkları bir çalışmada, kombinasyon tedavisi ile daha başarılı sonuçlar alınmıştır (69). *Tabaei ve ark.* 'nın, saç transplantasyonu öncesi düşük doz lazer tedavisinin foto-biyomodulasyon nedeniyle graft sahasında saç çıkışını arttıracığına dair bir çalışması mevcuttur (70). *Friedman ve ark.* tarafından yapılan çalışmada, 44 AGA'lı kadın hastada plaseboya göre lazer tedavisi alanlarda terminal kıllarda %51 oranında artış olduğu saptanmıştır (71). Tüm bu veriler, en düşük dozda ışınal akış ve düşük termolizisin indüklenmesinin foliküler stimulasyonda yeri olduğunu ve AGA'da düşük doz lazer tedavisinin etkin bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

Trombositten zenginleştirilmiş plazma (PRP), 2018 KAGA tedavikılavuzunda kanıt düzeyi üç (3) olarak yer almakta olup, saç dökülmesi yakınması olan hastaların sık başvurduğu bir yöntemdir. Az sayıda hasta üzerinde uygulanması ve uzun dönemli takiplerinin olmaması nedeniyle etkinliği kanıtlanmış net bir protokol yayımlanmamıştır. PRP tedavisinde teknikler ve kitler uygulayıcıya bağlı olarak değişmekle birlikte sıklıkla şu şekilde uygulanır; öncelikle özel bir jel bulunan küçük tüplerin içine az miktarda kan alınır ve santrifüj işlemi uygulanır. Bu işlemin sonunda tüplerdeki kan bileşenlerine ayrılır. Her mililitresinde yaklaşık 200.000 trombosit bulunan bu kanın kırmızı hücrelerden oluşan kısmı ayrıştırılarak, 1,5 milyona kadar trombosit yoğunluğuna sahip olan bir jel elde edilir. İşte bu trombositten zengin plazma hücreleri, AGA olan alanlardaki kıl foliküllerine enjektör, maske ya da dermapen isimli cihazla ulaştırılır. 2018 yılında *Badran ve ark.* 'nın uygulamateknikleri üzerine yaptıkları bir derlemede, etkinliğin görülebilmesi için 4-5 hafta aralıklarla 3-4 kez intradermal enjeksiyon uygulanması ve bu tedavinin 6 ayda bir tekrarlanması önerilmiştir (72). *Puig ve ark.* 'nın yaptığı, kadın hastalarda PRP tedavisinin etkinliğini araştıran çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada, bu tedavi biçiminin saç kütle indeksi ve saç yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamadığı, ancak saç dökülme yoğunluğu ve hızına ek olarak saç kalınlığını olumlu yönde etkilediği vurgulanmıştır (73). *Tawfik ve ark.* KAGA hastalarında 6 aylık takipleri sonucu saç yoğunluğunda ve saç kalınlığında artış olduğunu saptamışlardır (74). Son zamanlarda PRP tekniklerinin ve içeriklerinin saç dökülmesinde yararı olabileceği gibi zararı olabileceğini iddia edenderlemeler de mevcuttur. Bir derlemede, PRP içerisindeki

trombosit sayısının 1.48 milyon ünite'den fazla olmasının fibroblast artışı sonucu anjiyogeneziste rolü olduğu vurgulanmıştır. Bunun yanı sıra PRP içeriğinde lökosit bulunmasının saf ürüne kıyasla perifoliküler inflamasyona katkı sağlayabileceğinden üretim biçimi son derece önem taşımaktadır (75).

Medikal tedavilere yanıtız olgularda saç ekimi düşünölmelidir. Bu tedavi şekli, oksipital alandaki iyi korunmuş donör sahadan, saç çıkışı olmayan greft sahasına yeni kıl köklerin konulması prensibine dayanır. Bu durumu kolaylaştıran etmen ise foliköler ünitedeki papillaların gerekli koşullar sağlandığı takdirde yeniden neo-vaskularizasyon oluşturabilme yeteneğidir (76).

AGA'da tedaviyeerken başlanması, özellikle Ludwig 1-2 olan KAGA olgularında başarı şansını arttırmakta ve yeni saç çıkışını indüklemektedir. Tanının erken koyulabilmesi için tetkiklerin geliştirilmesi, genetik ve moleköler belirteçlerinyakın zamanda tanımlanabilmesi ile tedavilerde başarı oranı artacaktır.

2.1.2. TELOGEN EFFLUVİUM

Kadınlarda izlenen yaygın saç dökölmelerinde klinik olarak AGA ve TE ayrımı zordur. Bazı olgularda ise her iki tablo bir arada izlenebilir. Ancak, bu iki klinik tabloyu ayırt etmek, tedavi planı ve prognoz açısından önem taşımaktadır. Normal saçlı deride foliköllerin %90-95'i anagen fazda, geri kalanı ise telogen fazdadır. İnsan kılı telogen hale gelip dökölmeden önce sadece birkaç ay ile birkaç yıl arasında büyüyebilir. Bu durumu hızlandıran patolojik ya da fizyolojik değışikliklerin görölmesi sonucu, normal olan telogen saçlarda dökölmede artış saptanır. Bu artış sonucunda oluşan TE, inflamatuvar olmayan ve skatrisyel olmayanbir alopesi çeşidi olarak karşımıza çıkar. TE klinik olarak akut ve kronik TE şeklinde iki gruba ayrılır. 6 aydan kısa süreli dökölmeler akut TE, 6 aydan uzun süreli dökölmelerise kronik TE olarak değeriendirilir. Kronik TE sıklıkla 4-5.dekadı etkilemektedir.Doğum sonrası anagen fazın kısalması ile gözlenen tipine ise telogen gravidarum ismi verilmektedir(77).

Epidemiyoloji

TE kadınlarda erkeklere göre daha sık olup, gerçek insidansı bilinmemektedir. Kronik TE sıklıkla orta yaşlı kadınları etkiler (77).

Patofizyoloji

Farklı foliküler siklusa dayalı 5 fonksiyonel TE tipi tanımlanmıştır. Bunlar; hızlı anagen ayrılma, gecikmiş anagen ayrılma, kısa anagen sendromu, hızlı telogen ayrılma ve gecikmiş telogen ayrılma. Hızlı anagen ayrılmada, foliküller uyarılarak anagen dönemi terk ederveyaklaşık 2-3 ay süren telogen dönemin sonunda artmış saç dökülmesiyle sonuçlanan erken telogene girer. Bu durum sıklıkla ciddi hastalık, ilaca bağlı saç kayıplarındaki gibi fizyolojik stres sonrasında oluşur. Gecikmiş anagen ayrılma; doğum sonrası saç kaybının sebebidir. Kısa anagen sendromu; anagen sürenin idiyopatik olarak kısalmasının ifadesi olup, dirençli telogen saç dökülmesine sebep olur. Hızlı telogen ayrılma; normal telogen dönemin kısalmasının bir sonucudur. Folikül de tekrar anagen faza girmek üzere uyarılır. Minoksidil gibi ilaçlar, hızlı telogen ayrılmayı tetikleyebilir. Gecikmiş telogen ayrılma; uzamış bir telogen dönemi sonrasında anagen döneme geçişi takiben oluşur. Bu durum, hayvanların kış postlarını dökmeleeri esnasında eşzamanlı saç döngüsü ile birlikte olur. Bazı insanlarda mevsimsel olarak görülebilir (78,79).

Klinik

Sağın incelmesi, saçlı derinin yanı sıra tüm vücutta bölge ayrımı olmaksızın izlenebilir. Tanıyı desteklemek için yapılacak saç çekme testi sıklıkla vertexte ve oksipital bölgede daha belirgin pozitifdir. Negatif saç çekme testi ise kronik TE tanısını ekarte ettirmez. Triogram testinde telogen oranı %20'den fazla olmak üzere normal anagen ve telogen saçlar görülür ve telogen saç oranının %20'den fazla olması hemen hemen daima anormal bir durumun göstergesidir. Aktif TE'de 60 saniyelik saç sayımında 100'den fazla saç bulunur. İncelemede telogen saçlar depigmente bulbus ve iç kök kılıfı yokluğu gösterirken, anagen saçlar ise iç kök kılıfı varlığı ile ayrılır (80). Telogen saçlarda 6 aydan uzun süreli dökülme olması, ancak saçlı derideki saç bölgesinde saç yoğunluğunda azalma olmaması klinisyeni TE lehine düşündürmelidir. Buna karşın KAGA olgularında aktif dökülme lehine pozitif saç çekme testi gözlenirken, sıklıkla saç bölgesinde azalma da izlenir (81).

Tanı

Kronik TE tanısı diğer difüz telogen saç kaybı nedenlerinin dışlanmasıyla koyulur. Hastadan ayrıntılı hikaye alınmalı ve sebep olan durumlarla ilgili tüm tetkikler

istenmelidir. Tanı öncesi mutlaka TE nedenlerini arttıran ya da azaltan faktörleri değerlendirmek ve dışlamak gereklidir. Kronik TE'ninen sık bildirilen nedenleri arasında tiroid bozuklukları, aşikar demir eksikliği anemisi, akrodermatitis enteropatika ve malnutrisyonlar sıralanmıştır. Hem hipertiroidi, hem hipotroidi sırasıyla %50 ve %33 oranında difüz saç dökülmesi yapabilmektedir (82). Diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da bu saç dökülmesini tetikleyebileceği düşünülmektedir. Hipotiroidi mitozu engelleyerek, katagen fazı indüklemekte ve saçın telogen fazdan anagen faza geçişinde gecikme yaratmaktadır. Buna karşın hipertiroidinin TE'deki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Dikkat çekilen bir diğer nokta ise; hipotiroidinin süresi ve şiddeti ile alopesi süresi arasında herhangi bir ilişkinin olmadığıdır. Eğer kıl folikülleri atrofiye uğramadıysa replasman tedavisi saç dökülmesi yakınmasını azaltabilir (83).

