

Adli DNA Fenotipleme: Erkek Tipi Kellik: Geleneksel Derleme

Forensic DNA Phenotyping: Male Pattern Baldness: Traditional Review

Melek ŞENİŞİK^a, Özlem BÜLBÜL^a, Gönül FİLOĞLU^a

^aİstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri ABD, İstanbul, Türkiye

ÖZET Günümüzde göz, saç ve ten rengi, kellik durumu, yaş, yüz morfolojisi, boy uzunluğu gibi gözle görülebilir fiziksel özelliklerin DNA analizleri ile belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmalar adli bilimlerin ilgi odağı haline gelmiştir. Elde edilen veriler, şüphelilerin, felaket kurbanlarının veya kayıp kişilerin kimliklendirilmesinde ya da olası şüpheli/kişi havuzunun daraltılmasında adalet sistemine yararlı olabilir. Geleneksel adli DNA analizlerinde sıklıkla kullanılan kısa ardışık tekrar dizileri ile çalışırken karşılaştırma örneklerine gereksinim duyulmaktadır. Ancak şüphelinin bulunmadığı dolayısıyla karşılaştırma örneğinin olmadığı durumlarda, olay yerinden elde edilen biyolojik delillerden mümkün olduğunca fazla bilgi elde etmek için farklı DNA belirteçleri ve analiz yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Adli bilimlerde tek nükleotid polimorfizm [single nucleotide polymorphism (SNP)] belirteçleri kimliklendirmede, fenotiplemede, nesep ve soy tayininde kullanılmaktadır. Fenotipik özellikleri etkileyen gen polimorfizmlerinden biri olan erkek tipi kellik [male pattern baldness (MPB)] ile ilgili yapılan literatür çalışmaları, bir suçla ilişkili veya kimliklendirmede kullanılmak üzere SNP belirteçlerinin kelliği tahmin etme potansiyeli açısından önemli bilgiler verdiğini göstermektedir. İnsan görünümünün en dikkat çeken özelliklerinden biri olan kellik fenotipinin şüphelilerin olmadığı kriminal vakalarda ve kayıp kişilerin eşkâlini belirlemede kolaylık sağlayarak, soruşturmaya yön vermek açısından oldukça değerli bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir. Bu makalede, adli DNA fenotipleme kavramı, MPB fenotipi ve sınıflandırılması, MPB tahmininde kullanılan SNP belirteçleri ve güncel adli uygulama yöntemleri tartışılmıştır.

ABSTRACT Today, studies carried out to determine the characteristics related to externally visible characteristics such as eye, hair and skin colour, baldness, age, facial morphology, and height, by DNA analysis, have become the focus of attention of forensic sciences. It is thought that the information obtained as a result of these studies will be very useful for the justice system in identifying unknown suspects, victims of disasters or missing persons or as a screening criterion. Comparison samples are needed when working with short tandem repeats, which are frequently used in traditional forensic DNA analysis. However, in cases where the suspect is not present and therefore there is no comparison sample, different DNA markers and analysis methods have been used to obtain as much information as possible from the biological evidence obtained from the crime scene. In forensic sciences, single nucleotide polymorphism (SNP) markers are used in identification, phenotype determination, lineage and ancestry determination. One of the gene polymorphisms affecting phenotypic traits is male pattern baldness (MPB). Literature studies on MPB, which is one of the gene polymorphisms affecting phenotypic traits, show that SNP markers provide essential information in terms of the potential to predict baldness to be used in a crime or identification. It is thought that the baldness phenotype, which is one of the most striking features of the human appearance, will provide very valuable information in terms of guiding the investigation by facilitating the determination of the description of the persons in criminal cases where there are no suspects and in the disappearance cases. In this article, the concept of forensic phenotyping, MPB phenotype and classification, SNP markers used to predict MPB, and current forensic application methods are discussed.

Anahtar Kelimeler: Erkek tipi kellik; androjenetik alopesi; adli DNA fenotipleme; tek nükleotid polimorfizmi

Keywords: Male pattern baldness; androgenetic alopecia; forensic DNA phenotyping; single nucleotide polymorphism

Suç olaylarının çözülmesi ve suçluların belirlenmesinde DNA teknolojisindeki gelişmeler her geçen gün daha çok önem kazanmaktadır. Adli DNA fenotipleme [forensic DNA phenotyping (FDP)], bir kişinin gözlemlenebilir özelliklerine ilişkin DNA'dan çıkarımlar yapmayı hedefler.¹ Fenotip belirlemeye yönelik çalışmaların amacı, bir suçla ilgili olarak şüpheli ve failleri tespit veya kayıp şahısların kimliklendirilmesinde adalet sistemine yardım etmektir.¹⁻³ Adli araştırmalarda DNA analizi, monozigotik ikizler hariç, her bireyin genetik olarak benzersiz olduğu fikrine dayanır ve olay yerinden elde edilen biyolojik delillerin kimliklendirilmesinde genellikle nükleer DNA'daki kısa ardışık tekrar dizileri kullanılmakta-

heli ve failleri tespit veya kayıp şahısların kimliklendirilmesinde adalet sistemine yardım etmektir.¹⁻³ Adli araştırmalarda DNA analizi, monozigotik ikizler hariç, her bireyin genetik olarak benzersiz olduğu fikrine dayanır ve olay yerinden elde edilen biyolojik delillerin kimliklendirilmesinde genellikle nükleer DNA'daki kısa ardışık tekrar dizileri kullanılmakta-

Correspondence: Melek ŞENİŞİK

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri ABD, İstanbul, Türkiye

E-mail: melekozgur24@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences.

Received: 12 Jan 2023

Received in revised form: 23 Jan 2023

Accepted: 24 Jan 2023

Available online: 03 Feb 2023

2619-9459 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

dır. Bu belirteçlerin en büyük sınırlamalarından biri, karşılaştırma için şüpheli kişilerden alınan referans DNA bilgisine ihtiyaç duymalarıdır.^{2,3} Şüphelinin bulunmadığı adli olgularda olay yerinden elde edilecek biyolojik delillerden tek nükleotid polimorfizm [single nucleotide polymorphism (SNP)] belirteçleri kullanılarak şüpheliyi tanımlayabilecek ten, göz ve saç rengi, boy, kellik durumu, yüz hatları gibi gözle görülebilir fiziksel özellikler belirlenebilmektedir.³⁻⁸ Bu makalede, erkek tipi kellik [male pattern baldness (MPB)], kelliğin tahmininde kullanılan SNP belirteçleri ve bu belirteçlerin adli bilimlerde kullanımının güncel gelişmelerinden bahsedilecektir.

FDP VE FENOTİP SNP BELİRTEÇLERİ

FDP, DNA örneğinden bir bireyin dış görünüşünün yani “fenotipinin” (gözlenebilir özellikleri) tahmin edilebilmesidir. Kan, saç teli veya tükürük gibi biyolojik materyallerden elde edilen DNA’dan genetik belirteçler ile bireylerin fiziksel özelliklerinin tespit edilebildiği birçok çalışmada gösterilmiştir.^{5,6,9-11} Fenotipik özellikleri tanımlayan fenotip SNP belirteçleri, şüphelinin olmadığı durumlarda suçun failini belirlemeye yönelik fenotipik tahminini mümkün kılabilir. Elde edilen fenotip tahmini ile olası şüpheli sayısı azaltılarak, polis soruşturmasına yön verilebilir.

