

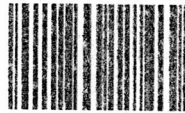
25
T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ANDROGENETİK ALOPESİ VE KORONER ARTER
HASTALIĞI İLİŞKİSİNİN LİPOPROTEİN (a) VE LİPİD
PARAMETRELERİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SEZAI ŞAŞMAZ

TEZ YÖNETİCİSİ
YRD.DOÇ.DR. ATILLA ÖZCAN

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ



02515901

tu RL 1997.S27
Şaşmaz, Sezai
Androgenetik alopesi ve koroner arter hastalı

TEŞEKKÜR

Başta değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr. Atilla ÖZCAN ve Yrd.Doç.Dr. Mustafa ŞENOL olmak üzere tez çalışmalarında bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan Doç.Dr. Ömer AKYOL, Yrd.Doç.Dr. Cemal TUNCER, Yrd.Doç.Dr. Gürsoy DOĞAN, Yrd.Doç.Dr. Atilla İLHAN ve ayrıca değerli asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
I. ANDROGENETİK ALOPESİ.....	4
A. TANIM.....	4
B. TARİHÇE.....	4
C. SIKLIK.....	4
D. ETYOLOJİ.....	4
E. KLİNİK GÖRÜNÜM.....	5
F. HİSTOPATOLOJİ.....	8
G. TANI.....	8
H. TEDAVİ.....	9
II. KORONER ARTER HASTALIĞI VE LİPİDLER.....	10
III. LİPOPROTEİN a).....	12
A. LİPOPROTEİN (a) 'NİN GENETİK YÖNÜ.....	12
B. LİPOPROTEİN (a) VE ATEROSKLEROZ.....	13
C. SERUM LİPOPROTEİN (a) DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	14
D. YÜKSEK SERUM LİPOPROTEİN (a) DÜZEYİNİN TEDAVİSİ.....	15
MATERYAL VE METOD.....	16
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	21
SONUÇLAR.....	25
ÖZET.....	27
KAYNAKLAR.....	28

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalıkları (KAH) günümüzün en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu nedenle KAH için risk faktörleri ile risk gruplarını belirlemeye yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır. Risk gruplarının önceden belirlenmesi profilaksidede başarıyı arttıracaktır.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda KAH için çok sayıda risk faktörü saptanmıştır. Bunlar, cinsiyet, ırk, aile öyküsü, beslenme alışkanlıkları, yüksek kan basıncı, kan lipid ve lipoprotein düzeyleri ile glukoz düzeyi gibi faktörlerdir (1-3).

Lipidlerin KAH'ın altında yatan neden olan ateroskleroz üzerine etkisi, son yıllarda lipid ve lipoprotein metabolizması ile ilgili olarak bulunan yeni parametrelerin incelenmesi ile daha iyi anlaşılmıştır. İşte bu yeni parametrelerden birisi de KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen lipoprotein (a) (Lp(a))'dir (4,5).

Lp(a)'nın koroner ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6,7). Fakat henüz Lp(a)'nın ateroskleroza hangi mekanizma ile katkıda bulunduğu tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Lp(a), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K)'den daha fazla olarak arteryel subintimada birikebilmektedir ve ateromatöz lezyonlarda histokimyasal olarak saptanmıştır (8). KAH riski için Lp(a) serum eşik değeri 30 mg/dl olarak kabul edilmektedir (5,9,10). Yapılan çalışmalar Lp(a)'nın KAH için total kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K)'den daha üstün bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (9). Lp(a) düzeyinin yüksekliği 56 yaşından genç erkeklerde ve her yaştaki kadınlarda anjiyografik olarak KAH varlığının güçlü bir işaretidir (9,11). Hem Lp(a), hem de LDL-K serum düzeyi yüksek olduğunda Lp(a)'nın KAH riskini altı kat arttırdığı, erken KAH ile yüksek serum Lp(a) düzeyi arasında bir ilişki olduğu, serum Lp(a) düzeyi yüksek olan çocuklarda ailesel miyokard infarktüsü (MI) riskinin daha

yüksek olduğu ve erişkinlerde akut MI riskini önceden belirlemede Lp(a) düzeyinin kullanılabileceği anlaşılmıştır (9,11-14).

Lp(a) düzeyinin genetik kontrolüne dair bulgular diğer lipoproteinlerden daha güçlüdür (15-17). Populasyonlar arasında, hatta aynı populasyonun bireyleri arasında serum Lp(a) düzeylerinde oldukça farklı değerler saptanmaktadır (18,19). Dolayısıyla kendi populasyonumuza ait Lp(a) düzeylerinin belirlenmesi önemlidir.

Lipoproteinlerin protein içerikleri olan apolipoproteinlerle ilgili olarak son on yılda yapılan bazı çalışmalar apolipoprotein A1 (Apo A1) ile apolipoprotein B (Apo B)'nin KAH için lipid ve lipoproteinlerden daha iyi bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. Apo A1 ve Apo B aterogenezde saptanmış olan önemli biyokimyasal göstergelerdir. Çevresel faktörlerden daha çok, genetik faktörlerden etkilenen apolipoproteinler KAH riskini belirlemede Lp(a)'nın yanısıra önerilmektedirler (20-25).

Androjenetik alopesi (AGA), yaş, cinsiyet ve herediter faktörlerle ilişkilerinden dolayı KAH ile ortak özellikleri dikkati çeken bir tablodur. Bu yönüyle KAH için risk grupları araştırılırken zaman zaman ilgi odağı olmaktadır (26-32).

Polikliniğimize gelen hastalar arasında yaptığımız retrospektif değerlendirmede tüm hastalarımızın yaklaşık % 7'sinin saç kaybı şikayetiyle başvurduğu, bunların % 60'ının AGA ve telogen effluvium olguları olduğu ve bunların da % 60'ının erkeklerden oluştuğu belirlenmiştir. AGA nedeniyle başvuran olguların çoğu genç veya orta yaş grubunda bireylerdir. AGA'lı olduğu halde bu nedenle tıbbi danışmada bulunmayan, fakat başka nedenlerle polikliniğimize başvuran olgular da hesaba katılırsa AGA'lı hastaların tüm hastalarımız arasında önemli bir oranda oldukları söylenebilir.

Bugüne kadar AGA ile KAH arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılmış olan çok az çalışma vardır. Bunların bazıları AGA ile KAH arasında ilişki olduğunu öne sürerken bir kısmı da anlamlı ölçüde bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur (26-32).

AGA ile KAH ilişkisi, daha çok, KAH'lı olgularda AGA sıklığının normal popülasyondan daha yüksek olduğu ortaya konularak belirlenmeye çalışılmış, risk faktörleri üzerinde ise yeterince durulmamıştır. Bu çalışmalardan birkaçında rutin lipid parametreleri çalışılmış, fakat henüz Lp(a) ile Apo A1 ve Apo B düzeylerini belirleyen çalışmalar yapılmamıştır. AGA ile KAH ilişkisi Apo A1, Apo B ve Lp(a) gibi daha yeni risk faktörleri hesaba katılarak daha iyi anlaşılabilir.

Bu çalışmada amacımız, başta Lp(a) olmak üzere lipoproteinler ve diğer lipid parametrelerini esas alarak, AGA'lı erkeklerin KAH açısından gerçekten bir risk grubu olup olmadıklarını ortaya koymaktır. Bunu yaparken aynı zamanda bölgemizdeki Lp(a) düzeyleri ile ilgili olarak çalışma yapacak olan araştırmacılara bir ön fikir vermiş olacağımızı düşündük.

GENEL BİLGİLER

I. ANDROGENETİK ALOPESİ

A. Tanım: AGA genetik yatkınlık ve saçlı derideki kıl folikülleri üzerine androjen etkisi sonucu oluşan, yaygın ve ilerleyici saç dökülmesidir. AGA tanımlamasında halen geçerli olan kriterler şunlardır (33,34):

- a) Yıkama, tarama ve fırçalama esnasında aşırı saç dökülmesi.
- b) Frontal saç sınırında gerileme.
- c) Trikogramda % 80 anagen, % 20 telogen saç saptanması.

B. Tarihçe: Hamilton 1942'de erkeklerde yaygın kellik ile androjenler arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptamıştır. Puberte öncesi hadım edilen erkeklerde alopesinin gelişmediği asırlardır bilinmekteydi. Hamilton, hadım edilen erkeklerde testosteron verildiği zaman özellikle ailesinde AGA öyküsü olanlarda saç kaybının geliştiğini gösterdi. Testosteron puberteden hemen sonra alınırsa yavaş, ilerlemiş yaşta alındığında ise hızlı saç kaybı meydana gelmektedir. Androjen verilmesi sonlandırıldığı takdirde saç kaybı durursa da dökülen saçlar yeniden çıkmaz. Sakal, koltukaltı ve pubik bölge kılları ise dökülmemektedir (35).

