

## **Androjenetik Alopesili Erkeklerde Topikal “Redensyl, Capixyl, ve Procapil” kombinasyonu ile Topikal Minoksidil Arasında Karşılaştırmalı Bir Çalışma**

### **Giriş**

Skatrisyel olmayan alopesinin en yaygın üç şekli androjenetik alopesi, telogen effluvium, ve alopesi areatadır. AGA tepe noktası üzerinde yaygın inceleme ile takip edilen, frontal saç çizgisinde bitemporal gerileme ile başlayan saç dökülmesine neden olmaktadır [1]. Saç dökülmesi özellikle 50 yaş üzeri erkeklerin %95'ine varan oranda görülen ve Androjenetik Alopesi (AGA) ile ilişkili genel bir problemdir [1]. Kadınlarda görülen erkek tipi AGA ise özellikle menopoz sonrası saç dökülmesinden muzdarip kadınlarda daha sık olmakla birlikte erken yaşta da görülebilmektedir. Alopesi 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi tarafından testosteronun dihidrotestosterona (DHT) dönüşüm mekanizmasında artış aracılığıyla saç foliküllerinin minyatürizasyonu ile başlar ve aşamalı olarak ilerleme gerçekleşir. Patogenezinde DHT'nin de dahil olduğu, testosteronu DHT'ye dönüştüren 5- $\alpha$  redüktaz (5-AR) tip II enziminin genetik eksikliği olan erkeklerde AGA meydana gelmediği rapor edilmiştir. Bu nedenle AGA, DHT ile birlikte, 5- $\alpha$  redüktaz tip 2 enzim ilişkili olarak kafa derisi saç foliküllerinin androjen bağımlı minyatürizasyonundan kaynaklanmaktadır [2]. AGA' lı erkeklerde kafa derisinin frontotemporal ve tepe bölgelerinde AGA'nın şiddetine bağlı olarak farklı derecelerde saç dökülmesi olmaktadır [1]. AGA patogenezini için bir model yukarıda belirtilen klinik özellikler için açıklama getirmelidir ki bunlar; özellikle saç foliküllerinin minyatürizasyonu ve telogen/anajen oranında bir artışla birlikte, androjenlerin durumu tetikleyen sistemik ve bölgesel etkileri ve ailesel genetik yatkınlıktır. Aday genler androjen üretimi ve androjenin DHT' ye dönüşümü ile ilgili olanlardan oluşur. AGA'nın ortaya çıkmasında değişken penetranslı otozomal dominant bir genin neden olduğu düşünülmekle birlikte, poligenik bir kalıtım içinde olduğu bilinmemekte ancak genetik patogenezi karmaşıklığını hala korumaktadır. [3].

AGA yaygınlığı nedeniyle, saç dökülmesi problemi yaşayan erkeklerin bir çoğunda bu durumu iyileştirmek için topikal, oral, implant vb. tedavileri kapsayan çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bununla birlikte, erkeklerde AGA tedavisi için yalnızca iki ilaç Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır: topikal Minoxidil ve oral Finasterid. Minoksidil AGA'da saç dökülmesini durduran ve yeniden saç büyümesini sağlayan, biyolojik yanıt düzenleyici bir ilaçtır. Antiandrojenik bir etkisi bilinmemektedir. Başlangıçta anti-hipertansif olarak geliştirilen minoksidilin sonradan bu etkisi fark edilmiştir. Minoksidil potasyum kanallarını açarak hücre içi kalsiyum kanallarını azaltır ve vazodilatasyona yol açar. AGA tedavisinde vazodilatasyonun rolü tartışmalıdır. Kalsiyum epidermal büyüme faktörünün kıl büyümesini uyarmasını inhibe eder. Minoksidilin bunu engelleyerek folikül büyümesini uyardığı ileri sürülmüştür [4,5].

Finasterid kafa derisi saç foliküllerinin minyatürizasyonunu engelleyen, DHT oluşumunda artış ile sonuçlanan insan 5 $\alpha$ -redüktazının bir inhibitörüdür. Oral Finasteridin jinekomasti, feminizasyon, ve impotens potansiyel risklerine sahip olduğu düşünülmüştür [3]. Günde 1 mg oral Finasterid ve %5 topikal Minoxidil' in güvenli ve etkili bulunduğu bildirilmiştir. Orta-şiddetli AGA hastalarında oral Finasterid ise Minoxidil' den daha etkili olmuştur [6]. Hastaların hem topikal Minoxidil hem de oral Finasterid kullandığı, kombinasyonun sinerjik etkisini gösteren bir ilacın tek tedavisine kıyasla arttırılmış fayda ile sonuçlanan çeşitli çalışmalar yürütülmüştür [7-9].

Bu çalışmada kullanılan kombine bitkisel içeriklerden olan Redensyl®: Dihidrokuersetin-glukozid (DHQG: %0,005), Epigallokatein gallat-glukozid (EGCG2: %0,0009), Glisin (%0,005), Çinko klorür (%0,002), Metabisülfid (%0,015), Gliserin (%50)' den oluşmaktadır. Redensyl® dış kök kılıf kök hücreler ve dermal papillada yer alan fibroblastları hedef alan ve bunları stimüle eden patentli moleküllerden oluşmaktadır (DHQG ve EGCG2: iki stabilize polifenol). Glisin ve çinko saç metabolizması ile ilgili iki gerekli bileşendir [10]. Bunlardan Glisin, keratin ilişkili proteinler (KAP) olarak adlandırılan spesifik saç proteinlerinin ana bileşenlerinden birisidir [11]. Çinko ise sistinin keratine tutunması için esansiyeldir bir elementtir [12].

