



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**FRONTAL FİBROZAN ALOPESİ VE LİKEN PLANOPİLARİS
HASTALARININ DERİ BİYOPSİLERİNDE MELANOSİT
SAYILARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Eylül Ceren Bal Bayazıtlı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**FRONTAL FİBROZAN ALOPESİ VE LİKEN PLANOPİLARİS
HASTALARININ DERİ BİYOPSİLERİNDE MELANOSİT
SAYILARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Eylül Ceren Bal Bayazıtlı

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Seray Külcü Çakmak**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimimin başından itibaren asistanı olmaktan dolayı her zaman kendimi şanslı hissettiğim, gülümsemesini yüzünden hiç eksik etmeyen, bizlere desteğini her zaman hissettiren değerli bölüm başkanımız Prof. Dr. Akın Aktaş'a;

Tezimin her aşamasında ve asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her konuda desteğini hissettiğim ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Seray Külcü Çakmak'a;

Ne zaman kapısını çalsam bana yardımcı olan ve tezimde büyük emeği olan Doç. Dr. Yıldız Hayran'a ve tez sürecimin önemli bir parçası olan histopatolojik incelemelerde bana destek olan Uzm. Dr. Esra Uçaryılmaz Özhamam'a;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bilgi ve deneyimleri ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Dermatoloji ailesinin saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Emine Tamer, Prof. Dr. Selma Emre, Prof. Dr. Gökür Kalkan, Prof. Dr. Düriye Deniz Demirseren, Prof. Dr. Fadime Kılınç, Prof. Dr. Güneş Gür Aksoy, Doç. Dr. Ahu Yorulmaz, Doç. Dr. Ayşe Akbaş, Doç. Dr. Burcu Tuğrul, Doç. Dr. Gülhan Aksoy Saraç'a ve uzman ablalarım;

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım, tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter ve yardımcı personellerine;

Desteğini her zaman hissettiğim bütün aileme ve tezimi yazma sürecinde bana yardımcı olan Prof. Dr. Ercan Bayazıtlı'ya;

Üzerimde sonsuz emeği olan ve her anımda yanımda hissettiğim, sevgilerini her zaman hissettiğim ve çok sevdiğim, başarılarımda büyük pay sahibi olan canım annem Gülnaz Ulusoy Bal'a ve canım babam Hürriyet Bal'a, sevgili kardeşim ve aynı zamanda en iyi arkadaşım Çağla Nisa Bal'a;

Hayatımı, mutluluğumu paylaştığım, en büyük destekçim ve dayanağım, yol arkadaşım sevgili eşim Dr. Şükrü Melih Bayazıtlı'ya

Sonsuz minnet ve teşekkürle.

Dr. Eylül Ceren Bal Bayazıtlı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KIL FOLİKÜLÜ.....	3
2.1.1. Kıl Folikülünün Gelişimi	3
2.1.2. Kıl ve Kıl Folikülünün Yapısı.....	4
2.1.3. Saç Büyüme Siklusu	5
2.1.4. Kıl Folikülü Pigmentasyonu	6
2.1.5. Kıl Folikülü İmmünolojisi	7
2.2. SKATRİSYEL ALOPESİLER	7
2.2.1. Primer Skatrisyel Alopesiler	9
2.3. LİKEN PLANOPİLARİS	11
2.4. KLASİK LİKEN PLANOPİLARİS	11
2.5.1. Epidemiyoloji.....	11
2.5.2. Etyopatogenez.....	11
2.5.3. Klinik Özellikler	13
2.5.4. Histopatoloji.....	14
2.5.5. Tanı	15
2.5.6. Tedavi	16
2.5.6.1. Topikal tedaviler.....	16
2.5.6.1. Sistemik Tedaviler.....	16
2.5. FRONTAL FİBROZAN ALOPESİ.....	19
2.6.1. Epidemiyoloji.....	19
2.6.2. Etyopatogenez.....	19

2.6.2.1. Hormonal faktörler	19
2.6.2.2. Otoimmünite.....	20
2.6.2.3. Genetik faktörler.....	20
2.6.2.4. Çevresel faktörler	20
2.6.3. Klinik Özellikler	20
2.6.4. Histopatoloji.....	23
2.6.5. Tanı	25
2.6.6. Prognoz	25
2.6.7. Tedavi	26
2.6.7.1. Topikal tedaviler.....	26
2.6.7.2. Sistemik tedaviler	26
2.7. MELANOSİTLER.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	29
3.2. PREPARATLARIN HAZIRLANMASI	29
3.3. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	30
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR	32
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİ	32
4.1.1. Frontal Fibrozan Alopesi Hastalarının Verileri	32
4.1.2. Liken Planopilaris Hastalarının Verileri	34
4.2. FFA VE LPP HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	35
4.3. FFA VE LPP HASTALARININ DERİ BİYOPSİLERİNDE MELANOSİT SAYISI VE MELANOSİT/KERATİNOSİT ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	36
4.4. FFA VE LPP HASTALARINDA MELANOSİT SAYILARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ.....	41
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKÇA	52
8. ÖZGEÇMİŞ	60

9. EKLER.....	62
EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU	62
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)	63
EK-3: AKADEMİK KURUL ONAYI	67
EK-4: ETİK KURUL ONAY FORMU	69



SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Androjenetik Alopesi
CGRP	: Calcitonin Gene-Related Peptide, Kalsitonin Gen İlişkili Peptit
CAA	: Çeyrekler Arası Açıklık
DHEA	: Dihidroepiandesteron
DKK	: Dış Kök Kılıfı
DM	: Diyabetes Mellitus
FFA	: Frontal Fibrozan Alopesi
FGF	: Fibroblast Growth Factor, Fibroblast Büyüme Faktörü
HMB	: Human Melanoma Black
IFN	: İnterferon
İKK	: İç Kök Kılıfı
İLKS	: İntralezyonel Kortikosteroid
JAK	: Janus Kinaz
KFHK	: Kıl Folikülü Kök Hücre
KS	: Kortikosteroid
LPP	: Liken Planopilaris
MHC	: Major Histocompatibility Complex, Büyük Doku Uyuşum Kompleksi
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin, Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
PPAR	: Peroksizom Prolifere Aktive Reseptör
PSA	: Primer Skatrisyel Alopesi
Shh	: Sonic Hedgehog
SOX-10	: Sry-Related HMG-BOX Gene
TGF	: Transforming Growth Factor, Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TSH	: Tiroit Stimulan Hormon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneği Çalışma Grubu primer skatrisyel alopesiler sınıflaması	10
Tablo 2: Frontal Fibrozan Alopesi Klinik Prezantasyon Paternleri.....	21
Tablo 3: Frontal Fibrozan Alopesi Tanı Kriterleri.....	25
Tablo 4: Kullanılan Antikorların Özellikleri	30
Tablo 5: FFA ve LPP hastalarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	36
Tablo 6: FFA ve LPP hastalarında melanosit/keratinosit oranının karşılaştırılması	41
Tablo 7: FFA hastalarında melanosit oranını etkileyen faktörler.....	42
Tablo 8: LPP hastalarında melanosit oranını etkileyen faktörler	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Hematoksilen eozin boyalı x40 büyütmede liken planopilaris dokusu....	15
Şekil 2:	Hematoksilen eozin boyalı kesitte x40 büyütmede FFA dokusu.....	24
Şekil 3:	FFA hastalarının reproduktif durumu	33
Şekil 4:	FFA hastalarında saçlı deri dışı tutulum alanları	33
Şekil 5:	LPP hastalarının reproduktif durumu.....	34
Şekil 6:	SOX-10 ile boyanmış kesit, x100 büyütmede, FFA	37
Şekil 7:	MelanA ile boyanmış kesit, x100 büyütmede, FFA	38
Şekil 8:	MelanA ile boyanmış kesit, x100 büyütmede, LPP	39
Şekil 9:	SOX-10 ile boyanmış kesit, x100 büyütmede, LPP.....	40
Şekil 10:	MelanA ile boyanmış preparatlar, x100 büyütme.....	41

ÖZET

Amaç: Liken planopilaris (LPP) kalıcı saç kaybı ile seyreden bir alopesi tipidir. Frontal fibrozan alopesi (FFA) ise liken planopilarisin bir varyantı olarak kabul edilen, ön saç çizgisinde gerileme ile karakterize bir skatrisyel alopesidir. Klinik olarak birbirinden farklı tablolar sergileyen bu iki alopesi tipinin histopatolojik olarak ayrımını yapmak zordur. Her iki hastalığın da etyopatogenezi net olarak ortaya konamamıştır. Bu çalışmada, etyopatogenezlerine ışık tutmak ve histopatolojik ayrıma yardımcı olabilecek bir ipucu bulabilmek amacı ile FFA ve LPP hastalarının doku örneklerinde melanosit sayısı ve melanosit:keratinosit oranının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize başvuran ve deri biyopsisi ile tanı konmuş 22 FFA ve 33 LPP hastası çalışmaya dahil edildi. Patoloji arşivindeki doku bloklarından yeni kesitler alınarak MelanA ve Sry-related HMG-BOX gene-10 (SOX-10) antikoları ile immün boyama yapıldı. Folikül üst kısmında ve epidermiste x40 büyütme alanında melanosit sayıları değerlendirildi. Melanosit:keratinosit oranı $<1:10$ ise azalmış, $\geq 1:10$ ise normal olarak kabul edildi. Hastaların demografik bilgileri ve hastalık öyküleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: FFA grubunda 16 (%72,7) hastada; LPP grubunda ise 2 (%11,1) hastada azalmış melanosit:keratinosit oranı bulundu. FFA grubunda LPP grubuna göre melanosit:keratinosit oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Sayısal olarak değerlendirildiğinde epidermis melanosit sayısı medyan ve çeyrekler arası değerleri (ÇAA) FFA grubunda 4 (3-6), LPP grubunda 8 (5,5-9) olarak bulundu. Folikül üst kısmındaki melanosit sayısı medyan değeri ise FFA grubunda 2 (ÇAA, 1-5) ve LPP grubunda 8 (ÇAA, 5-10) olarak bulundu. FFA grubunda epidermal ve foliküler melanosit sayısı, LPP grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde azalmış bulundu.

Sonuç: FFA hastalarında gözenen melanosit sayısındaki azalma LPP ile histopatolojik ayrımında fayda sağlayabilir. Aynı zamanda LPP'nin alt tipi kabul edilen FFA'nın, farklı etyopatogeneze sahip olduğunu gösteriyor olabilir. FFA'da melanositlere karşı oluşan inflamasyon sonucu melanosit sayısı azalıyor olabilir. Bu

hastalıkların etyopatogenezlerinin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Melanosit, patogenez, patoloji, skatrisyel alopesi



ABSTRACT

Objective: Lichen planopilaris (LPP) is a type of alopecia resulting in permanent hair loss. Frontal fibrosing alopecia (FFA), considered a variant of LPP, is characterized by frontal hairline recession. These two types present with different clinical features, but histopathological differentiation may be challenging. Their etiopathogenesis is unclear. This study aims to compare melanocyte counts and the melanocyte-to-keratinocyte ratio in tissue samples from FFA and LPP patients to provide insights to etiopathogenesis and aid in differentiation of histopathology.

Materials and Methods: The study included 22 FFA and 33 LPP patients diagnosed through skin biopsies at our hospital. New sections were obtained from tissue blocks and immunostained with MelanA and SOX-10 antibodies. Melanocyte counts were evaluated in the follicle's upper part and the epidermis with x40 magnification. A melanocyte-to-keratinocyte ratio of $<1:10$ was considered decreased, while a ratio of $\geq 1:10$ was normal. Patients' demographic data and medical histories were reviewed retrospectively.