Günümüzde, genetik yapısı en iyi tanımlanan fenotipik varyasyonlar; göz, saç ve ten rengi ile ilgili varyasyonlardır. Genetik yapısı en iyi bilinen fenotip göz rengi ile ilgili pek çok analiz ve tahmin yöntemleri geliştirilmiştir.¹²⁻¹⁴ Geliştirilen ve doğrulanan ilk fenotipleme sistemlerinden biri, pigmentasyon genleri (*HERC2*, *OCA2*, *SLC24A4*, *SLC45A2*, *TYR* ve *IRF4*) arasında seçilen 6 SNP belirtecinden oluşan Irisplex sistemidir. Altı fenotip SNPs belirteciyle mavi göz rengi %91,6 ve kahverengi göz rengi %87,5 gibi oldukça yüksek başarıyla tahmin edebilmektedir.^{15,16} Saç renginin tahminine dayalı ilk adli çalışmalar ise kıvrıl/kırmızı renge etki eden *MC1R* geninde yapılan çalışmalarla başlamıştır.^{17,18} Devamında yapılan araştırmalar sonucu göz rengi tahmini için geliştirilen Irisplex setine eklenen 18 fenotip SNP belirteciyle saç ve göz rengini birlikte tahmin eden Hirisplex sistemi geliştirilmiştir. On bir gen (*MC1R*, *HERC2*, *OCA2*, *SLC24A4*, *SLC45A2*, *IRF4*, *EXOC2*,

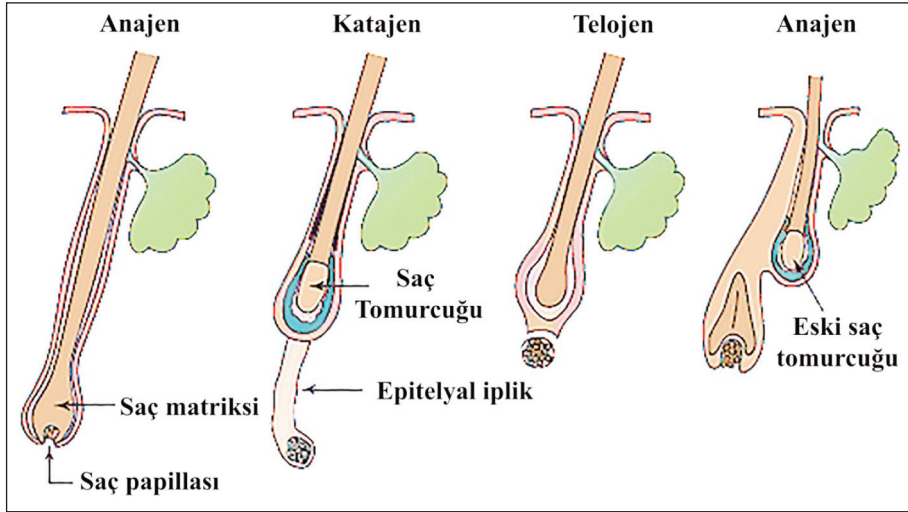
TRYPI, *TYR*, *KITLG* ve *PIGU/ASIP*) bölgesinden toplam 24 SNP belirteci seçilmiştir.¹⁹ Çalışma sonuçlarına göre siyah saç renginde %87,5, kızılarda %80, sarışınlarda %69,5 ve kahverengi saç renginde %78,5’lik tahmin yüzdeleri bulunmuştur. DNA’dan eş zamanlı olarak göz, saç ve ten rengi tahminine olanak sağlayan HirisPlex-S paneli (ten için S), HirisPlex setine 17 SNP belirtecinin eklenmesiyle oluşturulmuştur.²⁰

Saç-saç morfolojisi, MPB, çillerin varlığı, çeşitli yüz özellikleri, yüksek miyopi, obezite, yaş ve erişkin boyu FDP ile ilgili diğer çalışmalardır.²¹

MPB VE MPB İLE İLGİLİ GENETİK ÇALIŞMALAR

Saç, insanlarda dış görünümün çok önemli bir parçasıdır. Saç kılı keratin adı verilen proteinden oluşur. Keratin, derinin en dış tabakasındaki foliküllerde yapılır. Foliküller tarafından yeni saç hücreleri yapılırken, eski saç hücreleri de deriden dışarı atılır.²² Kafa derisinde bulunan kıllar terminal saç kılı olarak adlandırılır. Her bir terminal saç kılı yağ bezine sahiptir. Vellus kıl ise yağ bezi bulundurmeyen 1-2 cm uzunluğunda, çok az veya hiç pigment içermeyen kıldır.²³ Her saç kılı döngüsel bir yaşam sürecine sahiptir. Saç döngüsü anajen, katajen ve telojen fazdan oluşur (Şekil 1). Saç kılının sürekli uzadığı anajen faz 2-6 yıl sürer. Uzamanın durduğu katajen faz ise 2-3 hafta kadar sürer. Foliküller bu fazda yeni saç kılı oluşturmaya başlar. Telojen faz ise 2-3 ay süren son aşamadır. Telojen faz sonunda saç taramayla veya kendiliğinden diğer saça yol açacak şekilde dökülür. Normal bir saç derisinde saçların %85’i anajen, %15’i telojen ve %1’den azı katajen fazdadır. Bu rutin bozulduğunda kellik gözlemlenmeye başlar. Etkilenen saçlarda anajen süre kısalıp telojen süre uzar.^{24,25}

MPB, kafa derisinin frontotemporal ve verteks (tepe) bölgelerinde yaşa bağlı olarak saç foliküllerindeki saç kaybı ve oksipitoparietal bölgedeki saçların sağlam kalması ile karakterize olmuş oldukça yaygın bir durumdur.²⁶ Genetik, epigenetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır.^{11,27} MPB, hem erkek cinsiyet hormonlarından (androjenler) hem de genetik yatkınlıktan etkilendiği

ŞEKİL 1: Saç döngüsü.³¹

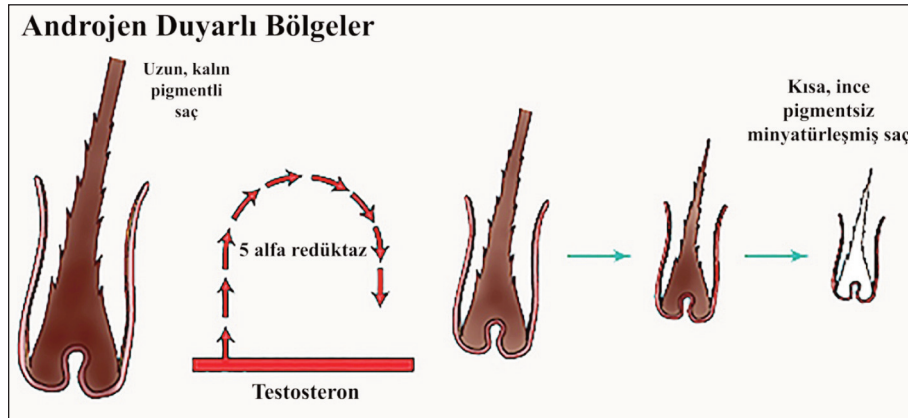
için androjenetik alopesi [androgenetic alopecia (AGA)] olarak da isimlendirilir. Görülme sıklığı, yaygınlığı ve başlangıç yaşı epidemiyolojik özelliklere göre değişmektedir. Örneğin MPB Avrupalı erkekler arasında en sık görülen saç dökülmesi çeşididir.⁴ Amerika popülasyonunda ise 30 yaşındaki Beyaz Amerikalıların %30'unda, 50 yaşındakilerin %50'sinde ve 70 yaşındakilerin %80'inde MPB görüldüğü tahmin edilmektedir.²⁸ Bununla birlikte siyah ırkta görülme sıklığı, beyaz ırka göre 4 kat daha azdır.²⁹