Diğer içerik olan Procapil ise hedefleri üzerinde oldukça etkili bitkisel kökenli üç etken maddeye sahiptir: 5α1 ve 5α2 redüktaz enzim inhibisyonu için "oleanolik asit" (zeytin yapraklarından ekstrakte edilmiş), vazodilatasyon için "apigenin" (sitrustan ekstrakte edilen flavonoid) ve kıl folikülünün metabolik ihtiyaçlarını karşılamak pro-matriksiyel ektivitede gerekli Glicin-Histidin-Lizin peptidleri [13] ile Biotin (vitamin H) bağından oluşan "Biotinil-GHK" (vitamin taşıyan peptid). Bu vitaminin eksikliği ince saçlar, alopesik alanlar, gevşek deri ve dermatite sebep olmaktadır [14].

Capixyl™ kızılyonca ekstraktı ile birleştirilmiş yenilikçi bir biyomimetik peptid kompleksidir. Kıl folikül metabolizmasında farklı mekanizmalarla kıl kalınlığında artış sağladığı ve yoğunluğunu arttırdığı bildirilmiştir [15].

Etkili bu üç bileşen (Redensyl, Capixyl, Procapil) saç dökülmesini önlemek ve yeni saç oluşumunu uyarmak için topikal sprey olarak birleştirilmiştir.

Bununla birlikte, Finasteridin topikal formülasyonu piyasada mevcut değildir. Minoksidil ise genel olarak iyi tolere edilir, fakat gözde yanma veya tahriş, kaşıntı, uygulama alanında irritasyon, vücutta farklı bölgelerde istenmeyen kıl büyümesi gibi yan etkileri mevcuttur. Saç dökülmesi/alopeside alevlenme de rapor edilmiştir [16]. Minoksidile bağlı en sık izlenen yan etki iritan kontakt dermatittir. Daha çok içeriğinde yer alan propilenglikole bağlıdır. Bazı olgularda alerjik kontakt dermatit de görülebilir. Minoksidilin çok az bir kısmı sistemik dolaşıma geçmektedir [16].

Hastalar için yan etkileri olmayan ve daha etkili olabilecek doğal bir tedavi seçeneği geliştirilmesi amacıyla, "Redensyl, Capixyl ve Procapil" (RCP) kombinasyonu ile kozmetik ürün kriterlerinde topikal bir formülasyon serum olarak hazırlandı. Bu kombinasyon ile topikal minoksidilin aksine hastada herhangi bir yan etki görülmeyeceği için hasta uyumluluğunu arttırabilmesi ile uzun süreli kullanıma uygun olması adına ve bu üç molekülün kombinasyonunun saç uzamasında topikal minoksidile göre daha etkili olup olmadığını değerlendirme amaçlı bu çalışma planlandı.

## **Materyal ve Metod**

Redensyl etken maddesi Induchem lab, İsviçre ve ABD' den; Capixyl ise IFF lab, Fransa' dan ve Procapil Sederma lab, Fransa' dan temin edilmiştir. %5 topikal Minoksidil serum Türkiye' deki bir yerel ilaç firmasından sağlanmıştır. Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Anabilimdalı Kozmetik Araştırmalar Birimi Ar-Ge bölümü içerisinde ürünler formülize edilmiştir ve bu kombinasyon "Procare™" adı ile Türk Patent Enstitüsü'nce hakları korumaya alınmıştır. Bu çalışma İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği, Beykoz Devlet Hastanesi tarafından 31.01.2016 tarih ve 16/2016 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra, Helsinki Deklarasyonu ve CDSCO "İyi Klinik Uygulamalar" kılavuzuna uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya toplamda 120 hasta katılmıştır. Araştırmaya katılmak isteyen tüm hastalar dahil edilme ve dışlama kriterlerinin tümü değerlendirilmiş ve uygunlukları çalışmaya kaydedilmeden önce taranmıştır. Modifiye Norwood Hamilton sınıflamasına [17] göre II-V. Derece (Tablo 1) Androjenetik Alopesisi olan, çalışma boyunca aynı saç stilini, yaklaşık uzunluğunu, ve saç rengini korumak isteyen; yazılı bilgilendirilmiş onam formunu onaylamış, 18-55 yaş arası tüm erkek hastalar bu klinik çalışmaya dahil edilmiştir.

**Tablo 1: Hamilton-Norwood Sınıflaması**

Tip 1	Frontotemporal bölge saç çizgisinde çekilme yoktur veya minimal derecededir
Tip 2	Frontotemporal bölge saç çizgisinde simetrik ve üçgen şeklinde çekilme vardır Frontal bölge ortasında dökülme veya seyrelme görülmesine rağmen frontotemporal bölgeden daha azdır
Tip 3	Dökülmenin belirgenleştiği dönemdir Simetrik derin frontotemporal çekilme belirginleşmiştir
Tip 4	Şiddetli frontal ve frontotemporal saç kaybı vardır Verteksde belirgin seyrekleşme gözlenir Bu iki alan tepe boyunca kalın bir saç bandı ile birbirinden ayrılmıştır
Tip 5	Tip 4'deki saç bandının daha inceldiği görülür Verteks ve frontotemporal bölgede saçsız alanlar artmıştır
Tip 6	Saç bandı olarak ifade edilen bölgeler de dökülmüştür Verteks ile frontotemporal saçsız alanlar birleşmiştir
Tip 7	Şiddetli formdur Kulağın önünden başlayıp, arkaya uzanan ve posterior bölgeyi at nalı şeklinde kuşatan saçlar kalmıştır

Kafa derisinde AGA dışında eş zamanlı dermatolojik rahatsızlıkları olan hastalar, ciddi kalp ve damar hastalıkları, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, ilaca aşırı duyarlılık öyküsü, göğüs hastalıkları, başlangıç düzeyi fiziksel incelemelerde peruk kullanımı, saç dökülmesi için cerrahi tedavi öyküsü, tıraşlanmış kafa derisi gibi durumları taşıyanlar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Taramada tüm uygunluk kriterlerini sağlayan gönüllüler, bir hasta randomizasyon kimliği ile kaydedilmiştir. Hastalara bir seferde dört hafta için kullanacağı çalışma ürünü sağlanmıştır.