C. Sıklık: AGA tüm ırklarda görülmekle beraber Asyalılar, zenciler ve Çinlilerde daha seyrek. Adolesan ve genç erişkin erkeklerde AGA belirtileri yaklaşık % 25 oranında görülmektedir. Yaş ilerledikçe bu oran yaklaşık % 50'ye ulaşmaktadır (26,35). Kadınlarda ise daha geç yaşta başlayan AGA altıncı dekatta yaklaşık olarak % 40 oranında görülmektedir (36).

D. Etiyoloji: AGA'da genetik yatkınlık ve androjenik uyarı temel faktörlerdir. Etiyolojide 5 alfa-redüktaz'ın duyarlı kıl folikülleri üzerindeki etkisi üzerinde durulmaktadır. 5 alfa-redüktaz bu etkisini, testosteronu daha güçlü etkisi olduğu bilinen dihidrotestosterona (DHT) çevirerek yapar. Sonuçta hedef

foliküllerde protein sentezinde azalma ile anagen faz kısalmakta, telogen faz ise uzamaktadır.

AGA'lı erkeklerde androjen salgılanmasının normal düzeyde olduğu bilinmektedir. Kadınlarda ise ovarian ya da adrenal fonksiyon bozukluğu her olguda belirgin olmadığı gibi diğer virilizasyon belirtileri de yoktur. Yapılan çalışmalar AGA'lı kadınlarda diğer virilizasyon belirtileri olmaksızın androjen metabolizmasında hafif anormallikler olabileceğini göstermiştir. Bu olgularda serum dihidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) düzeyi yüksektir. Bu artışın adrenal kaynaklı olduğu saptanmıştır. Testosteron ve seks hormon bağlayan globulin (SHBG) ise normal düzeylerde bulunmuştur (35,37,38). Başka bir çalışmada derideki diğer potent bir androjen formu olan 3 alfa-diol G'nin serum düzeyi ölçülmüş ve 3 alfa-diol G'nin SHBG'ye oranı yüksek bulunmuştur. Bu durum SHBG'nin azalmasını yansıtır ve genetik olarak duyarlı foliküllerde saç kaybına yol açan minimal androjen fazlalığını gösterir. Bu çalışmada DHEAS değerleri normal düzeyde bulunmuştur (39).

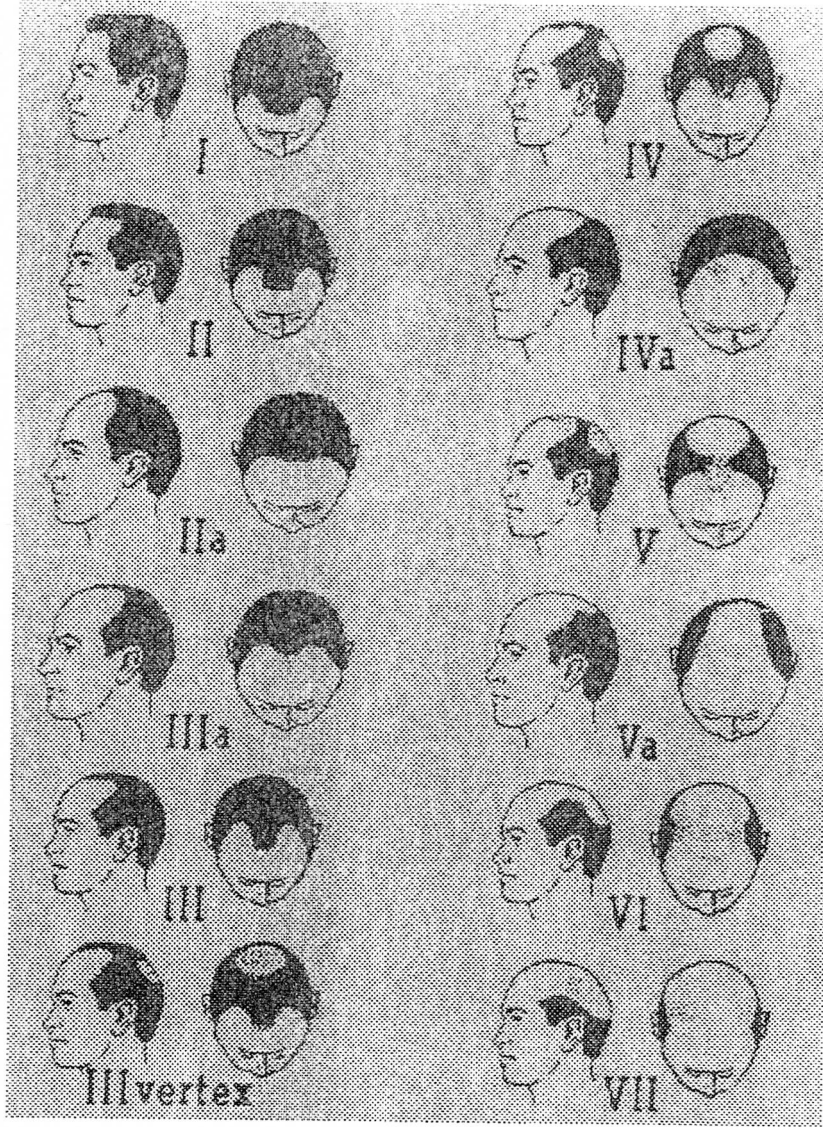
AGA'da ısrarla üzerinde durulan genetik yatkınlık henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Otozomal dominant, değişken penetranslı geçiş, cinsiyete bağlı genle geçiş teorileri öne sürülmüştür. Son zamanlarda poligenik kalıtım üzerinde durulmaktadır. Literatürde, bireyin babasından çok annesinde AGA varlığının önemli olduğu bildirilmektedir (40-43).

E. Klinik Görünüm: AGA'da terminal kılların yerini giderek incelen ve kısalan, pigmentasyonu azalan vellus tipi kıllar alır ve bu kıllar zamanla kaybolur. Karakteristik olarak posterior ve lateral saçlı deri kılları tutulmazlar.

Erkek tipi AGA puberteden sonra herhangi bir zamanda başlar. Genellikle saçlarda ilk açılma simetrik olarak temporal ve frontal bölgelerde olur, giderek vertekste seyrelme gerçekleşir. İlerlemiş olgularda bu bölgeler birleşir ve hipokratik kellik olarak da bilinen saçlı deri tepesinin tamamen

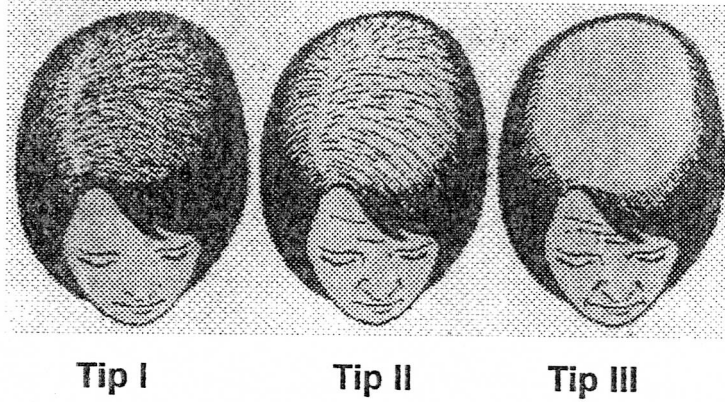
açılması gerçekleşir. Yalnız lateral ve posterior bölgelerde kıllar dökülmez. Saçlı deri ise düzgündür, atrofi ya da skatris yoktur.

Hamilton, erkek tipi AGA olgularını ayrıntılı bir incelemeden geçirerek saç dökülmesini I'den VIII'e kadar tiplendirmiştir. Tip I'den itibaren tip V'e kadar fronto-parietal saç çizgisinde geri çekilme ve tip V'den itibaren ek olarak verteks bölgesinde saçlarda incelme ve tam dökülme tanımlamıştır. Hamilton'un bu ilk sınıflaması daha sonra Norwood tarafından I'den VII'ye kadar tiplendirme ile modifiye edilmiştir (Şekil 1) (44).



Şekil 1: Norwood'un AGA sınıflaması.

Kadın tipi AGA genellikle 20 yaş sonunda ya da 40 yaş başında başlar. Özellikle hormonal değişikliklerin başladığı dönemlerde; örneğin oral kontraseptiflerin başlandığı ya da kesildiği zamanlarda, post-partum periyod, perimenapozal dönem veya erken post-menapozal dönemlerde başlar ve erkek tipine göre daha hafif seyreder. Erkeklerin % 80'inde görülen simetrik temporal açılma kadınların pek azında dikkati çeker. En çok tepede olmak üzere AGA'lı kadınların % 5'inde saç yoğunluğunda global bir azalma vardır (42,44). Ludwig, kadınlarda gözlenen AGA'nın daha çok tepe bölgesinde ve diffüz biçimde ortaya çıktığına dikkati çekerek, frontal saç çizgisinin korunduğu bu tip dökülmeyi üç derecede sınıflandırmıştır (Şekil 2) (45).



Şekil 2: Ludwig'e göre kadınlarda AGA tipleri.