Results: A decreased melanocyte to keratinocyte ratio was found in 16 (72.7%) patients in the FFA group and 2 (11.1%) in the LPP group. The reduction in the FFA group was statistically significant. The median and interquartile range (IQR) of epidermal melanocyte counts were 4 (3-6) in the FFA group and 8 (5.5-9) in the LPP group. The median (IQR) number of melanocytes in the follicle was 2 (1-5) in the FFA group and 8 (5-10) in the LPP group. The decrease in melanocyte numbers in the FFA group was statistically significant.

Conclusion: The decrease in melanocyte numbers may assist in differentiating FFA from LPP histopathologically. It also suggests that FFA, considered a subtype of LPP, may have a different etiopathogenesis. Inflammation against melanocytes might reduce their numbers in FFA, unlike LPP. More comprehensive studies are needed to fully understand the etiopathogenesis of these diseases.

Key Words: Alopecia cicatrisatas, Melanocyte, Pathogenesis, Pathology

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planopilaris ve frontal fibrozan alopesi kronik seyirli, kalıcı saç kaybı ile karakterize alopesi tipleridir. LPP'de saçlı deride ortası fibrotik, kenarlarında perifoliküler skuam ve eritemin eşlik ettiği alopesik plaklar izlenmektedir (1). LPP'nin bir varyantı olarak tanımlanan FFA'da ise ana bulgu frontal saç çizgisinde gerilemedir (2). Her ikisi hastalık da kadınlarda daha sık görülme eğiliminde olup FFA postmenapozal dönemde olan kadınlarda daha sık görülmektedir (3).

Her iki hastalığın da etyopatogenezi net olarak ortaya konamamıştır. Kıl folikülünde kök hücrelerin bulunduğu bulge bölgesine karşı bir inflamasyon geliştiği, bu inflamasyon sonucunda kök hücrelerin kaybı ile kıl folikülünün hasarlandığı ve fibrozis sürecine girdiği en kabul gören hipotezdir ancak inflamasyona neden olan süreç henüz tespit edilememiştir (3). LPP'de hücrel yağ oksidasyonu ile ilişkili bozukluklar, çeşitli genetik yollarla suçlanmıştır. FFA'nın postmenapozal dönemde daha sık görülmesinden dolayı hormonal mekanizmaların etyopatogeneze etkili olabileceği düşünülmüştür (4).

Liken planopilaris tanısı klinik ve histopatolojik olarak konulabilmektedir. Frontal fibrozan alopesi tanısı ise klinik bulgular eşliğinde konulabilmekte iken klinik ayırımın zor olduğu vakalarda histopatolojik doğrulama sıklıkla gerekmektedir. LPP ve FFA histopatolojik olarak ortak özellikler göstermektedir. Her ikisinde perifoliküler lenfositik inflamasyon ve fibrozis dikkat çekmektedir. FFA'da inflamasyon daha az şiddetli görülürken epidermiste incelleme gözlenir ancak bu bulgular çoğunlukla histopatolojik ayırım için yeterli olamamaktadır (3).

Frontal fibrozan alopesi ve liken planopilarise sıklıkla otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir. Her iki hastalıkta da en sık hipotiroidi eşlik etmektedir. Frontal fibrozan alopesi ile bildirilen vitiligo vakaları mevcuttur (1,5,6). Hipopigmentasyonun sıklıkla eşlik ettiği FFA'da deride melanosit sayısında azalma gösterilmiştir (7,8). Otoimmün bir hastalık olan vitiligodaki etyopatogeneze benzer olarak melanositler antijenik hedef olarak inflamasyon kaskadını başlatıyor olabilir (8,9).

Bu çalışma ile iki hastalığın etyopatogenezi ile ilgili literatüre katkıda bulunmak ve histopatolojik ayırım için bir ipucu elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç

ile LPP ve FFA hastalarının deri biyopsilerinde melanosit sayısı ve melanosit: keratinosit oranı kıyaslanmıştır, aynı zamanda eşlik eden hastalıklar ile arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KIL FOLİKÜLÜ

Kıl, memelilerde karakteristik olarak bulunan diğer canlılarda bulunmayan deriye ait bir bileşendir. Göz çevresinde kirpik ve kaş olarak isimlendirilirken kafatası derisinde saç olarak isimlendirilmektedir. Deriyi ve organları fiziksel etmenlere karşı korumak gibi fonksiyonları olmakla birlikte canlının dış görünüşünü etkileyerek psikososyal iletişimde de önemli bir rolü bulunmaktadır. Memelilerde avuç içi, ayak tabanı ve dudaklar haricinde bütün vücut yüzeylerinde kıl folikülleri bulunmaktadır. Buldukları bölgelere göre renk, boyut ve şekil açısından farklılık göstermektedirler (10).

Derinin ekleri olarak bilinen sebace bez, apokrin bez ve erektrör pili kası ile birlikte kıl folikülü pilosebace birimi oluşturur. Kıl folikülü; fetal ve perinatal dönemde oluşmaktadır ancak bu dönem dışında da herhangi bir zamanda çeşitli sebepler ile yeni kıl folikülü oluşumu gözlenmektedir (11).

2.1.1. Kıl Folikülünün Gelişimi

Ektodermden köken alan epidermis ve mezodermden köken alan deri altındaki mezenkim arasındaki moleküler iletişim kıl folikülü gelişiminin ilk basamağını oluşturur. Kıl folikülü kök hücreleri, apokrin bez ve sebace bez ektoderm kökenli iken çevre bağ doku ve dermal papilla mezodermden köken almaktadır. Kıl folikülünde bulunan ve kılın renkli olmasını sağlayan melanositler nöral krestten köken almaktadır (12).

Kıl folikülü gelişimi temel olarak 3 ana bölümde incelenir;

1. İndüksiyon; plakot (evre 0 ve 1)
2. Organogenez; germ (evre 2) ve peg (evre 3-5)
3. Olgunlaşma; bulboz peg (evre 6-8)

Mezenkimin üzerindeki epitel hücrelerini uyarması ile birlikte ilk sinyal oluşmuş olup epitel hücreleri mezenkime doğru çoğalarak kıl plakotunun oluşmasını sağlar. Epidermiste bulunan bütün keratinositler kıl folikülü oluşturmaz; derideki

bulunan kıllı ve kılsız bölgelerin ve kılların düzenli dizilişinden kıl folikül aktivatörü ve inhibitörünün dengede olduğu düşünülmektedir. Bu sinyalden Wnt/Beta-katenin yolağı temel olarak sorumludur (13). Plakot hücreleri; iletişimde oldukları mezenkimde (gelecekte dermisi oluşturacak) dermal hücrelerin bir araya gelip dermal topluluk oluşturmalarını sağlar ve böylece dermal papillayı oluşturan Sonic Hedgehog Sinyal (Shh) yolağını uyarılır (14). Dermis hücreleri üzerlerindeki epidermise özgün büyüme sinyalleri ile plakotun alttaki mezenşime doğru çoğalıp vertikal büyümesini sağlar. Epitelyal-mezenkimal etkileşimler ile kıl folikülü tabakalarının farklılaşması ve olgunlaşması sağlanır. Kıl folikülü epitel kökenli hücrelerin farklılaşması ile sebace bez oluşurken mezenkimal kökenli hücrelerin farklılaşması ise erekteör pili kasını oluşturur (11).

2.1.2. Kıl ve Kıl Folikülünün Yapısı

Epidermisten dermise ve subkutan yağ dokuya kadar ilerleyen silindirik epitel hücrelerinin oluşturduğu kıl folikülü, kıl organının yaşayan bölümü olarak kabul edilebilir. Kıl folikülü, derinin dışına da uzanan makroskobik olarak görebildiğimiz keratinize, canlı olmayan materyal olan kıl şaftını oluşturur (10).

Olgun bir kıl folikülü temel olarak iki bölümden oluşur; kalıcı olan üst kısım ve düzenli olarak yenilenen alt kısım. İfundibulum ve isthmus üst kısmın bölümleri iken alt kısımda ise suprabulber alan, bulbus ve dermal papilla bulunmaktadır. Folikülosebase ünitenin deriye açıldığı kanal infundibulum olarak adlandırılmıştır, bu bölüm sebace bezin kıl folikülüne girişi ile belirlenir. İsthmus kısmı ise infundibulumun proksimalinde yer alır, bu kısım da erekteör pili kasının insersiyosu ile sınırlanır. Kıl folikülünün yenilenmeyen bu bölümün sınırında tümsek şeklinde ‘bulge’ bölgesi bulunur, melanosit ve epitelyal progenitör hücreler bu bölgede lokalize olmuştur. Bulge bölümünden farklılaşan ve bulbar bölgeye doğru göç eden aktive matriks keratinositleri kıl şaftının uzunluğunu ve çapını belirler. Melanosit kök hücrelerinden köken alan melanositler de bulbus kısmına göç ederek saçın renkli olmasını sağlarlar. Bu döngü her saç siklusunda yenilenir. İfundibulum, isthmus, bulge bölümü ve bulbus ektodermden köken alırken; dermal papilla mezodermden köken almaktadır. Dermal papilla saçın büyümesinde, şeklini ve rengini almasında çeşitli büyüme faktörlerini içermesi ile önemli bir rol üstlenir (11,15–17).

Kıl folikülü dışarıdan içeriye doğru sekiz farklı tabakadan oluşmaktadır: dış kök kılıfı (DKK), eşlikçi tabaka, iç kök kılıfı (İKK) (Henle tabakası, Huxley tabakası, iç kök kılıf kutikülü) ve kıl shaftı tabakaları (korteks, medulla). DKK; melanosit progenitör hücrelerin ve keratinosit progenitör hücrelerin bulunduğu tabakayı oluşturmaktadır. İKK; kıl shaftını dış kök kılıfından ayırır. Kıl shaftı kutikül tarafından sarılmıştır. Kutikül kılın foliküle tutunmasını ve fiziksel hasarlara karşı korunmasını sağlar (10).

Saç folikülünün beslenmesi subkutanöz yağ dokusundan dermise doğru yükselen arterioller ile sağlanır. Bu arterioller kıl foliküllerinin alt kısmında yoğunlaşarak zengin bir ağ oluşturur. Saçın büyüme evrelerine göre damar yapılarında varyasyonlar bildirilmiştir. Anagen fazda vasküler endotelyal büyüme faktörü ekspresyonuna bağlı perifoliküler damarlanmada artış izlenir (10).

Son yıllarda kıl folikülü bulge bölgesinin multipotent kök hücrelere ev sahipliği yaptığı kanıtlanmıştır. Bu kıl folikülü kök hücrelerinin (KFHK) farklılaşmasıyla kıl ve sebase bez oluşumu sağlandığı gibi çevresindeki hasarlı epiderminin bazal tabakasında unipotent hücrelere dönüşmesiyle rejenerasyon da sağlanmaktadır. Melanosit progenitör kök hücreler de bulge bölgesinde konumlanmıştır. Ayrıca dermal kök hücrelerinin sadece dermal papillayı oluşturmakla kalmadığı aynı zamanda yeni saç folikül oluşumu indükleyebildiği gösterilmiştir (18).

2.1.3. Saç Büyüme Siklusu

Saç büyümesi lokalizasyon, hormonlar, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörler gibi faktörleri etkide bulunduğu dinamik bir süreçtir. Saç folikülünde birbirini takip eden tekrarlayan döngüler izlenir. Hızlı büyüme fazı ve saç gövdesi oluşumu; anagen veya büyüme fazı olarak, apoptoz ile gerileyen folikülün olduğu dönem; katagen veya geçiş fazı olarak, göreceli olarak durağan hareketsiz folikülün olduğu dönem ise telogen veya dinlenme fazı olarak isimlendirilmiştir (10,15).