Hastalar araştırmacının tavsiye ettiği gibi çalışma serumunu saçsız bölgeye her gün topikal olarak uygulamak için eğitim almışlardır. Kayıtlı tüm hastalar için çalışmaya giriş günü 1. Gün olarak kabul edilmiştir ve takip eden tüm değerlendirme zaman noktaları (rn., viziit günleri) bu temele göre tasarlanmıştır. Hastalar yalnızca RCP veya Minoksidil almak için randomize edilmişlerdir. İki rn enjektör yardımıyla saa sabah akşam uygulanmıştır. Serum alışma ürünlerinin her ikisi de her seferinde 1 ml uygulanmak üzere enjektör üzerinde işaretlenmiş ve eğitimle gösterilmiştir. Her bir değerlendirme zaman noktasında (alışma başlangıcı, takip (her 4 haftadan sonra) ve çalışma sonu (toplam 24 hafta)), hastalar kendilerine söylendiği gibi ziyaret etmeleri planlanmıştır ve saçların mevcut durumu, devam edilen topikal serum tedavisinin devam planı, ve eğer var ise advers olaylar, vaka kayıt formunda (VKF) kaydedilmiştir. Ek olarak, her takip süresince, sa uzaması ve saçların sıklığının artması ile ilgili olarak araştırmacı tarafından 5 puanlı değerlendirme skalası kullanılmış ve aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir.

- Belirgin iyileşme: Yoğun sa uzaması (saçsız bölge, saçsız olmayan bölgedeki ile hemen hemen aynı yoğunlukta ve deri saç ile neredeyse tamamen rtlmştir).
- Orta derecede iyileşme: Ortalama sa uzaması (saçsız bölge, saçsız olmayan bölgedekinden daha düşük yoğunlukta, yeni uzayan sa ile kısmen kaplanmıştır).
- Hafif iyileşme: Minimum sa uzaması (sa uzaması mevcuttur, fakat saçsız bölge açıkça görülebilmektedir).
- Değişme yok: Gözle görülebilir sa uzaması yok.
- Kötüleşme: Azalan sa uzaması.

Sa uzaması üzerindeki ürünün etkisi başlangıç viziiti haricinde hasta tarafından da “Kendini değerlendirme Anketi” (Tablo 2) kullanılarak ayrıca değerlendirilmiştir. İlgili skorlar VKF’ de kaydedilmiştir. Ayrıntılı global fotoğrafik değerlendirme [18] başlangıçta, 12. haftanın sonunda, ve 24. hafta çalışma sonu viziitinde araştırmacı tarafından yapılmıştır. Sa derisinin tepe ve superior-frontal bölgesi 12. ve 24. hafta viziitlerinde fotoğraflanmıştır.

Primer etkinlik kriterleri olarak iki tedavi grubundaki; başlangıça göre sa uzaması ve sıklığa bağlı kafa derisinin örtülmesi açısından “araştırmacı değerlendirme skoru”ndaki değişimin karşılaştırması kullanıldı.

Sekonder etkinlik kriterlerinin değerlendirilmesi amacıyla da; sa uzaması ve dökülmesi için “Kendini değerlendirme anketi” kullanılarak hastanın değerlendirme skorundaki değişim karşılaştırması ile “global fotoğrafik değerlendirme”deki 7 puanlı skala kullanılarak da başlangıça kıyasla çalışma sonundaki saçların durumundaki değişiklik analiz edilmiştir.

Normalite varsayımını test etmek için Proc Tek Değerkenli SAS ve her iki tedavi grubunun normalite değerlendirmesi için Shapiro –Wilk testi kullanılmıştır.