AGA'lı kadınlarda saçlar daha ince, yoğunluğu daha az ve şekil verilmesi daha zordur. Ayrıca sebace aktivite arttığından yağlanma, karıncalanma, yanma, batma, kaşıntı ve huzursuzluk şikayetleri belirgindir. Bazı kadınlarda erkek kelliğinin karakteristiği olan M şekilli fronto-parietal açılma oluşursa da bu genellikle post-menapozal dönemde görülür. Hormonal değişiklikler ile östrojen ve/veya progesteron fizyolojik replasmanının yerine getirilememesine bağlanmaktadır. Beşinci dekadaki kadınlarda adrenal bezden bağımsız androjen yapımı da saç kaybında rol oynayabilir (35,36,44).

kadınlarda adrenal bezden bağımsız androjen yapımı da saç kaybında rol oynayabilir (35,36,44).

F. Histopatoloji: Histopatolojik olarak pek spesifik olmayan erken değişiklikler anagen folikülleri etkileyen, konnektif dokudaki benekli perivasküler dejenerasyondur. Sonra terminal kıl foliküllerinde giderek ilerleyen küçülme (minyatürizasyon) oluşur. Birim hacimdeki terminal kıl sayısı değişmemiştir. Sikluslar kısaldığından çapı küçülen kısa kıllar oluşur. İlerledikçe foliküllerin hemen hemen tamamı küçülmüş ve vellüs tipine değişmişlerdir. Derinlerde atrofik folikül çizgileri flama gibi uzanmışlardır. Bu patolojik flama bazı patoloğlara göre AGA için patognomoniktir. Deri katlarının hepsinde incelme vardır. Errektör kasları hacimce artmışlardır ve androjenik uyarıya cevap olarak sebace bezler de hipertrofik görünümündürler. Biyopsi örneklerinin yarısında değişik derecelerde kronik inflamasyon ile sayıca artmış mast hücreleri görülür. Vellus foliküllerinin kan damarları hacim ve sayıca azalmıştır (35,44).

G. Tanı: Erkeklerde karakteristik tablo klinik görünüm ile rahatlıkla tanınır. Tanı, ailede AGA öyküsünün kuvvetli pozitif oluşu ve saçlı deride skatrisin olmayışıyla doğrulanır. Kadınlarda ise saç kaybı daha yaygın olup klinik görünüm tanıya tek başına çok yardımcı olmaz. Ayırıcı tanı için aşağıda belirtilen laboratuvar çalışmaları gerekir:

1- Rutin tetkikler: T4, TSH, serum demir, ferritin ve/veya total demir bağlama kapasitesi, tam kan sayımı.

2- Saçlı deri dışındaki vücut bölgelerinde erkek tipi kıl büyüme artışı (hirsutizm), klitoral hipertrofi veya ses kalınlaşmasının olduğu kadınlarda serum serbest ve total testosteron, prolaktin, DHEAS düzeyleri saptanmalıdır. Total testesteronun 2 ng/ml'den, DHEAS'nin de 9000 ng/ml'den yüksek olması altta yatan bir tümörü gösterir.

3-Anagen ve telogen kılların sayısını saptayan 'trikogram' yöntemi de tanıya yardımcı olur. Bu yöntemde saçlı deriden 50 adet kıl çekilir, anagen

kıl sayısı ve telogen kıl sayısı saptanır. Normalde % 80-90 kıl anagen fazda iken AGA'da bu oran azalmıştır; yani telogen kıl yüzdesinde artma olmuştur.

Ayırıcı tanı, diffüz, skatris yapmayan saçlı deri alopesilerine yol açan tablolarla yapılır. Bunlar; alopesi areata, telogen efluvium, sekonder sifiliz, sistemik lupus eritematozus, demir eksikliği, hipotiroidizm, hipertiroidizm, trikotillomani ve seboreik dermatit gibi tablolardır.

H. Tedavi: Doğal olarak AGA'da tedavi yaklaşımları cinsiyete göre farklılık arz etmektedir. Bununla beraber her iki cinste de tam manasıyla başarılı bir tedavi modeli yoktur.

Minoksidil topikal solüsyonu: Topikal minoksidil son on yıl içinde yaygın kullanım alanı bulmuş ve ilacın etkinliği üzerine pek çok çelişkili yayın yapılmıştır. % 2 minoksidil solüsyonunun günde iki kez olmak üzere 3-4 ay süre ile kullanımının plaseboya göre anlamlı decede terminal kılları arttırdığı, fakat bu etkinin ilaç kullanıldığı sürece devam ettiği, tedavi kesildikten sonra yaklaşık üç ay içinde etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Topikal uygulanan minoksidil az miktarda da olsa sistemik olarak absorbe edilmekle beraber allerjik kontakt dermatit dışında önemli yan etki bildirilmemiştir. Minoksidilin kadınlarda kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz yetersizdir (33,46-50).

Saç transplantasyonu ve saçlı deri redüksiyonu: AGA'da uygulanan cerrahi teknikler; punch biyopsi tekniği ile oksipital bölgeden alınan otogreftlerle saçsız alanın kapatılması, orta hatta saçsız alanın çıkartılarak yaklaştırma dikişi ile kapatılması ya da belirli bir damarla beslenen alandan flep çevrilmesi temel prensibine dayanmaktadır. Cerrahi girişim öncesi ve sonrası topikal minoksidil kullanımı ile otogreft alanlarında daha sonra görülmesi olası dökülmelerin önlenebileceği bildirilmektedir. Sentetik saç kıllarının deriye implantasyonu şeklinde son yıllarda Japonya'da ileri

teknoloji ile geliştirilen polyester fibriller ile alınan sonuçlar da ümit vaatmektedir (33,51,52).

Spironolakton, Oral Kontraseptifler ve Kortikosteroidler: Kadınlarda androjen üretiminin ya da periferik aksiyonunun medikal tedavi ile baskılanması saç kaybını yavaşlatabilir. Ayrıca erken dönemde tedavi halinde kılların yeniden büyümesinde de yarar gösterebilir.

Spironolakton periferik androjen reseptörlerini bloke ederek etkili olur. Küçük, kontrolsüz çalışmalarda kadınlarda 25-50 mg günde iki kez şeklinde önerilmiş ve dokuz ay içinde düzelme gözlenmiştir. Farklı bir yaklaşım da androjen üretimini kısmen yüksek düzey östrojen ve düşük androjenik potansiyelli oral kontraseptifler (progesteron, östrojen ya da kombinasyonları) ile inhibe etmektir. Ayrıca bunların spironolakton veya siproteron asetatla kombine tedavileri de yararlı olabilmektedir. Prednisone 5 mg veya deksametasone 0.25 mg şeklinde düşük doz kortikosteroid ile de adrenokortikal androjen üretimi baskılanabilir (35,46).

Yukarıda bahsedilenlere ek olarak üzerinde durulan diğer tedaviler de şunlardır: Topikal tretinoin, topikal diazoksit, topikal antiandrojenler (cyoctol, progesteron, östrojen), sistemik antiandrojenler (siproteron asetat, flutamid, simetidin, ketokonazol, 5 alfa-redüktaz inhibitörü "finasterid").

II. KORONER ARTER HASTALIĞI VE LİPİDLER

Serebrovasküler hastalık gibi KAH'ın altında yatan neden de aterosklerozdur. Ateroskleroz, orta büyüklükte ve daha büyük arterlerin kalınlaşması ve sertleşmesi sonucu damar lümeninin aterosklerotik plaklarla daralmasıdır. Burada morfolojik olarak söz konusu olan dört temel olay; endotelial hücre hasarı, arteriyel düz kas hücre proliferasyonu, intrasellüler ve ekstrasellüler lipid birikimidir.

Aterosklerozun başlangıcından semptomların ortaya çıkışına kadar uzun yıllar geçtiği bilinmektedir. Bu durum pek çok araştırmacıyı ateroskleroza

neden olan risk faktörlerini erken yaşlarda saptamaya yönlendirmiştir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar sonucunda ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişimini etkileyen birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan değiştirilemez olanlar yaş, cinsiyet ve genetik, değiştirilebilir olanlar ise hipertansiyon, diyet ve serum lipidleri, sigara alışkanlığı, şişmanlık, diabet ve psikosozyal gerilim gibi faktörlerdir (21,53).

Deneysel çalışmalar hafif hiperkolesteroleminin bile ateroskleroz gelişimine neden olabileceğini göstermiştir. Arteriyel dokuda lipid birikimi olmadan aterosklerozun gelişmediğinin gösterilmesi, lipidden zengin gıdalarla beslenen toplumlarda ateroskleroz sıklığının yüksek olması, deney hayvanlarına yüksek miktarlarda kolesterol verilerek ateroskleroz oluşturulabilmesi ve kolesterolün kesilmesi ile oluşumun gerilemesi aterosklerozda lipidlerin önemini kanıtlamıştır (53).