AGA gelişiminde androjenlerin etkisine ilişkin ilk bilimsel açıklamalar 1942 yılında James B. Ha-

milton tarafından yayımlanmıştır.³⁰ Hamilton, genetik yatkınlığı olan hadımlara ve testis yetersizliği olan erkeklere testosteron verilmesiyle karakteristik şekilli saç dökülmesinin indüklendiğini bildirmiştir. Kanda serbest şekilde bulunan testosteron derideki hücrelerin içine girip 5-alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) metabolize edilir. DHT daha sonra androjenik reseptörlere bağlanıp hücre çekirdeğine giriş yapar ve saç kökünü inaktif duruma getirecek ve küçülmesine sebep olacak olan özel proteinlerin sentezine neden olur (Şekil 2).³¹

MPB'nin başlıca özellikleri;

(a) Karakteristik saç dökülme modeli,

ŞEKİL 2: Terminal kılların vellus kıllara dönüşümü.³¹

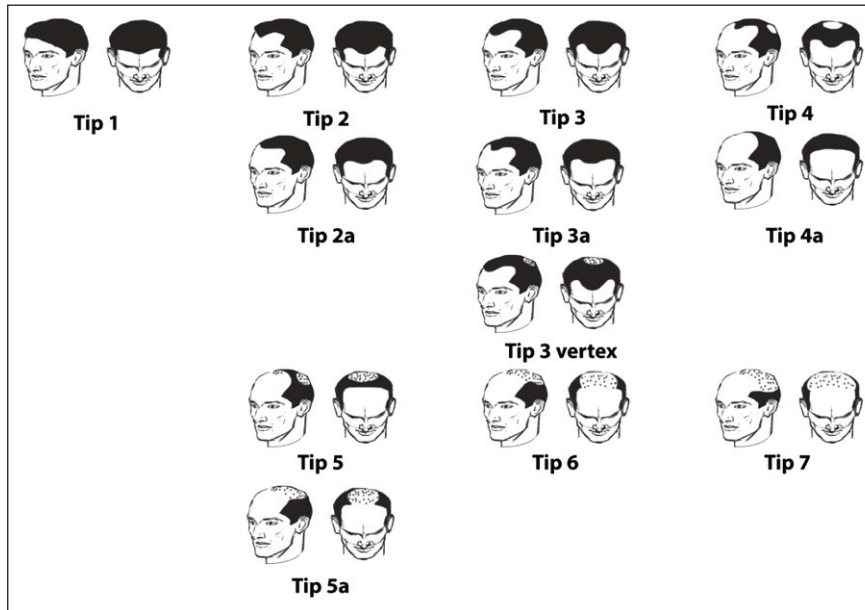
(b) Saç folikül döngüsünün düzensizliği (anajen kısalma/erken katajen girişi) ve

(c) Foliküler minyatürleşme ve etkilenen kafa derisi bölgelerinde pigmentli terminal kılların pigmentsiz vellus kıllara dönüşümünü içermektedir.¹¹

MPB, saç dökülmesinin lokalizasyonu ve şiddetine göre Norwood-Hamilton Ölçeği ile 7 tipte sınıflandırılmıştır (Şekil 3).³² Frontotemporal bölgede saç çizgisinde çekilme olmaması veya minimal derecede olması durumu Tip 1 olarak değerlendirilirken, saç çizgisinde simetrik ve üçgen şekilli çekilme Tip 2'yi işaret etmektedir. Tip 3'e bakıldığında saç dökülmesinin belirginleştiği görülür, simetrik olarak derinleşen frontotemporal çekilme artmıştır. Tip 4'te oldukça belirgin frontal ve frontotemporal saç dökülmesi mevcuttur ve vertexdeki seyrekleşme belirginleşmiştir. Bu 2 alan tepe boyunca kalın bir saç bandı ile birbirinden ayrılmıştır. Tip 5'te saç bandının daha da incelendiği görülür, vertex ve frontotemporal bölgede kellik artmıştır. Tip 6'da saç bandı bölgesindeki saçlar tamamen dökülmüştür, vertex ile frontotemporal bölgeler birleşerek saçsız bölge büyümüştür. Tip 7 kelliğin en şiddetli olduğu durumdur. Kulağın önünden başlayıp, arkaya uzanan ve posterior bölgeyi at nalı şeklinde saran saçlar kalmıştır.

MPB, genetik olarak incelendiğinde hem X kromozomu hem de otozomal kromozomlarda bulunan ilgili gen lokusları ile poligenik bir kalıtım modeli sergilediği belirlenmiştir.^{4,30-33}

MPB'de keşfedilen ilk kalıtsal özellik, X kromozomu üzerindeki androjen reseptör (*AR*) geninin ekson1 bölgesindeki SNP'dir. Ellis ve ark., AGA tanımlı orta yaşlı ve yaşlı hastalarda ve sağlıklı erkeklerde, *AR* gen polimorfizmlerinin alel frekanslarını incelemişler ve *AR* geni ile AGA arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. *AR*-*StuI* restriksiyon bölgesi orta yaşlı AGA'lı erkeklerin %98'inde ve orta yaşlı AGA'luların %92'sinde bulunurken, kontrollerin %76'sında bulunmuştur. *AR* geninde veya yakınındaki fonksiyonel mutasyonlar, bu genin AGA hastalarında yüksek ekspresyonunu açıklamaktadır.³³ Genom çapında yapılan ilişkilendirme çalışmaları [genome wide association study, (GWAS)] çok sayıda SNP lokusunun kellik ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur. Başta X kromozomu üzerindeki *AR/EDA2R* gen lokusu olmak üzere çeşitli genler bu fiziksel özellik ile ilişkilendirilmiştir.^{4,10,33-40} MPB ile en güçlü ilişkisi olduğu düşünülen genomik bölge, X kromozomunun uzun kolunda (Xq12) bulunur. Bu bölge, *AR* ve ektodisplasin A2 reseptörünü (*EDA2R*) kodlayan 2 gen ile çevrilidir. MPB fenotipinin an-



ŞEKİL 3: Norwood-Hamilton Ölçeği.²⁸

drojene duyarlı olduğu göz önüne alındığında, *AR*'nin, MPB için en uygun aday gen olduğu bildirilmiştir.⁴¹ Bu bölgedeki ikinci aday gen ise *EDA2R*'dir. Prodi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise MPB ile *EDA2R* geni arasında güçlü ilişki tespit edilmiştir. *EDA2R*'nin *AR* transaktivasyonunu nükleer faktör kappa B yolu veya c-Jun proteini ile etkilediği düşünülmektedir.³⁵

Otozomal kromozomlardaki en güçlü lokusun, 20. kromozom üzerinde yer alan PAX1 (Paired Box 1) ve FOXA2 (Forkhead Box A2) arasında olduğu belirlenmiştir. Hillmer ve ark. ile Richards ve ark.nın yaptıkları 2 ayrı araştırmada, MPB ile 20. kromozomdaki 20p11 lokusu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.^{36,42} Bu çalışmalardan, Richards ve ark.nın yaptığı çalışmada, 4 ayrı Avrupa topluluğu incelenmiş ve her 7 erkekten birinin MPB ile ilişkili SNP'leri içeren *AR* ve 20p11 bölgelerinin ikisini de bulundurduğu ve diğerlerine göre 7 kat daha fazla riskli grupta olduğu belirtilmiştir.³⁶ Bu 2 bölgenin dışında 1, 2, 3, 5, 7, 12, 17 ve 18. kromozomlarda kellik ile ilişkili diğer bölgeler bulunmuştur. Bu bölgelerden ikisi, histon deasetilaz Sınıf II moleküllerini kodlayan genler olan 2q37 kromozomu üzerindeki *HDAC4* (histon deasetilaz 4) ve 7p21.1 kromozomu üzerindeki *HDAC9*'un (histon deasetilaz 9) yakınında bulunur. *HDAC4* ve *HDAC9*'un insan kıl folikülünde eksprese edildiği bulunmuştur.^{38,43} Histon proteinlerinin deasetilasyonu ve kromatinin daha sıkı bir şekilde paketlenmesi yoluyla transkripsiyonel baskılayıcılar olarak hareket ettikleri bilinmektedir. Araştırmalar, her iki *HDAC*'nin de *AR* proteini ile doğrudan veya dolaylı etkileşim yoluyla *AR* sinyalinin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir.⁴³ Bu nedenle *HDAC*'ler saç foliküllerinin AGA'ya özgü androjen kaynaklı minyatürleşmesine katkıda bulunabilir.