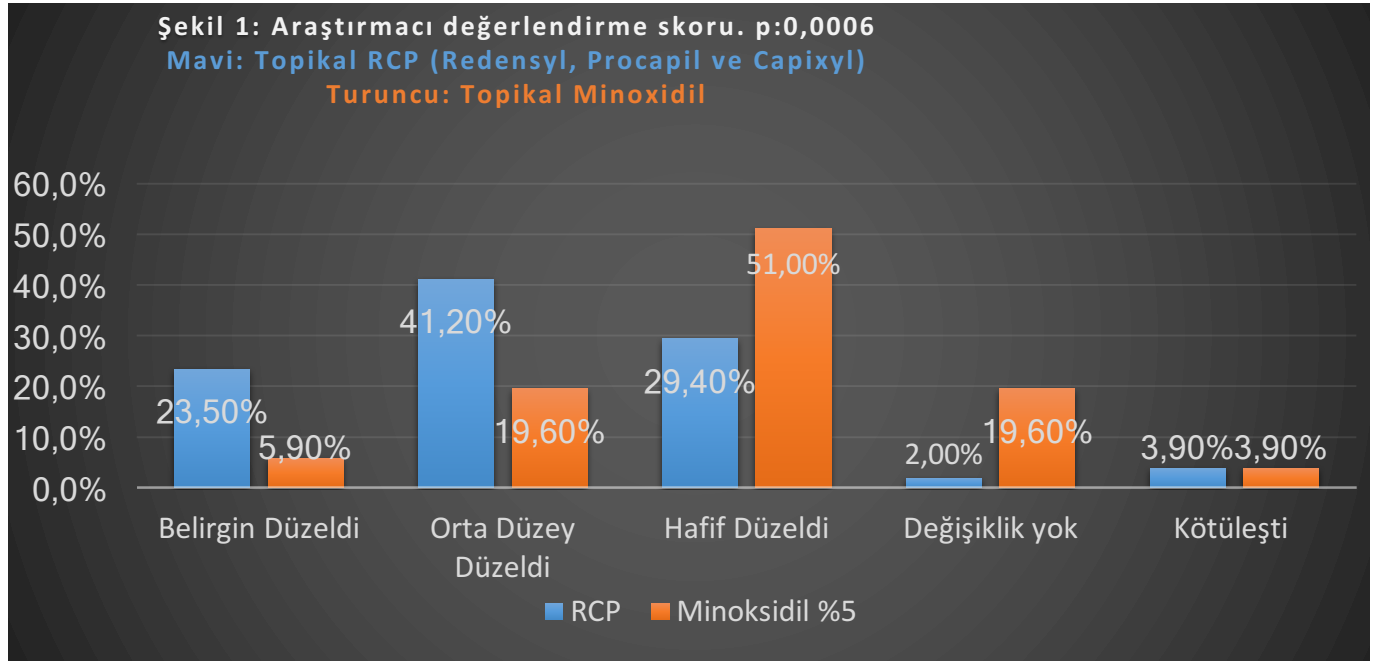
**Tablo 2: Hastanın kendini değerlendirme anketi**

Soru	Puan
1. Kel bölgem giderek azaldı ve küçüldü	
Kesinlikle katılıyorum	1
katılıyorum	2
Fikrim yok	3
Aynı fikirde değilim	4
Kesinlikle katılmıyorum	5
2. Tedavi sonrası saçımın görünümü	
Daha iyi	1
Biraz iyi	2
aynı	3
Biraz kötü	4
Daha kötü	5
3. Yeni saç çıkışı	
Mükemmel arttı	1
Orta artış	2
Hafif arttı	3
Değişiklik olmadı	4
Hafif azaldı	5
Orta azaldı	6
Belirgin azaldı	7
4. Saç kaybında azalma	
etkili	1
Hafif etkili	2
Çok etkili değil	3
Hiç etkili değil	4
5.Saç görünümünden memnuniyeti	
A. FRONTAL (Ön taraf)	
B. Verteks (Saçınızın tepe bölgesi)	
Çok tatmin edici	1
Tatmin edici	2
Ortalama	3
Tatmin edici değil	4
Çok Kötü	5