Derin anemi, difüz saç dökülmesi sebebi olarak sayılabilir ancak anemi olmaksızın davakaların yaklaşık %20'sinde serum ferritin seviyesi 20 ng/dl altında saptanır. Bu durum saç dökülmesi sorununu daha kompleks hale getirmektedir. Demirin ribonukleaz kofaktörü olması nedeniyle, eksikliğinde DNA sentezini azaltarak matriks hücrelerindeki proliferasyonu azalttığı düşünülmektedir. Sonuç olarak kıl folikülleri DNA sentezinin düzgün yapamadıkları için telogen fazdan anagen faza geçiş yapamazlar. Bu sebeple hastalarda anemi mevcut olmasa bile serum ferritin düzeylerinin 70 ng/dl üzerine çıkarılması önerilmektedir (84).

Akrodermatitis enteropatika ve çinko eksikliği, şiddetli TE nedenlerinden biri sayılabilir. Buna karşın subklinik çinko eksikliği, başka herhangi bir bulgu vermeksizin saç dökülmesi nedeni olarak değerlendirilmemelidir. Bu sebeple subklinik çinko eksikliğinde replasman saç dökülmesini durdurmayabilir ve hasta mutlaka AGA ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmelidir (85).

Katıdiyetle bağlı protein-kalori malnutrisyonu, saç dökülmesinin bir diğer nedeni olabilir. Marasmus; kuru, cansız, ince, düz saçlara neden olabilir ve sıklıkla kıl şaft anomalileriyle eşlik eder. Kwashiorkor; saç dökülmesini periodik olarak etkilediğinden belirsiz zamanlarda kıl folikülünün telogen evreye girmesine neden olur. Hastalarda 'Pohl Pinkus' çizgilenmeleri, pigment kaybı gibi saç renk değişiklikleri gözlenir (86).

Esansiyel yağ asidi eksikleri de pigment kaybı yönünde saç renk değişiklikleri ile klinik verir. Metabolik bozukluklardan böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde saçlarda seyrelme izlenir. Malignensilerde, hipoproteinemiye bağlı saç dökülmeleri ilk bulgulardan biri olabilir. Sistemik lupus eritematozus ve dermatomiyozit kliniğinde dedifüz saç dökülmesi yer alabilir. Sifiliz kliniğinde güve yeniği paterninde dökülme patognomonik olsa da, difüz saç dökülmesi de izlenebilir (87).

İlaç ilişkili Difüz Saç Dökülmesi, İlaç Başlandıktan 6-12 Hafta Sonra Başlar Ve İlaç kullanıldığı sürece progresif şekilde devam eder. Sıklıkla anagen faza hızlı geçiş nedeniyle ortaya çıkar. Tanıyı koyabilmek için ilaç öyküsünde son 3 ay sorgulanmalıdır. İlaç kesilince saç dökülmesinin durması ve yeniden başladığında artışı tanıyı desteklemektedir. Retinoidler, telogen duraklama defekti sonrası anagen süresini azaltırlar. Retinoidler dışında TE'ye sıklıkla sebep olduğu düşünülen ilaçlar arasında heparin, propranolol, kaptopril, allopurinol, borik asit, fenitoin, kozmetikler, amfetaminler, levodopa ve bromokriptin yer alır (88).

Telogen Effluvium'da Trikoskopi

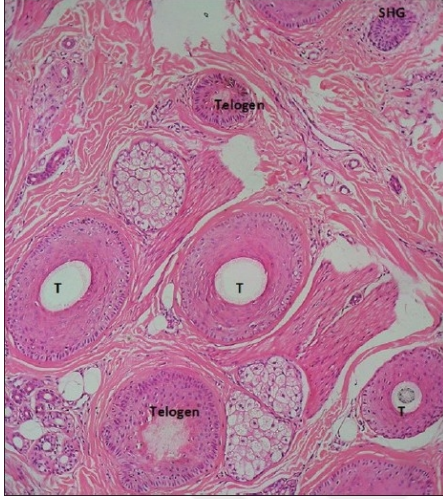
TE'ye özgü spesifik bir trikoskopik bulgu tanımlanmamıştır. Normalde dökülen telogen saçların hemen ardından oluşan anagen saçlar gözlenemediğinden, saç ya keratosebasöz materyal ile dolarak sarı nokta, ya da boş folikül şeklinde izlenir. Saç kaybı KAGA'da olduğu gibi frontal alan ağırlıklı değildir, trikoskopi bulguları tüm saçlı deride benzerdir. Tek saç teline sahip foliküler ünite sayısı KAGA'da olduğu gibi artmıştır. Yeni çıkan saçlar sivri uçları, sert ve pigmente gövdeleriyle dikkat çeker. Peripilar halo inflamasyona bağlı olarak gözlenebilir. Özet olarak; saç yoğunluğunda ve çeşitliliğinde azalma, boş foliküller ve sarı noktalar izlenebilir. TE sıklıkla birdışlama tanısıdır. Ancak, kadınlarda izlenen saç dökülmelerinde AGA ve TE'nin sıklıkla bir arada bulunabileceği de akılda tutulmalıdır. Erken dönem olgularda KAGA ve TE ayrımı bu nedenle son derece güçtür. Kesin tanı için saçlı deri biyopsisi yapılması gerekmektedir (45).

Histopatoloji

TE'de histopatolojik verifikasyonda sırasıyla şu bulgular yer alır. Dermis-adipoz doku ile üst epidermis kıyaslandığında tüm kıl folikülleri boyutları benzer saptanmasına karşın

terminal kıllarda azalma saptanmıştır. İnflamasyon ve skatri sbeklenmez. Tüm telogen saçlarda %20'den fazla artış olması TE lehine düşündürür (89).

Resim 8: Telogen Effluvium olgusunda horizontal kesit: telogen saçlarda artış



Tedavi

Hastalığın doğal seyri konusunda danışmanlık, TE tedavisinin temel dayanağıdır. TE'nin kendiliğinden gerileme eğilimi gösterebileceği hastaya anlatılmalıdır. Ancak detaylı bir anamnez sonrası tetikleyici ajan ortadan kaldırıldıktan sonra, 3 ila 6 ay içerisinde saç dökülmesi durur. Özellikle şüpheli ilaç öyküsü olan olgularda son üç aylık anamnez dikkatlice alınmalıdır. Eş zamanlı olarak seboreik ekzema gibi saçlı deri hastalıklarının tedavisi de saç dökülmesini durdurabilir. Tedavinin başarısı için hastanın psikososyal yönden güçlü olması gerekmektedir. Bunun için hastaya tedavinin 3 aşaması olan katagen fazın durdurulması, anagen fazın indüklenmesi ve eksojen fazın inhibisyonu basamakları uygun bir terminoloji ile anlatılarak yanıt için uzun bir sürecin gerekebileceği anlatılmalıdır. Güncel tedavi seçenekleri içerisinde, FDA tarafından onaylanmış olan v ekatagen fazı durdurarak anagen fazı indükleyebilen bir seçenek halen bulunmamaktadır. Ancak katagen indükleyici ilaçlar arasında yer alan beta-blokerler, retinoidler, antikoagulanlar ya da antitiroid ilaçlardan kaçınılması ve katagen indükleyici metabolik bozuklukların (tiroid disfonksiyonu, hiperandrojenizm, hiperprolaktinemi) düzeltilmesi saç dökülmesini azaltır. Katagen tetikleyici olabilecek demir, çinko, estradiol ya da protein replasmanı yapılması kliniğin iyileşmesinde fayda sağlar. Ancak kılavuzlara girebilen bir multivitamin ya da antioksidan takviyesi henüz yoktur. Biotin takviyelerinin TE klinik seyrinde anlamlı iyileşme sağladığı

gösterilememiştir(90). Dengeli bir diyet ve sabit vücut ağırlığı TE kliniğinin pozitif yönde etkilemektedir. Literatür verilerine göre ferritin seviyesinin 40 ng/dL üzerinde tutulması saç dökülmesini geriye döndürebilir. Sıklıkla demir replasmanına 3-6 ay arasında devam edilmeli ancak aşırı demir yüklemesinden kaçınılmalıdır(91). FDA tarafından minoksidil sadece KAGA'da onaylı olmakla birlikte, endikasyon dışı olarak kullanıldığı kronik TE hastalarında da iyi klinik yanıtlar alınabilmektedir(92). Davis ve ark. tarafından kafein, niasin, pantenol, dimetazon içeren niş bir polimer üzerinde çalışmakta olup, araştırmacılar bu kombinasyonun saç çapını 2–3 µm uzattığını vurgulamışlardır (93). Stemoksidin; potent bir propil-4-hidroksilaz inhibitörü olarak hipoksiye cevap olarak çalışılan yeni tanımlanmış bir ajandır. Topikal olarak %5 konsantrasyonda üç ay süreyle kullanıldığında foliküler yoğunluk artışı olduğu in-vitro çalışmalarda kanıtlanmıştır (94). Saç nemlendiricisi ve besleyici olarak bakır, demir, biotin, kafein, ginseng, ginko ve cüce palmye ekstratları kullanılabilir. Bu amaçla nioksin isimli yeni bir ajan tanımlanmıştır (95).

Sonuç olarak AGA ve TE sıklıkla birbirine karışan iki klinik antite olmasına karşın, bazı belirgin farkları da klinisyen için önemli ipuçları oluşturmaktadır. Bu ipuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir(96).

Tablo 3. Kronik TE ve AGA olgularının; Klinik ve Dermoskopik Bulgularının Karşılaştırılması

	Kronik TE	AGA
Saç hacminde azalma	Difüz	Vertekste azalma
Fronto-pariyetal alanda açılma	İzlenmez	Belirgindir
Kıl çap farklılığı	Mevcut değil	Mevcut
Vellüs kıl yoğunluğu	Değişmez	Artar
Telogen saçlar	Artar	Aktif dökülme

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

‘Telogen effluvium ve androgenetik alopesili kadın hastalarda trikoskopik bulguların

incelenmesi ve karşılaştırılması' isimli bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'ne Nisan 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında saç dökülmesi yakınması ile başvuran, yapılan incelemeler sonucunda KAGA veya TE tanıları almış olan ve trikoskopik kayıtları bulunan 18 yaş ve üzerindeki tüm kadın hastalar değerlendirilmiştir. Araştırmamız tek merkezli, gözlemsel ve tanımlayıcı nitelikte bir araştırma olarak kurgulanmıştır. Araştırmaya dahil edilmesi gereken katılımcı sayısı Open Epi programı kullanılarak hesaplanmış olup hasta ve kontrol grubu için alınması gereken olgu sayısı en az 140 olarak hesaplanmıştır (Confidence limits %5; Design effect1; Confidence Level %95).Araştırma için 27.03.2019 tarihinde Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu-Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 2019/07-50).