Li ve ark.nın gerçekleştirdiği büyük ölçekli bir metaanalizde X kromozomu ve 20. kromozom üzerindeki *AR* ve 20p11 AGA duyarlılık lokusları doğrulanmış ve AGA için altı risk lokusu daha tanımlanmıştır: 1p36.22 TAR DNA binding protein (*TARDBP*), 2q37 (*HDAC4*), 7p21.1 (*HDAC9*), 7q11.22 autism susceptibility candidate 2 (*AUTS2*), 17q21.31 ve 18q21.1 *SETBP1* (SET binding protein 1). *AUTS2* ve *SETBP1* lokusları ile AGA arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir

ancak ekspresyon profilleri saç, deri ve kafa derisinde bol miktarda transkript olduğunu ortaya koymaktadır.³⁸

Heilmann ve ark.nın çalışmasında, AGA için 2q35, 3q25.1, 5q33.3 ve 12p12.1'de yer alan 4 risk lokusu *WNT10A* (wingless-type MMTV integration site family, member 10A), *SUCCNRI-MBLN1* (succinate receptor 1 - muscle-blind-like splicing regulator 1), *EBF1* (early B-cell factor 1), *SSPN* (sarcospan) belirlenmiş ve en güçlü ilişkilendirme sinyali 2q35'te gözlenmiştir. Bu lokus, saç büyüme döngüsünün anajen fazı sırasında saç tomurcuğunda eksprese edilen ve saç folikülü ekspresyonu üzerinde genotipik bir etkiye sahip olduğu gösterilen *WNT10A* genini içermektedir. *WNT10A* anajen fazın başlamasını ve anajen durumunun korunmasını desteklemektedir. *WNT10A* ifadesindeki bir azalma, sağlıklı saç döngüsünün düzensizleşmesine, telojenden anajene geçişte gecikmeye ve anajen fazın kısalmasına yol açmaktadır.³⁹

Marcińska ve ark. farklı yaşlardaki Avrupalı erkeklerde MBP belirlemede 29 SNP belirtecinin rolünü doğrulamıştır. Bunların arasından rs5919324 (*AR/EDAR2*) ve rs1998076 (20. kromozom) en güçlü ilişkiyi gösteren 2 SNP belirteci olmuştur. Bu belirteçleri sırasıyla *EBF1*'de rs929626, *TARDBP*'de rs12565727 ve *HDAC9*'da rs756853 izlemektedir. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda adli bilimlerde kullanılmak üzere detayları bir sonraki başlık altında anlatılacak olan 2 kellik tahmin modeli geliştirmişlerdir.⁴

2017-2018 yılları arasında yayımlanan çalışmalar, saç dökülmesinin genetiği ile ilgili araştırmalarda önemli ilerlemeler sağlamıştır. Avrupa kökenli bireyler üzerinde 4 büyük GWAS taraması yapılmıştır. Hagenaaars ve ark., 40-69 yaşları arasındaki 52.000 İngiliz erkekten oluşan bir kohortta genetik varyantları incelemişler ve şiddetli saç dökülmesiyle ilişkili 250'den fazla genetik lokus bulmuşlardır. Ayrıca şiddetli saç dökülmesi olanlardan saç dökülmesi olmayanları ayırt eden [eğri altında kalan alan "area under curve (AUC)"] = 0,78, duyarlılık = 0,74, özgüllük = 0,69] bir tahmin algoritması geliştirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları saç dökülmesi riski yüksek olan kişilerin ve bu kişilere uygulanacak genetik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olacaktır.⁴⁴ Heilmann-He-

imbach ve ark., MPB'deki fenotipik varyansın %39'unu açıklayan 23'ü daha önce bildirilmemiş, 63 genom çapında önemli MPB ile ilişkili lokus tanımlamışlardır. Yaptıkları çalışmada, anajenden katajene geçişin deregülasyonu (*FGF5*, *EBF1*, *DKK2*, adipogenez), androjen duyarlılığında artış (*SRD5A2*, melatonin sinyali) ve pigmentli terminal kılların pigmentsiz vellus kıllara (*IRF4*) dönüşümü gibi ek yolakları ortaya çıkarmışlardır. Bilinen bu yollara ek olarak epidermal büyüme faktörü sinyali ve östrojen biyosentezi gibi ek hormonal yolların da olduğuna dair ilk genetik kanıtlar elde edilmiştir.⁴⁵ Piratsu ve ark. tarafından gerçekleştirilen GWAS çalışmasında, MPB riskinin %38'ini açıklayan Wnt sinyali (*LGR4*, *RSPO2*, *WNT3*, *WNT10A*, *SOX13*, *DKK2*, *TWIST1*, *TWIST2*, *IQGAP1*, *PRKD1*), apoptozis (*BCL2*, *DFFA*, *TOPI1*, *IRF4*, *MAPT*), *AR* ve transforme edici büyüme faktör-beta (*RUNX2*, *RUNX3*, *PTHLH*, *ALPL*, *AR*, *RUNX1*, *PDGFA*, *SRD5A2*, *FGF5*, *PAX3*) yollarıyla bağlantılı genleri içeren 30'u yeni 71 SNP lokusu saptanmıştır. MPB, kısalan anagen fazı ve kıl folikülü hücrelerinin artan apoptozu ile karakterize edildiğinden elde edilen sonuçlar *AR* yolağına ek olarak Wnt ve apoptoz yollarının da MPB gelişiminde önemli rol oynadıklarını doğrulamaktadır.⁴⁶ 200.000 genomu araştıran en büyük çalışma, alopeside gözlenen fenotipik varyasyonun %25'ini açıklayan >600 genom çapında ilişkinin tanımlanmasını sağlamıştır. Yap ve ark. bu çalışmalarında, MPB genetik varyasyonunun neredeyse %60'ının yaygın SNP'ler tarafından saptandığını göstermişlerdir.⁴⁰ Bu büyük ölçekli çalışmalarda, alopesi ile ilgili birçok yeni lokus keşfetmenin yanı sıra ilgili moleküler yollar da vurgulanmıştır. Çalışmalar ayrıca MPB ile kemik mineral yoğunluğu, ergenlik, metabolik özellikler ve Parkinson hastalığı gibi farklı durumlar arasındaki genetik bağlantıları da keşfetmiştir.⁴⁷ Son araştırmalar, gelişmiş istatistiksel yöntemlerin kullanımının ve ilişkilendirme testlerinden önce fonksiyonel genomik verilerin dâhil edilmesinin, GWAS'ta SNP tespitinin etkinliğini artırabileceğini göstermiştir. Bu yaklaşımların, SNP'lerin tahmin doğruluğunu artırarak MPB araştırmasında başarılı olduğunu kanıtlamıştır.⁴

Kwack ve ark.nın çalışması, MPB hastalarının kelleşen dermal papilla hücrelerinin, kel olmayan