## Sonuç

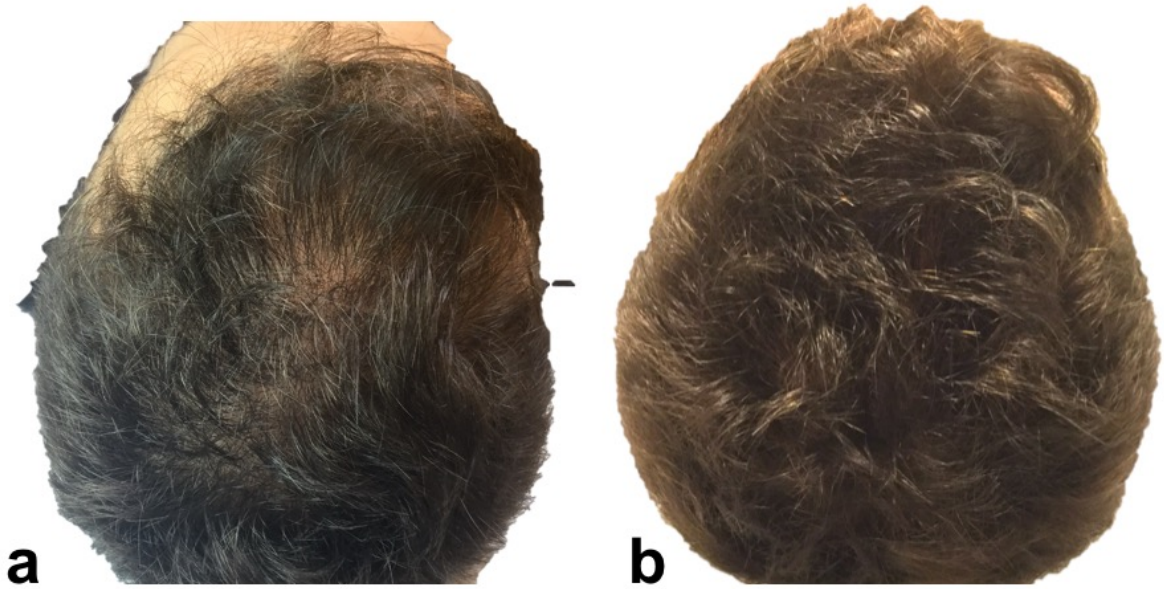
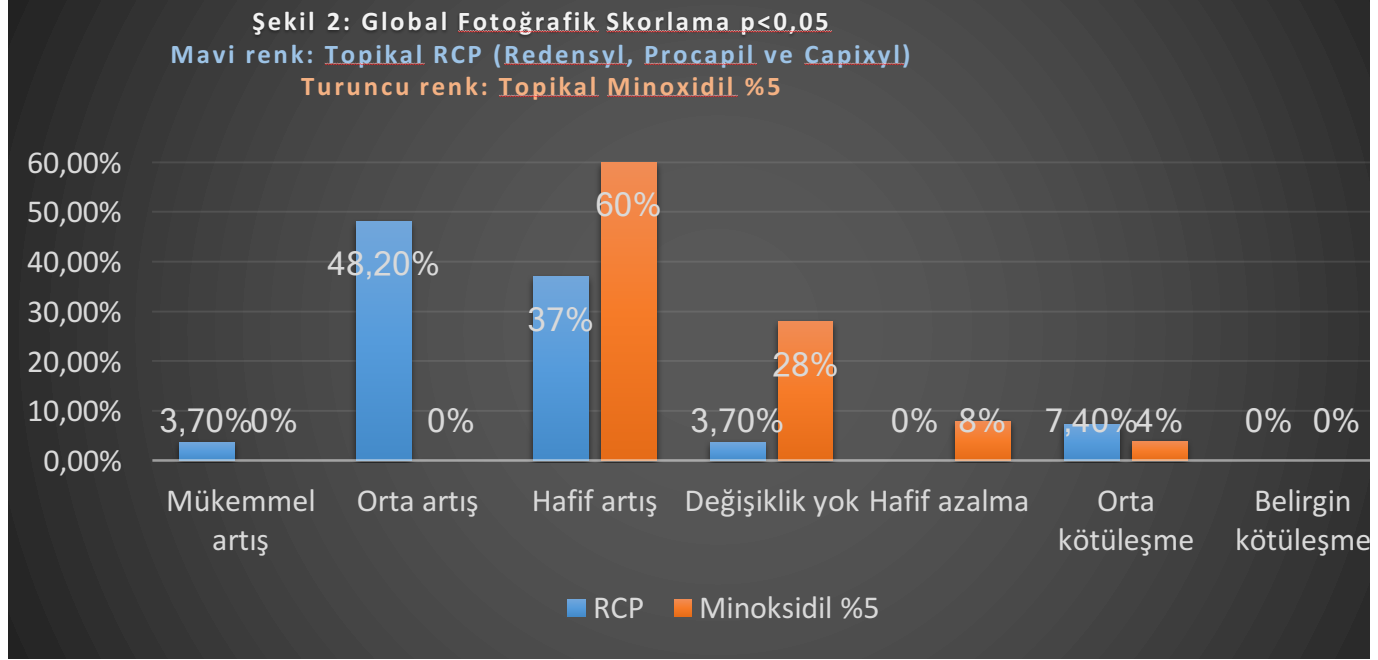
Bu çalışma modifiye edilmiş Norwood-Hamilton skalası ile II-V derece (Tablo 1) arasında sınıflandırılmış, androjenetik alopesi şikayeti olan yetişkin erkek hastalarda yürütülmüş randomize, prospektif, açık uçlu, klinik bir çalışmadır. Uygun gönüllüler topikal RCP veya topikal minoksidil almak için randomize edilmişlerdir. Tedavi sonu verileri ile başlangıç verileri grup içerisinde ve tedavi grupları arasında etkinlik değerlendirmesi için karşılaştırılmıştır. Çalışma serumunun uygulanmasından sonra başlangıçtan itibaren çalışma süresi boyunca değerlendirilebilir her hasta için belirli vizitlerde araştırmacı değerlendirmesindeki mutlak değişiklikler, hastanın değerlendirmesi ve global fotoğrafik değerlendirme skorları rapor edilmiştir.

Araştırmacı değerlendirmesi bittiğinde, toplam 106 gönüllü çalışmayı tamamlamıştır (RCP grubunda 54 ve Minoksidil grubunda 52 hasta). Araştırmacı raporunda RCP ile tedavi edilen grupta, Minoksidil ile tedavi edilenlere göre anlamlı düzeyde daha fazla sayıda hastanın iyi düzelme gösterdiği gözlenmiştir (Minoksidil grubu: %25.5, RCP grubu:%64.7; p:0,0006) (Şekil 1).



Androjenetik Alopesi hastalarında tepe ve superior-frontal bölgenin fotoğraflanması ile tedavi öncesi ve sonrası kafa derisi görünüşünü değerlendirmek için “global fotoğrafik değerlendirme” yedi puanlı ölçeği kullanılmıştır. Global fotoğrafik değerlendirmeyi tamamlayan 106 hastanın (RCP grubunda 54 ve Minoxidil grubunda 52 hasta) değerlendirilmesi yapılmıştır. Global fotoğrafik değerlendirmede saç uzama skoru açısından topikal RCP ile tedavi edilen grupta topikal minoksidil ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla düzelme (hafif, orta ve büyük ölçüde artış) görülmüştür (RCP grubunda %88.9, Minoksidil grubunda %60.0) (Şekil 2). Topikal %5 Minoxidil ile karşılaştırıldığında

Topikal RCP' nin daha fazla düzelme sağladığı ve bu düzelmenin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ( $p < 0.05$ ) (Resim1).



**Resim 1-** a: Topikal RCP tedavisi kullanmaya başlayan hastanın tedavi öncesi frontal bölgeden vertekse doğru uzanan alopesik kısımlarının görünümü. b: 24 haftalık topikal RCP uygulama sonrası alopesik kısımlardaki düzelme.