Anagen fazı kıl foliküllerinin karakteristik şekillerine ulaştığı büyüme fazıdır ve altı aşamaya ayrılır. Anagen 1-5 aşamalarında progenitör hücreler çoğalır, kıl shaftına ve İKK'ye farklılaşır, melanositler kıla pigment üretimini sağlar. Anagen 6 aşaması metanagen olarak isimlendirir ve bu fazda; foliküler ünitenin tam

olgunlaşması ve deri yüzeyinden kıl gövdesi görülür. Bu aşama genellikle 2-6 yıl sürer. Embriyonik dönemdekine benzer olarak Wnt/Beta-catenin, Shh sinyallerinin erişkin dönemde de anagen fazı yönettiği düşünülmektedir (10,11,19,20).

Katagen faz kıl folikülünde gerileme evresi olarak tanımlanmıştır ve apoptoz aracılı hücre ölümü gözlenir. Fibroblast growth faktör (Fibroblast Growth Factor, FGF)-5'in bu fazın en önemli indükleyicisi olduğu gösterilmiştir, aynı zamanda transforme edici büyüme faktörü (transforming growth factor, TGF)-beta1, interlökin-1 beta, Tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa gibi sitokinlerinin de katagen evreye geçişi indüklediği bilinmektedir. Bu aşama yaklaşık 2-3 hafta sürer. Kıl folikülünün 2/3 alt kısmı hızla geriler, İKK ve DKK'de bulunan keratinositler apoptoz ile ölür, bulge bölgesindeki kök hücreler ise apoptozdan kaçarlar. Kıl folikülü boyu azalır, dermal papilla bulge bölgesine yaklaşır (10,11).

Katagen fazdan sonra dinlenme aşaması olan telogen faza geçilir. Bu periyot kirpiklerde 2 hafta sürebildiği gibi saçlı deride 8 aya kadar sürebilir. Genellikle saçlı deride kılların 3 ay telogen fazında kaldığı düşünülmektedir. Telogen fazında hücrelerde proliferasyon görülmez, melanositlerde pigment üretimi olmaz. Saçlı deride bulunan saçların yaklaşık %10-15'i telogen evrede bulunmaktadır. Bu fazın sonunda kıl folikülden dışarı atılır ve bu evre eksojen faz olarak da tanımlanmıştır. Kıl kaybindan birkaç hafta sonra bulge bölgesindeki kök hücrelerin stimülasyonu ve farklılaşması ile kıl folikülünün gelişimi yeniden başlar (10,19,20).

2.1.4. Kıl Folikülü Pigmentasyonu

Foliküler pigmentasyon kompleks genetik kontrol altındadır, 90 lokusun üzerinde 150 alelden fazla genin kodladığı düşünülmektedir. Foliküler melanositler, matriks keratinositleri ve dermal papilla fibroblastları arasındaki etkileşim ile pigmentasyon sağlanır. Melanositlerde; melanojenik aktivite ile melanin granülleri kortikal ve medüller keratinositlere transfer olur, böylece pigmentli kıl shaftı oluşur. Proliferasyonun görüldüğü anagen evresinde pigmentasyon görülürken, telogen evrede melanin oluşumu izlenmez. Epidermal pigmentasyonda görülen sürekli pigmentasyonun aksine foliküler pigmentasyon folikül siklusu ile uyumludur. Bulge bölgesinde bulunan melanosit progenitör hücreler farklılaşarak bulb bölgesine göç

eder. Farklılaşan melanojenik melanositler dermal papilla ile etkileşimler sonucu melanin üretimi yaparlar (21).

2.1.5. Kıl Folikülü İmmünolojisi

Dış ortamla ilişki halinde bulunan kıl folikülünde mikroorganizmaların invazyonunu engellemek için doğal ve adaptif immünite aktif haldedir. Bu immün aktif mikroçevrede kıl folikülünün hasar görmesini engellemek amacı ile bazı antijenlerin eksprese edilmediği ve kıl foliküllerinde immün korunaklı bir çevre oluşturulduğu da gösterilmiştir. Anagen kıl folikülünde özellikle proksimal DKK, bulbus ve dermal papillada büyük doku uyumsuzluk faktörü (Major histocompatibility complex, MHC) sınıf 1 antijenleri eksprese edilmemektedir ve bu sayede otoreaktif yanıt oluşmadığı gösterilmiştir. Kıl folikülü testis, korneal doku, plasenta gibi immün korunaklı organlar arasında sayılmaktadır (22–25).

Alopesi areata etyopatogenezinde, immün korunaklılığın bozulması hipotezi ortaya atılmıştır. Self-reaktif T hücrelerin aktivasyonu ya da doğal immünite öğeleri sonucu interferon gama sinyal yolağının aktif olması ile folikül distrofisi ve alopesi areata yamalarının ortaya çıktığı düşünülmektedir. Anagen kıl folikülünde melanositik hücrelere karşı oluşan otoreaktif T hücre yanıtı olduğu öne sürülmektedir (25,26).

2.2. SKATRİSYEL ALOPESİLER

Alopesi; kıl kaybı, dökülmesi olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla saçlı deride görülmekle beraber herhangi bir yerde görülebilir. Lokalize ya da diffüz olabileceği gibi geçici ya da kalıcı da olabilir. Alopesiler temel olarak skatrisyel ya da non-skatrisyel alopesiler olarak ikiye ayrılır. Non-skatrisyel alopesilerde genellikle kıl kaybı geri dönüşümlüdür ve oluşan hasar sonucu fibrozis gözlenmez. Alopesi areata, androjenetik alopesi, telogen effluvium non-skatrisyel alopesilere örnek olarak verilebilir (27). Skatrisyel alopesiler; kıl folikülü destrüksiyonu ve sonucunda fibrotik değişiklikler ile kalıcı saç kaybına neden olan hastalıklar grubunu tanımlamaktadır. Primer ve sekonder skatrisyel alopesiler olarak iki gruba ayrılır. Primer skatrisyel alopesilerde ana odak kıl folikülleridir, inflamasyon ve destrüksiyon kıl foliküllerine karşı görülür. Sekonder skatrisyel alopesilerde ise odak genellikle dermistedir. Dermiste oluşan inflamasyon, neoplastik sebepler ve fiziksel travmalar sonucu kıl

folikülü sekonder olarak hasar görmektedir. Sekonder skatrisyel alopesiye neden olan hastalıklara; lokalize skleroderma, radyasyon hasarı, pemfigoid grubu hastalıklar, kimyasal yaralanmalar, fungal enfeksiyonlar örnek olarak verilebilir (3,28).

Kıl folikülü bulge bölgesinde bulunan kıl folikülü kök hücreleri hasar görürse folikül kaybı ve kalıcı alopesi görülürken; geri dönüşümlü alopesilerde inflamasyon genellikle bulb bölgesinde DKK hücrelerine karşı görülür (29).

Alopesi ile başvuran hastada öncelikle detaylı anamnez alınmalıdır. Detaylı hastalık öyküsü, ilaç kullanımı, hastanın psikososyal durumu, saç bakım alışkanlıkları, hastanın nutrisyonel alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Hastanın eşlik eden hastalıkları, geçirdiği operasyonlar öğrenilmelidir. Detaylı bir fizik muayene yapılmalı, saçlı deride saç dökülmesinin tipi, saç dökülme paterni, saçlı deri yapısı, folikül açıklıkları, perifoliküler değişiklikler değerlendirilmelidir. Tüm vücutta bulunan kıllar, özellikle kaşlar, kirpikler ve gövde kılları değerlendirilmelidir. Tırnaklar, mukozalar ve tüm vücut deri muayenesi yapılmalıdır (30).

Saçlı deri muayenesinde saç çekme testi rutin saç muayenesinin bir parçasıdır. Klinisyen 50-60 saç içerecek şekilde saçlı deriye yakın olarak tutar ve sıkıca, saçların kayacağı şekilde bir çekme uygular. Elinde kalan saçlardan koparak dökülen saçlar ayrılır, geride kalan dökülen saçlar sayılır. Verteks, her iki pariyeto-temporal bölge ve oksipital bölge olacak şekilde aynı işlem her bir bölge için tekrarlanır. Bir bölgede dökülen saçların %10'dan fazla ya da 5-6 telden fazla olması durumunda test pozitif olarak değerlendirilir. Saç çekme testi öncesinde, hasta 2 gün saçını yıkamamış ve taramamış olmalıdır (31).

Trikoskopik inceleme de saç ve saçlı deri muayenesinin bir parçasıdır. Dermatoskop ile saç ve saçlı derinin incelenmesi trikoskopi olarak isimlendirilmiştir. Trikoskopi ile alopesik alan ve normal saçlı deri karşılaştırmalı olarak incelenmelidir. Alopesik yamalarda folikül açıklıkların görülmesi ile skatrisyel ve non-skatrisyel alopesi ayrımı klinik olarak yapılabilir. Aynı zamanda tanımlanmış patognomonik bulgular ile klinik olarak non-invaziv olarak tanı konulmasına yardımcıdır. Skatrisyel alopesilerde trikoskopi ile; sıklıkla fibrozisi temsil eden perifoliküler beyaz alanlar, perifoliküler skuamalar ve folikül açıklıklarının kaybı izlenmektedir (32,33).

Genellikle benzer klinik görünümüne sahip olan skatrisyel alopesilerin tanısını doğrulamak ve alt tipini belirlemek için sıklıkla histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Skatrisyel alopesilerde foliküllerin hasar görmesi ve fibrozis ile kaybı gözlenmektedir. Çeşitli tiplerinde hastalığın başlangıç aşamalarında hastalığa spesifik değişiklikler histopatolojik olarak ayırt edilebilirken; nihai olarak fibrozis evresi çoğu skatrisyel alopeside ortak olup ayırım yapılamamaktadır. Bu sebeple deri biyopsisinin alınacağı yer tanı konulabilmesi için çok önemlidir. Skar gelişiminin belirgin olduğu, eski olan ve hastalık aktivitesi klinik olarak gözlenmeyen bölgelerden biyopsi alınması önerilmez. Yeni ortaya çıkan, belirgin inflamasyonun klinik olarak görülebildiği, mevcutsa perifoliküler eritem ve skuam olan, en aktif lezyondan biyopsi alınması önerilmektedir. Trikoskopi, biyopsi alınacak alanın seçiminde klinisyene yardımcı olabilir (29,34). Punch biyopsi alınırken kılların çıkış yönüne paralel olacak şekilde biyopsi alınmalıdır (35).

Biyopsilerde histopatolojik incelemenin yeterli olabilmesi için alınan biyopsinin çapı en az 4 mm olmalı ve subkutan yağ dokusunu içermelidir. Dermo-epidermal bileşke, dermis ve subkutan yağ dokusu vertikal kesitlerde değerlendirilebilmektedir ancak vertikal kesitlerde daha az sayıda folikül incelenebildiğinden histopatolojik tanıda zorluk yaşanabilmektedir. Transvers kesitlerde ise daha fazla sayıda kıl folikülü değerlendirilebilir, kesitlerde foliküllerin yoğunluğu, folikül çapları, kıl folikül evreleri (anagen/telogen/katagen), vellüs kıl oranı değerlendirilebilir. Her iki yöntemin de farklı avantajları olduğundan saçlı deri biyopsileri hem vertikal hem de transvers kesitler ile değerlendirilmelidir (34,36). Lupus eritematozus şüphesi mevcutsa biyopsi materyali ikiye bölünerek direk immün floresan inceleme yapılabilir (3).

