

# Saç Büyüme Regülasyonu

## HAIR GROWTH REGULATION

Sezer ERBOZ\*, İlgen ERTAM\*\*

\* Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

\*\*Uz.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İZMİR

### Özet

Saçın özel yapısı birçok kompleks sellüler ve moleküler mekanizmanın etkileşmesiyle oluşmaktadır. Sellüler ve moleküler biyolojideki son gelişmeler, kıl follikül büyüme ve ölümünün kontrolünü sağlayan mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Kıl büyümesi kontrolünde birçok molekülün, gen ailesinin, değişik sistemik, metabolik faktörlerin olduğu kadar çeşitli hormonların, sitokinlerin, nöropeptidlerin, nörotransmitterlerin ve mast hücrelerinin de rolü olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kıl siklusu, Kıl follikülü, Büyüme regülasyonu

T Klin Kozmetoloji 2002, 3:59-62

### Summary

The special structure of hair is took form by the interactions of various complex and molecular mechanisms. Recent advances in cellular and molecular biology helps to understand the mechanisms controlling the hair follicle growth and death. In addition to various systemic, metabolic and hormonal changes, cytokines, neuropeptides, neurotransmitters, mast cells; various molecules and gene family are suspected to play roles in the hair growth control.

**Key Words:** Hair cycle, Hair follicle, Growth regulation

T Klin J Cosmetol 2002, 3:59-62

Saçın özel yapısı birçok kompleks sellüler ve moleküler mekanizmanın etkileşmesiyle oluşmaktadır. İnsanlar için hayati fonksiyonunun olmamasına karşın, saçın insan için psikolojik önemi fazladır. Kıl epiderminin eldiven parmağı şeklinde dermise uzanarak oluşturduğu kılıf içinden gelişmektedir (1,2). Kıl follikülünün siklik özelliği; hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ve siklik regülasyonu içeren temel biyolojik problemlerin araştırılması için bir model sistem oluşturmaktadır. Sellüler ve moleküler biyolojideki son gelişmeler, kıl follikülü büyümesi ve ölümünün kontrolünü sağlayan mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Henüz belirlenmemiş birçok molekül ve gen ailesinin follikül oluşumu, büyümesi ve kıl siklusunda rol oynadığı düşünülmektedir (1).

Kıl gelişimi ve siklusunun anlaşılması, kıl ile ilgili problemleri anlamada yardımcı olmaktadır.

T Klin J Cosmetol 2002, 3

İnsan fetüsünde ilk primordiyal kıl follikülü yaklaşık olarak gestasyonun 9. haftasında meydana gelmekte ve kaş, dudak üstü ve çenede dağılım göstermektedir. Geri kalanların büyük kısmı yaklaşık 4-5 ayda sefalo-kaudal yönde gelişmektedir. Folliküler morfogenezis epitelyal ve mezanşimal hücreler arasındaki sinyal iletimini içeren olaylar ile başlar ve başlangıç, büyüme ve hücre farklılaşma evreleri ile devam etmektedir (1). Kılın geniş açılı kenarında 2 tomurcuk oluşur. Alt tomurcuktan m. arrectör pili, üst tomurcuktan ise yağ bezi gelişir. Kıl uzadıkça alt ucu oyuklaşarak papillayı içine alacak şekil alır. Bu oyukta papilla mezodermal hücrelerin oluşturduğu bir tomurcuk şeklinde gelişir (3). Kılın en dışta bulunan sellüler kompartmanı dış kök kılıfıdır. Daha sonra Henle, Huxley ve kutikülden oluşan iç kök kılıfı gelmektedir. En içte ise kutikül, korteks ve medulladan oluşan kıl shaftı bulunur (1).

59

Kılın oluşum evreleri anagen, katagen ve telogen evre olarak isimlendirilmektedir. Kıl büyümesi insanda mozaik özelliğindedir ve her follikül yanındakinden bağımsız aktivite göstermektedir (2). Kılın oluşum ve büyüme dönemi olan anagen, 6 evreye ayrılmaktadır. İlk 5 evre kılın tam olgunluğa erişmesine kadar geçen proanagen olarak isimlendirilen dönemdir. 6. Evre ise metanagen denilen kılın tam olgunluğa eriştiği evredir. Anagen süresi 2-6 yıl arasında değişmektedir (1). Anagenin sonunda follikül, programlı hücre ölümü de denilen apoptozis ile birlikte seri morfolojik ve moleküler değişiklikler içine girer. Bu evre katagen evredir. Katagen evreyi hangi sinyallerin başlattığı bilinmemekte, ancak deride programlı hücre ölümlerinden sorumlu genlerdeki değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir. Katagen evrede büyüme durmasıyla birlikte iç kılıf bozulur, kıl yüzeye doğru çekilir. Bu evre günlerle ifade edilen sürede gelişir. Katagen evrenin sonunda iç kılıf iyice bozulmuş, kıl bulbusu renksiz ve yuvarlak hal almış ve papilla ayrılmış durumdadır. Telojen evre denilen bu evre 2-4 ay sürer. Bu evrenin sonunda yeni kıl yapımı başlar ve telojen kıl atılır (3). Herhangibir zamanda insan saçlı derisinin kıl foliküllerinin %85-90'ı anagen, %13'ü telogen, %1'den daha azı ise katagen evrededir (1).