Hastanın kendi değerlendirme anketi ile skorlaması da ayrıca belirlenmiştir. 70 hasta (34 minoksidil, 36 RCP) anketi tam olarak doldurup teslim etmiştir. Kendini değerlendirme anketinde “Kel olan bölgede küçülme oldu mu?” sorusuna “Kesinlikle katılıyorum” veya “Katılıyorum” yanıtı veren kişi sayısı topikal minoksidil ile tedavi edilen grupta 15 kişi, topikal RCP uygulanan grupta ise 30 kişi olmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.0008$ ). Bulgular Tablo 3 de gösterilmektedir.

İlave olarak, topikal minoksidil ile tedavi edilenlerle kıyaslandığında topikal RCP ile tedavi edilen hastaların kendini değerlendirme anketi ile öndeki saç çizgisindeki düzelme ( $p=0.0023$ ) ve genel değerlendirmede ( $p=0.0004$ ) saç uzaması ve dökülmesi açısından daha fazla memnun oldukları tespit edilmiştir . Tablo 4 ve 5’de hastaların RCP veya Minoksidil ile tedavi edildiğinde saç uzaması ve saç dökülmesinin yavaşlatılmasına dayalı kendi kendini değerlendirme skorları gösterilmektedir.

**Tablo 3: RCP (Redensyl + Capixyl + Procapil) veya Minoksidil ile tedavi sonrasında saçsız bölgenin küçülmesi ile ilgili hasta değerlendirmesi (p:0,0008)**

Tedavi	Kellik skorlaması (Kel bölgede giderek küçülme)				
	Kesinlikle katılıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	Fikrim yok	Toplam
<b>RCP</b>	9	21	2	4	36
<b>Minoksidil</b>	0	15	8	11	34
Total	9	36	10	15	70



**Tablo 4: RCP (Redensyl + Capixyl + Procapil) veya Minoksidil ile tedavi sonrasında hastanın kendi saçını değerlendirme skorları p:0,0023**

Tedavi	Saçlardaki uzama skorlaması					Toplam
	Kesinlikle arttı	Orta düzeyde arttı	Hafif arttı	Değişiklik yok	Orta düzeyde azaldı	
<b>RCP</b>	10	14	8	3	1	36
<b>Minoksidil</b>	3	10	13	7	1	34
<b>Total</b>	13	24	21	10	2	70

**Tablo 5: RCP (Redensyl + Capixyl + Procapil) veya Minoksidil ile tedavi sonrasında hastanın saç dökülmesinin yavaşlaması ile ilgili değerlendirme skorları p:0,0004**

Tedavi	Saç kaybında azalma skorlaması				Toplam
	Çok etkili	Etkili	Kısmi etkili	Etkisiz	
<b>RCP</b>	6	17	10	3	36
<b>Minoksidil</b>	3	16	13	2	34
<b>Total</b>	9	33	23	5	70

## Tartışma

Minoksidil AGA'da saç dökülmesini durduran ve yeniden saç büyümesini sağlayan, biyolojik yanıt düzenleyici bir ilaçtır. Antiandrojenik bir etkisi bilinmemektedir. Başlangıçta anti-hipertansif olarak geliştirilen minoksidilin sonradan bu etkisi fark edilmiştir. Minoksidil potasyum kanallarını açarak hücre içi kalsiyum kanallarını azaltır ve vazodilatasyona yol açar. AGA tedavisinde vazodilatasyonun rolü tartışmalıdır. Kalsiyum epidermal büyüme faktörünün kıl büyümesini uyarmasını inhibe eder. Minoksidilin bunu engelleyerek folikül büyümesini uyardığı ileri sürülmüştür [19]. Aynı zamanda minoksidilin kıl folikül ömrünü uzattığı ve mitojenik olduğu gösterilmiştir [20]. Yine in vitro olarak saç foliküllerinin proliferasyonunu uyardığı bildirilmiştir [21]. FDA 1988 yılında minoksidilin %2 solüsyonunu, 1997 yılında ise %5'lik solüsyonunu onaylamıştır. Minoksidil günde 2 defa düzenli bir şekilde 1 ml olacak şekilde kullanılmalıdır. Etkinliğin değerlendirilmesi için en az 6 ay kullanımı tavsiye edilmektedir [22]. Minoksidilin etkinliği çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Minoksidil vellüs benzeri kılların terminal kıllara dönüşümünü sağlar. Bu nedenle etkinliği AGA'nın şiddetine ve bu kılların varlığına bağlıdır [23]. Bununla birlikte topikal minoksidil temporal bölgede etkili değildir. Yapılan bir çalışmada minoksidilin erkeklerin %90'ında saç çıkışını sağladığı, %60'ında ise saç sıklığını kuvvetli bir şekilde arttırdığı bildirilmiştir [24]. Bazı yazarlar ise bu sonuçları abartılı olarak görmüşlerdir. Başka bir yayında ise minoksidil alan erkeklerin sadece %15'inde yeni saç gelişimi gözlenirken %50'sinde saç dökülmesinde gecikme ve kalan %35'inde saç dökülmesinin devam ettiği belirtilmiştir [3]. Başka bir çalışmada ise %5 minoksidil ile %2 minoksidilin etkinliği kıyaslanmış ve %5 minoksidil alan grupta etki daha erken başlayıp, %45 oranında daha güçlü saç çıkışı izlenmiştir [25]. Minoksidil kesildikten sonra saçlar kısa süre içerisinde dökülür ve eski haline döner [26]. Minoksidil tretinoin ile kombine edilebilir. Bu kombinasyonun saç gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir [27].