2.2.1. Primer Skatrisyel Alopesiler

Primer skatrisyel alopesiler (PSA) nedeni henüz tam olarak anlaşılamamış, foliküler destrüksiyon sonucu kalıcı saç kaybı ile sonuçlanan bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Saç dökülmesi genellikle subklinik olarak ilerler ve hastalar uzun süreli bir öykü ile başvururlar. İnflamasyon genellikle alopesik alanın dışında da izlenir. Perifoliküler eritem ve skuam, saçlarda incelme gözlenir. Hastalar geçmişte patern tipi saç dökülmesi ya da seboreik dermatit olarak değerlendirilmiş olabilirler.

Eşlik eden androjenetik alopesi de bulunabilir. Saç çekme testi ile hastalık aktivitesi değerlendirilebilir (3,28,29).

PSA'lar Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneği çalışma grubu tarafından 2001 yılında sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama histopatolojik olarak baskın olan inflamatuvar hücre tipine göre yapılmıştır (Tablo 1). PSA'lar lenfositik primer skatrisyel alopesiler, nötrofilik primer skatrisyel alopesiler, mikst primer skatrisyel alopesiler ve non-spesifik tip olmak üzere dört grup şeklinde değerlendirilmiştir. Nedeni bilinmeyen, klinik ve histopatolojik olarak ayırt edici bulgu içermeyen alopesiler non-spesifik tip olarak değerlendirilmiştir. Bu tipin inflamatuvar skatrisyel alopesilerin en son aşaması olduğu düşünülmektedir (37). Lenfositik grup nötrofilik ve mikst gruptan dört kat daha fazla görülmektedir (29).

Tablo 1: Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneği Çalışma Grubu primer skatrisyel alopesiler sınıflaması

Lenfositik
<ul style="list-style-type: none">•Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus•Liken Planopilaris<ul style="list-style-type: none">•Klasik Liken Planopilaris•Frontal Fibrozan Alopesi•Graham-Little Sendromu•Brocq'un Psödopeladı•Santral Sentrifugal Skatrisyel Alopesi•Alopesi Musinoza•Keratozis Follikülaris Spinulosa Dekalvans
Nötrofilik
<ul style="list-style-type: none">•Folikulitis Dekalvans•Dissekan Selülit
Mikst
<ul style="list-style-type: none">•Akne Keloidalis•Akne Nekrotika•Eroziv Püstüler Dermatoz
Non-spesifik

PSA tedavisinde sonuçlar henüz yeterince yüz güldürücü değildir. Mevcut tedavilerin kanıt düzeyi düşük olup sıklıkla vaka serilerine ve klinisyen tecrübesine göre şekillenmektedir. Tedavinin ana hedefi saç çıkışı sağlamaktan çok hastalık aktivitesini kontrol etmektir. Bu hedefler hasta ile açıkça paylaşılmalıdır. Tedaviler skar gelişmiş alanlardan ziyade henüz saçların dökülmediği inflamatuvar deri üzerine odaklanmalıdır. Özellikle lupus eritematozus hastalarında etkilenmiş

bölgelerde aktinik keratoz ya da skuamöz hücreli kanser gelişebilir, hastalar uzun dönemde bu açıdan da takip edilmeli ve uyarılmalıdır (3).

2.3. LİKEN PLANOPİLARİS

Liken planopilaris henüz patogenezi net olarak ortaya konamamış bir skatrisyel alopesi tipi olarak kabul edilmektedir. Kıl folikülünde bilinmeyen bir antijene karşı lenfositik yanıt gelişir ve inflamasyon sonucu kıl folikülünde destrüksiyon oluşur. Folikülde bulge bölgesinin de destrüksiyonu ile kıl folikülü kök hücreleri hasar görür ve sonucunda folikül siklusu yenilenemez, kalıcı folikül kaybı meydana gelir (28,29,38).

Klasik tip LPP'ye ek olarak frontal fibrozan alopesi ve Graham Little sendromu olmak üzere toplamda üç varyantı bulunmaktadır (3). Bu varyantlar öncelikle klinik özelliklere göre ayrılmıştır. Klasik LPP'de sıklıkla yamasal alopesik odaklar görülür. FFA'da bant tarzında alopesi ve saç çizgisinde gerileme en belirgin özelliğdir. Graham-Little sendromu ise saçlı deride skatrisyel alopesi, aksilla ve kasıklarda non-skatrisyel alopesi ve yaygın likenoid foliküler papüller ile karakterize bir triada sahiptir (1).

2.4. KLASİK LİKEN PLANOPİLARİS

2.5.1. Epidemiyoloji

Nadir görülmesi nedeni ile epidemiyolojik veriler sınırlıdır ve insidansı bilinmemektedir. Sıklıkla 25-70 yaş arası yetişkinler etkilenmektedir ancak çocuk yaş grubunda da bildirilen vakalar mevcuttur (39,40). Joshi ve arkadaşlarının 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları epidemiyolojik çalışma verilerine göre literatürdeki veriler ile uyumlu olarak 55 yaş ve üzerinde daha sık görülmektedir (41). Kadınlarda erkeklere göre daha siktir. Yapılan çalışmalarda kadın erkek oranı 1.8-4:1 olarak bulunmuştur (28,39).

2.5.2. Etyopatogenez

Normal bir kıl folikülünde bulge bölgesinde bulunan KFKH'ler rölatif bir immün korunaklılık ile immün yanıtın korunmaktadır. Bu korunaklılık MHC sınıf 1 ve beta-2 mikroglobulin ekspresyonunun azalması ve interlökin-10, TGF-beta gibi

immünespresör sitokinler ile sağlanmaktadır. Kıl folikülünde immün korunaklılığın henüz belirlenememiş bir nedenden dolayı bozulması sonucunda CD8+ T hücrelerden IFN (interferon)-gama salgılanması ile inflamasyon tetiklenir. Bu inflamasyon sonucu bulge bölgesindeki KFHK'ler destrükte olur ve bu durum kıl folikülünün yenilenememesi ile sonuçlanır. LPP hastalarından alınan deri biyopsilerinde epitelyal kökenli KFHK'lerinde azalma gösterilmiştir. FFA hastalarından alınan deri biyopsilerinde ise melanosit kökenli KFHK'lerinde azalma gösterilmiştir. LPP ve FFA'da destrüksiyona neden olduğu düşünülen bu yolağı tetikleyen etiyoloji henüz net olarak aydınlatılamamıştır, birçok hipotez öne sürülmüştür (42–44).

LPP'de peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör- γ (PPAR- γ)'nın down-regülasyonu ve anormal fonksiyonu inflamasyonun başlangıç tetikleyicileri olarak önerilmiştir. PPAR- γ , lipid homeostazı ve sebositlerin farklılaşması ve olgunlaşmasında merkezi bir rol oynamaktadır. PPAR- γ 'da fonksiyon bozukluğu ile pilosebase ünitede destrüksiyon tetiklenir. Farelerdeki foliküler kök hücrelerinde PPAR- γ 'nın hedeflenmiş silinmesi, skatrisyel alopesiyi andıran bir fenotip oluşturur, bu da bu reseptörün sağlıklı pilosebase birimler için temel olduğunu düşündürür. Bununla birlikte, dioksin gibi çevresel tetikleyiciler, bu lokalize ve edinsel PPAR- γ disfonksiyonuna yol açabilir (5,45).

Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (Mammalian target of rapamycin, mTOR), sinyalleri birleştiren ve metabolizma, büyüme ve hücre proliferasyonu için merkezi düzenleyici olan bir yol olarak işlev görür. mTOR sinyal yolunun tüm proteinlerinin LPP/FFA hastalarının lezyonel epidermiste azaldığı gözlemlenmiştir (46).

Dehidroepiandrosteron (DHEA), immunomodülatuar bir rol oynar ve genlerin transkripsiyonunda, yağ metabolizmasında ve mitokondriyal aktivitede önemlidir. FFA tedavisinde kullanılan 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin faydalarının, DHEA'nın dihidrotestosterona dönüşümünün engellenmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, iletim elektron mikroskopisi ve global metabolik profil verileri, mitokondriyal β oksidasyonunda yağ asitlerinin kusurlarının tanımlanmasına yol açmıştır. Bu, mitokondriyal disfonksiyonun LPP ve FFA'nın patogeneğinde erken bir süreç olabileceğini göstermektedir. DHEA'nın mitokondriyal

aktivite ve yağ metabolizmasında etkili olması FFA patogenezinde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (46).

Skatrisyel alopesilerin patogenezinde bir başka hipotez de nörojenik inflamasyondur. Substans-P ve kalsitonin gen bağlantılı peptid (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP) gibi nöromodülatuar sitokinlerin PPAR- γ ve interlökin-10, TGF-beta gibi anti-inflamatuar sitokinleri indüklediği gösterilmiştir. LPP ve FFA'da azalmış epidermal sinir lifi yoğunluğu bulunmuş, ayrıca etkilenen alanlarda hafif inflamasyonlu vakalarda etkilenmemiş alanlara kıyasla daha yüksek düzeyde substans P ve etkilenen alanlarda daha düşük düzeyde CGRP ekspresyonu tespit edilmiştir (47,48).

2.5.3. Klinik Özellikler

Hastalar sıklıkla aylar yıllar içinde gelişen saç dökülmesi ile başvururlar. Saçlı deride kepeklenme ve yanma şikayetleri de mevcut olabilir. Subklinik olarak başlayan saç dökülmesi zaman içinde belirgin hale gelir. Verteks ve pariyetal bölgelerde dökülme en belirgindir. Alopesik plaklar sıklıkla multifokal ve birleşme eğilimindedir. Perifoliküler hiperkeratoz ve perifoliküler eritem eşlik etmektedir. Bu bulgular sıklıkla alopesik yamaların periferinde izlenir. Periferde bir folikülden birden çok kıl çıkışı da görülebilir; bu bulgu tufted folikül olarak isimlendirilmektedir. Bunun yanında küçük, belli belirsiz yamalar olabileceği gibi diffüz bir alopesi de gözlenebilir. Alopesik yamaların merkezi beyaz atrofik görünümündedir, foliküler açıklıklar kaybolmuştur. Akut dönemde ve ileri hastalıkla yanma, kaşıntı gibi semptomlar eşlik edebilir (3,4,27–29,38,39).

Hastaların %50'den azında kutanöz liken planus bildirilmiştir, tırnak ve mukoza tutulumu ise %10 hastanın daha azında mevcuttur (3).