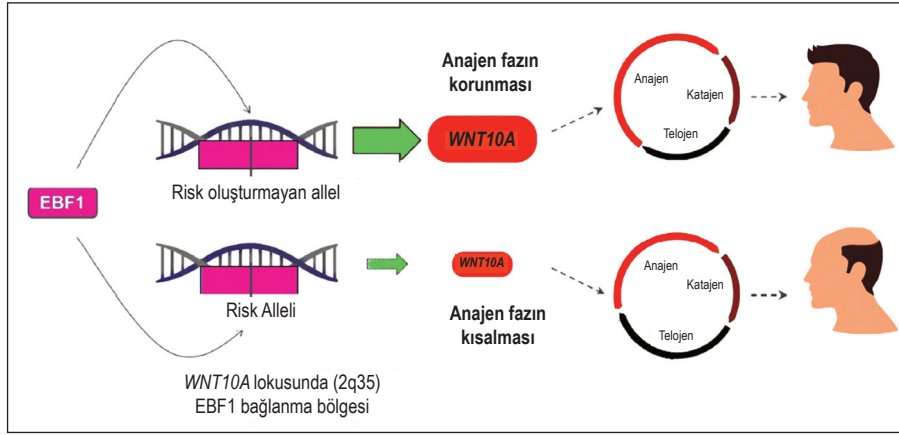
dermal papilla hücrelerine kıyasla daha yüksek seviyelerde *EDA2R* eksprese ettiğini göstermişlerdir. *EDA-A2/EDA2R* sinyalinin dickkopf 1 (katajen indükleyici) indüksiyonu yoluyla saç büyümesini inhibe edebileceğini kuvvetle göstermektedir.⁴⁸

Hochfeld ve ark. MPB'de *WNT10A* ve *EBF1*'in fonksiyonel etkileşimini yaptıkları çalışmayla ortaya koymuşlardır. Saç büyüme fazının (anajen) başlatılması ve sürdürülmesinde *WNT* sinyalinin rolünü doğrulayan araştırmalara dayanarak, fonksiyonel bir mekanizmayı önermişlerdir: *EBF1*, *WNT10A* geni (2q35) içindeki tanıma sekansına bağlanır ve *WNT10A* ifadesini aktive eder, böylece sağlıklı saç döngüsüne katkıda bulunur. MPB risk alelinin (*rs3856551-T*) varlığında, *EBF1*'in hedef dizisine bağlanma afinitesinde azalma gözlenir ve *WNT10A*'nın ekspresyonunun azalmasıyla sonuçlanır. Bu durum, anajen fazının başlatılmasında ve sürdürülmesinde tipik MPB değişikliklerine yol açar (Şekil 4).⁴⁹

Yapılan çalışmalarda saptanan MPB ile ilişkili tahmin gücü yüksek SNP belirteçleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

ADLI BİLİMLERDE MPB ÇALIŞMALARI VE TAHMİN MODELLEME YÖNTEMLERİ

Marcińska ve ark. MPB'yi tahmin etmek amacıyla 50 aday SNP belirtecini incelemiş ve X, 1, 5, 7, 18 ve 20. kromozomlarda 29 SNP belirtecini MPB ile ilişkili olduğunu doğrulamışlardır. 5-SNP içeren basit tahmin modeli ve 20-SNP içeren genişletilmiş tahmin modelini içeren 2 panel geliştirmişlerdir. Tahmin modelleri lojistik regresyon analizi kullanılarak geliştirilmiştir. Geliştirilen tahmin modellerinin performansı, alıcı işlem karakteristikleri [receiver operating characteristic (ROC)] AUC, duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri, her fenotip kategorisi için toplam doğru tahminler ve genel doğru tahmin sayısı hesaplanarak bağımsız bir test seti ile değerlendirilmiştir. Adli bilimler için geliştirilen ve en iyi 5 gen bölgesinden (Xq12, 20p11, *EBF1*, *TARDBP*, *HDAC9*) seçilen birer SNP belirtecinden (*rs5919324*, *rs1998076*, *rs929626*, *rs12565727*, *rs756853*) oluşturulan 5 SNP MPB modeli ile %66-75,8 doğrulukta MPB tahmin



ŞEKİL 4: WNT10A geni 2q35 risk lokusundaki olası işlevsel mekanizma.⁴⁹

edilebilmiştir. Bu 5 SNP'ye 15 belirteç (*AR/EDA2R*, *PAX1/FOXA2*, *HDAC9*, *AUTS2*, *WNT10*, *SUCNR1*, *SSPN*, *SETBP1* genlerinden rs1041668, rs6625163, rs6625150, rs962458, rs12007229, rs2180439, rs913063, rs1160312, rs6113491, rs6461387, rs6945541, rs7349332, rs4679955, rs9668810 ve rs10502861) eklenmesiyle tahmin doğruluğu %85,5'e ulaşmıştır (Şekil 5).⁴

Genel olarak, 50 yaş ve üzerindeki erkekler için hesaplanan AUC=0,761 MPB'yi tahmin etmede adli DNA analizlerine oldukça bilgilendirici bir tahmin sistemi eklemektedir. MPB ile en anlamlı bilgi veren 5 lokusta (Xq12, 20p11, *EBF1*, *TARDBP*, *HDAC9*) 7 veya daha fazla risk aleli taşıyan bireylerin MPB'ye önemli ölçüde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, *AR/EDA2R*'yi içeren Xq12'nin ve 20p11'deki bölgenin Avrupa popülasyonlarında MPB'nin ana belirleyicileri olduğuna dair ek kanıtlar sağlamıştır. Bu 2 bölgedeki DNA varyantları, erkek tipi kelliği tahmin etmek için tasarlanmış testlerin performansı üzerinde önemli bir pozitif etkiye sahiptir. *EBF1*, *TARDBP* ve *HDAC9* genleri, MPB ile daha zayıf ilişki göstermiş ancak istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmesini sağlamıştır. Bununla birlikte burada özetlenen tahmin modelleri, özellikle yaş ve soy tahmini testleriyle birleştirildiğinde, adli analizde önemli ve pratik bir uygulama hâline gelecektir. Beş SNP modeli 2019 yılında Rus erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada kullanılmış ve MPB ile ilişkili tahmin olasılığı doğ-

rulanmıştır. Tahmin modellemesi, çok katmanlı yapay sinir ağları kullanılarak uygulanmış ve model uygunluğu, ROC eğrileri (0,8 AUC) kullanılarak değerlendirilmiştir.⁵⁰

Liu ve ark. 2.725 Alman ve Hollandalı erkekte MPB'nin önceki GWAS çalışmalarında tespit edilen SNP'leri kullanarak bir tahmin analizi gerçekleştirmiştir. Tahmin modeli, çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Öngörülen olasılıklar, gözlenen kellik durumuyla karşılaştırılmıştır. Genel tahmin doğruluğu, ROC eğrileri kullanılarak elde edilmiş ve ROC eğrisi AUC tahmin doğruluğunun genel bir ölçümü olarak kullanılmıştır. AUC değeri, rastgele tahmini temsil eden 0,5 ile mükemmel tahmini temsil eden 1,0 arasında değişmektedir. Her bir örnek için ikili kellik tahmini, tahmin edilen olasılık 0,5'ten büyükse kel değilse kel değil olarak tanımlanmıştır. Tahmin edilen ve gözlemlenen kellik durumu, her biri 0 ve 1 olarak belirtilen duyarlılık ve özgüllük değerlerinin yer aldığı hata matrisi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Duyarlılık ve özgüllük değerleri, ikili sınıflandırma için doğruluk parametreleri olup mükemmel sınıflandırıcılar %100 hassas ve %100 spesifik olarak tanımlanmaktadır. On dört SNP (1p36.22, 2q35, 2q37.3, 5q33.3, 7p21.1, 7q11.22, 12p12.1, 17q21.31, 18q12.3, 20p11.22, Xq12) içeren bu tahmin modeli erken başlangıçlı MPB'yi tahmin etmek için AUC=0,74 (hassasiyet=0,84, özgüllük=0,50) doğruluk değeri göstermiştir. Yaşlı ve orta yaşlı bireylerde tahmin