Finasterid Tip 2, 5 alfa redüktaz enzimini inhibe ederek etki eden bir ilaçtır. Böylelikle testosteronun DHT'ye dönüşümünü engelleyerek etki gösterir. İlacın androjen reseptörlerine etkisi yoktur. Testosteron seviyelerinde de azalmaya neden olmaz. Bu nedenle antiandrojenik etkisi yoktur ve erkeklerde güvenle kullanılabilir. Yarı ömrü yaklaşık 8 saattir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Erkeklerde AGA tedavisinde kullanımı 1997 yılında FDA tarafından onaylanmıştır [28,29]. Finasteridin günlük 1 mg olarak kullanımı önerilmektedir. Tedavi ile birinci yılın sonunda %48, ikinci yılın sonunda ise %66 oranında saç çoğalması izlenmiş. Plasebo grubunda ise bu oran %7 olarak bildirilmiştir. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için en az bir yıl kullanılması gerekmektedir [22]. Postmenapozal AGA'lı kadınlarda finasteridin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir [30]. Bu yüzden kadınlarda kullanımı önerilmez. İlaç genellikle iyi tolere edilir. Diğer ilaçlarla etkileşimi bildirilmemiştir. Yan etki nadiren gözlenir. Libidoda azalma (%1,8), erektil disfonksiyon (%1,3) ve ejakülat hacminde azalma (%0,8) bildirilen yan etkiler arasındadır. Doğurganlık dönemindeki kadınlarda fetüste feminizasyon yapabileceği için kullanımı kontrendikedir. Sadece oral Finasterid ile tedavi (1 mg/gün) saç dökülmesindeki azalmada ilerleme ve 2 yıl içinde saç uzamasında artış göstermiştir [31]. Artan uzama oranı (uzunluk) ve saç kalınlığı gibi, saç miktarı dışındaki faktörler, tedavi edilen erkeklerde Finasteridin yararlı etkilerine katkıda bulunmaktadır [31]. Benzer olarak, %5 topikal Minoxidil çözeltilisi ile tedavide 48 haftanın sonunda sadece plasebo kullananlarda %23' lük bir düzelme, minoksidil grubunda ise %60'lık düzelme gözlenmiştir. %5 Minoxidil, %2 Minoxidil

kullanımına kıyasla daha hızlı başlangıçlı ve daha büyük ölçüde yeniden saç çıkışı ile sonuçlanmıştır [5].

Bu çalışmada kullanılan kombine bitkisel içeriklerden olan Redensyl®: Dihidrokuersetin-glukozid (DHQG: %0,005), Epigallokatein gallat-glukozid (EGCG2: %0,0009), Glisin (%0,005), Çinko klorür (%0,002), Metabisülfid (%0,015), Gliserin (%50)' den oluşmaktadır. Redensyl® dış kök kılıf kök hücreler ve dermal papillada yer alan fibroblastları hedef alan ve bunları stimule eden patentli moleküllerden oluşmaktadır (DHQG ve EGCG2: iki stabilize polifenol). Özellikle dış kök kılıfında yer alan kök hücre stimülasyonu çok önemlidir. Glisin ve çinko saç metabolizması ile ilgili iki gerekli bileşendir [10]. Bunlardan Glisin, keratin ilişkili proteinler (KAP) olarak adlandırılan spesifik saç proteinlerinin ana bileşenlerinden birisidir [11].

Procapil® ise 5α1 ve 5α2 redüktaz enzim inhibisyonunu sağlayan “oleanolik asit”, vazodilatatör etkili “apigenin” ve kıl folikülünün metabolik ihtiyaçlarını karşılamak pro-matriksiyel aktivitede gerekli olan Glisin-Histidin-Lizin peptidleri ile Biotin (vitamin H) bağından oluşur (Biotinil-GHK) [14].

Diğer etken madde olan Capixyl™ ise kıızıyonca ekstraktı ile birleştirilmiş yenilikçi bir biyomimetik peptit kompleksidir. Kıl folikül kalınlığını arttırdığı ve saç yoğunluğunda artış sağladığı gösterilmiştir [15].

Yapılan bu çalışmada kabul görmüş ve farklı mekanizmalarla AGA tedavisinde önemli yeri bulunan topikal minoksidilin yerine bitkisel kozmetik içeriklerden oluşan ve “Redensyl, Procapil ve Capixyl” etken maddelerinin uygun oranlardaki topikal kombinasyonlarının, topikal minoksidil %5 seruma göre etkinlikleri karşılaştırıldı.

Araştırmacı değerlendirme skorlamasına göre "Belirgin düzeldi" ve “Orta düzeyde düzeldi” şeklinde rapor edilen gönüllü sayısı topikal RCP grubunda %64,7 iken topikal minoksidil %5 grubunda %25,5 olarak tespit edildi (p:0,0006). 24. hafta sonunda topikal RCP kombinasyonu ile klinik düzelmelerin minoksidil grubuna göre 2,54 kat daha etkili ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmektedir.

Global fotoğrafik değerlendirmede ise saç uzama ve sıklık skoru açısından topikal RCP ile tedavi edilen grupta topikal minoksidil ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla düzelme olduğu görülmüştür (RCP grubunda %88.9, Minoksidil grubunda %60.0) Topikal %5 Minoxidil ile karşılaştırıldığında, topikal RCP' nin daha fazla düzelme sağladığı ve bu düzelmelerin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (p<0.05). Bu bulgulara göre fotoğrafik değerlendirmede topikal RCP grubunun topikal minoksidil kullananlara göre 1,5 kat daha fazla düzelme sağladığı söylenebilir ve araştırmacı değerlendirme skorlaması bulguları ile örtüşmektedir.