Hastaların trikoskopik incelemeleri, DEÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan kontakt, polarize olmayan dijital dermoskop (MoleMax II, Viyana Avusturya) kullanılarak x40 büyütmede yapılmıştır ve kayıtlar veri tabanında saklanmaktadır. Olgularda gözlenen klinik ve trikoskopik bulgular çalışma için hazırlanmış olan “Olgu rapor formu”na kayıt edilmiştir.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

1. 18 yaş ve üzerindeki kadın olgular
2. DEÜTF Dermatoloji Kliniği'ne saç dökülmesi yakınması ile başvuran ve yapılan rutin incelemeler sonucunda KAGA veya TE tanısı almış olan olgular
3. DEÜTF Dermatoloji Kliniği'nde trikoskopik kayıtları bulunan olgular

Çalışmaya dahil edilmeme ölçütleri:

1. 18 yaşından küçük olgular
2. Saçlı deriyi etkileyen psoriyazis, allergik veya irritan ekzemalar, şiddetli seboreik ekzema, pitriyazis rubra pilaris, liken planopilaris, diskoid lupus eritematozus ve benzeri herhangi bir inflamatuvar dermatozu bulunan olgular
3. KAGA veya TE dışında saç dökülmesine yol açabilecek diğer sebeplerin varlığı
4. Trikotillomani, dermatitis artefakta gibi saç ve saçlı deriyi etkileyebilecek psiko-somatik hastalıkların bulunması

Olgu rapor formu'na hastanın yaşı ve eğitim düzeyi gibi demografik verileri, klinik

bulgular, saç dökülmesinin süresi, günlük dökülen saç sayısı, saç bakım ürünü kullanımı, eşlik eden komorbiditeler, saç çekme testi sonuçları, daha önce kullanılan tedaviler ve aile öyküsükayıt edilmiştir. Tüm olgularda menstruasyon düzensizlikleri, hirsütizm, virilizasyon varlığı ve gebelik öyküsü açısından ayrıntılı sorgulamalar yapılmıştır. Olgulardan kliniğimizdeki incelemeler esnasında istenmiş olan TSH, ferritin, tam kan sayımı, çinko, folik asit, B12 düzeyi ve vitamin D düzeyi ile birlikte gerekli görülen olgulardan istenmiş olan hormon profili testleri (DHEAS, androstenedion, FSH, LH, prolaktin, total ve serbest testosteron gibi) de hastane bilgi işlem sisteminde yer alan kayıtlarından alınmıştır. Trikoskopik incelemelere ait görüntüler her bir hastada en az 4 farklı alandan alınmış olup (frontal, oksipital, sağ ve sol pariyetal alanlar)değerlendirmeleri bu konuda uzman olan 2 ayrı hekim tarafından kör olarak yapılmıştır. Çelişkide kalınan görüntülerde 3. bir hekimin görüşüne başvurulmuştur.

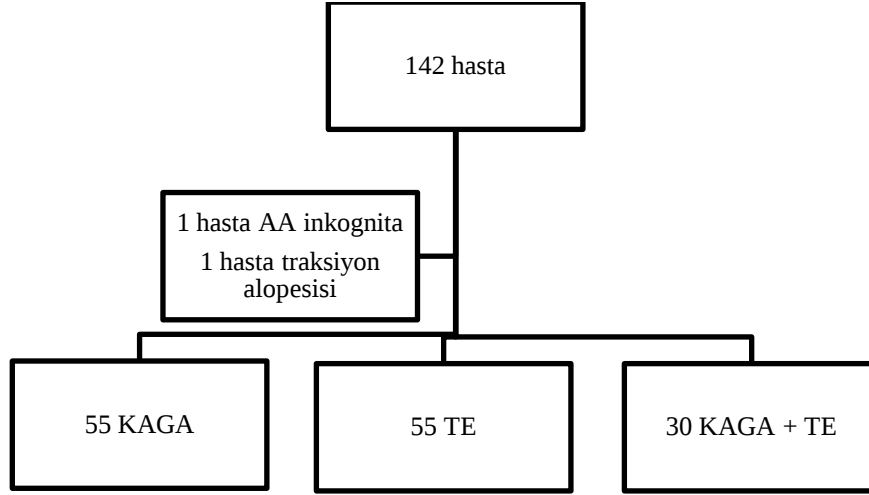
Araştırma sonunda elde edilen verilerin değerlendirilmesi için “Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0” programından yararlanılmıştır. İstatistiksel analizlerde ki-kare testi ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Elde edilen verilerde %95 güven aralığı ile $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Demografik veriler

Araştırmamıza, kliniğimize difüz saç dökülmesi yakınması ile başvuran 142 hasta alınmıştır. Bu hastalardan biri ilk etapta klinik olarak TE, diğeri ise AGA olarak değerlendirilmiştir. Ancak, yapılan trikoskopi analizi ve diğere incelemeler sonucunda bu olguların biri alopesi inkognita, diğeri traksiyon alopesisi tanılarını almıştır. Sonrasında bu iki hasta çalışmadan çıkarılmış olup verileri istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. Sonuç olarak araştırmamıza TE grubunda 55, AGA grubunda 55 ve TE+AGA grubunda 30 kişi olmak üzere toplam 140 olgu dahil edilmiştir (Tablo 4). Olgular yaş, hastalık süresi, eğitim düzeyi ve günlük dökülen saç sayısı gibi klinik ve demografik veriler açısından birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlenmemiştir ($p>0.05$). Olgulara ait klinik ve demografik özellikler Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Araştırmada yer alan olguların özeti



Tablo 5. TE, KAGA ve TE+AGA olgularına ait klinik ve demografik özellikler

Değişkenler	TE (n = 55)	KAGA (n = 55)	TE + KAGA (n = 30)	p değeri
Yaş, yıl Ort ± ss (min- maks)	32±10 (18-59)	43±13 (19-73)	43±16 (18-72)	0.112
Hastalık süresi, ay Ort ± ss (min- maks)	38±38(6-120)	75±79(6-360)	45±43(6-120)	0.084
Eğitim düzeyi, n(%) İlkokul Lise Üniversite	5 (3,6) 14 (10) 36 (25,7)	9 (6,4) 15 (10,7) 31 (22,1)	3 (2,1) 10 (7,1) 17 (12,1)	0.231
Günlük dökülen saç sayısı, n(%) <100 ≥100	4 (2,9) 51 (36,4)	4 (2,9) 51 (36,4)	1 (0,7) 29 (20,7)	0.164

Olguların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, hemoglobin, ferritin, folik asit ve B12 düzeylerinin TE grubunda, KAGA ve TE+KAGA gruplarına göre kısmen daha düşük olduğu belirlense de bu farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0.5$) (Tablo6). 55 KAGA olgusunun 12'inde ve 55 TE olgusunun 9'unda demir eksikliği anemisinin mevcut olduğu belirlenmiştir. TSH, çinko ve D vitamini düzeylerinin ise gruplar arasında benzer

değerlerde olduğu gözlenmiştir.

Tablo6. TE, KAGA ve TE+KAGA olgularına ait laboratuvar bulguları

Değişkenler ort±ss (min-maks)	TE (n = 55)	KAGA (n = 55)	TE + KAGA (n = 30)	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	12.63±1.04 (10.10-15)	13.04±1.35(8-15.07)	13.19±1.09 (9.9-14.1)	0.188
TSH (mU /L)	2.06±1.65(0.36-10.2)	1.95±1.65(0.39-10.6)	2.21±1.11(0.30-4.35)	0.743
Ferritin (ng/ml)	21.01±31.80(1.9-22.6)	26.85±18.82(4.2-82)	34.91±60.98(5.80-342)	0.257
Folik Asit (ng/ml)	8.1±3.39(3.45-22.8)	8.73±3.53(3.63-22.0)	8.88±3.46(4.2-15.6)	0.459
B12 (pg/ml)	281.73±187.95(51-902)	298.83±192.46(87-869)	304.77±171.26(88-761)	0.700
Çinko (ug/dL)	77.5±16.89(39-112)	77.42±12.36(56-118)	73.73±11.88(48-92)	0.981
Vit D (ng/ml)	18.76±8.52(6.13-47.09)	18.37±8.06(4.2-38.2)	21.71±9.15(10.04-38.16)	0.834

Hb normal aralığı: 12-16 g/dL; TSH normal aralığı: 0.38 – 5.33 mU / L; Ferritin normal aralığı: 11 - 306.8 ng/ml; Folik asit normal aralığı: 3.1 - 19.9 ng/ml; B12 normal aralığı: 126,5 –505 pg/ml; Çinko normal aralığı: 70 – 114 ug/Dl; Vitamin D düzeyi normal aralığı:30 – 100 ng/ml

Tablo 7. TE, KAGA ve TE+KAGA olgularının eş tanılarının değerlendirilmesi

Komorbiditeler, n (%)	TE (n = 55)	KAGA (n = 55)	TE+KAGA (n = 30)
Hipertansiyon	0	6 (10.9)	4 (13.3)
Diabetes mellitus	0	5 (9.1)	3 (10)
Hipotiroidi	5 (9.1)	5 (9.1)	6 (20)
Demir eksikliği anemisi	9 (16.4)	12 (21.8)	6 (20)
Polikistik over sendromu	0	8 (14.5)	0
Ritm bozukluğu	0	4 (7.3)	0
Serebro-vasküler hastalık	0	2 (3.6)	0
Hipertiroidi	0	1 (1.8)	0
Romatoid artrit	1 (1.8)	3 (5.5)	0
Astım	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (6.7)
Seboreik ekzema	4 (7.3)	0	3 (10)
Vitiligo	1 (1.8)	1 (1.8)	0

Her iki grupta da en sık eşlik eden komorbidite demir eksikliği anemisi olarak saptanmıştır. İkinci sırada KAGA’da bunu hormonal düzensizliklerin beklendiği polikistik over sendromu (PKOS) izlerken, TE’de hipotiroidi izlemiştir. Toplam olgu sayısı bazında bakıldığında ise, hipotiroidinin TE ve KAGA gruplarında eşit sayıda kişide izlendiği görülmüştür (Tablo 7).