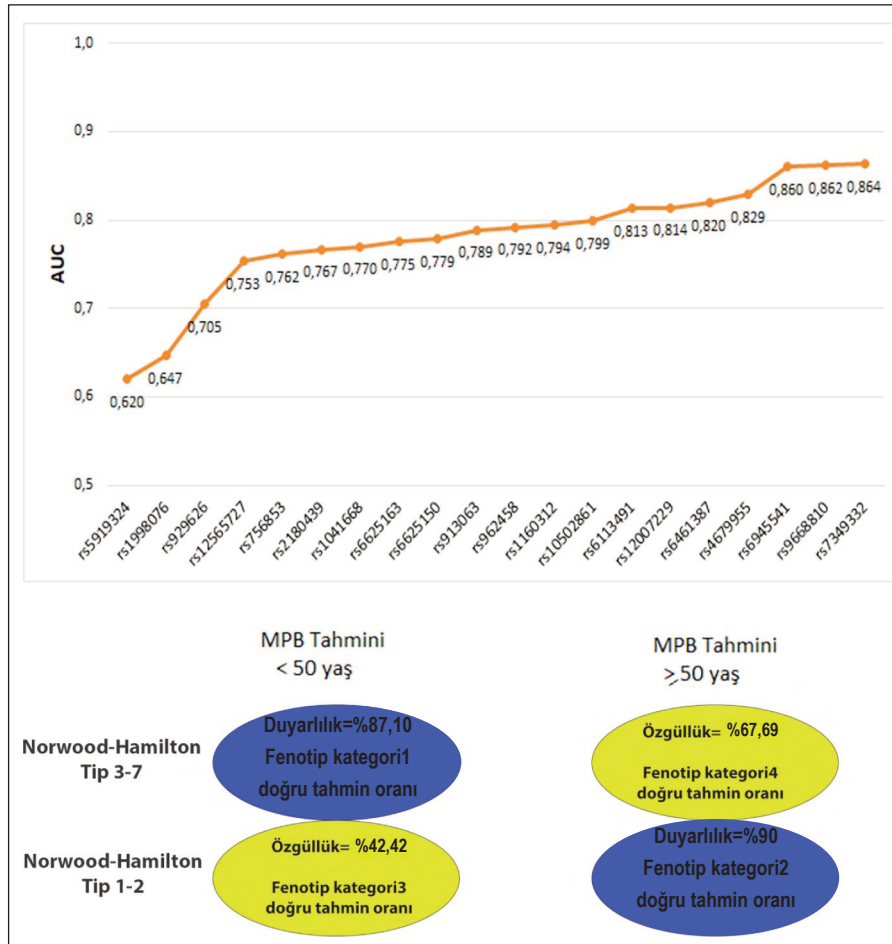
TABLO 1: Literatür taramasında saptanan ve en anlamlı sonuç veren erkek tipi kellik gen bölgeleri ve SNP belirteçleri.

Kromozom	Kromozom bölgesi	Gen bölgesi	RS	Kaynak
1	1p36.22	TARDBP	rs12565727	Marcińska et al., 2015 ⁴ , Li et al., 2012 ³⁸ , Liu et al., 2016 ⁵¹
2	2q35	WNT10A	rs10193725	Heilmann et., al 2013 ³⁹
2	2q35	WNT10A	rs7349332	Marcińska et al., 2015 ⁴ , Heilmann et., al 2013 ³⁹ , Pirastu et al., 2017 ⁴⁶
2	2q37.3	HDAC4	rs9287638	Li et al., 2012 ³⁸
3	3q25.1	SUCNR1	rs4679955	Marcińska et al., 2015 ⁴ , Heilmann et., al 2013 ³⁹
3	3q25.1	SUCNR1	rs7648585	Heilmann et., al 2013 ³⁹
5	5q33.3	EBF1	rs1081073	Heilmann et., al 2013 ³⁹
5	5q33.3	EBF1	rs929626	Marcińska et al., 2015 ⁴ , Heilmann et., al 2013 ³⁹
5	5q33.3	EBF1	rs1422798	Hagenaars et., al 2017 ⁴⁴
6	6p26.3	IRF4	rs12203592	Heilmann-Heimbach et al., 2017 ⁴⁵
7	7p21.1	HDAC9	rs2249817	Brockschmidt et al., 2011 ⁴³
7	7p21.1	HDAC9	rs756853	Brockschmidt et al., 2011 ⁴³ , Marcińska et al., 2015 ⁴
7	7q11.22	AUTS2	rs6945541	Marcińska et al., 2015 ⁴ , Liu et al., 2016 ⁵¹ , Li et al., 2012 ³⁸
7	7p21.1	HDAC9	rs2073963	Li et al., 2012 ³⁸
7	7p21.1	HDAC9	rs6461387	Marcińska et al., 2015 ⁴
7	7p21.1	HDAC9	rs71530654	Hagenaars et., al 2017 ⁴⁴
7	7p21.1	NA	rs939963	Hagenaars et., al 2017 ⁴⁴
12	12p12.1	SSPN	rs7975017	Heilmann et., al 2013 ³⁹
12	12p12.1	SSPN	rs9668810	Marcińska et al., 2015 ⁴ , Heilmann et., al 2013 ³⁹
17	17q21.31	17q21.31	rs12373124	Li et al., 2012 ³⁸ , Liu et al., 2016 ⁵¹
17	17q21.31	17q21.31	rs17762954	Liu et al., 2016 ⁵¹
18	18q12.3	SETBP1	rs10502861	Marcińska et al., 2015 ⁴ , Li et al., 2012 ³⁸ , Liu et al., 2016 ⁵¹
20	20p11	20p11	rs1160312	Marcińska et al., 2015 ⁴
20	20p11	20p11	rs1998076	Hillmer et al., 2008 ⁴² , Marcińska et al., 2015 ⁴
20	20p11	20p11	rs201571	Hillmer et al., 2008 ⁴²
20	20p11	20p11	rs2180439	Hillmer et al., 2008 ⁴² , Brockschmidt et al., 2011 ⁴³ , Marcińska et al., 2015 ⁴ , Hagenaars et., al 2017 ⁴⁴
20	20p11	20p11	rs6113491	Hillmer et al., 2008 ⁴² , Marcińska et al., 2015 ⁴
20	20p11	20p11	rs6137444	Hillmer et al., 2008 ⁴²
20	20p11	20p11	rs913063	Marcińska et al., 2015 ⁴
20	20p11	NA	rs6035986	Hagenaars et., al 2017 ⁴⁴
20	20p11	PAX1, FOXA2	rs6047844	Li et al., 2012 ³⁸
20	20p11	NA	rs7362397	Hagenaars et., al 2017 ⁴⁴
20	20p11	NA	rs7362398	Hagenaars et., al 2017 ⁴⁴
X	Xq12	EDA2R/AR	rs1041668	Marcińska et al., 2015 ⁴
X	Xq12	AR/EDA2R	rs12007229	Marcińska et al., 2015 ⁴
X	Xq12	EDA2R/AR	rs1511061	Liu et al., 2016 ⁵¹
X	Xq12	AR	rs2497938	Brockschmidt et al., 2011 ⁴³ , Liu et al., 2016 ⁵¹ , Li et al., 2012 ³⁸
X	Xq12	AR	rs5919324	Marcińska et al., 2015 ⁴
X	Xq12	EDA2R/AR	rs6625150	Marcińska et al., 2015 ⁴
X	Xq12	EDA2R/AR	rs6625163	Marcińska et al., 2015 ⁴
X	Xq12	EDA2R/AR	rs962458	Marcińska et al., 2015 ⁴
X	Xq12	EDA2R/AR	rs12558842	Hagenaars et., al 2017 ⁴⁴