Prospektif araştırmalarda HDL-K yükseldikçe KAH sıklığının azaldığı gösterilmiştir. HDL konsantrasyonunun HDL-K ölçümüne göre daha iyi bir indeksi de Apo A1 ölçümüdür (Apo A1, HDL'nin yapısal içeriğidir ve kolesterolün hücre membranından atılımını kontrol eder). Aynı şekilde artmış LDL düzeyleri ile ateroskleroz arasındaki bilinen korelasyon, sadece kolesterol yönünden değil aynı zamanda Apo B yönünden de doğrudur (Apo B, şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL) ve LDL'nin yapısal komponentidir; dokulara kolesterol dağılımını kolaylaştırır ve LDL reseptörü için bir bağlayıcıdır). Göreceli normal LDL-K düzeylerine karşın, artmış LDL-Apo B düzeylerine sahip kişilerde aterosklerotik hastalıkların sıklığının arttığı bildirilmiştir. Özellikle erken KAH öyküsü olan yüksek riskli ailelerin bireylerinde Apo B ve Apo A1 profillerinin taramalarda kullanılabileceği görüşü artık benimsenmiştir (24,54,55).

Trigliserid yüksekliği de düşük HDL-K düzeyi ile birlikte olduğunda KAH için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (56). Ayrıca total

kolesterolün normal olmasına karşın T.Kol/HDL-K oranının yüksek olması KAH riskini belirlemede önemli görülmektedir (57).

Epidemiyolojik çalışmalarla yüksek konsantrasyonları erken KAH riskiyle ilişkili bulunan Lp(a)'dan, önemine binaen daha geniş olarak bahsetmeden önce lipidlerle KAH ilişkisini özetleyelim:

KAH riskini arttırdığı kabul edilen lipid metabolizması ile ilgili bozukluklar şunlardır: Hiperkolesterolemi (LDL-K düzeyinde artmayı yansıtır), hipertrigliseridemi (VLDL ve artıklarındaki artmayı yansıtır), Apo B düzeyinde yükselme, Apo A1 düzeyinde azalma, HDL kolesterol düzeyinde azalma ve Lp(a) düzeyinin 30 mg/dl'den yüksek olması.

III. LİPOPROTEİN (a)

Lp(a) iki farklı komponent içeriği nedeni ile diğer serum lipoproteinlerinden farklıdır. Bu iki komponentten birisi, bilinen diğer serum lipoprotein sistemi proteinlerinden farklı olan ve belki de bir apolipoprotein olarak sınıflandırılmaması gereken Apo(a)'dır. Diğer komponentin yapısal ve işlevsel özellikleri LDL ile benzer olup bu komponent Apo B-100 içerir ve LDL reseptörüne bağlanabilir. Son çalışmalar Lp(a)'nın antijenik özellikleri farklı basit bir LDL varyantı olmadığını göstermiştir. Lp(a), protein kompozisyonu ve elektroforetik mobilite yönünden LDL'den oldukça farklıdır (5,58).

A. Lp(a)'nın Genetik Yönü: Serum Lp(a) düzeyi genetik olarak belirlenir. Lp(a)'nın hemen hemen her insanda bulunduğu ama konsantrasyonunun büyük sınırlar içinde değiştiği (1-200 mg/dl) gösterilmiştir. Serum Lp(a) düzeyindeki değişiklikler % 70 oranında genetik olarak belirlenir ve KAH'ın erken gelişimine ilişkin aile öyküsü yüksek serum Lp(a) düzeyleriyle ilişkilidir. Kalıtımın dolaşımdaki Lp(a) düzeyine katkısı, diğer lipoprotein ya da apolipoproteinlere katkılarında daha belirgindir; hatta bu, Apo A1 ve B için de geçerlidir (58).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Lp(a)'nın oldukça dağınık bir dağılım gösterdiği ve Sudanlılardan sonra en yüksek değerlere sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 1) (59,60).

Tablo 1: Çeşitli popülasyonlarda serum Lp(a) düzeyi ortalamaları

POPÜLASYON	Lipoprotein (a) (mg/dl)
Singapur Çinlileri	7.2
Singapur Hintlileri	20.
Avusturyalılar	16.1
Sudanlılar	45.7
Malezyalılar	12.9
Eskimolar	8.1
İzlandalılar	13.5
Macarlar	8.3
Türkler	22.3

Ailesel erken iskemik kalp hastalığı öyküsü bulunanlarda (baba 60, anne 70 yaştan önce MI geçirmiş) Lp(a) düzeyinin, Apo A1 ve Apo B-100'den daha fazla etkilendiği saptanmıştır (61-63).

B. Lp(a) ve Ateroskleroz: Lp(a)'nın aterojenik potansiyeli olduğu yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu aterojenitenin mekanizması henüz açıklık kazanmamıştır. En çok kabul gören mekanizma, Apo B-100'e kovalent bağlarla bağlı olan Apo(a)'nın LDL reseptörleri ile etkileşerek Apo B-100 içeren diğer partiküllerin bu reseptörlere bağlanmasını engellemesidir (6,7).

Prospektif çalışmalarla Lp(a)'nın koroner ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. KAH riski için Lp(a) eşik değeri 30 mg/dl olarak ileri sürülmüştür. Multivaryant analizler Lp(a)'nın KAH'da total kolesterol ve HDL-K'den daha üstün bir belirleyici olduğunu ortaya

koymuştur. Lp(a) düzeyinin yüksekliğinin her yaştaki kadınlarda ve 56 yaşından genç erkeklerde anjiyografik olarak KAH varlığının güçlü bir habercisi olduğu gösterilmiştir. Benzer bulgular ataları Japon olan Hawaiiilerde de elde edilmiştir (9,11).

Erken KAH'lı bireylerin birinci derece akrabalarında yüksek serum Lp(a) düzeyleri saptanmıştır ve erken KAH ile yüksek serum Lp(a) düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Diğer bir çalışmada serum Lp(a) düzeyi yüksek olan çocuklarda ailesel MI riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13). Hem Lp(a) hem de LDL-K serum düzeyi yüksek olduğunda Lp(a)'nın KAH riskini altı kat arttırdığı da gösterilmiştir (12).

Lp(a), LDL'den daha fazla olarak arteryel intima altında birikebilmektedir ve ateromatöz lezyonlarda histokimyasal olarak saptanmıştır. Glukozaminoglikanlar ve elastin damar duvarındaki bağ dokusunun yapı taşlarıdır. Yapılan çalışmalar, Lp(a)'nın glukozaminoglikanlar için LDL'den daha fazla afinitesinin olduğunu göstermektedir. Lp(a)'nın dolaşan glukozaminoglikanlara bağlanması, arter duvarı makrofajları tarafından alınmasına neden olmaktadır. Lp(a) ayrıca erken ateromatöz lezyonlarda bulunan fibronektine de bağlanmaktadır. Apo(a), fibronektinin karboksil ucundaki heparin bağlayan bölgeye bağlanır ve bu durum proteolitik olarak fibronektinin parçalanmasına neden olur. İnsan monositleri fibronektin reseptörleri sentezleyerek bu reseptörlerle damar duvarı komponentlerinden biri olan fibronektine spesifik olarak bağlanmakta ve aterosklerozda önemli rol oynamaktadırlar (8,64-66).

Nefrotik sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek Lp(a) düzeyinin trombojenik komplikasyonlarla birlikteliği ortaya konulmuştur (67).

C. Serum Lp(a) Düzeyini Etkileyen Faktörler :

1- Hormonlar: Anabolik bir steroid olan stanozololün altı hafta süre ile postmenapozal osteoporoz şikayeti olan 10 normolipidemik kadına

verilmesi sonucunda plazma Lp(a) düzeyi % 63 oranında düşürülmüştür. Hamileliğin ilk haftasından sonra plazma Lp(a) düzeyi artmaya başlar, üçüncü trimesterde pik yapar ve doğumdan sonra normal düzeye iner (68).

Sekonder hipotiroidili kişilere tiroksin verilerek hem total kolesterol düzeyi normale getirilmiş, hem de Lp(a) düzeyi % 60 düşürülebilmiştir. Bununla beraber diğer bir çalışmada da tiroksinin Lp(a) düzeyine fazla etkili olmadığı gösterilmiştir (69).

2- Diyet: Yapılan çalışmalarda diyetel modifikasyonun Lp(a) düzeyi üzerine etkisi hayal kırıcı olmuştur. Ancak egzersiz ve 8 g/gün balık yağı verilerek yapılan bir çalışmada plazma Lp(a) düzeyi % 23 düşürülebilmiştir (4). Şişman bireylerde yapılan bir çalışmada kilo kaybının Lp(a) düzeyine önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (70).

3- Diğerleri: Serum Lp(a) düzeyine etkili en belirgin bağımsız değişken ırktır. Yaş, cinsiyet, seksüel olgunluk, sigara içme, alkol alımı ve oral kontraseptif kullanımı gibi değişkenler ise Lp(a) düzeyine çok az etkilidir. Ancak bu faktörler çocuk ve adolesanlarda LDL düzeyine oldukça etkilidirler (13).