Trikoskopik bulgular

Araştırmada yer alan TE, KAGA ve TE+KAGA olgularında yapılan frontal bölge trikoskopisine ait bulguların sıklığı Tablo 8’de özetlenmektedir. Frontal bölgede terminal kılların artışı KAGA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Tek kıl folikül ünitesinde bulunan ikiden az bulunan terminal kıl sayısı oranı karşılaştırıldığında; KAGA olgularında çam ağacı paternine uyacak şekilde %76-100 oranında tek terminal kıl sayısı TE’ye kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur.

Frontal bölgede vellüs kılların artışı açısından yapılan değerlendirmede de, KAGA olgularında vellüs kıl sayısında TE’ye kıyasla anizotrikozisi gösterecek şekilde %25 oranından %100 oranına kadar uzanan bir artış izlenmiştir ($p<0.001$). Saç dökülmesi tipleri ile

yeni uzamakta olan saçlar arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. KAGA’da foliküler minyaturizasyon, bal peteği görünümü, sarı ve beyaz noktalar TE’ye göre daha sık izlenirken; TE’de basit kırmızı düğümler KAGA’ya göre anlamlı olarak yüksek oranda tespit edilmiştir.

Araştırmada yer alan TE, KAGA ve TE+KAGA olgularında yapılan oksipital bölge trikoskopisine ait bulguların sıklığı Tablo 9’de özetlenmektedir. Oksipital bölgede terminal kılların artışı, KAGA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Oksipital alanda hormonal duyarlılık azaldığı için KAGA’nın aksine TE olgularında difüz incelmanın göstergesi olarak tek kıl folikül ünitesinde ikiden az terminal kıl daha yüksek oranda saptanmıştır.

Tablo 8. TE, KAGA ve TE+KAGA olgularında frontal alanda izlenen trikoskopik bulgular

Trikoskopik bulgular, n(%)	TE (n = 55)	KAGA (n = 55)	TE+KAGA (n = 30)	p değeri
Foliküler paternler				
Terminal kıl				
%25	9 (6.4)	1 (0.7)	0	<0.001
%26-50	27 (19.3)	5 (3.6)	12 (8.6)	
%51-75	9 (6.4)	14 (10)	10 (7.1)	
%76-100	10 (7.1)	35 (25)	8 (5.7)	
Vellüs kıl				
%25	19 (13.6)	5 (3.6)	4 (2.9)	<0.001
%26-50	35 (25.0)	20 (14.3)	20 (14.3)	
%51-75	0	22 (15.7)	6 (4.3)	
%76-100	1 (0.7)	8 (5.7)	0	
Yeni uzamakta olan saçlar	36 (25.7)	46 (32.9)	26 (18.6)	0.290
Foliküler minyaturizasyon	5 (3.6)	54 (38.6)	25 (17.9)	<0.001
Sarı noktalar	17 (12.1)	34 (24.3)	16 (11.4)	0.004
Siyah noktalar	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0.570
Beyaz noktalar	4 (2.9)	16 (11.4)	2 (1.4)	0.002
Perifoliküler paternler				
Peripilar bulgu	42 (30)	32 (22.9)	22 (15.7)	0.042

Perifoliküler skuam	12 (8.6)	4 (2.9)	8 (5.7)	0.310
Perifoliküler eritem	11 (7.9)	5 (3.6)	29 (20.7)	0.105
İnterfoliküler paternler				
Bal peteği görünümü	11 (7.9)	32 (22.9)	10 (7.1)	<0.001
Basit kırmızı düğümler	25 (17.9)	11 (7.9)	16 (11.4)	0.003
Kıvrık kırmızı düğümler	4 (2.9)	6 (4.3)	3 (2.1)	0.797
Dallanan kırmızı hatlar	12 (8.6)	9 (6.4)	8 (5.7)	0.516
Kıl çapı heterojenitesi ≥%20	5(3.6)	54 (38.6)	25(17.9)	<0.001

Tablo 9. TE, KAGA ve TE+KAGA olgularında oksipital alanda izlenen trikoskopik bulgular

Trikoskopik bulgular, n(%) Oksipital Bölge	TE (n = 55)	KAGA (n = 55)	TE+KAGA (n = 30)	p değeri
Foliküler paternler				
Terminal kıl				
%25	14 (10)	7 (5)	7 (5)	
%26-50	32 (22.9)	20 (14.3)	16 (11.4)	
%51-75	3 (2.1)	17 (12.1)	4 (2.9)	<0.001
%76-100	6 (4.3)	11 (7.9)	3 (2.1)	
Vellüs kıl				
%25	23 (16.4)	6 (4.3)	7 (5.0)	
%26-50	32 (22.9)	31 (22.1)	22 (15.7)	<0.001
%51-75	0	13 (9.3)	1 (0.7)	
%76-100	0	5 (3.6)	0	
Yeni uzamakta olan saçlar	30 (21.4)	43 (30.7)	22 (15.7)	0.09
Foliküler minyaturizasyon	3 (2.1)	52 (37.1)	16 (11.4)	<0.001
Sarı noktalar	17 (12.1)	33 (23.6)	11 (7.9)	0.006
Siyah noktalar	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0.530
Beyaz noktalar	1 (0.7)	15 (10.7)	0	<0.001
Perifoliküler paternler				
Peripilar bulgu	44 (31.4)	32 (22.9)	23 (16.4)	0.013

Perifoliküler skuam	14 (10.0)	3 (2.1)	7 (5.0)	0.004
Perifoliküler eritem	7 (5.0)	6 (4.3)	1 (0.7)	0.768
İnterfoliküler paternler				
Bal peteği görünümü	5 (3.6)	24 (22.1)	4 (2.9)	<0.001
Basit kırmızı düğümler	28 (20.0)	12 (8.6)	15 (10.7)	0.003
Kıvrık kırmızı düğümler	7 (5.0)	7 (5.0)	3 (2.1)	0.921
Dallanan kırmızı hatlar	14 (10.0)	13 (9.3)	8 (5.7)	0.949
Kıl çapı heterojenitesi $\geq$%20	3 (2.1)	52(37.1)	16 (11.4)	<0.001
Kıl shaftı kalınlığı				
İnce	19 (13.6)	36 (25.7)	17 (12.1)	0.002
Orta	28 (20.0)	18 (12.9)	10 (7.1)	
Kalın	8 (5.7)	1 (0.7)	3 (2.1)	

Vellüs kılların artışı, KAGA'lı olgularda TE'li olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek düzeyde saptanmıştır ($p<0.001$). KAGA olgularında anizotrikozise ikincil vellüs kıl oranında artış oksipital alanda da devam etmektedir. Oksipital alanda da frontal alanda olduğu gibi, saç dökülmesi tipleri ile yeni uzamakta olan saçlar arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

KAGA'da foliküler minyatürizasyon görülme oranı TE'ye göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Bu bulgu hem oksipital alanda hem frontal alanda saptanan ortak bir bulgudur. Diğer foliküler paternler arasında yer alan sarı ($p=0.006$) ve beyaz noktalar ($p<0.001$) KAGA'da TE'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla izlenmiştir.

Perifoliküler paternlerden peripilar bulgu ($p=0.013$) ve perifoliküler skuam ($p=0.004$) oksipital bölgede TE'de KAGA'ya göre anlamlı derecede daha fazla izlenmiştir. İnterfoliküler paternler olan bal peteği görünümü; KAGA'da ($p<0.001$), basit kırmızı düğümler ise TE'de ($p=0.003$) anlamlı derecede yüksek oranda saptanmıştır.

KAGA ve TE olguları kıl shaftı kalınlığı açısından da karşılaştırılmış olup ince saçlar KAGA'da anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır ($p=0.002$).

5. TARTIŞMA

Klinik olarak sıklıkla birbiri ile karıştırılan veya çoğu kez bir arada izlenebilen iki tablo olan ‘Adrojenetik alopesi ve telogen effluvium tanılı kadın hastalarda saç ve saçlı deri dermoskopisi’ isimli bu araştırmada, günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılan trikoskopi bulgularının tespiti ve bu iki tablodaki trikoskopik bulguların birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, invazif olmayan bu tanı yönteminin KAGA ve TE’de kullanımının geliştirilmesi adına literatüre katkı sağlamayı ve uygun tedavi planı yapabilmek için yeterli kanıt düzeyini oluşturabilmeyi hedefledik.

Literatürde KAGA ve TE ayırımını yapan ilk dermoskopi çalışması *Rakowska ve ark.* tarafından 2009 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışma, toplamda 139 kişi olacak şekilde retrospektif olarak kurgulanmış olup 59 KAGA, 33 TE ve 39 sağlıklı kontrol hastasını içermektedir. Araştırmadaki KAGA olgularının ortalama yaşı 36.2 (18-59), TE olgularının ortalama yaşı 32.2 (18-56) olarak belirtilmiştir ve olguların yaş ortalaması bizim çalışmamızda yer alan KAGA ve TE hastaları ile benzerlik göstermektedir. Çalışmanın sonunda yazarlar iki major ve iki minör kriter varlığında bu iki hastalığın ayırımının yapılabileceğini ifade etmişlerdir. Major kriterler sırasıyla;(1) frontal bölgede dörtten fazla sarı nokta izlenmesi, (2) frontal alanın oksipital alana göre saç kalınlık ortalamasında azalma saptanması, (3) frontal bölgede %10’dan fazla ince saç (0.03mm’den ince) gözlenmesi olarak belirtilmiştir. Minor kriterler ise; frontal alan oksipital alanla kıyaslandığında (1) tek kıl folikül ünitesinde artış, (2) vellüs kıllarda artış ve (3) perifoliküler pigmentasyon artışı olarak sıralanmıştır. Bu çalışmada yer alan tüm hastaların tanıları aynı zamanda histopatolojik olarak da verifiye edildiği için kanıt düzeyi güçlü bir çalışmadır. Bu çalışmada KAGA olgularında peripilar bulgunun frontalde oksipitale kıyasla daha fazla olduğu ve bu bulgunun KAGA ve TE ayırımında güçlü bir belirteç olduğu vurgulanmıştır. Araştırmacılar kronik TE hastalarına özgü bir bulgu tanımlayamamak ile beraber yeni uzamakta olan saçların varlığının TE lehine değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak TE tanısının, daha çok diğer tabloların dışlanması ile koyulmasının daha mümkün olabileceğini söylemişlerdir (99). *Rakowska ve ark.* tarafından yapılan çalışmada saptanan ve KAGA ile TE ayırımını gösteren tablo aşağıda verilmiştir (99).