Siklus boyunca kıl folikülü, yağ bezi ve subkutanöz yağ dokusu gibi bir çok kutanöz yapının fizyolojisinden etkilenmektedir. Foliküler germ ve interfoliküler mikroçevre farklılıklar göstermektedir. Örneğin: Folliküler keratinositler nöral hücre ve intersellüler adezyon molekülü (N-CAM ve I-CAM) eksprese eder, ancak bunlar interfoliküler keratinositlerde yoktur. Dermal mezanşimal hücreler, mezanşimal hücre birikimi ve epitelyal büyümeyi uyaran tenascin, ve nörotrofin reseptörünün bir komponenti olan ve follikül ile nöral ilişkide rol oynayan p75 eksprese ederler (1). Çeşitli sistemik, metabolik, immunolojik faktörler, hormonlar, sitokinler, nöropeptidler, nörotransmitterler, mast hücreleri gibi sinir kaynaklı faktörlerin in vivo kıl büyümesini etkileyebilmesine karşın, ne vasküler, ne nöral stimulus ne de ekstrasellüler hücreler kıl folikülü gelişimi ve siklusu için esansiyel değildir (4).

Kıl follikülü üzerinde son yıllarda yapılan çalışmaların çoğu, kıl büyüme siklusunun kontrol mekanizmalarını çözmeye yöneliktir. Uygun model sistemlerin geliştirilmesi, folliküler epitelyal kök hücrelerin yeri ve biyolojisinin açıklanması, folliküler papiller hücrelerin yapısı ve ürünleri, kıl büyüme siklusunun epitelyal-mezanşimal regülasyonunda rol alan moleküler mekanizmaların tanımlanması ve kıl büyüme regülasyonunun hormonal yönünün açıklanması ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır (1). Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda; transforming growth factor-alfa (TGF $\alpha$ ) ya da epidermal growth factor (EGF) reseptörü eksikliği olan farelerde kıl shaftı yapısında değişikliklerin olduğu, kıvrıkcık, dalgalı saç tipinin görüldüğü, bcl-2 eksikliği olanlarda progresif olarak hipopigmente kılın gözlemlendiği, TGF $\alpha$ , kemik morfogenetik protein-4 (BMP-4), TNF $\alpha$ , IL-6 ya da keratinosit büyüme faktörü (KGF) aşırı eksprese edenlerde çeşitli derecelerde kıl kaybı görüldüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca, fibroblast büyüme faktörü-5 (FGF-5) eksikliği olan farelerde uzun anagen saptanmıştır. Bu mutasyon bir angora allelidir ve kıl büyüme siklusunu direkt olarak etkilediği gösterilmiş birkaç molekülden biridir (1). Bcl-2, apoptozisi inhibe eden bir protoonkogendir. Anagen evrede bulbus dış kök kılıfı bazal tabakasında eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu molekül ile ilgili araştırmalar folliküler siklusun dinamiğini anlamaya yardım edecektir (5).

Foliküler papiller hücreler kıl büyüme siklusunun regüle etmede rol oynayan birçok büyüme faktörü ve sitokin üretirler. Bunlardan KGF, in vivo kıl folikül büyümesini uyarmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bağlayan proteinler için olan mRNA, folliküler papilla ve anagen follikülün bağ dokusu kılıfında bulunur ki bu da kıl büyüme siklusunda IGF'ün rolü olabileceğini akla getirmektedir (1).

Serin proteaz potent inhibitörü olan proteaz nexin-1 için mRNA anagen follikülün papillasında lokalizedir ancak katagen ya da telogende bulunmaz. Bu yüzden, folliküler papilla hücreleri proteazlar ve inhibitörleri ekstrasellüler matriks molekülleri, büyüme faktörleri reseptörleri ve sinyal transdüksiyon moleküllerini oluşturur ki bunlar kıl büyüme siklusunun regülasyonunda rol oynarlar (1).

Kıl büyüme siklusunun regülasyonunda sistemik faktörler içinde hormonlar önemli bir yer tutar. İlk kez Hamilton tarafından kıl büyümesinde androjenlerin önemi vurgulanmıştır. Folliküler papilla androjen etkisi için hedef yapıdır, folliküler epitelyal hücrelerde ise androjen reseptörleri saptanamamıştır. Puberteden önce kastre edilmiş erkeklerde ne kelliğin ne de sakal uzamasının olmadığı gösterilmiştir. Androjenlerin folliküler papillaya kan yoluyla geldiği ve buradaki androjen reseptörleri ile reaksiyona girerek regülatuar moleküller için spesifik genleri aktive ettiği ileri sürülmüştür (1).