Topikal RCP veya topikal minoksidil tedavileri sırasında birkaç topikal minoksidile bağlı hafif irritasyon dışında herhangi bir advers olay yaşamamıştır. Araştırma süresince ciddi herhangi bir advers olay bildirilmemiştir. Minoksidil ile karşılaştırıldığında ise topikal RCP kombinasyonu ile daha fazla etkinlik ve hasta memnuniyeti gözlenmiştir. AGA tedavisinde topikal yada sistemik tedavi uzun soluklu bir süreç olması nedeniyle topikal minoksidilin yan etkileri konusunda endişeli hastalarda tek başına topikal RCP uygulaması veya etkinliği arttırabilmek adına topikal minoksidil ile birlikte destekleyici olarak “topikal minoksidil ve topikal RCP” ikili kullanımı AGA tedavisine yaklaşımda yenilikçi ve iyi alternatifler olabilir.

Topikal RCP uygulamasının etkinliğinin analizi açısından daha çok sayıda hasta üzerinde kontrollü çalışmalara, yine topikal minoksidil ile bir arada kullanımın, tek başına kullanımı ile arasındaki etkinlik farklılıklarını değerlendirmek adına çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Referanslar

1. Shapiro J, Wiseman M, Lui H. Practical management of hair loss. *Can Fam Physician* 2000; 46: 1469-1477.
2. Hoffmann R. Male androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 373-382.
3. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *British Med Journal* 1998; 317: 865-869.
4. Headington JT. Hair follicle biology and topical minoxidil: possible mechanisms of action. *Dermatologica* 1987; 175: 19-22.
5. Bergfeld W, Washenik K, Callender V et al. A Phase III, Multicenter, Parallel-Design Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of 5% Minoxidil Foam Versus Vehicle in Women With Female Pattern HairLoss. *J Drugs Dermatol*. 2016; 15 (7): 874-81.
6. Arca E, Acikgoz G, Tastan HB et al. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology* 2004; 209: 117-125.
7. Khandpur S, Suman M, Reddy BS. Comparative efficacy of various treatment regimens for androgenetic alopecia in men. *J Dermatol* 2002; 29: 489-498.
8. Tanglertsampan C. Efficacy and safety of 3% minoxidil versus combined 3% minoxidil / 0.1% finasteride in male pattern hair loss: a randomized, double-blind, comparative study. *J Med Assoc Thai* 2012; 95: 1312-1316.
9. Diani AR, Mulholland MJ, Shull KL et al. Hair growth effects of oral administration of finasteride, a steroid 5 alpha-reductase inhibitor, alone and in combination with topical minoxidil in the balding stump-tail macaque. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 345-350.
10. Liu Z, Ma LP, Zhou B et al. Antioxidative effects of green tea polyphenols on free radical initiated and photosensitized peroxidation of human low density lipoprotein. *Chem Phys Lipids*. 2000; 106(1): 53-63.
11. Jenkins BJ, Powell BC. Differential expression of genes encoding a cysteine-rich keratin family in the hair cuticle. *J Invest Dermatol*. 1994;103(3): 310-7.
12. Hsu JM, Anthony WL. Impairment of cystine-35S incorporation into skin protein by zinc-deficient rats. *J Nutr*. 1971;101(4): 445-52
13. Maquart FX, Siméon A, Pasco S, et al. Regulation of cell activity by the extracellular matrix: the concept of matrikines. *J Soc Biol*. 1999;193(4-5): 423-8.
14. Guerrero, A. Robinson, and Mariana Kahn Ch. "Alopecias." *Revista Médica Clínica Las Condes* 2011; 22 (6): 775-783.
15. Loing E, Lachance R, Ollier V, et al. A new strategy to modulate alopecia using a combination of two specific and unique ingredients. *Journal of Cosmetic Science*. 2013; 64(1): 45-58.
16. Rossi A, Cantisani C, Melis L et al. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012 May;6(2):130-6.
17. Norwood OTT: Male pattern baldness: classification and incidence. *Southern Med J* 1975; 68: 1359-65.
18. Canfield D (1996) Photographic documentation of hair growth in androgenetic alopecia.

Dermatol Clin 14: 713-721.

19. Buhl AE, Waldon DJ, Conrad SJ et al: Potassium channel conductance: a mechanism affecting hair growth both in vitro and in vivo. J Invest Dermatol 1992;98:315-9.

20. Cohen RL, Alves M, Weiss VC et al: Direct effects of minoxidil on epidermal cells in culture. J Invest Dermatol 1984;82:90-3.

21. Buhl AE, Waldon DJ, Kawabe TT et al: Minoxidil stimulates mouse vibrissae follicles in organ culture. J Invest Dermatol 1989;92:315-20.

22. Serdaroğlu S: Androjenetik alopesi. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;1309-18.

23. Tosti A, Cmacho F, Dawber R: Management of androgenetic alopecia. Journal of the European Academy of Dermatology 1999;12:205-14.

24. Savin RC: Use of topical minoxidil in the treatment of male pattern baldness. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 696-704.

25. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T et al: A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 377-85.

26. Olsen EA, Weiner MS: Topical minoxidil in male pattern baldness: effects of discontinuation of treatment. J Am Acad Dermatol 1987;17:97-101.

27. Serdaroğlu S, Dolar N: Androjenetik alopesi tedavisi. Dermatose 2002;4:11-16.

28. Şendur N, Karaman G: Androjenetik alopesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000;1:39-46.

29. McClellan KJ, Markham A: Finasteride; a review of its use in male pattern hair loss. Drugs 1999;57:111-26.

30. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al: Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. J Am Acad Dermatol 1998;39:578-89.

31. Price VH, Menefee E, Sanchez M, Ruane P, Kaufman KD (2002) Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride, 1 mg, daily. J Am Acad Dermatol 46: 517-523.