Tablo 10. TE ve KAGA olgularında izlenen trikoskopik bulgular

	KAGA	TE
Kıl folikül ünitesinde tek kıl	+	++
Yeni uzamakta olan saçlar	++	+/-
Peripilar bulgu	+	++
Vellüs kıllar	-	+
Anizotrikozis	-	+
Frontal alanda baskın değişikler	-	+

Bizim çalışmamızda; oksipital ve frontal alan ayrı ayrı değerlendirilmiş olup ortak bulgular elde edilmiştir. Bunlar sırasıyla tek kıl folikül ünitesinde ikiden az terminal kıl bulunması, vellüs kıllarda artış olması, anizotrikozis izlenmesi, sarı ve beyaz noktaların gözlenmesi, peripilar bulgunun varlığı, bal peteği görünümünün eşlik etmesi ve basit kırmızı düğümlerin yokluğu olarak sıralanabilir. Frontal ve oksipital alanlarda bulguların varlığı veya yokluğu mevcut tabloya göre değişkenlik göstermektedir. Araştırmamızda saptadığımız bu bulgular ileriki bölümlerde ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.

Araştırmamızda yer alan olguların demografik verileri analiz edildiğinde, polikliniğimize saç dökülmesi yakınması ile başvuran hastaların ana yoğunluğunu KAGA ve TE ayrımı olmaksızın büyük çoğunlukla üniversite mezunu olguların oluşturduğu görülmüştür. Her iki hastalık arasında bu açıdan fark olmaması, yüksek eğitim düzeyinin artmış farkındalık ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Literatürde yer alan araştırmalar bu açıdan tarandığında, KAGA ve TE’li hastalarda eğitim düzeyi ile ilişkili bir açıklamaya rastlanmamıştır. Araştırmamızdaki olgularda ortalama saç dökülme süresi literatür verileri ile uyumlu olarak KAGA olgularında 75 ay; TE olgularında 38 ay olarak saptanmış olup her iki hasta grubunda eşit sayıdaki kişilerde günlük 100 telden fazla saç dökülmesi tanımlanmıştır. Benzer şekilde, her iki hasta grubunda en sık eşlik eden komorbidite demir eksikliği anemisi olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, KAGA’da ikinci sırayı PKOS oluştururken TE’de ikinci sırayı hipotiroidi oluşturmuştur.

Birçok alopesi tablosunun trikoskopik analizlerinin yapıldığı çalışmaları incelediğimizde, *Karadağ Köse ve ark.* 59 KAGA hastasının tümünde saç çapı farklılığı ve buna ek olarak peripilar bulgu, boş foliküller, beyaz nokta, sarı nokta, kısa vellüs kıllar, basit

kırmızı düğümler, dallanan damar yapıları, epidermal skuam ve bal peteği pigment paterni tespit etmişlerdir. Kronik TE'ye sahip 19 kişide ise saç çapı farklılığı, sarı nokta, kısa vellüs kıllar, basit kırmızı düğümler, dallanan damar yapıları, epidermal skuam ve bal peteği görünümü izlemişlerdir. Saptanan bulgular bizim çalışmamızdaki bulgular ile uyumludur. Araştırmacılar bu bulguları trikoskopik x30 büyütmede saptadıklarını ve analizleri foliküler ve interfoliküler paternler olarak iki ana grupta incelediklerini belirtmişlerdir (100). Bizim çalışmamızda trikoskopik incelemenin x40 büyütme olarak kurgulanmış olması ile ayırıcı olabilecek daha geniş çaplı bulguların analiz edilebildiği söylenebilir.

İnui ve ark.'nın 60 AGA'lı hastayı değerlendirdiği bir çalışmada, foliküler minyatürizasyon bulgusu olan saç çapı farklılığı hastaların tamamında izlemiş olup ayrıca 35'inde peripilar bulgu ve 14'ünde sarı nokta izlenmiştir. Araştırmacılar peripilar bulguyu %66 oranında saptamış olmakla birlikte Fitzpatrick 4 deri tipi üzerindeki hastalarda bu bulguyu belirlemenin zor olduğunu belirtmişlerdir (101). Bizim çalışmamızda sadece kadın olgular dahil edildiği halde benzer oranın saptanması, bu bulgunun cinsiyet ayrımı yapmaksızın trikoskopide ortak ve değerli bir bulgu olabileceğini düşündürmektedir.

Saç kalınlığında %20'den fazla çeşitlilik anlamına gelen "anizotrikozis", vellüs kıl dönüşümünü ifade etmekte olup AGA'da patognomonik bir bulgudur. *Park ve ark.* 76 AGA'lı erkek hastada %71,1 ile en sık saç çapı farklılığı izlemiş ve bunu kısa vellüs saçlar, peripilar bulgu ve bal peteği pigment paterni izlemiştir (102). *Kaliyadan ve ark.'nın* yaptığı bir çalışmada trikoskopinin KAGA'da kullanılabilecek kullanışlı ve pratik bir araç olduğundan bahsedilmiştir. Saç kalınlığında %20'den fazla çeşitlilik, peripilar bulgu ve sarı noktaların analiz için faydalı bilgiler verebileceğine vurgu yapılmıştır(103).

Araştırmamızda, KAGA'da frontal alanda foliküler minyatürizasyon 55 hastanın 54'ünde saptanmış olup, TE'ye göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Foliküler minyatürizasyonun oksipital alanda da 55 hastanın 52'sinde saptanmış olması ve yine TE'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunması; bu bulgunun KAGA'da her iki alan için anlamlı olduğu sonucuna ulaştırmaktadır. Oksipital alan gibi hormonal sensitivite beklenmeyen alanlarda da foliküler minyatürizasyonun fazla izlenmesi; trikoskopik bakının subjektifliğine dayandırılabilmesi gibi örneklem grubunun şiddetli KAGA olgularından seçilmiş olmasına da bağlanabilir.

Literatürde yer alan çalışmaları olgulardaki alopesi şiddetine göre incelediğimizde; *Kibar ve ark.* AGA şiddetini cinsiyet ayrımı ile inceledikleri bir çalışmada, 143 kadın hastada ortak ve anlamlı istatistiksel bulguları sırasıyla minyaturizasyon, perifoliküler pigmentasyon, kıl folikül ünitesinde tek kıl, kıvrık kırmızı damarlar, dallanan kırmızı hatlar, gizli saç bulgusu, sarı ve beyaz noktalar şeklinde sıralamıştır. Erken evre KAGA'da peripilar bulgu, sarı noktalar, anizotrikozis ve kıl folikül ünitesinde azalma geç evreye göre daha sık saptanmasına karşın hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bunun yanı sıra, kıl folikül ünitesinde 1-2 kıl gözükmemesinin hem KAGA hem TE'de ortak olarak bulunabileceğini vurgulamışlardır (104). *Tawfik ve ark.* tarafından yapılan 79 KAGA hastasının dermoskopik analizinde, hastaların tümünde anizotrikozis izlenmiştir. Bunun yanı sıra kıl folikül ünitesinde tek kıl olması %97.4 (77/79), peripilar kahverengi halo % 32.9 (26/79), peripilar beyaz halo %10.1 (8/79), bal peteği görünümü %17.7 (14/79), sarı noktalar %15.2 (12/79), beyaz noktalar %20.3 (16/79) ve gizli saç bulgusu %7.6 (6/79) olarak saptanmıştır. Araştırmacılar, sarı ve beyaz noktaların görülme sıklığının ileri evre Ludwig ve Sinclair sınıflaması ile korele şekilde arttığını savunmuşlardır. Kontrol grubunda yer alan kronik TE'li beş hastanın ise hiçbirinde anizotrikozis, peripilar halo, sarı ve beyaz noktalar izlenmemişlerdir (105).

Zhang ve ark.'nin Ludwig sınıflamasına göre KAGA ile trikoskopik bulgular (x10 büyütmede) arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmalarında, KAGA'nın karakteristik trikoskopik özellikleri kahverengi ve beyaz peripilar halo, beyaz noktalar, bal peteği görünümü ve fokal atrişi olarak belirlenmiştir. Ayrıca beyaz peripilar halo, bal peteği görünümü ve fokal atrişi ile Ludwig Evre 3 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(106). Bizim çalışmamızda, interfoliküler paternler içerisinde yer alan ve kronik güneş hasarının göstergesi olan bal peteği görünümü, KAGA ayırıcı tanısında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda saptanmıştır. KAGA olgularında hormonal insensitivite alanı olan okspital alanda dahi bal peteği görünümünün izlenmesi literatür verileri ile uyum göstermektedir. TE'de ise frontal alanda bal peteği görünümü 55 hastanın 44'ünde izlenmezken; oksipital alanda 55 hastanın 50'sinde gözlenmemiştir. Bu durumda, bal peteği görünümü saptanmasının TE'yi dışlamak açısından önemli bir bulgu olduğu söylenebilir.

İnflamasyona bağlı olarak gelişen kahverengi hiperpigmentasyon olan 'peripilar bulgu',bizim çalışmamızda frontal alanda her iki hastalık için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşı bu bulgu TE olgularında oksipital bölgede 55 hastanın 44'ünde

pozitif saptanmıştır. Oksipital bölgede peripilar bulgu istatistiksel olarak TE olgularında AGA'ya kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu durumun nedeni AGA'da hormonal reseptörlerin sıklığının azalması ile ilişkili olarak aktif inflamasyon da azalmaktadır şeklinde açıklanabilir. Her iki hastalığın tanısını koyarken trikoskopik analizde frontal ve oksipital alanların ayrı değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Literatürde bu farklılığı tespit eden herhangi bir çalışma olmadığından bilime katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Araştırmamızda saptadığımız bulgular AGA ve TE ayırıcı tanıları açısından değerlendirildiğinde, her iki tabloda da hiçbir zaman siyah nokta görülmemesi dikkate değer bir bulgudur. *Kawolska ve ark.* tarafından yazılan makalede, siyah noktaların alopesi areata dışında başka hastalıklarda da gözlenebildiği savunsa da AGA ve TE'de hiçbir zaman siyah noktaların izlenmeyeceği belirtilmektedir. Sonuç olarak özetlemek gerekirse, siyah nokta varlığı alopesi areata tanısını desteklerken; anizotrikozis varlığı AGA tanısını desteklemektedir (107).Bizim çalışmamızda siyah nokta varlığı her iki hastalık için frontal ve oksipital alanda ayrı ayrı değerlendirilmiş olup hiçbirinde siyah nokta izlenmemiştir. Klinisyenler siyah nokta varlığı gösteren trikoskopik değerlendirmelerde AGA ve TE tanılarından uzaklaşmalıdır.