Laboratuvar tetkiklerde hastalık ile ilgili tanımlanmış direk bir parametre henüz bulunmamaktadır. Tiroit hastalığının LPP'ye eşlik edebileceği öne sürülmektedir, bu nedenle tiroit stimulan hormon (TSH) istenebilir. Viral hepatitler liken planus etyolojisinde bildirildiği için şüphe durumunda hepatit belirteçlerinin istenmesi önerilmektedir ancak bu görüş LPP' de yalnızca birkaç vaka serisine

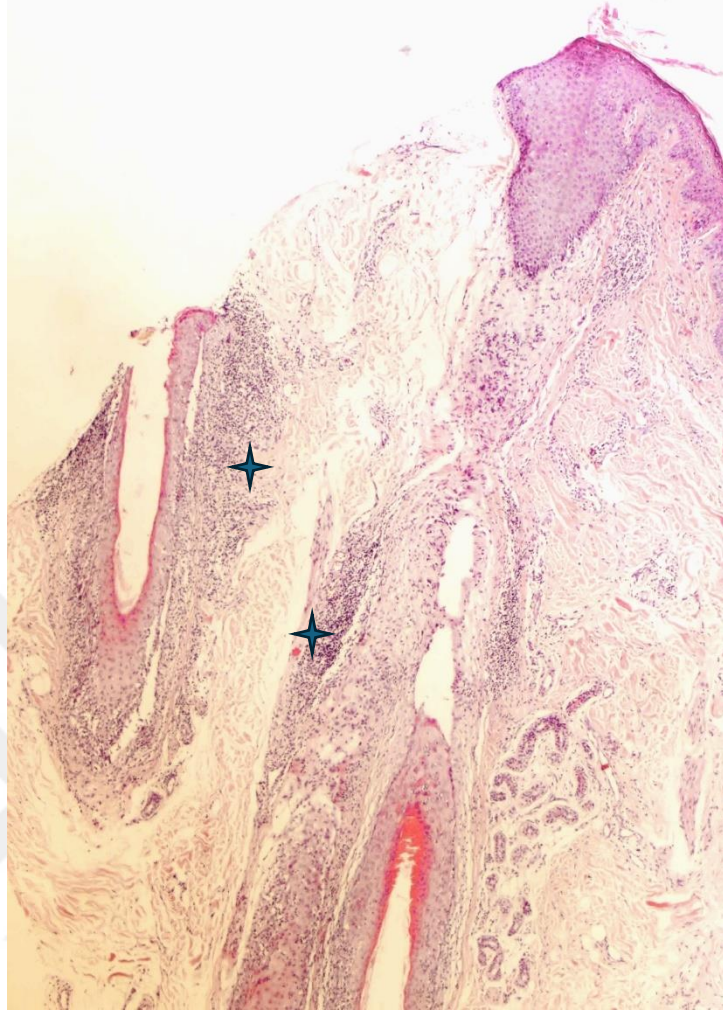
dayanmaktadır. Karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinin tedavi için sistemik ajan başlanmadan önce istenmesi önerilmektedir (3,49).

Trikoskopik incelemede alopesik yamaların merkezinde foliküler açıklıklarda kayıp ve fibrozisi temsil eden beyaz alanlar bulunmaktadır. Alopesik yamaların periferinde ise perifoliküler eritem ve skuam görülür. Kıl shaftına yapışık, konsantrik perifoliküler skuamı temsil eden saç silendirleri de görülebilir. Skuam yapıları en iyi olarak kuru trikoskopi ile gözlenebilir. Folikül açıklıkların çevresinde sütlü-kırmızı renginde alanlar görülebilir ve yeni gelişen fibrozisi temsil etmektedir. Beyaz noktalar ve beyaz çizgiler oluşmuş fibrozisi göstermekte ve birleşme eğiliminde olabilmektedir (50).

LPP kronik seyirli bir hastalıktır ve prognozu değişkendir. Aylar yıllar içinde progresyon gösterdikten sonra kendiliğinden gerileyebildiği gibi progresyon devam da edebilmektedir (51).

2.5.4. Histopatoloji

Hematoksilen eozin boyalı kesitlerde sıklıkla perifoliküler lenfohistiyositik infiltrat görülmektedir. İsthmus ve infundibulum bölgelerinde likenoid patern gözlenirken, bazal hücrelerde vakuoler dejenerasyon ve nekrotik keratinositler görülmektedir. Folikül ve perifoliküler fibröz bantlar arasında kleftler izlenmektedir. Perifoliküler fibrozis inflamatuvar infiltrat ile folikül arasında oluşmaya başlamaktadır. Zaman içinde sebace bezlerde ve tüm folikülde destrüksiyon gözlenir ve bu yapıların yerini fibröz yapıların aldığı gözlenir (4). Şekil 1'de hematoksilen eozin ile boyanmış preparatta folikül çevresinde bant tarzında yoğun lenfositik infiltrat, yer yer perifoliküler fibrozis izlenmektedir.



Şekil 1: Hematoksilen eozin boyalı x40 büyütmede liken planopilaris dokusu

Yıldız ile işaretli alanlarda şiddetli perivasküler lenfositik infiltrasyon görülmekte

Direkt immünfloresan mikroskopide lezyonel ve perilezyonel dokuda foliküler epitelin bitişiğinde sitoid cisimciklerde IgM birikimi granüler bir patern oluşturmaktadır. İrregüler fibrinojen depolanması ve papiller dermiste C3 birikimi gözlenebilmektedir. LPP’de görüldenden farklı olarak lupus eritemetozusta lineer bant tarzında birikim tipiktir (52). Sitokeratin-15 (CK-15) ekspresyonunda kayıp mevcuttur bu da bulge bölgesi KFKH’lerde destrüksiyona işaret etmektedir (53).

2.5.5. Tanı

Tanı klinikopatolojik korelasyon ile konulur. Skatrisyel alopesilerin klinik görünümleri birbirine benzer olduğundan histopatolojik olarak tanı doğrulanmalıdır (54).

2.5.6. Tedavi

Tedavide ana amaç hastalık progresyonunu durdurmak ve semptomları kontrol altına almaktır. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, lezyonların lokalizasyonu, hastalığın evresi, semptomlar ve komorbiditeler etkilidir. Mevcut tedavilerin kanıt düzeyi düşüktür (4).

2.5.6.1. Topikal tedaviler

İntralezyonel ve topikal kortikosteroidler (KS) tedavinin birinci basamağını oluşturmaktadırlar. Hastalık şiddetine göre monoterapide kullanılabilirdikleri gibi sistemik tedavilere ek olarak da sıklıkla tercih edilmektedirler.

Triamsiolonolon asetonid 10mg/ml dozunda toplamda 2 ml olacak şekilde 4-6 hafta aralıklarla lezyonel deriye intradermal enjeksiyon şeklinde uygulanır. İnflamatuvar bulgular ve semptomları azaltmada etkili bulunmuştur. Uygulanan deride atrofi en sık görülen yan etkisidir. Hastalık stabilize edilene kadar uygulanması önerilmektedir. Tedaviye yanıt 3 ay içinde gözlenmez ise tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (4,39).

Yüksek potentli topikal KS'ler de hemen her hastada tedavide kullanılmaktadır. Klobetasol propiyonat losyon ya da krem günde 2 kere önerilmektedir. Topikal KS'lerin intralezyonel kortikosteroid (İLKS) tedavisi ile kombine kullanımlarının daha etkili olduğu gösterilmiştir (55).

Topikal kalsinörin inhibitörleri lokalize hastalıkla kullanılmışlardır ancak yapılan çalışmalarda sonuçlar yüz güldürücü değildir (29).

2.5.6.1. Sistemik Tedaviler

2.5.6.1.1. Sistemik kortikosteroidler

Oral KS'ler çok şiddetli, yaygın ve hızlı ilerleyen hastalarda kısa süreli tedavi ajanı olarak seçilebilir. Oral prednizolonun 1 mg/kg/gün dozunda başlanması ve 1 ay sonra doz düşürülmeye başlanması önerilmektedir. Hızlı etki göstermesi nedeni ile metotreksat gibi uzun sürede fayda görülen ilaçlara köprü olarak kullanılabilir. Oral KS'lerle iyi yanıt alınmasına rağmen nüks oranı çok yüksektir. Yan etki profili nedeni ile kısa süreli süreli kullanımı önerilmektedir (1).

2.5.6.1.2. Hidroksiklorokin

Orta-şiddetli hastalıkla sıklıkla kullanılan bir diğer tedavi ajanı hidroksiklorokindir. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, antijen sunumu, sitokin üretimi ve toll-like reseptör etkileşimleri ile etki gösterdiği düşünülmektedir. Hidroksiklorokin immün modülatör etki göstermektedir, immün baskılayıcı bir ajan değildir (3,4,29).

Günde 2 kere 200 mg kullanımı önerilmektedir. Etki etmeye 2-3 haftada başlamaktadır ancak maksimum etki 6 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Tedaviye yanıt 3. ayda değerlendirilmelidir (29).

Hidroksiklorokin tedavisine başlamadan önce bazal göz dibi muayenesi yapılmalı ve ilaç kullanımı boyunca da yıllık göz muayenesi yapılmalıdır. Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Deride hiperpigmentasyon, retinopati, karın ağrısı, iştahsızlık, kas ağrısı yan etkileri arasındadır (3,4,29).

Yapılan çalışmalarda hastaların tedaviden fayda gördüğü ve semptomların %40-76 oranında kontrol altına aldığı ancak tam remisyon oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir. Küçük vaka serilerinde daha az oranda yanıtlar bildirilmiştir. Hidroksiklorokin tedavide etkinliği konusunda daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (1,4,55).

2.5.6.1.3. Metotreksat

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 400 mg/gün hidroksiklorokin ve 15 mg/hafta metotreksat tedavisinin LPP'de etkinliği karşılaştırılmıştır. 6 ay boyunca takip edilen hastalarda her iki grupta da belirgin iyileşme sağlanmış ve semptomlar kontrol altına alınmıştır, ancak metotreksat hidroksiklorokinden üstün bulunmuştur (56).

2.5.6.1.4. Siklosporin

Tedaviye yanıt vermeyen dirençli hastalarda bir diğer tedavi seçeneğidir. Bölünmüş dozlarda 4-5 mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Maksimum yanıt 3-5 ay sonra görülmektedir. Tedaviye iyi yanıt gözlense de tedavinin kesilmesinden sonra 1 yıl içinde relaps oranı yüksek olarak bulunmuştur (3,57).

2.5.6.1.5. Mikofenolat mofetil

Tedaviye dirençli ya da hidrosiklorokin kullanılması kontrendike olgularda başarı ile kullanıldığı bildirilen çeşitli vaka serileri mevcuttur. Bu serilerde 500-1500 mg arasında değişen dozlarda günde 2 kez kullanılmıştır. Hastaların %40-50'sinde tedaviye yanıt gözlenmiş ve tedavi kesilmesinden sonra 3 ay remisyon devam etmiştir (57).

2.5.6.1.6. Oral retinoidler

Küçük vaka serilerinde asitretinin 25 mg/gün dozunda kullanıldığı ve %66 hastada tedaviye yanıt gözlendiği bildirilmiştir (3,57).

2.5.6.1.7. Oral tetrasiklinler

Retrospektif bir çalışmada monoterapi olarak 200 mg/gün doksisiklin kullanan hastaların %27'sinde tedaviye yanıt gözlenirken geri kalan hastalarda yanıt gözlenmemiştir (3).

2.5.6.1.8. Pioglitazon

Sıklıkla tip 2 diyabetes mellitusta (DM) kullanılan pioglitazon PPAR aktivitesini azaltan bir ilaçtır. Bir vaka serisinde 24 hastada 15 mg/gün dozunda kullanılmış, hastaların yarısında tedaviye iyi yanıt gözlenmiştir (58).

2.5.6.1.9. JAK inhibitörleri

Alopesi areata tedavisinde kullanılan Janus kinaz (JAK) inhibitörleri LPP tedavisinde de denenmiştir. Tofasitinib 5 mg günde iki kez oral yolla 10 hastada kullanılmış ve 8 hastada iyileşme gözlenmiştir (59).

2.5.6.1.9. Oral naltrekson

Alkol ve madde bağımlılığı tedavisinde kullanılan opioid reseptör antagonistidir. Düşük doz kullanımında antiinflamatuvar özellikleri gösterilmiş ve birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde başarılı sonuçları alınmıştır. LPP ve FFA hastalarında eritem ve skuamda azalma sağladığı ve diğer tedavilere ek olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (60).