D. Yüksek Serum Lp(a) Düzeyinin Tedavisi: Standart hipolipidemik ajanlarla yüksek serum Lp(a) düzeyi düşürülememektedir. Nikotik asid, neomisin ve stanozololün serum Lp(a) düzeyini bir miktar azalttığı gösterilmiştir. Lp(a) düzeyini terapötik olarak etkin bir biçimde düşüren tek ilaç nikotik asiddir. Ancak tolere edilmesi güçtür. Bu alanda çalışmalar devam etmektedir (71).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Eylül 1996 ile Ocak 1997 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde yapıldı.

Çalışmayı Oluşturan Gruplar:

Grup 1 (Araştırma Grubu): Verteks tipi AGA nedeniyle dermatoloji polikliniğine başvuran, yaşları 21 ile 53 arasında 41 erkek olgudan oluşturuldu. Olgular Norwood'un yeniden modifiye ettiği Hamilton'un AGA sınıflamasına uyularak sadece verteks tipi AGA'sı olan (tip III verteks, tip IV, tip V, tip VI, tip VII) bireylerden seçildi (**Şekil 1**).

Grup 2 (Kontrol Grubu): Araştırma grubuyla aynı yaşlarda (21-51) ve aynı cinsiyette 37 normal saç yapısına sahip bireyden oluşturuldu.

Yaşı 55 üzerinde olanlar, obezler, sigara ya da alkol kullananlar, diyet uygulayanlar, lipid metabolizmasını etkileyebilecek nikotik asid, neomisin, stanozolol, N-asetil sistein, beta blokerler ve retinoidler gibi ilaç kullanım öyküsü olanlar, diabetes mellitus (DM), KAH, hipertansiyon (HT), ailesel hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, malignensi gibi durumları olanlar ile tiroid hastalıkları olanlar çalışmadan hariç tutuldu. Kontrol grubundan açlık serum trigliserid düzeyi aşırı yüksek bulunan (1283 mg/dl) bir olgu da çalışmadan çıkarıldı.

Olguların tümünün anamnezlerinde soygeçmişlerinde AGA, KAH, HT ve DM olup olmadığı sorulup kaydedildi. EKG ve eforlu EKG olgularımızda rutin olarak önerildi ve kardiyologlarca değerlendirildi.

Biyokimyasal analizler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı. Çalışmaya alınan tüm olgulardan 12 saat açlık dönemini takiben brakial venden antikoagülsüz tüplere kan örnekleri alındı. 20 dakikalık oda sıcaklığındaki inkübasyonu takiben +4 derece santigrat, 2800 rpm'de 15 dakika santrifüjlemeden sonra serumlar elde edildi. Bu numunelerden hazırlanan iki alligottan birincisi ile rutin analizler

(açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, ALP, SGOT, SGPT, bilirübinler, total protein, albümin, total kolesterol, trigliserid ve HDL-K) çalışıldı, ikincisi ise Apo A1, Apo B ve Lp(a) analizi için -70 derece santigrattaki derin dondurucuya kondu. Total kolesterol değerleri Beckman Synchron CX4 marka oto analizör cihazında, Diagnostic Sclavo Clinical Systems USA Fast Cholesterol Reagent ile enzimatik kolorimetrik olarak, trigliserid değerleri Diagnostic Elitech Clinical Systems USA reagent ile enzimatik olarak, HDL-K, Sclavo Clinical Systems reagent ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmüştür. LDL-K değerleri ise CHOD-PAP metodu ile hesaplanarak bulundu.

Apo A-1 ve Apo B değerleri Cobas Fara2 cihazında Antibody Reagent Set2 Apo A, Apo B için SPQ Test System Atlantic Antibodies Incstar Company reaktifi ile immünoturbidimetrik analiz metodu ile ölçülmüştür. Lp(a) analizleri Behring Nephelometer 100 analizöründe Behring firmasına ait OQHL 11 N Latex Lp(a) Reagent kitleri ile nefolometrik metodla gerçekleştirildi. Numuneler, lipid parametrelerinin etkilenmemesi için mümkün olduğunca kısa süre (en çok iki ay), -70 derece santigratta saklandı. Analizler arası varyasyonların yüksek olmaması için de sadece iki analizde çalışmalar tamamlandı.

İstatistiksel Değerlendirmeler:

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayarda SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen değerlerin ortalamaları (\bar{X}) ve standart sapmaları (SD) hesaplandı. Kolmogorov-Smirnov testine göre dağılımı düzenli olan parametrelerde Student-t testi, düzensiz olan parametrelerde ise parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde p değeri 0.05'den küçük olduğu takdirde karşılaştırılan parametre yönünden gruplar arasındaki fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Verteks tipi AGA'lı 41 sağlıklı erkek olgudan oluşan araştırma grubundaki olguların yaş ortalaması 36.00 ± 8.27 (21-53), normal saç yapısına sahip sağlıklı erkeklerden oluşan kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması ise 33.69 ± 7.83 (21-51) olup istatistiksel olarak grupların yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Araştırma grubundaki olguların AGA tiplerine göre dağılımı **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Araştırma grubu olguların AGA tiplerine göre dağılımı.

AGA TİPİ	III-Verteks	IV	V	VI	VII	Toplam
Olgu Sayısı	13	7	6	8	7	41

Her iki grupta, soygeçmişlerinde AGA, KAH, HT ve DM olan olgu sayısı ve yüzdeleri **Tablo 3**'de gösterildi. Buna göre AGA'lı olguların soygeçmişlerinde AGA, KAH, HT ve DM kontrol grubuna göre daha yüksek oranda mevcut olup bu fark AGA ve HT yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 3: Gruplara ait soygeçmiş özellikleri.

GRUP	AGA	KAH	HT	DM
Araştırma	34 (%82)	10 (%24)	15 (%36)	6 (%14)
Kontrol	12 (%33)	5 (%13)	5 (%13)	4 (%11)

Kardiyologlarca değerlendirilen EKG ve eforlu EKG'ler araştırma ve kontrol gruplarındaki tüm olgularda normal olarak değerlendirildi. Açlık kan şekeri, ALP, SGOT, SGPT, total protein, albumin, bilirübinler, BUN ve kreatinin düzeyleri her iki grupta da tüm olgularda normal sınırlardaydı.

Her iki grupta da serum total kolesterol (T. Kol.), trigliserid (Tg), HDL-K, LDL-K, T.Kol/HDL, Apo A1, Apo B ve Lp(a) düzeyleri belirlendi ve sonuçlar **Tablo 4**'te gösterildi.

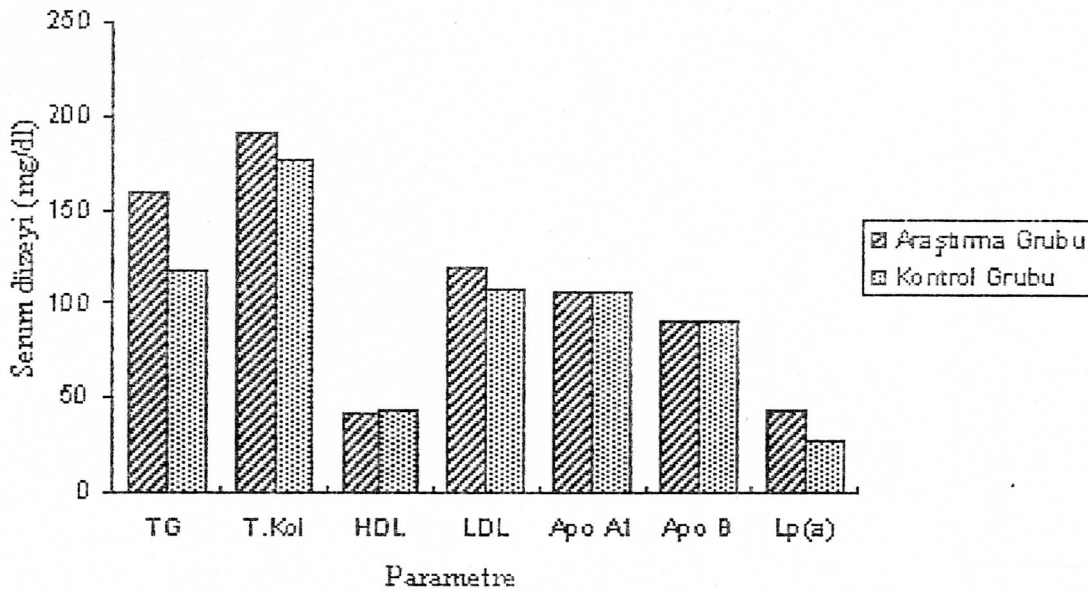
Tablo 4: Araştırma ve kontrol gruplarındaki laboratuvar bulguları ve istatistiksel değerlendirme sonuçları.