Sarı noktalar; *Lima ve ark.*'nın yaptıkları bir derlemede dört ayrı hastalıkta tanımlanmıştır. Bunlar; AGA, alopesi areata, kutan lupus eritematozus ve dissekan sellülit olarak belirtilmiştir. Önceki dönemlerde *Ross ve ark.*'nin yaptığı bir çalışmada sarı noktaların sadece alopesi areatada izlendiği savunulsa da, diğer çalışmalarda farklı hastalıklarda da saptanmıştır. AGA'da saptanan sarı noktaların, foliküler minyaturizasyonun sağlanamadığı koşullarda, kıl foliküllerinin sebase materyal ile dolması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. AGA'lı olgularda frontal bölgede oksipitale kıyasla daha yoğun, düzensiz şekil ve çapa sahip sarı noktalar izlenmektedir. Frontal alanda dörtten daha fazla sayıda sarı nokta saptanması KAGA için major trikoskopik tanı kriterlerinden birisi olarak kabul edilmektedir (108).Sarı noktalar açısından kadın hastalar analiz edildiğinde, *Kibar ve ark.* 143 hastanın 25'inde, *Deloche ve ark.* 7 kadın hastanın birinde, *İnui ve ark.* 10 hastanın sarı nokta varlığı saptamıştır. Androjen hipersensitivitesine bağlı sebum artışı olarak değerlendirilen sarı noktalar kadın hastalarda erkeklere göre daha az görülmesine karşın, tüm AGA olgularında trikoskopide değerli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da frontal alanda KAGA'da sarı nokta görülme oranı (%24.3'e karşın %12,1) TE'ye göre anlamlı

derecede yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Bu durum mevcut literatür verileri ile uyumludur. Ancak oksipital alanda hormonal sensitivite olmaması nedeniyle, KAGA olgularında bu oran TE'ye kıyasla yine daha yüksek bulunsa da istatistiksel anlamlığa ulaşmamıştır. Bu durumun, trikoskopik bulguları anatomik lokalizasyonuna göre ayırmanın önemini kanıtlayarak bilime katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Araştırmamızda yer alan KAGA olgularının frontal alan bakısında, kıl folikülündeki fibrozise bağlı olarak izlenen beyaz noktaların görülme oranı TE'ye göre anlamlı derecede yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (%11,4'e karşın %2,9). Oksipital alanda ise KAGA olguları kendi aralarında değerlendirildiğinde yüksek oranda beyaz nokta saptanmamasına karşın, TE ile kıyaslandığında yine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda bulunmuştur.

Herskovitz ve ark., Ludwig 1 kliniğine sahip 45 KAGA'lı hastada frontal alanda 6'dan fazla vellüs kılın gözlenmesinin tanı koydurucu ipuçları arasında olması gerektiğini savunmuşlardır. Araştırmacılar vellüs kılı '70 büyütmede 0.03 mm çapından küçük, 2mm'den kısa kıl' olarak tanımlamışlardır(109).

Frontal alanı ayrı ele aldığımızda, tek kıl folikül ünitesinde ikiden az terminal kıl bulunması araştırmamızdaki 55 KAGA olgusunda TE'ye kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur. Bizim çalışmamız x40 büyütmede %25'lik dilimlere ayırarak kurgulanmıştır. %50'den fazla alanda ikiden az terminal kıl sayısı araştırmamızdaki KAGA olgularının %35'inde bulunmuştur. Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta; TE olgularında difuz bir incelme olması nedeniyle tek kıl ünitesinde ikiden az terminal kıl bulunmasının %25-50 gibi yüksek bir oranda saptanmış olmasıdır. Ancak ayırıcı tanı açısından tek kıl ünitesinde ikiden az terminal kıl bulunması KAGA olgularında istatistiksel olarak anlamlıdır. Vellüs kılları ise x40 büyütmede %25'ten %100'e varan tüm oranlar için KAGA'da TE'ye kıyasla artmış izlenmiştir. Bu noktada TE hastalarında %25-50 aralığında bir yığılma olmasına karşın; istatistiksel analizlerde KAGA'daki tüm oranlardaki artış anlamlı bulunmuştur. Vellüs kıllar her iki hastalıkta da izlenmektedir ancak KAGA'da toplam alanı %25'ten %100'e uzanan şekilde kapsamaktadır. Ancak oksipital alanı değerlendirdiğimizde bu durum tam tersi şekilde karşımıza çıkmaktadır. Oksipital alanda hormonal duyarlılık azaldığı için; KAGA'nın aksine TE olgularında difuz incelmenin göstergesi olarak tek kıl folikül ünitesinde ikiden az terminal kıl daha yüksek oranda ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. KAGA olgularında

anizotrikozise bağı olarak vellüs kıl oranında artış ise oksipital alanda da devam etmektedir. TE olgularında vellüs kıl artış yüzdesi %25-50'lik bir alanı kaplarken, KAGA olgularında çoğunluğu %25-75'lik alanda gözlenmektedir. Araştırmamızda, bu iki hastalığın bulguların kapladığı alana göre yüzdelik dilimlere ayrılarak ayrıntılı analiz yapılmasının önemi kanıtlanmıştır. Literatürde her iki hastalığı anatomik bölgelerine göre ayrılarak ayrıntılı olarak inceleyen başka herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Ross ve ark.,2006 yılında dermoskopinin saç hastalıklarında tanıdaki yerini belirlemek amacıyla çoklu hastalık grubunda yaptıkları bir çalışmada, AGA (64 hasta) ve TE (3 hasta) hastalarında damar paternleri değerlendirmiştir. Basit kırmızı düğümler normal saçlı deride de görülmekle birlikte 29 AGA hastasında da izlenmiştir. Buna ek olarak 6 hastada kıvrık kırmızı düğümler, 13 hastada dallanan kırmızı hatların varlığı da raporlanmıştır. Kıvrık kırmızı düğümler izlenen AGA olgularında aynı zamanda olarak seboreik ekzema varlığını saptadıklarını da belirtmişlerdir. TE grubunda ise sadece dallanan kırmızı hatlar izlenmiştir (102). Bizim çalışmamızda basit kırmızı düğümler ileri evre KAGA olgularında (Ludwig 3 veya Sinclair 4-5) gözlenmemiş olup bu durum epidermal atrofinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. TE olgularında ise frontal (%17,9'a karşın %7,9) ve oksipital alanlarda (%20'ye karşın % 8,6) basit kırmızı düğümlerin görülme oranı KAGA'ya göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Kıvrık kırmızı düğümler bizim çalışmamızdaki TE olgularında da Ross ve ark.'nın çalışması ile benzer olarak seboreik ekzemanın eşlik ettiği olgularda gözlenmiştir. Ancak frontal alan ve oksipital alan bakısında kıvrık kırmızı düğümler ve dallanan kırmızı hatlar açısından her iki hastalık için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Saptadığımız bu bulgular literatürle verileri ile uyumludur.

Papulo-skuamoz hastalıklarda görülmesi beklenen perifoliküler eritem ve skuam, hastalıkların kliniği gereği TE ile karıştırılabilmektedir. Bu sebeple bizim çalışmamızda perifolliküler eritem ve skuam bulguları frontal ve oksipital alanlarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu bulguları her iki alanda da AGA ve TE ayrımında kullanılabilecek istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Anizotrikozis açısından değerlendirildiğinde ise, KAGA olan tüm hastalarda hem frontal hem temporal alanda, özellikle oksipital bölge ile karşılaştırıldığında, anizotrikozis ve vellüs kıllarda artış izlenmiştir. Lacarrubba ve ark.da benzer olarak erken evre AGA'da minyatürleşmenin yüksek olduğunu vurgulamışlardır(110).

Literatürde yer alan çalışmalardatrikoskopi ve histopatolojik verifikasyon ilişkisi ilk kez *Sana Bhamla ve ark.* tarafından yapılmıştır. Histopatolojik olarak kesin tanı koyulan olgularda, trikoskopide izlenen belli paternlerin AGA'yı desteklediği belirtilmiştir. Trikoskopik olarak AGA'da ince saç yoğunluğunda artış, saç çap kalınlığı yoğunluğunda artış, tek folikül ünitesinde artış, sarı noktalar ve perifoliküler hiperpigmentasyonun karakteristik olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada saç kalınlığı yoğunluğundaki artışın AGA'da daha fazla gözlendiği ve bu özellik ile AGA'nın diğer saç dökülme tiplerinden ayrıldığı vurgulanmıştır(111). Tüm alopesi tiplerinin trikoskopik farkları ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada; KAGA'da diğer çalışmalara benzer şekilde saç kalınlık çeşitliliğinde artış, ince kıllar, sarı noktalar, vellüs kıllar, bal peteği görünümü ve peripilar bulgu saptanmıştır. TE olgularının trikoskopik farklarında ise ince saçlar, sarı noktalar, peripilar eritem ve yeni uzamakta olan saçlar izlenmiştir. Bu çalışmada da TE hastalarının en sık bulgusunun %70 oranında ince saçlar olduğu vurgulanmıştır. Aynı zamanda akut TE olgularında ince saçların gözlenmediği ifade edilmiştir(112).

Günümüze dek elde edilen çalışma verileri sonucunda TE'ye özgü herhangi bir spesifik trikoskopik bulgu tanımlanamamıştır. TE, saç yoğunluğunda azalmaya eşlik eden boş kıl folikülleri ile karakterizedir. TE'nin KAGA'dan ayrımı; kıl shaft kalınlığında değişikliğin ve peripilarhalonun varlığı ile yapılabilir. TE'deki bulgular, KAGA olduğu gibi lokalize değil, tüm saçlı deriyi etkileyecek şekildedir. Özet olarak TE'de saç yoğunluğunda ve çeşitliliğinde azalma, boş foliküller ve sarı noktalar izlenebilir; tek saç teline sahip foliküler ünitelerin sayısı artmıştır; yeni çıkan saçlar sivri uçları, sert ve pigmente gövdeleriyle dikkatiçeker; ve TE tanısı sıklıkla diğer hastalıkların dışlanması ile koyulur. Kadınlardaki saç dökülmelerinde sıklıkla KAGA ve TE'nin bir arada bulunabileceği de her zaman akılda tutulmalıdır (113).