SNP: Tek nükleotid polimorfizm.

doğruluğu 0,69-0,71 AUC ile daha düşük saptanmıştır. Burada elde edilen doğruluk değerleri klinik olarak istenen düzeye (>0,85) ulaşmamış olsa da MPB

için erken önleyici uygulamalar konusunda karar vermeye ve adli soruşturmalara yön vermeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür.⁵¹



ŞEKİL 5: Genişletilmiş MPB tahmini modelinden 20 SNP'nin AUC değerine etkisi ve 20-SNP modeli için AGA tahmin parametreleri.⁴
AUC: Eğri altında kalan alan; MPB: Erkek tipi kelliik; SNP: Tek nükleotid polimorfizm; AGA: Androjenetik alopesi.

Chen ve ark. 187.435 Avrupalı erkek arasında çok sayıda SNP belirteci, büyük ve bağımsız veri setine dayalı yeni genetik MPB tahmin modelleri geliştirip doğrularak önceki sınırlamaların üstesinden gelmeye çalışmıştır. Tahmin doğruluğu, ROC eğrileri, AUC, duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değeri gibi parametreleri ile çoklu ve ikili lojistik regresyon analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Seksen beş farklı lokustan 117 SNP belirteci seçerek oluşturulan model %70,2 tahmin doğruluğu ile doğru ve güvenilir genetik MPB tahmini sağlamıştır.⁵²

SONUÇ

Dünyada suç olayları hızla artmaktadır. Olayın çözümlenmesine yardımcı olmak, hukuk sisteminin sorularına yanıt vermek, olay-olay yeri ve olaya karışan

kişiler arasındaki bağlantının kurulmasında DNA analizleri büyük önem taşımaktadır. DNA verilerinin kullanılması, sadece şüphe altında bulunanların tespit edilmesini değil, aynı zamanda masum kişilerin de aklanmasını sağlamaktadır.⁵³

Adli vakaların aydınlatılmasında güncel adli DNA profili oluşturma yöntemleri ile olay yerinden elde edilen DNA verileri şüphelilerle karşılaştırılarak failin bulunması amaçlanmaktadır. Klasik DNA profillemeye ile olayla ilgili şüpheli olduğunda karşılaştırma yapılabilir. Ancak şüpheli bulunmadığında olay yerinden elde edilen biyolojik delilden mümkün olduğunca fazla bilgi edinilmek istenir. Bu amaçla son yıllarda biyolojik örnekten kişinin saç, göz, ten rengi gibi fenotipik özelliklerine ilaveten erkek tipi kelliğin tahminine yönelik çalışmaların eklenmesi ile daha fazla bilgiye ulaşılması mümkün olacaktır. MPB için

doğru ve güvenilir genetik tahminler, adli bilimler dışında tıp, evrimsel biyoloji, antropoloji, insanlık tarihi olmak üzere bilimsel araştırma ve bilim uygulamalarının farklı disiplinlerine de katkıda bulunmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda dermatolojik olarak erkek tipi kelliğin teşhisi ve erken tedavisine de katkı sağlayacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 35321) tarafından desteklenmektedir.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Melek Şenışık, Özlem Bülbül Ercan, Gönül Filoğlu Tüfek; **Tasarım:** Melek Şenışık, Özlem Bülbül Ercan, Gönül Filoğlu Tüfek; **Denetleme/Danışmanlık:** Melek Şenışık, Özlem Bülbül Ercan, Gönül Filoğlu Tüfek; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Melek Şenışık, Özlem Bülbül Ercan, Gönül Filoğlu Tüfek; **Analiz ve/veya Yorum:** Melek Şenışık, Özlem Bülbül Ercan, Gönül Filoğlu Tüfek; **Kaynak Taraması:** Melek Şenışık; **Makalenin Yazımı:** Melek Şenışık; **Eleştirel İnceleme:** Melek Şenışık, Özlem Bülbül Ercan, Gönül Filoğlu Tüfek; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Melek Şenışık, Özlem Bülbül Ercan, Gönül Filoğlu Tüfek; **Malzemeler:** Melek Şenışık, Özlem Bülbül Ercan, Gönül Filoğlu Tüfek.

KAYNAKLAR

- Samuel G, Prainsack B. Forensic DNA phenotyping in Europe: views "on the ground" from those who have a professional stake in the technology. *New Genet Soc.* 2019;38(2):119-41. [Crossref]
- Kayser M. Forensic DNA Phenotyping: Predicting human appearance from crime scene material for investigative purposes. *Forensic Sci Int Genet.* 2015;18:33-48. [Crossref] [PubMed]
- Marano LA, Fridman C. DNA phenotyping: current application in forensic science. *Res Reports Forensic Med Sci.* 2019;9:1-8. [Crossref]
- Marcińska M, Pośpiech E, Abidi S, Andersen JD, van den Berge M, Carracedo Á, et al; EUROFORGEN-NoE Consortium; Schneider PM, Ballard D, Børsting C, Parson W, Phillips C, Branicki W. Evaluation of DNA variants associated with androgenetic alopecia and their potential to predict male pattern baldness. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127852. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Freire-Aradas A, Phillips C, Huidobro VL, Carracedo Á. Phenotypic markers for forensic purposes. *Forensic Science and Humanitarian Action.* 2020:457-72. [Crossref]
- Butler K, Peck M, Hart J, Schanfield M, Podini D. Molecular "eyewitness": Forensic prediction of phenotype and ancestry. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 2011;3(1):e498-e9. [Crossref]
- Bulbul O, Phillips C, Argac D, Shahzad MS, Fondevilla M, Acar E, et al. Internal validation of 29 autosomal SNP multiplex using a ABI 310 genetic analyser. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 2009;2(1):129-30. [Crossref]
- Dabas P, Jain S, Khajuria H, Nayak BP. Forensic DNA phenotyping: Inferring phenotypic traits from crime scene DNA. *J Forensic Leg Med.* 2022;88:102351. [Crossref] [PubMed]
- Ragazzo M, Puleri G, Errichiello V, Manzo L, Luzzi L, Potenza S, et al. Evaluation of OpenArray™ as a Genotyping method for forensic DNA phenotyping and human identification. *Genes (Basel).* 2021;12(2):221. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Brockschmidt FF, Hillmer AM, Eigelschoven S, Hanneken S, Heilmann S, Barth S, et al. Fine mapping of the human AR/EDA2R locus in androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2010;162(4):899-903. [Crossref] [PubMed]
- Heilmann-Heimbach S, Hochfeld LM, Henne SK, Nöthen MM. Hormonal regulation in male androgenetic alopecia-Sex hormones and beyond: Evidence from recent genetic studies. *Exp Dermatol.* Published online 2020. [Crossref] [PubMed]
- Sulem P, Gudbjartsson DF, Stacey SN, Helgason A, Rafnar T, Magnusson KP, et al. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nat Genet.* 2007;39(12):1443-52. [Crossref] [PubMed]
- Sturm RA. Molecular genetics of human pigmentation diversity. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R1):R9-17. [Crossref] [PubMed]
- Bülbül Ö. Adli bilimlerde SNP markırlarının kullanımı. Filoğlu G, Altunçul H, Bülbül Ö, editörler. *Adli Genetik ve Genetik Kimliklendirme.* 1. Baskı. Ankara: Seçkin Yayınları; 2021. p.183-206.
- Walsh S, Lindenbergh A, Zuniga SB, Sijen T, de Knijff P, Kayser M, et al. Developmental validation of the IrisPlex system: determination of blue and brown iris colour for forensic intelligence. *Forensic Sci Int Genet.* 2011;5(5):464-71. [Crossref] [PubMed]
- Walsh S, Wollstein A, Liu F, Chakravarthy U, Rahu M, Seland JH, et al. DNA-based eye colour prediction across Europe with the IrisPlex system. *Forensic Sci Int Genet.* 2012;6(3):330-40. [Crossref] [PubMed]
- Grimes EA, Noake PJ, Dixon L, Urquhart A. Sequence polymorphism in the human melanocortin 1 receptor gene as an indicator of the red hair phenotype. *Forensic Sci Int.* 2001;122(2-3):124-9. [Crossref] [PubMed]
- Tavacı İ, Şimşek SZ, Sapan V, Arslan C, Aşıcıoğlu F, Filoğlu G, et al. Göz ve saç rengini tahmininde kullanılan HirisPlex panelinin optimizasyonu ve validasyonu [Optimization and Validation of HirisPlex Panel for Predicting of the Eye and Hair Color]. *Türkiye Klin J Forensic Med Forensic Sci.* 2021;18(1):10-20. [Crossref]
- Walsh S, Kayser M. A practical guide to the HirisPlex system: simultaneous prediction of eye and hair color from DNA. *Methods Mol Biol.* 2016;1420:213-31. [Crossref] [PubMed]