PARAMETRE	X±SD (Araştırma)	X±SD (Kontrol)	p değeri
T.Kolesterol (mg/dl)	191.73±38.60 (126-306)	177.36±32.35 (117-238)	0.08
Trigliserid (mg/dl)	159.34±87.23 (41-444)	117.63±55.24 (46-329)	0.01
HDL-Kolesterol (mg/dl)	42.09±10.19 (24-78)	42.55±9.70 (25-80)	0.84
LDL-Kolesterol (mg/dl)	119.41±28.57 (58-204)	107.88±29.48 (61-166)	0.08
T.Kol/HDL	4.66±0.89 (2.38-7.37)	4.32±1.07 (2.36-7.04)	0.02
APO A1 (mg/dl)	106.07±8.81 (90-135)	105.50±11.51 (87-146)	0.80
APO B (mg/dl)	90.87±10.12 (73-118)	90.36±8.28 (68-104)	0.80
Lp(a) (mg/dl)	42.63±41.40 (9-171)	26.66±22.66 (9-95)	0.04

(X:aritmetik ortalama, SD: standart sapma)

Tabloda da görüldüğü gibi araştırma grubu ile kontrol grubu arasında serum Lp(a) ve trigliserid düzeyleri ile T.Kol/HDL oranlarında anlamlı

derecede farklılık mevcuttu ($p < 0.05$). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa dahi LDL-K ile total kolesterolün her iki gruptaki ortalamaları arasında belirgin fark göze çarpmaktadır ($p = 0.08$). Çalışılan parametrelerden HDL-K, Apo A1 ve Apo B ortalamalarında ise iki grupta da birbirine yakın değerler saptanmıştır ($p > 0.05$). Lipid parametreleri ortalamaları **Şekil 3**'te grafike edilerek gösterilmiştir.



Şekil 3: Gruplara ait lipid parametrelerinin karşılaştırılması

Yapılan değerlendirmede araştırma grubunda % 47 (20), kontrol grubunda ise % 30 (11) olgunun, ateroskleroz riskinin başladığı 30 mg/dl'den yüksek Lp(a) düzeyine sahip oldukları görülmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

AGA ile KAH arasındaki ilişki günümüze kadar az sayıda çalışmaya konu olmuştur. Bunların birkaçı KAH'lı hastalarda AGA sıklığının KAH'lı olmayanlara göre daha yüksek olduğunu saptayarak AGA'lılarda KAH'ın daha çok görüldüğüne hükmetmişlerdir (28,30,72,73). Birkaç çalışmada KAH risk faktörleri üzerinde de durulmuştur (26,32). KAH risk faktörlerinin değerlendirilmediği birkaç çalışmada ise AGA ile KAH birlikteliği anlamlı bulunmamıştır (27,29,74)

Emidy ve ark. 40-49 yaşındaki erkeklerde AGA ile KAH'ın yüksek oranda birlikteliğini ve AGA'lılarda serum kolesterol düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemişlerdir (72). Trevison ve ark. da serum total kolesterol düzeyinin verteks tipi AGA'lılarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu saptamışlardır (75). Lesko ve ark. ise erkeklerde 55 yaşından önce başlayan verteks tipi AGA'nın Mİ için yüksek risk göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir. Ölümcül olmayan ilk Mİ nedeniyle hastaneye yatırılan 21-54 yaşlarındaki 665 erkek üzerinde yapılan çalışmada hastaların % 42'sinde belli bir derece AGA olduğu, % 32'sinde ise AGA'nın verteks bölgesini içerdiği belirlenmişken KAH dışı nedenlerle hastaneye yatırılmış 772 kontrolün % 34'ünde AGA mevcut olduğu ve % 23'ünün ise verteks bölgesini içerdiği belirlenmiştir. Verteks kelliği arttıkça Mİ riskinin arttığı, frontal AGA ile yüksek Mİ riski arasında ilişki olmadığı bu çalışma ile gösterilmiştir (31).

Son olarak Guzzo ve ark. tip III ve IV AGA'lı 50 olguda buldukları serum total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K düzeyleri ile T.Kol/HDL-K oranını laboratuvaradan aldıkları rastgele sonuçlarla karşılaştırmışlar ve anlamlı fark olmadığını görmüşlerdir. Bu çalışmada olguların cinsiyetleri belirtilmemiştir ve kontrol grubu seçimi rastgele yapılmıştır (32).

Hem AGA hem de KAH belirgin olarak yaşla, cinsiyetle ve herediter faktörlerle ilişkilidir. Bu nedenle AGA ve KAH arasındaki olası ilişki değerlendirilirken bu faktörler hesaba katılmalıdır.

Yaş belirgin bir risk faktörüdür. Bu yüzden karşılaştırmalı çalışmalarda yaştaki küçük farklar AGA ile KAH arasında yanlış olarak pozitif ilişki de ortaya çıkarabilir. Çalışmamızda araştırma ve kontrol gruplarında olguların yaş ortalamaları birbirine yakın olup, istatistiksel olarak değerlendirildiğinde grupların yaşları arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Hem AGA hem de KAH erkeklerde çok daha sık görüldüklerinden bu çalışma erkek olgular üzerinde yapılmıştır. Cinsiyet ile KAH'ın ilişkisinin nasıl olduğu henüz bilinmemektedir. Erkeklerde, puberteden sonra kalıtsal kellik üzerinde rol oynayan androjenlerin, aynı zamanda serum HDL kolesterol düzeyinde azalmaya neden olarak KAH'ın oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (31). Diğer yandan menapozla kadarki dönemde, kadınlardaki KAH sıklığının erkeklere oranla çok az olmasına karşın, bu oranın menapozla beraber dramatik olarak artışı, östrojenin kadınlarda KAH'a karşı koruyucu rolü olduğu şeklinde yorumlanmıştır (26). Bütün bunlara göre KAH'ın östrojen ve androjen aktivitesi ile bağlantılı olması olasıdır.

Çalışmamızda her iki gruptaki olguların ailelerinde AGA, KAH, HT ve DM olup olmadığı sorgulanmıştır. Buna göre AGA'lı olguların ailelerinde AGA, KAH, HT ve DM kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek oranda belirlenmiştir (**Tablo 3**). Bunlardan AGA ve HT oranları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Bizim çalışmamız bu konuda daha önce yapılan çalışmalardan daha anlamlıdır. Hem araştırma, hem de kontrol grubumuzun sağlıklı bireylerden oluşturulması, sigara-alkol alışkanlığı ve obezite gibi risk faktörlerinin olmadığı olguların seçilmesi risk faktörü olarak kabul edilen lipid

parametreleri sonuçlarının değerlendirilmesini daha kıymetli kılmaktadır. Ayrıca AGA'da Apo A1, Apo B ve özellikle KAH için önemli bir risk faktörü olan Lp(a) bildiğimiz kadarıyla daha önce çalışılmamıştır.

KAH ve lipid fraksiyonları (total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K arasında güçlü bir ilişki olduğu bir çok çalışma ile belirlenmiştir (21,53,76). Son zamanlarda trigliserid zengin lipoprotein bozukluklarının KAH ile güçlü bir şekilde korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. LDL, VLDL, Apo B ve trigliserid yüksekliği ile HDL-K düşüklüğünün KAH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (77,78). Günümüzde popüler olan Lp(a) da KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu riskin söz konusu olduğu Lp(a) değeri 30 mg/dl ve daha yüksek değerler olarak kabul edilmektedir (5-7,9,10). Lp(a) serum düzeyi genetik olarak belirlenmektedir ve yaş, cinsiyet, kolesterol ya da trigliserid düzeyinden etkilenmemektedir (10). Bütün bu yönleriyle Lp(a), risk gruplarının belirlenmesinde çok önemli bir parametre olarak görülmektedir.

Çalışmamızda serum trigliserid ve Lp(a) düzeyleri yönünden araştırma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır ($p < 0.05$) (**Tablo 4**). Önceki çalışmalardan ikisinde serum total kolesterol AGA'lılarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (72,75). Ayrıca Guzzo'nun çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa bile trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre çok yüksektir (AGA'lılarda 165 ± 107 mg/dl, kontrollerde 111 ± 64 mg/dl) (32). Bizim araştırma grubumuzun total kolesterol ve LDL-K değerleri kontrol grubuna göre oldukça yüksek olup bu parametrelerin AGA ile korele olması kuvvetle olasıdır denilebilir ($p = 0.08$). Ayrıca KAH riskini erken belirlemede önerilen T.Kol/HDL-K oranları yönünden de AGA grubunda anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek oranlar saptanmıştır ($p < 0.05$). HDL-K, Apo A1 ve Apo B düzeylerinin ise her iki grupta birbirine yakın ortalamalarda olduğu belirlenmiştir (**Tablo 4**).

Yukarıda bahsedilen sonuçlarımız genel manada AGA'luların KAH yönünden risk grubu olduklarını doğrular mahiyettedir. Lp(a) düzeyleri arasındaki fark AGA ile KAH arasındaki korelasyona ayrı bir güç vermektedir. AGA'lı olgularımızdan 19'unda (% 47), kontrol olgularımızdan ise 11'inde (% 30) serum Lp(a) düzeyi riskin başladığının kabul edildiği 30 mg/dl değerinden yüksek bulunmuştur ($p>0.05$). Bununla beraber popülasyonlara göre risk sınır değerinin değişebileceği de hesaba katılarak toplumumuzda daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalarla normal değer aralığı belirlenmeye çalışılmalıdır.