Kliniğimize difüz saç dökülmesi yakınmasıile başvuran ve ilk değerlendirmede TE ve KAGA ön tanıları ile araştırmaya dahil edilmesi planlanıp sonraki dönemlerde yapılan ileri incelemeler sonucu alopesi inkognita ve traksiyon alopesisi tanıları olarak çalışma dışı bırakılan iki olgu olmuştur. Traksiyon alopesisinin erken bulguları arasında saç yoğunluğunda azalma ve perifoliküler eritem yer almaktadır. Kırık saçlar ve lale saçların yanı sıra trikotillomaniden farklı olarak saçı çepeçevre çeviren ince, beyaz renkli keratin silendirleri görülebilir. Hastalık kronikleştikçe skatrisyel alopesiye dönüştüğü için bu evrede foliküler açıklıklar kaybolur (97). Bizim hastamızda da frontal alanda saç yoğunluğunda azalmaya

eşlik eden perifoliküler eritem, beyaz keratin silendirler ve lale saçlar izlenmiş olup TE tanısından uzaklaşmıştır. Diğer olguda ise farklı boyutlarda ancak homojen dağılan sarı noktalar, yeni uzamakta olan telogen, ünlem işareti ve kadavra saçların saptanması üzerine alopesi areata inkognita şüphesi ortaya çıkmış olup yapılan histopatolojik inceleme ile de tanısı doğrulanmıştır (98).

Araştırmamızın kısıtlılıkları; trikoskopik değerlendirme öncesi yıkama için standardize bir yöntem olmaması, hastalık şiddetine göre sınıflandırma yapılmaması ve histopatolojik verifikasyon yapılmaması olarak sıralanabilir.

6. SONUÇ

Araştırmamız, KAGA ve TE ayırıcı tanısı için frontal alan ile oksipital alan trikoskopik bulgularının birarada karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, tek kıl folikülünde ikiden az terminal kıl izlenmesi, vellüs kılların artışı, sarı ve beyaz noktaların varlığı, balpeteği görünümü, anizotrikozis varlığının; buna karşın basit kırmızı düğümlerin yokluğunun klinisyenleri KAGAtanısına yönlendirmesi gerektiği sonucuna ulaşılmaktadır. Saç hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek bilimsel veriler arttıkça, son yıllarda rutin pratikte giderek artan sıklıkta kullanılan trikoskopi sayesinde hem invazif tanı yöntemlerine olan gereksinim azalacaktır hem de hasta için tanı aşaması daha konforlu hale gelecektir. Bunun yanı sıra hastalığın sürecinin izlenmesi ve prognozun belirlenmesi için de aynı yöntem kullanılabilir. Araştırmamızın sonuçları aynı zamanda tanısında en çok güçlüğü yaşadığı erken evre KAGA ve TE ayrımı için de yardımcı ipuçları içermektedir. Sonuç olarak trikoskopi, saç hastalıklarının ayırıcı tanısında umut vaat edici bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır. Elde ettiğimiz verilerin klinik pratikte uygulanabilirliğinin gözlenmesi açısından gelecekte yapılacak olan çok merkezli, geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. **KAYNAKÇA**

1. Bologna, Jean., Jorizzo, Joseph L.Schaffer, Julie V. (Eds.)Dermatology [Philadelphia]: Elsevier Saunders. 2012.
2. Olsen EA. Female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol. 2001;45:S70–S80.
3. Torres F, Tosti A. Female pattern alopecia and telogen effluvium: figuring out diffuse alopecia. Semin Cutan Med Surg. 2015;34:67–71.
4. Wolff K, Goldsmit LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick’sDermatology in General medicine. 7th ed. New York, McGrawHill. 2008.
5. Serdaroğlu S, Oğuz O. Sac hastalıkları. Tuzun Y, Gurer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editorler. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1295- 1344.
6. Wolff H. Diseases of hair. In: Burgdorf W.H.C, Plewig G, Wolff H.H, Landthaler M, Braun-Falco O, editors. Braun-Falco’s Dermatology. 3rd ed. Italy: Springer, 2009; 1029- 1059.
7. Cotsarelis G, Botchkarev V. Biology of hair follicles. In: Wollf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 739-749.

8. Abell E. Embryology and anatomy of the hair follicle. In: Olsen EA, editor. Disorders of Hair Growth Diagnosis and Treatment. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994; 1-19.
9. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999; 341: 491-7.
10. S. R. de Berker DAR, Messenger AG, "Disorders of hair." in Rook's textbook of dermatology. C. N. Burns T, Breathnach S, Griffiths C, Ed. 7 th Oxford: BlackwellPbl, 2004, pp. 63.1–63.120.
11. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg.* 2006; 25: 2-10.
12. Bretkopf T, Leung G, Yu M, Wang E, McElwee KJ. The basic science of hair biology: what are the causal mechanisms for the disordered hair follicle? *Dermatol Clin.* 2013;31:1-19.
13. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2013;5:541–556.
14. Atanaskova Mesinkovska N., Bergfeld W.F. Hair: What is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin.* 2013;31:119–127.
15. Yip L., Rufaut N., Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. *Australas J Dermatol.* 2011;52:81–88.
16. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, et al: Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:301-11.
17. Olsen EA, Bergfield WF, Costarelis G, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored workshop of cicatricial alopecia. Duke University Medical Center, February 10–11, 2001. *Am Acad Dermatol* 2003;48:103–10.
18. Olsen EA. Hair disorders. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine.* 5. baskı. New York: McGraw-Hill, 1999; 729-51.
19. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg.* 2001;27:53-4

20. Salman KE, Altunay IK, Kucukunal NA, Cerman AA. Frequency, severity and related factors of androgenetic alopecia in dermatology outpatient clinic: hospital-based cross-sectional study in Turkey. *An Bras Dermatol*. 2017;92:35-40.
21. Piraccini BM, Alessandrini A. Androgenetic alopecia. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149:15-24.
22. Schmidt JB, Lindmaier A, Trenz A et al. Hormone studies in females with androgenic hair loss. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 31:235–9.
23. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 α -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.
24. Ramos P M, Brianezi G, Martins A C, da Silva M G, Marques M E, Miot H A. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci* 2016;38:651-654.
25. Kolivras A, Thompson C. Distinguishing diffuse alopecia areata (AA) from pattern hair loss (PHL) using CD3(+) T cells. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:937-944.
26. Olsen E A. Androgenetic Alopecia. In: Olsen E A, ed. *Disorders of Hair Growth*. New York: McGraw-Hill, 1994: 257-283.
27. Mahe Y F, Buan B, Billoni N, et al. Pro-inflammatory cytokine cascade in human plucked hair. *Skin Pharmacol* 1996;9:366-375.
28. Yazdabadi A, Whiting D, Rufaut NW, Sinclair R. Miniaturized hairs maintain contact with the arrector pili muscle in alopecia areata but not in androgenetic alopecia: a model for reversible miniaturization and potential for hair regrowth. *Int J Trichology*. 2012;4:154-7.
29. Matilainen V, Laakso M, Hirsso P, Koskela P, Rajala U, Keinänen-Kiukkaanniemi S. Hair loss, insulin resistance, and heredity in middle-aged women. A population-based study. *J Cardiovasc Risk* 2003;10:227-231.
30. El Sayed M H, Abdallah M A, Aly D G, Khater N H. Association of metabolic syndrome with female pattern hair loss in women: A case-control study. *Int J Dermatol* 2016;55:1131-1137.

31. Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary arter disease in women. *Dermatol Online J* 2005;11:2.
32. Matilainen V A, Makinen P K, Keinanen-Kiukaanniemi S M. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, casecontrol study. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:147-151.
33. Ludwig E. Classification of thetypes of androgeneticalopecia (commonbaldness) arising in femalesex. *Br J Dermatol* 1977;97:247-4.
34. Sinclair R, Jolley D, Mallari R, Magee J. Thereliability of horizontallysectionedscalpbopsies in thediagnosis of chronicdiffusetelogenhairloss in women. *J AmAcadDermatol*. 2004;51:189–99.
35. Shapiro J. Assessment of the patient with alopecia. In: Hair Loss., editor. *Principles of Diagnosis and Management of alopecia*. 1st ed. London: Martin Dunitz Ltd; 2002.
36. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol* 2011;164:5–15.
37. Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2009;8:33-38.
38. Hoffmann R. TrichoScan, a GCP-validated tool to measure hair growth. *JEADV* 2008; 22:101-136
39. Pirmez R, Tosti A. Trichoscopy Tips. *Dermatol Clin*. 2018;36:413-420.
40. A.Tulin Güleç. Trichoscopy in alopecias. *TURKDERM*.2014;48:19-23
41. A, Torres F, Misciali C, et al. Follicular red dots: a novel dermoscopic pattern observed in scalp discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2009;145:1406–1409.
42. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr Probl Dermatol*. 2015;47:21–32.
43. Jain N, Doshi B, Khopkar U. Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int J Trichology*. 2013;5:170–178.
44. Kibar M, Aktan Ş, Bilgin M. Dermoscopic findings in scalp psoriasis and seborrheic dermatitis; two new signs; signet ring vessel and hidden hair. *Indian J Dermatol*. 2015;60:41-5.
45. Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:799–806.