2.5. FRONTAL FİBROZAN ALOPESİ

Postmenapozal kadınlarda görülen progresif bir skarlı alopesi olarak Kossard tarafından 1994 yılında tanımlanmış bir hastalıktır. Daha sonra LPP'nin bir varyantı olarak da değerlendirilmiştir ancak bazı otörler LPP'den farklı bir antite olduğunu öne sürmektedir. Son yıllarda en sık görülen skatrisyel alopesilerden olduğu düşünülmektedir (5).

2.6.1. Epidemiyoloji

FFA ilk olarak postmenapozal kadınlarda tanımlansa da daha sonra premenapozal kadın hastalarda da görüldüğü bildirilmiştir. Kadınlarda çok daha sık görülse de erkeklerde de görülebilir. Ortalama başlangıç yaşı 56 ile 63 arasında değişmekle birlikte literatürde bildirilen en genç vaka 15 yaşındadır. Hastaların yüzde %60'ı 5 ve 6. dekattadır. Erkek hastalarda ise daha genç yaşta görüldüğü bildirilmektedir (5,61).

2.6.2. Etyopatogenez

FFA etyopatogenezi aydınlatılamamıştır, hormonal faktörler, otoimmünite, genetik ve ekzojen faktörler gibi birçok etken suçlanmaktadır. LPP etyopatogenezinde anlatılanlara ek olarak FFA'da rolü olabileceği gösterilmiş etmenler bu bölümde incelenmektedir (2,5).

2.6.2.1. Hormonal faktörler

FFA'nın postmenapozal kadınlarda daha sık görülmesi ve anti-androjen tedaviye yanıt vermesi nedeni ile cinsiyet hormonlarının etyopatogenezde etkili olduğu düşünülmektedir. Östrojenin saç döngüsü regülasyonunda rolü vardır aynı zamanda antifibrotik ve immunmodülatuvar etkileri de bilinmektedir. Genel popülasyona kıyasla erken menapoz FFA hastalarında daha sık görülmektedir. Ancak FFA'nın erkeklerde, premenapozal kadınlarda ve normal hormon profiline sahip hastalarda da görülmesi; etyopatogenezden tamamen östrojenin eksikliğinin sorumlu olmadığını göstermektedir. Cinsiyet hormonlarından farklı olarak tiroit hormon bozuklukları ile de ilişki gösterilmiştir, tiroit hormonun foliküler immün regülasyonda rolü olduğu düşünülmektedir (2).

2.6.2.2. Otoimmünite

Literatürde FFA hastalarının %10-30'unda eşlik eden otoimmün hastalık bulunmaktadır ve en sık olarak tespit edilen otoimmün tiroit hastalığı %5-38 hastaya eşlik etmektedir. Hastaların %1-5'inde ise vitiligo eşlik etmektedir, hastalığın aynı patolojik yollara sahip olabileceği hipotezi de ortaya atılmıştır (5). Bir çalışmada LPP ve FFA hastalarında dokuda MHC sınıf 1 ve 2, beta-2 mikroglobulin ve IFN-gama düzeylerinde artış gösterilmiş, bu immün disregülasyon sonucu KFKH'lerde hasar meydana gelebileceği hipotezi öne sürülmüştür (43).

2.6.2.3. Genetik faktörler

Hastaların %8'inde pozitif aile öyküsü mevcuttur, düşük penetranslı otozomal dominant aktarıldığı düşünülmektedir. 4 farklı genomik lokusta FFA ile ilişkili pozitif varyantlar bulunmuştur: 2p22.2, 6p21.1,8q24.22 ve 15q2.1. Bu lokuslar da MHC alelleri ve haritalama, immün korunaklılık fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (2).

2.6.2.4. Çevresel faktörler

Kozmetikler ve cilt bakım ürünlerinin kullanımı etyolojide suçlanmıştır. Özellikle güneş ışınlarından fiziksel bariyer ile korunulmasını sağlayan titanyum dioksit içeren güneş kremlerinin etyolojide rol alabileceği düşünülmektedir. Titanyum dioksit ultraviyole ışık altında reaktif oksijen ürünleri oluşturarak doku hasarına ya da likenoid yanıtı neden olabilir. Yapılan bir çalışmada FFA'lı hastaların kıl shaftında titanyum dioksit saptanmıştır, ancak aynı çalışmada FFA olmayan hastaların kıl shaftında da titanyum dioksit saptanmıştır, bu nedenle etyolojideki rolü şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Bir başka hipotez ise güneş koruyucu kullanımı ile ultraviyolenin antiinflamatuvar ve immünmodülatuvar özelliklerinin engellenmesi ve kronik inflamasyona zemin hazırlanmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise arada bir bağlantı bulunamamıştır (62).

2.6.3. Klinik Özellikler

FFA frontal ve pariyeto temporal bölgede saç çizgisinde gerileme ile karakterize bant tarzında skatrisyel alopesi ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla etkilenen hastaların alın superiorunda aktinik hasar gözlenmektedir. Alopesik alanlar

sıklıkla atrofik, parlak görünümündedir. Saç çizgisini tespit etmek için frontal kas sınırları belirlenebilir, kaşların yukarı kaldırılması ile oluşan hareketle saç çizgisi ve gerilemesi tespit edilebilir. Bu gerileme sıklıkla simetrik ve bilateral olarak gözlenir (2,5,62).

Klinik bulgulara göre lineer, diffüz ve yalancı saçak paterni olmak üzere 3 patern tanımlanmıştır. Bu klasik ve sık görülen paternlere ek olarak androjenetik alopesi (AGA) benzeri patern, ofiyazis benzeri patern, kokart benzeri patern ve upsilon benzeri patern olarak daha nadir görülen varyantlar da tanımlanmıştır. Bu klinik varyantlar Tablo 2' de özetlenmiştir (5).

Tablo 2: Frontal Fibrozan Alopesi Klinik Prezantasyon Paternleri

Tipik Paternler	Lineer patern: Bant tarzında skatrisyel alopesi, frontal saç çizgisinde gerileme, saç çizgisinin arkası etkilenmemiş
	Diffüz patern: Saç çizgisinin gerisinde belirgin saç dansitesinde azalma, frontal saç çizgisinde diffüz ya da zig-zag şekilli alopesi
	Yalancı saçak paterni: saç çizgisi etkilenmemiş, hemen arkasında alopesik bant mevcut, kaş tutulumu yok
Atipik Paternler	AGA benzeri: Para medyan frontal saç çizgisinin korunması ile birlikte fronto-temporal saç çizgisinde simetrik gerileme
	Ofiyazis benzeri: Frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar saç çizgisinde gerileme
	Kokart benzeri: Temporal saç çizgisinin ince bir bant şeklinde korunup gerisinde alopesik yamalar
	Upsilon paterni: Temporal saç çizgisinin parietal bölgeye doğru gerilemesi. Frontal saç çizgisi de etkilenmiştir ancak oksipital bölge ve retroauriküler bölge etkilenmemiştir.

Saç çizgisinde izole duran bir kıl folikülü hastalık için diagnostik bir ipucudur. Bu bulgu yalnız saç bulgusu olarak isimlendirilmiştir. Saç çizgisi boyunca vellüs ve kısa kılların kaybı oyuncak bebek saç çizgisi görünümü verebilir (5).

Hastaların %63-83'ünde kaşlarda parsiyel ya da totale yakın alopesi izlenebilir. Kıl kaybı lateral 1/3'ten başlayabileceği gibi diffüz incelme de görülebilir. Kaşların dökülmesi saç çizgisinde gerileme ile başlayabileceği gibi daha önce başlayan vakalar da görülmüştür. Bazen FFA yalnızca kaşlarda alopesi ile seyredebilir. %3-14 hastada kirpikler de etkilenmiştir. Aksilla, kasıklar ve ekstremitelerde de inflamatuvar olmayan alopesi hastaların %22-77'sinde gözlenmiştir (2,5,62).

Vellüs kılların tutulumuna bağlı yüz papülleri bir diğer sık bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bütün yüzde görülebileceği gibi en belirgin olarak şakaklarda izlenir. Deri renginde milimetrik papüllerin çevresinde inflamatuvar bulgular gözlenmez. Keratozis pilaris benzeri görünüme sahip olabilirler. Papüller premenapozal hastalarda daha sık görülürler ve hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkarlar. Bazı çalışmalarda yüz papülleri FFA'da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Erkek hastalarda daha sık görülebileceğini belirten yazarlar da mevcuttur (5).

Foliküler kırmızı noktalar da vellüs kılların tutulumunu göstermektedir. Kaş tutulumunda görülürler. Alın derisinde venlerde belirginleşme olabilir. Deride oluşan atrofiye sekonder olduğu düşünülmektedir. Topikal kortikosteroid kullanımından bağımsız bir bulgudur ancak topikal KS kullanımı ile artış gösterebilir (62).

Saçlı deride kaşıntı, saç diplerinde ağrı hissi, skalp derisinde aşırı terleme, kepeklenme en sık görülen belirtilerdir (5).

Trikoskopide perifoliküler eritem, foliküler hiperkeratozis ve foliküler açıklıklarda kayıp en sık görülen bulgulardır. Tutulan deride fildişi beyaz bir renk izlenir. Siyah noktalar, kırılmış saçlar ve dallanan kapillerler de eşlik eden bulgulardandır. Hastalığın erken dönemlerinde sarı noktalar da görülebilmektedir ve bu bulgunun yeniden saç çıkışına işaret ediyor olabileceği düşünülmektedir (50).

Fronto temporal saç çizgisinde vellüs kıllarda kayıp mevcuttur, terminal kıllar ise izlenir. Bu bulgu FFA tanısında çok önemli bir ipucudur (50).

Perifoliküler eritem ise hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (50).

Kaşlarda siyah nokta ve distrofik kılların görülmesi FFA tanısına işaret etmektedir. Kırmızı gri noktalar ise kılların yeniden çıkışına işaret edip iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Kılların yeniden çıkışında pili torti izlenebileceği bildirilmiştir (50).