Sonuç olarak denilebilir ki verteks tipi AGA'lı erkekler KAH için bir risk grubunu oluşturmaktadırlar. Bu nedenle AGA'lı erkeklerde koruyucu hekimlik açısından rutin lipid parametreleri bakılmalı ve mümkünse Lp(a) düzeyi de buna dahil edilmelidir. Lipid profili bozuk olan hastalar hiperlipidemi diyeti ve düzenli egzersizlere başlatılmalı ve gerekiyorsa ilaç tedavisi düşünülmelidir.

SONUÇLAR

1. Polikliniğimize başvuran hastalar arasında retrospektif olarak yaptığımız bir değerlendirmeye göre saç kaybı nedeniyle gelen hastalar tüm hastalar arasında yaklaşık % 7 oranında saptanmıştır. Bunların % 60'ı AGA ya da telogen effluvium olgularıdır. AGA'lı erkek olgular ise bu grubun % 60'ını oluşturmaktadırlar. AGA'lı olduğu halde başka nedenlerle başvuran olgular da hesaba katıldığı takdirde hiç de azımsanamayacak bir oranda AGA 'lı erkek olgunun polikliniğimizde değerlendirildiği ortaya çıkmaktadır.
2. AGA ile KAH ya da Mİ arasındaki ilişki bugüne kadar az sayıda çalışmaya konu olmuş ve KAH risk faktörleri üzerinde yeterince durulmamıştır.
3. Çalışmamız AGA ile KAH ilişkisini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Bu maksatla verteks tipi AGA'sı olan 41 erkek olgudan bir araştırma grubu ile aynı yaş grubunda, sağlıklı saç yapısına sahip 36 erkek olgudan bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Her iki grup olguların soygeçmişlerinde AGA, KAH, hipertansiyon ve diabet olup olmadığı sorgulanmış ve tüm olgularda rutin lipid parametrelerine ek olarak, Apo A1, Apo B ve Lp(a) serum düzeyleri belirlenmiştir. Ayrıca tüm olgularda EKG ve eforlu EKG önerilip değerlendirilmiştir.
4. Soygeçmişlerinde AGA, KAH, hipertansiyon ve diabet olanların araştırma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. Araştırma grubu olguların soygeçmişlerinde AGA ve hipertansiyon, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubundan yüksek oranda pozitif bulunmuştur ($p<0.05$).
5. Günümüzde Lp(a), KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu riskin 30 mg/dl sınırında başladığı bilinmektedir. Çalışmamızda araştırma grubu olguların serum Lp(a) düzeyleri anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Araştırma grubunda

serum Lp(a) düzeyi 30 mg/dl'nin üzerinde olan olgu sayısı 19 (% 47) iken, kontrol grubunda ise 11 (% 30) olarak belirlenmiştir.

6. Serum trigliserid düzeyleri araştırma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

7. Her iki gruptaki olguların total kolesterol/HDL-K oranlarına bakıldığında araştırma grubunun anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek değerlere sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

8. Apo A1, Apo B ve LDL-K düzeylerinde her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır. EKG ve eforlu EKG tüm olgularda normal olarak değerlendirilmiştir.

9. Bulgularımız verteks tipi AGA'lı erkek olguların normal saç yapısına sahip hemcinslerine kıyasla KAH için daha fazla risk altında olduklarını doğrular mahiyettedir. Bu konuda gerek hekimlerin, gerekse de toplumun bilgilendirilmesi yararlı olacaktır. Koruyucu hekimlik açısından bu grup hastalarda rutin lipid parametreleri istenmeli, mümkünse Lp(a) da buna dahil edilmelidir. Lipid profili bozuk olan hastalara hiperlipidemi ve düzenli egzersizler ile gerekiyorsa ilaç tedavisi düşünülmelidir.

ÖZET

Bu çalışma androjenetik alopesi ile koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapıldı.

Verteks tipi androjenetik alopesisi olan 41 erkek ve normal saç yapısına sahip 36 erkekten oluşan çalışma ve kontrol gruplarında, serum total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A1, apolipoprotein B ve lipoprotein (a) düzeyleri belirlendi.

Çalışma grubunda, serum lipoprotein (a) ve trigliserid düzeyleri ile total kolesterol/HDL-kolesterol oranları kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Serum total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ise belirgin şekilde yüksek olmakla beraber bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.08$). Diğer lipid parametreleri yönünden ise her iki grup arasında önemli bir fark olmadığı görüldü.

Çalışma grubunda lipoprotein (a) değerlerinin % 47'sinin, kontrol grubunda ise % 30'unun aterosklerozun başlamasına neden olan 30 mg/dl sınırının üstünde olduğu görüldü.

Yakınlarında androjenetik alopesi, koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya diabet bulunanların çalışma grubu olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu saptandı. Bunlardan androjenetik alopesi ve hipertansiyon oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak verteks tipi androjenetik alopesili erkeklerin, aterosklerotik koroner arter hastalığı yönünden, normal saç yapısına sahip erkeklere göre daha yüksek risk altında oldukları, bu kişilerde kan lipidlerinin, özellikle lipoprotein (a) düzeyinin belirlenmesinin koruyucu önlemlerin erkenden alınması açısından yararlı olacağı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Bilgin R, Donma O, Günday V: Lipid profile and lipoproteins in essential hypertension. *Tr J Med Sci* 1994;20:81-83.
- 2- Kannel W, Wilson WF: An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995;79:5
- 3- Wadowski S, Karp R, Bachmann M, Senft C: Family history of coronary artery disease and cholesterol: screening children in a disadvantaged inner city population. *Pediatrics* 1994;93:109-113.
- 4- Scanu AM, Scandiani L: Lipoprotein(a): Structure, biology and clinical relevance. *Adv Intern Med* 1991;36:249-70.
- 5- Arı Z, Yiğitoğlu MR: Metabolism and clinical significance of lipoprotein(a). *New J Med (Suppl1)* 1997;1:24-26.
- 6- Hurt F and Camejo G: Effect of arterial proteoglycans on the interaction of LDL with human monocyte-derived macrophages. *Atherosclerosis* 1987;67:115-19.
- 7- Falcone DJ, Salisbury BG: Fibronectin stimulates macrophage uptake of low density lipoprotein-heparin-collagen complexes. *Arteriosclerosis* 1988;8:263-65.
- 8- Walton KW, Hitchens j, Magnani HN, Khan MA: Study of methods of identification and estimation of Lp(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidaemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1974;20:323.
- 9- Loscalzo C: Lipoprotein(a): A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:672-78.
- 10- Scanu AM, Lawn RM, Berg K: Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Int Med* 1991;15:209-18.
- 11- Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986;256:2540.
- 12- Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schultz EF, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D: The association between serum Lp(a) concentration

- and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986;62:249-57.
- 13- Srinivasan vSR, Dahlen GH, Jarpa RA, Webber LS, Berenson GS: Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. *Circulation* 1991;84:160-67.
- 14- Kinlay S, Dobson AJ, Heller RF, McElduff P, Alexander H, Dickson J: Risk of primary and recurrent acute myocardial infarction from lipoprotein (a) in men and women. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:870-75.
- 15- Harrie NR, Schultz JS: Studies of Lp(a) lipoprotein as a quantitative genetic tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970;66:99-103.
- 16- Berg K: Twin studies of coronary heart disease and its risk factors. *Acta Genet Med Gemello (Roma)* 1987;36:439-45.
- 17- Boerwinkle E, Menzel HJ, Kraft HG, Uttermann G: Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation. *Hum Genet* 1989;82:73-80.
- 18- Sandholzer C, Hallmar DM, Saha N, Sigurdsson G, Lackner C, Csaszar A, Boerwinkle E, Uterman G: Effects of the apolipoprotein (a) size polymorphism on the lipoprotein (a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet* 1991;86:607-14.
- 19- Gaubatz JW, Cushing GL, Morriset JD: Quantitation, isolation and characterization of human lipoprotein (a). *Methods Enzymol* 1986;129:167-89.
- 20- Adams RJ, Carol RM, Nichols FT, McNair N, Feldman DS: Plasma lipoproteins in cortical versus lacunar infarction. *Stroke* 1989;20:346-54.
- 21- Porkka K, Viikari J, Taimela S, Dahl M: Tracking and predictiveness of serum lipid and lipoprotein measurements in childhood: A 12 year follow-up. *Am J Epidemiol* 1994;140:12.