Androjen dışında diğer hormonal mekanizmalar hakkındaki bilgiler kıl siklusunun tiroid hastalıkları ve gebeliği takiben etkilenebildiğini göstermektedir (2). Hipotiroidide telogen oranı özellikle oksipital ve parietal bölgelerde anormal artmıştır. Postpartum saç kaybının saçlı deri folliküllerindeki hormonal değişikliklere özellikle östrojen düzeyinin hızlı düşmesine bağlı olduğu düşünülmüştür (1). Paratiroid hormon ilişkili peptidin (PTHrP), epidermis ve kıl folikülü proliferasyon ve diferansiyasyonunu etkilediği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada PTHrP'in kıl siklusunun kontrolünden sorumlu major faktör olabileceği ileri sürülmüştür (6).

Sinir sistemi ve kıl follikül epiteli aynı ekto-dermal orijini paylaşır ve bazı nörotransmitterlerin (NT), keratinosit proliferasyonu ve apoptozisi düzenlediği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada; NT-3 ekspresyonu ve bunun yüksek afiniteli reseptörü tirozinaz kinaz-C'nin fare derisinde kıl siklusuna bağımlı olduğu ve NT-3'ün katagen gelişimini stimüle ettiği gösterilmiştir (7). Ayrıca deneysel olarak substans P'nin kıl büyümesinin nöral kontrolünde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (8).

Saç gelişim siklusu ve regülasyonunda immün sistemin önemli rol oynadığı ve epidermal keratinositler tarafından sentezlenen IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın kıl büyümesinin kuvvetli inhibitörleri olduğu ileri sürülmüştür (9).

Yapılan araştırmalara göre mast hücrelerinin özellikle anagen evrenin regülasyonunda (10),

TGF- $\beta$ RII immunreaktivitesinin ise; geç anagen ve erken katagen evrede artmış olduğu ileri sürülmüştür. TGF- $\beta$  ailesinin deri ve kıl follikül gelişimini regüle ettiği bilinmekte, ancak kesin rolleri henüz açıklığa kavuşmamıştır (11). Yapılan bir çalışmada, kıl bulbus keratinositleri tarafından HSP (heat shock protein) sentezinin anagen-katagen dönüşümü ile ilişkili olduğu ve büyük olasılıkla keratinosit apoptozunun göstergesi olduğu bildirilmiştir (12).

Tüm bu faktörler, kıl büyüme siklusunun kontrolünün ne kadar karmaşık faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sellüler ve moleküler mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Kıl büyümesinin regülasyonunun anlaşılması kıl folikülü ile ilgili hastalıkların etiyojisi ve tedavisine ışık tutacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Lavker RM, Bertolino AP, Freedberg IM, Sun TT. Biology of hair follicle. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. Fifth Ed. Newyork: Mc Graw-Hill, 1999: 230-8.
2. Dawber RPR, Berker D.de, Waajnarowska F. Disorders of Hair In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathroch SM, eds. *Textbook of Dermatology*, sixth ed. Oxford Blackwell Scientific Publications, London. 1999:228699-73.
3. Baransü O. Saç hastalıkları. Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji Nobel Tıp*, 1999: 519-27.
4. Paus R. Principles of hair cycle control. *J Dermatol* 1998; 25(12):793-802.
5. Stenn KS, Lawrence L, Veis D, Korsmayer S. et al. Expression of the bcl-2 protooncogene in the cycling adult mouse hair follicle. *J Invest Dermatol* 1994; 103(1):107-11.
6. Schilli MB, Ray S, Paus R, Obi-Tabot E et al. Control of hair growth with parathyroid hormone (7-34) *J Invest Dermatol* 1997; 108(6):928-32.
7. Botchkarev VA, Welker P, Albers KM, Botchkareva NV et al. A new role for neurotrophin-3: involvement in the regulation of hair follicle regression (catagen). *Am J Pathol* 1998; 153(3):785-99.
8. Paus R, Peters EM, Eichmüller S, Botchkarev VA. Neural mechanisms of hair growth control. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2(1):61-8.
9. Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, Kealey T. Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor- $\alpha$  in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996;135(6):942-8.

10. Maurer M, Paus R, Czarnetzki BM. Mast cells as modulators of hair follicle cycling. *Exp Dermatol* 1995; 4(4pt):266-71.
11. Paus R, Foitzik K, Welker P, Bulfone-Paus S et al. Transforming growth factor-beta receptor type I and type II expression during murine hair follicle development and cycling. *J Invest Dermatol* 1997; 109(4):518-26.

12. Hashizume H, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Hair cycle-dependent expression of heat shock proteins in hair follicle epithelium. *Int J Dermatol* 1997; 336(8):587-92.

---

**Yazışma Adresi:** Dr. İlgen ERTAM  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD  
35100, Bornova, İZMİR