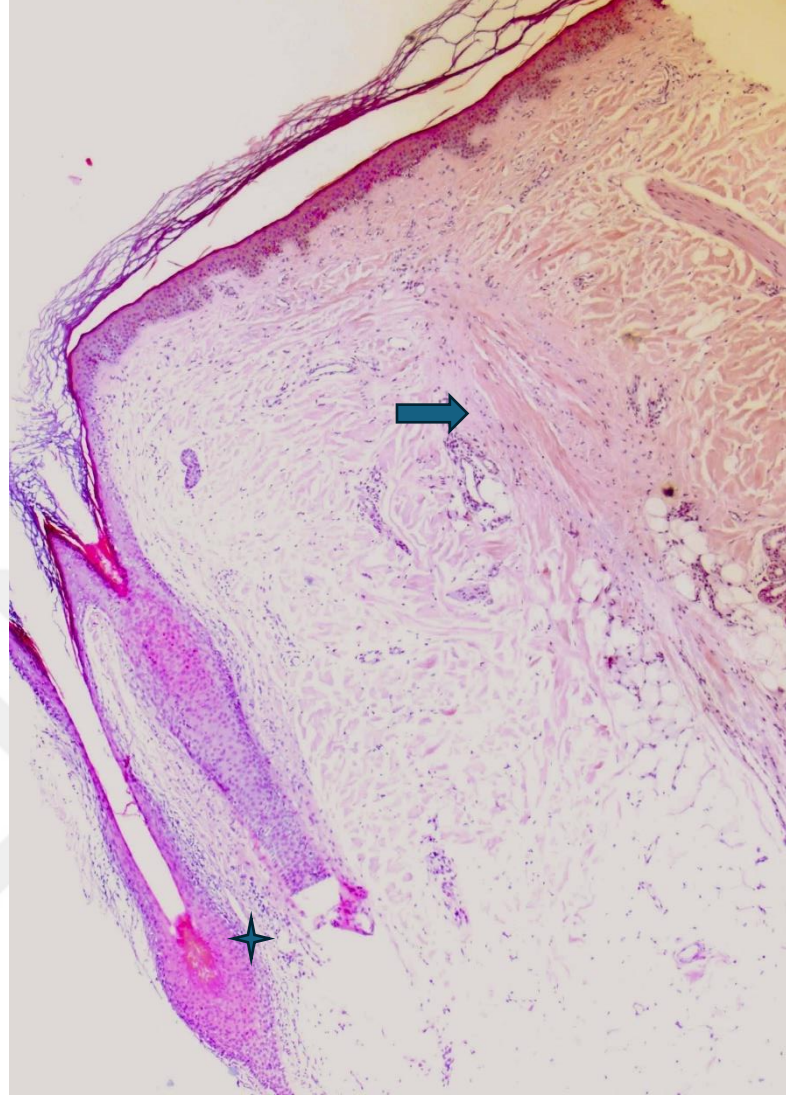
Laboratuvar tetkiklerinde FFA ile ilişkilendirilmiş bir belirteç bulunamamıştır. Tiroit hastalığı eşlik edebildiğinden TSH tetkiği istenebilir, ayrıca hastalarda otoimmün hastalıklar sorgulanmalıdır (2,5,62). Yapılan çalışmalarda en sık eşlik eden hastalıkların otoimmün hastalıklar olduğu saptanmıştır. En sık hipotiroidizm eşlik etmektedir. Koyu ten renkli kişilerde en sık eşlik eden hastalık liken planus pigmentosus olarak saptanmıştır (5).

2.6.4. Histopatoloji

FFA, LPP'nin bir varyantı olarak değerlendirildiği için histopatolojik olarak ayırım yapılması zordur. Aynı histopatolojik özellikleri gösterirler (5,62).

İnfundibulum, isthmus ve bulge bölgesinde değişen yoğunlukta lenfositik infiltrat tipik bulgudur ve foliküler interfaz değişiklikler eşlik etmektedir. Peripilar skuamın şiddeti lenfositik infiltrasyonun şiddeti ile korelasyon göstermektedir (5). İsthmustaki dejenerasyonun geri dönüşümsüz folikül hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, folikülün daha alt kısımları genellikle korunmuştur. Beyaz ırkta normalde 4 mm punch biyopside 30 terminal kıl ve 5 vellüs kıl görülmesi normal olarak kabul edilirken FFA hastalarında ortalama 7 terminal kıl görülmektedir (5).

Erken dönemlerde sebace bezlerin kaybı görülmektedir. Bazal tabakada vakuoler dejenerasyon, keratinosit nekrozu, pilosebace üniten fibröz trakt ile dejenerasyonu, elastin liflerde kayıp gözlenmektedir (5). Şekil 2'de hafif perifoliküler lenfositik infiltrat ve belirgin perifoliküler fibrozis görülmektedir.



Şekil 2: Hematoksilen eozin boyalı kesitte x40 büyütmede FFA dokusu

yıldız ile işaretli alanda hafif perivasküler lenfositik infiltrat; ok ile gösterilen alanda fibrozis ile tamamen destrükte olmuş kıl folikülü, fibrozis görülen alanın üzerinde lamellar ortokeratoz ve incelmış epidermis görülmektedir.

Fasial papüllerden alınan biyopsilerde likenoid perifoliküler inflamasyon ve fibrozis gözlenir (2).

Direkt immunfloresan inceleme sıklıkla negatiftir (2,5,62). Yapılan immunhistokimyasal çalışmalarda CD8+ T hücrelerde ve Langerhans hücrelerde artış saptanmıştır (5).

2.6.5. Tanı

FFA tanısı sıklıkla klinik bulgular ve trikoskopik bulgular ile konulabilmektedir. Histopatoloji her hastada gerekli değildir, tanı şüpheli ve klinik ayırım yapılamıyor ise biyopsi alınmalıdır. Vano-Galvan ve arkadaşları, FFA tanısı için tanı kriterleri geliştirmiştir. Bu kriterler tabloda gösterilmiştir, 2 major ya da 1 major ve 2 minör kriterin sağlanması durumunda FFA tanısı konulmaktadır (63).

Tablo 3: Frontal Fibrozan Alopesi Tanı Kriterleri

FFA Tanı kriterleri	
Major	Minör
Frontal, temporal ya da frontotemporal saçlı deride skatrisyel alopesi (beraberinde vücutta foliküler keratotik papüllerin eşlik etmemesi gerekmekte)	Tipik trikoskopik bulgular: perifoliküler eritem, foliküler hiperkeratoz, yalnız saç bulgusu
Kaşlarda diffüz, bilateral alopesi	Histopatolojinin FFA ya da LPP ile uyumlu olması
	Diğer bölgelerde alopesi ya da perifoliküler eritem görülmesi (oksipital saçlı deri, yüz bölgesi kılları, preaurikular bölge kılları tutulumu, vücut kılları tutulumu)
	Noninflamatuvar fasial papüller
	Tutulan alanlarda pruritus ve ağrı gibi semptomların eşlik etmesi
Tanı: 2 major kriter veya 1 major+ 2 minör kriter	

Hastalık şiddetini belirlemek ve hastaların tedavi yanıtında da kullanabilmek amacı ile liken planopilaris aktivite indeksi kullanılmış olsa da FFA'da kullanışlı olmamıştır. Bu nedenle FFA'ya özgü bir skorlama sistemi geliştirilmiştir: Frontal Fibrozan Alopesi Şiddet Skoru ile hastalık şiddeti, progresyonu ve tedaviye yanıt gibi parametreler objektif olarak değerlendirilebilmektedir (64).

2.6.6. Prognoz

FFA prognozu tahmin edilemeyen kronik seyirli bir hastalıktır. Yıllar içinde kendini sınırlayıp stabil hale gelebileceği gibi ilerleme eğiliminde de olabilir (2). Frontal saç çizgisinin ne kadar gerileyeceği tahmin edilememektedir. Bir çalışmada saç çizgisinin bir yılda ortalama 0,95 cm gerilediği gösterilmiştir (65).

Kirpik kaybı, fasial papüllerin varlığı, vücut kıllarında tutulum olması ve yalnız saç bulgusu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Başlangıç yaşının küçük olması ise iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (2,66).

2.6.7. Tedavi

FFA tedavisinde de amaç hastalık aktivitesini baskılamak ve progresyonu durdurmaktır. Topikal tedavi ajanları birinci basamak tedavide kullanılırken, sistemik olarak kullanılan hidroksiklorokin ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri en etkili tedavilerdir (2).

2.6.7.1. Topikal tedaviler

Topikal KS ve topikal kalsinörin inhibitörleri ilk seçenektir. Sıklıkla monoterapide başarısız olarak bulunmuşlardır, diğer tedavi ajanları ile kombine edilerek kullanılmaktadırlar. Potent topikal KS'ler (klobetazol ve betametazon) ile topikal %0,3 takrolimus karşılaştırıldığında takrolimus daha etkili bulunmuştur (2,62).

İntralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonu 3-8 hafta aralıklarla bir 20mg/ml dozunda saç çizgisine intradermal olarak uygulanabilir. Bir çalışmada İLKS ile %43 hastada saç çizgisinde stabilizasyon, %27 hastada saç yeniden çıkışı sağlanmıştır (67).

Topikal minoksidilin bütün alopesi tiplerinde kullanılabileceği bildirilmektedir. FFA'da tedavilere eklenmesi ile %73 oranında olumlu yanıt gözlenmiştir (62).

Bir prostoglandin analogu olan bimatoprost %0,03 göz damlası kaş kaybında kullanılabilir, az sayıda hasta ile yapılan bir çalışmada yeniden kıl çıkışı gözlenmiştir (68).

2.6.7.2. Sistemik tedaviler

2.6.7.2.1. Sistemik KS

Oral prednizolon hızlı ilerleyen akut hastalıkta kısa süreli bir tedavi seçeneği olabilir. 0,5-1 mg/kg/gün dozunda başlanıp doz azaltılarak kesilebilir (5,62).

2.6.7.2.2. Hidroksiklorokin

Anti-inflamatuar etkileri ve düşük yan etki profili ile ilk seçenek tedavi ajanlarından olan hidroksiklorokin 200-400 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Maksimal etkisi 6.ayda görülmektedir (62). Hidroksiklorokin ile tedavi edilen 54 hasta ile yapılan bir çalışmada %15 hastada iyileşme, %59 hastada stabilizasyon ve %22 hastada kötüleşme saptanmıştır (67).

2.6.7.2.3. Anti-androjen ilaçlar

5-alfa redüktaz inhibitörü olan dutasterid ve finasterid FFA tedavisinde ilk sırada tercih edilebilecek tedavi seçeneklerindedir.

Oral finasterid 2,5-5 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Tip 2 5-alfa redüktaz izoenzimini inhibe eder. Yapılan bir çalışmada oral finasterid kullanımı ile %53 hastada stabilizasyon sağlanmış ve %47 hastada saç çizgisinde yeni saç çıkışı gözlenmiştir (67).

Tip 2 5-alfa redüktazı finasteride göre 3 kat daha yüksek afinite ile inhibe eden dutasterid, aynı zamanda tip 1 izoenzimi de 100 kat daha fazla inhibe etmektedir. Oral dutasterid 0,5 mg/gün dozunda kullanılmaktadır, yapılan çalışmalarda oral dutasteridle %44 hastada iyileşme görülürken, %56 hastada stabilizasyon sağlanmıştır (5,62,67).

Erkek fetüste feminizasyona sebep olabileceğinden hastalar kontrasepsiyon açısından bilgilendirilmelidir. Kadın hastalarda meme kanseri riskini artırdığı düşünüldüğünden meme kanseri açısından aile öyküsü sorgulanmalıdır. Libido azalması, erektil disfonksiyon gibi seksüel yan etkileri mevcuttur. Reprodüktif çağda olan kadınlarda daha kısa yarı ömrü nedeni ile finasterid tercih edilmelidir (62).

2.6.7.2.4. Sistemik retinoidler

İLKS ve antimalaryaların başarısızlığı sonrasında sık tercih edilirler. İzotretinoin 20-40 mg/gün dozlarında ve asitretin 20 mg/gün dozlarında kullanılmıştır. Literatürde etkinliği ile çelişkili sonuçlar mevcuttur. Fasiyal papüllerin tedavisinde etkili bulunmuştur ve fasiyal papülleri olan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir (2,62).

LPP'de vaka bildirimleri ve küçük vaka serilerinde tedavide etkili bulunan griseofulvin, azatiyopürin, tetrasiklinler, pioglitazon ile FFA'da anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir. Vaka bildirimlerinde ise metotreksata yanıt gözlenmiştir (4).

2.7. MELANOSİTLER

Epidermiste bulunan ve özelleşmiş hücre türlerinden biri olan melanositlerin ana görevi foto korumadır. Foto absorpsiyon yapan melanin pigment üretimini sağlayan özelleşmiş organelleri bulunur (69). Epidermiste bazal tabakada bulunurlar. Yetişkin bir insanda bazal tabakada melanosit:keratinosit oranı ortalama 1:7 bulunmuştur (70).