46. de Lacharrière O, Deloche C, Misciali C, et al. Hair diameter diversity: a clinical sign reflecting the follicle miniaturization. *Arch Dermatol*. 2001;137:641–646.
47. Adriana Rakowska, Monika Slowinska, Elzbieta Kowalska-Oledzka, Malgorzata Olszewska, Lidia Rudnicka. Dermoscopy in Female Androgenic Alopecia: Method Standardization and Diagnostic Criteria. *Int J Trichology*. 2009; 1:123–130.
48. Rudnicka L, Rakowska A, Kerzeja M, Olszewska M. Hair shafts in trichoscopy: clues for diagnosis of hair and scalp diseases. *Dermatol Clin*. 2013;31:695-708.
49. Venning VA, Dawber RPR. Patterned androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1998;18:1073-7.
50. Whiting D. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:755-763.
51. Dhurat R, Saraogi P. Hair evaluation methods: merits and demerits. *Int J Trichology*. 2009;1:108–119.
52. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, Tosti A, Del Marmol V, Piraccini BM, Nast A, Blume-Peytavi U. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:11-22.
53. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004;150:186-94.
54. Roberts J, Desai N, McCoy J, Goren A. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia. *Dermatol Ther*. 2014;27:252–254.
55. Goren A, McCoy J, Kovacevic M, et al. The effect of topical minoxidil treatment on follicular sulfotransferase enzymatic activity. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32:937–940.
56. McCoy J, Goren A, Kovacevic M, Shapiro J. Minoxidil dose response study in female pattern hair loss patients determined to be non-responders to 5% topical minoxidil. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30:1153–1155.
57. Kumar MK, Inamadar AC, Palit A. A Randomized Controlled, Single-Observer Blinded Study to Determine the Efficacy of Topical Minoxidil plus Microneedling

- versus Topical Minoxidil Alone in the Treatment of Androgenetic Alopecia. *J Cutan Aesthet Surg*. 2018;11:211-216.
58. Suchonwanit P, Iamsumang W, Rojhirunsakool S. Efficacy of Topical Combination of 0.25% Finasteride and 3% Minoxidil Versus 3% Minoxidil Solution in Female Pattern Hair Loss: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:147-153.
 59. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, et al. A randomized, placebocontrolled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:541–553.
 60. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:1126– 1134.
 61. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging* 2007;2:189–99.
 62. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:32-45.
 63. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005;152:466-73.
 64. Scheinfeld N. A review of hormonal therapy for female pattern (androgenic) alopecia. *Dermatol Online J*. 2008;14:1.
 65. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/42>
 66. Hu, A. C., Chapman, L. W., & Mesinkovska, N. A. The efficacy and use of finasteride in women: a systematic review. *International Journal of Dermatology*. 2019.doi:10.1111/ijd.14370
 67. Avci P, Gupta GK, Clark J, Wikonkal N, Hamblin MR. Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss. *Lasers Surg Med*. 2014;46:144-51.
 68. Jimenez JJ, Wikramanayake TC, Bergfeld W, Hordinsky M, Hickman JG, Hamblin MR, Schachner LA. Efficacy and safety of a low-level laser device in the treatment of

- male and female pattern hair loss: a multicenter, randomized, sham device-controlled, double-blind study. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:115-27.
69. Esmat SM, Hegazy RA, Gawdat HI, Abdel Hay RM, Allam RS, El Naggar R, Moneib H. Low level light-minoxidil 5% combination versus either therapeutic modality alone in management of female patterned hair loss: a randomized controlled study. *Lasers Surg Med*. 2017. <https://doi.org/10.1002/lsm.22684>
 70. Tabaie SM, Berenji Ardestani H, Azizjalali MH (2016) The effect of one session low level laser therapy of extracted follicular units on the outcome of hair transplantation. *J Lasers Med Sci* 7:26–29.
 71. Friedman S, Schnoor P. Novel Approach to Treating Androgenetic Alopecia in Females With Photobiomodulation (Low-Level Laser Therapy). *Dermatol Surg*. 2017;43:856-867.
 72. Badran KW, Sand JP. Platelet-Rich Plasma for Hair Loss: Review of Methods and Results. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2018;26:469-485.
 73. Puig CJ, Reese R, Peters M. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study on the Use of Platelet-Rich Plasma in Women With Female Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg*. 2016;42:1243-1247.
 74. Tawfik AA, Osman MAR. The effect of autologous activated platelet-rich plasma injection on female pattern hair loss: a randomized placebo-controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2017;17:47–53.
 75. Stevens J, Khetarpal S. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: A review of the literature and proposed treatment protocol. *Int J Womens Dermatol*. 2018;5:46–51.
 76. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:217-30.
 77. Whiting DA. Chronic telogen effluvium. *Dermatol Clin*. 1996;14:723–731.
 78. Harrison S, Sinclair R. Telogen Effluvium. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:389-395.
 79. Headington JT. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol* 1993; 129:356-363.

80. Sinclair, R.D.; Banfield, C.C.; Dawber, R.P. Handbook of Diseases of the Hair and Scalp; Blackwell Science Ltd: Oxford, UK, 1999; pp. 64–74.
81. Özdemir M. Telogen saç dökülmesi. Türkiye Klinikleri. J Int Med Sci 2006; 2:6-9.
82. Dawber, R.P.R.; Simpson, N.B.; Barth, J.H. Diffuse alopecia: Endocrine, metabolic and chemical influences on the follicular cycle. In Diseases of the Hair and Scalp; Dawber, R.P.R., Ed.; Blackwell Science: Oxford, UK, 1997; pp. 123–150.
83. Rook, A. Endocrine influences on hair growth. Br. J. Dermatol. 1965, 1, 609–614.
84. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. J Am Acad Dermatol. 2006 May;54:824–44.
85. Weismann, K. Zinc metabolism and the skin. In Recent Advances in Dermatology, 5th ed.; Rook, A., Savin, J., Eds.; Churchill Livingstone: Edinburgh, Scotland, 1980; pp. 109–129.
86. Bradfield, R.B.; Bailey, M.A. Hair root response to protein undernutrition. In Advances in Biology of the Skin; Montagna, W., Dobson, R.C., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1968; pp. 109–111.
87. Fiedler, V.C.; Gray, A.C. Diffuse alopecia: Telogen hair loss. In Disorders of Hair Growth: Diagnosis and Treatment, 2nd ed.; Olsen, E.A., Ed.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2003; pp. 303–320.
88. Malkud S. Telogen effluvium: A review. J Clin Diagn Res. 2015;9:WE01-3.
89. Werner B, Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - part I. An Bras Dermatol. 2012;87:742-7.
90. McMichael A. Approach to office visits for hair loss in women. Cutis 2011;87:8-9.
91. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. J Invest Dermatol 2003;121:985-8.
92. Stoehr JR, Choi JN, Colavincenzo M¹, Vanderweil S. Off-Label Use of Topical Minoxidil in Alopecia: A Review. Am J Clin Dermatol. 2019;20:237-250.
93. Davis, M.G.; Thomas, J.H.; van de Velde, S.; Boissy, Y.; Dawson, T.L.; Iveson, R.; Sutton, K. A novel cosmetic approach to treat thinning hair. Br. J. Dermatol. 2011,165, 24–30.

94. Rathman-Josserand, M.; Bernard, B.A.; Misra, N. Hair Density Recovery: New Insights in Hair Growth Biology—L’Oreal Research: O 10: The Niche of Human Hair Follicle Stem Cells: A Specific Environment. *Int. J. Trichology*. 2014;6,113–139.
95. Matt, L.; Leavitt, M.D. Hair Loss Treatments: A Word of Caution. *The Dermatologist* 2003;11,3.
96. Hatice Uce Özkol. Diffuse hair loss in women and diagnostic methods. *Van Med J*. 2013;20:302-308.
97. Inui S, Nakajima T, Itami S: Temporal triangular alopecia: trichoscopic diagnosis. *J Dermatol* 2012;39:572-4.
98. Tosti A, Whiting D, Iorizzo M, et al. The role of scalp dermoscopy in the diagnosis of alopecia areata incognita. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:64–67.
99. Adriana Rakowska, Monika Slowinska, Elzbieta Kowalska-Oledzka, Malgorzata Olszewska, Lidia Rudnicka. Dermoscopy in Female Androgenic Alopecia: Method Standardization and Diagnostic Criteria. *Int J Trichology*. 2009; 1:123–130.
100. Karadağ Köse Ö, Güleç AT. Clinical evaluation of alopecias using a handheld dermatoscope. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:206-14.
101. Inui S, Nakajima T, Itami S. Scalp dermoscopy of androgenetic alopecia in Asian people. *J Dermatol*. 2009;36:82–85.
102. Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:799-806.
103. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:613-25.
104. Kibar M, Aktan S, Bilgin M. Scalp dermatoscopic findings in androgenetic alopecia and their relations with disease severity. *Ann Dermatol*. 2014;26:478–484.
105. Tawfik SS, Sorour OA, Alariny AF, Elmorsy EH, Moneib H. White and yellow dots as new trichoscopic signs of severe female androgenetic alopecia in dark skin phototypes. *Int J Dermatol*. 2018;57:1221-1228.
106. Zhang X, Caulloo S, Zhao Y, Zhang B, Cai Z, Yang J. Female pattern hair loss: clinico-laboratory findings and trichoscopy depending on disease severity. *Int J Trichology*. 2012;4:23–28.

107. Kowalska-Oledzka E, Slowinska M, Rakowska A, Czuwara J, Sicinska J, Olszewska M, Rudnicka L. Black dots' seen under trichoscopy are not specific for alopecia areata. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:615-9.
108. Lima CDS, Lemes LR, Melo DF. Yellow dots in trichoscopy: relevance, clinical significance and peculiarities. *An Bras Dermatol*. 2017;92:724-726.
109. Herskovitz I, de Sousa IC, Tosti A. Vellus hairs in the frontal scalp in early female pattern hair loss. *Int J Trichology*. 2013 Jul;5:118-20.
110. Lacarrubba F, Dall'Oglio F, Rita Nasca M, Micali G. Videodermatoscopy enhances diagnostic capability in some forms of hair loss. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:205–208.
111. Bhamla SA, Dhurat RS, Saraogi PP. Is trichoscopy a reliable tool to diagnose early female pattern hair loss?. *Int J Trichology*. 2013;5:121–125.
112. Park J, Kim JI, Kim HU, Yun SK, Kim SJ. Trichoscopic Findings of Hair Loss in Koreans. *Ann Dermatol*. 2015;27:539-50.
113. Sinclair R. Chronic telogen effluvium or early androgenetic alopecia? *Int J Dermatol*. 2004;43:842-3.
114. Rudnicka L, Rakowska A, Olszewska M. Trichoscopy: how it may help the clinician. *Dermatol Clin*. 2013;31:29–41.