20. Chaitanya L, Breslin K, Zu-iga S, Wirken L, Pośpiech E, Kukla-Bartoszek M, et al. The HlrisPlex-S system for eye, hair and skin colour prediction from DNA: Introduction and forensic developmental validation. *Forensic Sci Int Genet.* 2018;35:123-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Tozzo P, Politi C, Delicati A, Gabbin A, Caenazzo L. External visible characteristics prediction through SNPs analysis in the forensic setting: a review. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2021;26(10):828-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Asadi S. The role of mutations on gene AR, in androgenetic alopecia syndrome. *Int J Mol Biol Open Access.* 2020;5(2):46-9. [[Crossref](#)]
23. Aydın C. Saç dökülmesine yönelik olarak minoksidilin nanoemülsiyon formülasyonunun geliştirilmesi [Yüksek lisans tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2015. Published online 2015. Erişim tarihi: Şubat 2023. [[Link](#)]
24. Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther.* 2008;21(5):314-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Vasserot AP, Geyfman M, Poloso NJ. Androgenetic alopecia: combing the hair follicle signaling pathways for new therapeutic targets and more effective treatment options. *Expert Opin Ther Targets.* 2019;23(9):755-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci.* 1951;53(3):708-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017;57(1):9-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Tai T, Kochhar A. Physiology and medical treatments for alopecia. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2020;28(2):149-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Kutlubay Z, Bağlam S, Engin B, Serdaroğlu S. Erkeklerde androjenetik alopesi [Male androgenetic alopecia]. *Turkderm.* 2014;48(1):36-9. [[Crossref](#)]
30. Hamilton JB. Male hormone stimulation is a prerequisite and incitant in common baldness. *J Invest Dermatol.* 1942;5(6):473-4. [[Crossref](#)]
31. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *BMJ.* 1998;317(7162):865-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J.* 1975;68(11):1359-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol.* 2001;116(3):452-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Hillmer AM, Hanneken S, Ritzmann S, Becker T, Freudenberg J, Brockschmidt FF, et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet.* 2005;77(1):140-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Prodi DA, Pirastu N, Maninchedda G, Sassu A, Picciau A, Palmas MA, et al. EDAR is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2008;128(9):2268-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Richards JB, Yuan X, Geller F, Waterworth D, Bataille V, Glass D, et al. Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. *Nat Genet.* 2008;40(11):1282-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Cobb JE, Zaloumis SG, Scurrah KJ, Harrap SB, Ellis JA. Evidence for two independent functional variants for androgenetic alopecia around the androgen receptor gene. *Exp Dermatol.* 2010;19(11):1026-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Li R, Brockschmidt FF, Kiefer AK, Stefansson H, Nyholt DR, Song K, et al. Six novel susceptibility loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases. *PLoS Genet.* 2012;8(5):e1002746. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, Drichel D, Hillmer AM, Herold C, et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1489-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Yap CX, Sidorenko J, Wu Y, Kemper KE, Yang J, Wray NR, et al. Dissection of genetic variation and evidence for pleiotropy in male pattern baldness. *Nat Commun.* 2018;9(1):5407. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Dhurat RS, Daruwalla SB. Androgenetic alopecia: Update on etiology. *Dermatological Rev.* 2021;2(3):115-21. [[Crossref](#)]
42. Hillmer AM, Brockschmidt FF, Hanneken S, Eigelshoven S, Steffens M, Flaquer A, et al. Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11. *Nat Genet.* 2008;40(11):1279-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Brockschmidt FF, Heilmann S, Ellis JA, Eigelshoven S, Hanneken S, Herold C, et al. Susceptibility variants on chromosome 7p21.1 suggest HDAC9 as a new candidate gene for male-pattern baldness. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1293-302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Hagensars SP, Hill WD, Harris SE, Ritchie SJ, Davies G, Liewald DC, et al. Genetic prediction of male pattern baldness. *PLoS Genet.* 2017;13(2):e1006594. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Heilmann-Heimbach S, Herold C, Hochfeld LM, Hillmer AM, Nyholt DR, Hecker J, et al. Meta-analysis identifies novel risk loci and yields systematic insights into the biology of male-pattern baldness. *Nat Commun.* 2017;8:14694. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Pirastu N, Joshi PK, de Vries PS, Cornelis MC, McKeigue PM, Keum N, et al. GWAS for male-pattern baldness identifies 71 susceptibility loci explaining 38% of the risk. *Nat Commun.* 2017;8(1):1584. Erratum in: *Nat Commun.* 2018;9(1):2536. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Pośpiech E, Teisseyre P, Mielniczuk J, Branicki W. Predicting physical appearance from DNA data-towards genomic solutions. *Genes (Basel).* 2022;13(1):121. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Kwack MH, Jun MS, Sung YK, Kim JC, Kim MK. Ectodysplasin-A2 induces dickkopf 1 expression in human balding dermal papilla cells overexpressing the ectodysplasin A2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;529(3):766-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Hochfeld LM, Bertolini M, Broadley D, Botchkareva NV, Betz RC, Schoch S, et al. Evidence for a functional interaction of WNT10A and EBF1 in male-pattern baldness. *PLoS One.* 2021;16(9):e0256846. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Kondrakhina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, Kubanov AA, Deryabin DG. SNP variation in male pattern hair loss in Russians with different dihydrotestosterone levels. *Meta Gene.* 2019;19:219-24. [[Crossref](#)]
51. Liu F, Hamer MA, Heilmann S, Herold C, Moebus S, Hofman A, et al. Prediction of male-pattern baldness from genotypes. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(6):895-902. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Chen Y, Hysi P, Maj C, Heilmann-Heimbach S, Spector TD, Liu F, et al. Genetic prediction of male pattern baldness based on large independent datasets. *Eur J Hum Genet.* 2022. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Desai M. Forensic DNA Analysis : An Assessment of the Emerging Legal Challenges. *Int J Law Manag Humanit.* 2020;3(3):743-57. [[Link](#)]