- 22- Paşaoğlu H, Yiğitbaşı T, Yücesoy M, Üstdal M: Sağlıklı kişilerde HDL kolesterol, apolipoprotein A1 değerlerinin yaş ve cinsiyetle değişimi. *Erciyes Tıp Dergisi* 1992;14(4):475-79.
- 23- Colonna A, Angotti E, Cavalcanti E: Serum apolipoprotein levels and early atherosclerosis. *Clin Chem* 1991;37:6.
- 24- Sathanur S, Berenson G: Serum apolipoproteins A1 and B as markers of coronary artery disease risk in early life: The Bogalusa Heart Study. *Clin Chim* 1995;41/1:159-64.
- 25- Stein EA: Clinical significance and measurement of apolipoproteins A1 and B concentration. In Rifai N, Wernick GR (Eds.). *Methods for clinical laboratory measurement of lipid and lipoprotein risk factors*. AACC Press, Washington, 1991;87-100.
- 26- Herrera CR, Lynch C: Is baldness a risk factor for coronary artery disease? A review of the literature. *J Clin Epidemiol* 1990;43/11:1255-60.
- 27- Buechner HA, Brown M, Tretola RJ: Baldness and emphysema. *J Louisiana State Med Soc* 1964;116:329-32.
- 28- Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, Evans DW: Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972;34:458-64.
- 29- Halim BMM, Meyrick G, Jeans WD, Murphy D, Burton SL: Myocardial infarction, androgen and the skin. *Br J Dermatol* 1978;98:63-68.
- 30- Cooke NT: Male pattern alopecia and coronary artery disease in men. *Br J Dermatol* 1979;101:455-58.
- 31- Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S: A case control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 1993;269/8:998-1003.
- 32- Guzzo CA, Margolis DJ, Johnson J: Lipid profiles, alopecia, and coronary disease: Any relationship? *Dermatol Surg* 1996;22:479-86.

- 33- Soyuer Ü: Androjenetik alopeside tedavi. XIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi I. Ed.: Memişoğlu HR ve ark. Çukurova Üniv. Basımevi 1990;81-84.
- 34- Pelfini C, Fideli D, Speziali A, Vignini M: Effects of a topical preparation on some hair growth parameters, evaluated utilizing a morphometric cumputerized analysis. *Int J Cosmet Sci* 1987;9:1-11.
- 35- Waisman M: Pattern alopecia. In: Demis J, Thiers BH et al.: *Clinical Dermatology* 19th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Comp. 1992;2-32:1-3.
- 36- Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Polano MK, Suurmond D: Androjenetik alopecia. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 3rd Ed . 1997;22-27.
- 37- Rook A, Dawber R: *Diseases of the hair and scalp*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1982.
- 38- Kasick JM, Bergfeld WF, Steck WD, et al.: Adrenal androgenic female pattern alopecia. *Cleve Clin Q* 1983;50:111-22.
- 39- De Villez RL, Dunn J: Female androgenic alopecia. *Arch Dermatol* 1986;122;1011-15.
- 40- Anadolu R, Erdem C, Taşpınar A, Kazermi H: Kadınlarda androjenetik alopesi tiplerinin incelenmesi. XIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi I. Ed.: Memişoğlu HR ve ark., Çukurova Üniv. Basımevi,1990;117-25.
- 41- Dawber RP: Aetiology and pathophysiology of hair loss. *Dermatologica* 1987;175:23-28.
- 42- Küster W, Happle R: The inheritance of common baldness: Two B or not two B?. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:921-26.
- 43- Soyuer Ü: Alopesilerde etyopatogenez. IX. Prof. Dr. A Lütfü Tat Simpozyumu. Yargıçoğlu Matbaacılık, Ankara. 1980;48-52.
- 44- Olsen EA: Androjenetik alopecia. In: *Disorders of hair growth*. McGraw-Hill, Arcata, 1994;11:257-83.

- 45- Acar MA, Denli YG, Memişoğlu HR, Kurt H: ukurova Blgesinde kız/kadın olgularda androjenetik alopesi. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi ve III. Uluslararası TRKOD Kurultayı Bildirileri. Ed.:Gneř AT ve ark., İzmir, 1994;426-27.
- 46- Guzzo C: Hair disorders. In: Dermatology, Diagnosis and Therapy (a Lange clinical manual), international ed., Prentice-Hall, New Jersey, 1991;292-94.
- 47- Zapacosta AR: Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. N Eng J Med 1980;18;1450-81.
- 48- Roenigk HH, Pepper E, Kuruvilla S: Topical minoxidil therapy for hereditary male- pattern alopecia. Cutis 1982;39:337-42.
- 49- Rietschel RL, Duncan SL: Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol 1987;16:688-95.
- 50- Olsen E, DeLong ER, Weiner MS: Long-term follow-up of men with male pattern baldness treated with minoxidil. J Am Acad Dermatol 1987;16:688-95.
- 51- Bouhanna P: Topical minoxidil before and after hair transplantation surgery. In: Trends in Human Hair Growth and Alopecia Research (Van Neste D, Lachapelle JM, Antoine JL eds.) Kluwer Academic Pub. Dordrecht. 1989;247-55.
- 52- Bouhanna P: Clinical and macrophotographic study of the percutaneous implantation of synthetic hair. In: Trends in Human Hair Growth and Alopecia Research (Van Neste D, Lachapelle JM, Antoine JL eds.) Kluwer Academic Pub. Dordrecht, 1989;257-65.
- 53- Atıgan N, Eker R, Cantez T: Ebeveynleri erken KKH geirmiř çocuklarda serum lipid ve kolesterol düzeyleri. Trk Klin Kard 1989;2/2:120-23.
- 54- Thomson GR, Wilson PW: Coronary risk factors. Sci Press 1992;41-50.

- 55- Perova N, Aingorn H, Metelskaya V, Dorofeeva T: Plasma lipid and apolipoprotein levels in children hereditarily predisposed to coronary heart disease. *Acta Pediatr Scand* 1988;77:559-62.
- 56- Assman G, Schulte H: Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* (Sept. 15) 1992;70:733-7.
- 57- Miller M, Seidler A, Kwiterovich PO, et al.: Long-term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and "desirable" levels of plasma total cholesterol. *Circulation* 1992;86:1165-70.
- 58- Lancet (editorial): Lipoprotein (a). *Lancet* 1991;8738:397-98.
- 59- Guyton JR, Dahlen GH, Patsch W, Kautz JA, Gotto AM: Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arteriosclerosis* 1985;5:265-72.
- 60- İlhan A: Serebrovasküler Hastalıklarda Serum Lipoprotein (a) Düzeyleri ve Diğer Risk Faktörleri. Uzmanlık Tezi. KTÜ Tıp Fak Nöroloji AD, Trabzon, 1995.
- 61- Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D: Apolipoprotein (a), A1 and B parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988;1070-78.
- 62- Berg K, Dahlen G, Borresen AL: Lp(a) phenotypes, other lipoprotein parameters and family history of heart disease in middle-age males. *Clin Genet* 1977;16:347-51.
- 63- Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Kane J, Stephens WP: Serum apolipoprotein A1 and B and lipoproteins in middle aged men with and without previous myocardial infarction. *Br Heart J* 1986;56:206-10.
- 64- Maranhao R, Arie S, Vinagre CS, Guimaraes JB, Strunz C, Pileggi F: Lipoprotein (a) plasma levels in normal subjects and patients with coronary disease confirmed by coronary cineangiographi. *Arq Bras Cardiol* 1991;56:121-25.

- 65- Khoo JC, Miller E, MC Loughlin P, Steinberg D: Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self-aggregation. *Arteriosclerosis* 1988;8:348-52.
- 66- Babior MB: Oxygen-dependent microbial killing. *N Engl J Med* 1978;298:659-63.
- 67- Fujita T, Saito E, Ohi H, Yasugi T, Hatano M: Lipoprotein (a) predicts the risk of thrombotic complication in nephrotic syndrome. *Nephron* 1992;61:122.
- 68- Crook D and Secd M: Endocrine control of plasma lipoprotein metabolism: Effect of gonadal steroids. *Baillieres Clin Endocrinal Metab* 1990;4:851-75.
- 69- Klausen IC, Nielsen FE, Hegedus L, Gerdes LU, Charles P, Faerman O: Treatment of hypothyroidism reduces low-density lipoproteins but not lipoprotein (a). *Metabolism* 1992;41:911-14.
- 70- Corsetti JP, Stery JA, Sparks CE, Weintraub M: Effects of weight loss on serum lipoprotein (a) concentrations in an obese population. *Clin Chem* 1990;37:1191-95.
- 71- M Bewu AD, Durrington PN: Lipoprotein (a): structure, properties and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990;85:1-14.
- 72- Emidy L, Zhang H: Does the state of your pate relate to your fate? Baldness, coronary risk factors and 25-year mortality in the peoples Gas Company. Presented at the 27. Annu Conf on Cardiovascular Disease Epidemiology 1987; Abstr. No:076.
- 73- Hamby RI, Aintablian A: Is male baldness a coronary risk factor? *Clin Res* 1977;25:226 A (Abstr.).
- 74- Persson B, Johansson BW: The Kockum Study: twenty-two year follow-up. *Acta Med Scand* 1984;216:485-93.
- 75- Trevison M, Jossa F, Krogh V et al.: Baldness and coronary heart disease risk factors. *Circulation* 1990;81:18.

- 76- Grundy S: Role of low density lipoproteins in atherogenesis and development of coronary heart disease. Clin Chem 1995;4/1:139-46.
- 77- Miller GJ, Miller NE: Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. Lancet 1975;1:16-9.
- 78- Havel RJ: Role of triglyceride-rich lipoprotein in progression of atherosclerosis. Circulation 1990;81:694-96.