Dermo-epidermal bileşkede melanositlerin tanımlanabilmesi için hematoksilen-eozin boyalı doku ile immün histokimyasal yöntemlerle boyanmış doku preparatları incelenmektedir. Sıklıkla SOX-10, human melanoma black-45 (HMB-45) ve Melan-A antikorları tercih edilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 05/04/2023 tarih ve E.Kurul- E1-23-3471 no ile onay alınmıştır.

Bu çalışma retrospektif vaka kontrol çalışmasıdır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Ankara Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve klinik ve histopatolojik olarak tanı koyulan 18 yaş üzeri 33 LPP hastası ve 22 FFA hastası çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ve klinik verileri hastane sisteminden tarandı.

FFA ve LPP tanısı koyulan hastaların sistemde klinik bilgi eksik olanlar, deri biyopsisi hastanemizde alınmamış olan hastalar ve deri biyopsisi alınmamış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tanı konulma yaşı, cinsiyet, semptomların başlamasından tanıya kadar geçen süre, tutulum bölgeleri, fasial papül varlığı, kaşlarda tutulum varlığı, eşlik eden hastalıkları gibi veriler kaydedildi.

3.2. PREPARATLARIN HAZIRLANMASI

Çalışmamızda kullanılan preparatlar; Ankara Şehir Hastanesi patoloji bölümünde tanı almış LPP ve FFA olgularına ait saçlı deri biyopsi örneklerinin H&E kesitlerinin, arşivden çıkarılarak yeniden incelenmesi, çalışma için uygun olanlara immün histokimyasal boyama yapılması yoluyla hazırlanmış olup, değerlendirme Ankara Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü'nden Uzm. Dr. Esra Uçaryılmaz Özhamam tarafından yapılmıştır.

%10'luk formaldehit ile fikse edilmiş, parafin bloklara gömülü dokulardan 4 mikronluk kesitler, özel olarak kaplanmış lamlara alındı. Lamlar 24 saat oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Kesitler, 80° C'ye ayarlanmış etüvde, 20 dakika bekletildi. Etüvden alınıp, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra

deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm İHK boyama süreci, tam otomatik İHK boyama cihazı (Leica) ile gerçekleştirildi. MelanA (Monoklon: HPA026588, Biobs, Santa Barbara, USA) ve SOX10 (Monoklon: A103, Leica, New Castle, United Kingdom), manuel olarak titre edildi ve 60 dakika süreyle inkübasyon uygulandı. Zıt boyaması hematoksilin ve mavileştirici solüsyon ile cihazda tamamlandı. Cihazdan alınan lamalar çeşme suyu ile yıkanıp dehidratasyon ve ksilenle şeffaflandırma yapıldıktan sonra coverslipping film ile kapatılarak işlem sonlandırıldı.

Kullanılan antikolar, dilüsyon ve inkübasyona ait bilgiler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4: Kullanılan Antikorların Özellikleri

Antikor	Klon	Dilüsyon	İnkübasyon Süresi	Sıcaklık	Kontrol Dokusu
MelanA	HPA026488	1/100	60 dk	37° C	Deri dokusu
SOX-10	A103	1/100	60 dk	37° C	Deri dokusu

3.3. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

İmmün histokimya antikolarla boyalı kesitlerin mikroskopik değerlendirmesinde, x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler içeren ışık mikroskobu (Nikon Eclipse Ni-U, Nikon Corporation, Japan) kullanıldı. Pozitif kontrol olarak, preparatlardaki normal deri dokusu esas alındı. MelanA antikorunda melanositlerdeki sitoplazmik boyanma, SOX10 antikorunda melanositlerdeki nükleer boyanma kabul edildi.

Preparatlarda, kıl folikül epitelinin üst kısmında lokalize melanosit sayısındaki değişiklikler, melanosit /keratinosit oranına göre belirlendi. Melanosit sayısı, melanosit /keratinosit $1 < 10$ ise azalmış olarak, melanosit/keratinosit $\geq 1/10$ normal olarak kabul edildi. Ayrıca hem epidermis hem kıl folikül epitelinin üst kısmında lokalize melanositler x100 büyüklükte büyütme alanında sayıldı.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 25.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sayısal değişkenler ise ortanca (çeyrekler arası aralık, ÇAA) ile tarif edildi. Sayısal değişkenler arasındaki fark Mann Whitney U testi kullanılarak, kategorik değişkenler arasındaki farklar ise Ki-kare ya da Fisher exact testleri ile incelendi. Sayısal değerler arasındaki korelasyon Spearman testleri kullanılarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİ

Çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi patoloji laboratuvarında doku örneği bulunan 33 LPP hastası ve 22 FFA hastası dahil edilmiştir. Her iki grupta da hastaların hepsi kadındı.

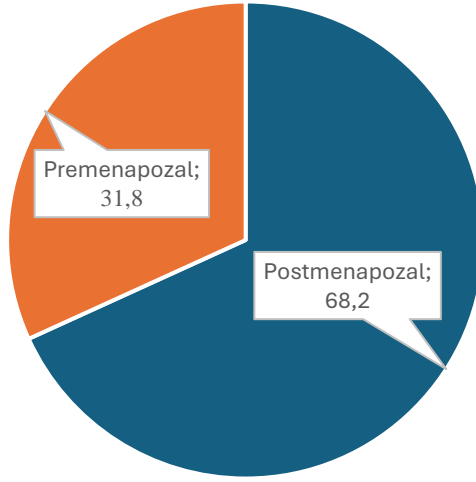
4.1.1. Frontal Fibrozan Alopesi Hastalarının Verileri

FFA hastalarında tanı konulan yaş medyan değeri 54,5 (ÇAA, 47,2-58,25) idi. Hastaların öyküsünde semptomların başlamasından tanı koyulmasına kadar geçen zamanın medyan değeri 24 (ÇAA, 12-36) ay idi.

FFA hastalarının 9'unda (%40,9) eşlik eden bir hastalık yok iken 13 (%59,1) hastanın eşlik eden hastalığı bulunuyordu. Hastaların 1 (%4,5)'inde eşlik eden multinodüler guatr ve 3 (%13,6)'ünde eşlik eden Hashimoto tiroiditi mevcuttu. Hipertansiyon 8 (%36,4), hiperlipidemi 6 (%27,3), koroner arter hastalığı 3 (13,6), Tip 2 DM 9 (%40,9) hastada bulunmaktaydı. Hastaların 3 (%13,6)'ünde osteoporoz tanısı vardı. Hastaların 1 (%4,5)'inde anksiyete bozukluğu, 1 (%4,5)'inde majör depresif bozukluk, 1 (%4,5)'inde bipolar bozukluk tanıları mevcuttu. Kuru göz tanısı 3 (%13,6) hastada mevcuttu.

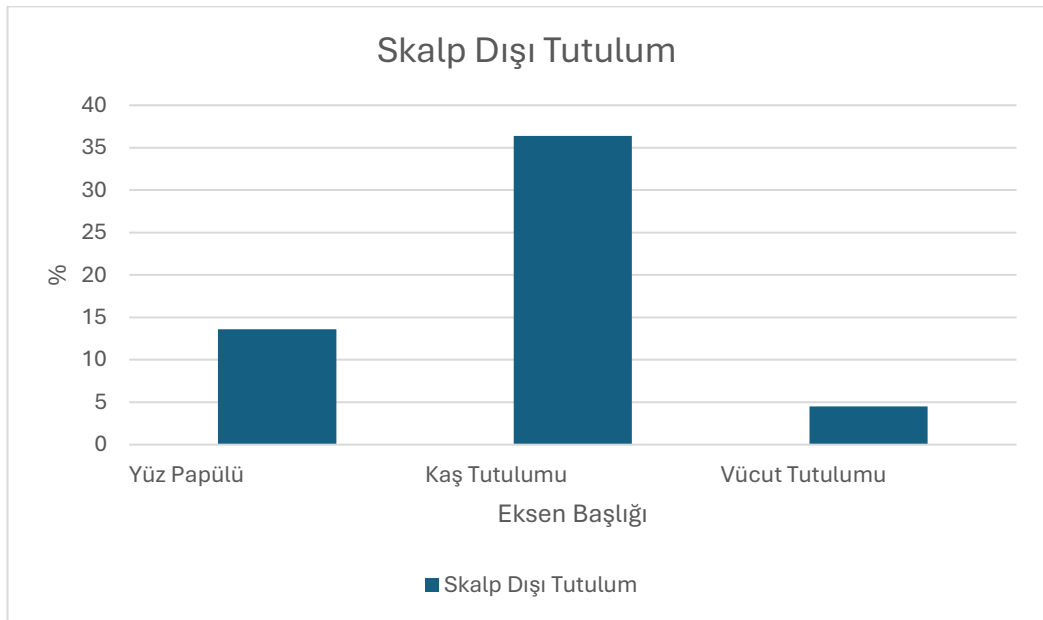
Otoimmün hastalık 3 (%13,6) hastada eşlik ederken 19 (%86,4) hastada yoktu. Hastaların 1 (%4,5)'inde liken planus öyküsü mevcuttu. Hiçbir hastada eşlik eden alerjik rinit yoktu. Ek olarak 1 hastada erişkin Still hastalığı, 1 hastada hiperprolaktinemi ve 1 hastada kavernom tanısı mevcuttu.

Hastaların 15 (%68,2)'i postmenapozal dönemde iken 7 (%31,8) hasta reproduktif dönemde idi.



Şekil 3: FFA hastalarının reproduktif durumu

FFA hastalarının 8 (%36,4)'inde kaş tutulumu eşlik ediyordu. Yüz papülleri 3 (%13,6) hastada saptandı. Vücut kıllarında tutulum ise yalnızca 1 (%4,5) hastada görüldü. Hastaların 3 (%13,6)'ünde FFA için aile öyküsü mevcuttu.



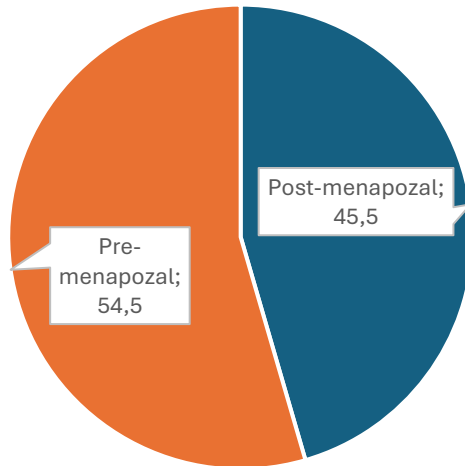
Şekil 4: FFA hastalarında saçlı deri dışı tutulum alanları

4.1.2. Liken Planopilaris Hastalarının Verileri

Liken planopilaris hastalarında tanı konulan yaş medyan değeri 50 (ÇAA, 37,5-58) idi. Hastaların öyküsünde semptomların başlamasından tanı koyulmasına kadar geçen zamanın medyan değeri 12 (ÇAA, 6-24) ay idi.

LPP hastalarının 10 (%30,3)'unda eşlik eden hastalık yok iken, 23 (69,7) hastanın eşlik eden bir hastalığı bulunuyordu. 6 (%18,2) hastada eşlik eden multinodüler guatr ve 3 (%9,1) hastada eşlik eden Hashimoto tiroiditi, 1 (%3) hastada ise tiroit papiller kanseri öyküsü mevcuttu. Hastaların 4 (%12,1)'üne hipertansiyon, 2 (%6,1)'sine hiperlipidemi, 5 (%15,2)'ine tip 2 DM eşlik etmekteydi. Koroner arter hastalığı hiçbir hastada yoktu. Hastaların 2 (%6,1)'sinde osteoporoz tanısı vardı. Hastaların 2 (%6,1)'sinde anksiyete bozukluğu, 3 (%9,1)'ünde majör depresif bozukluk, 1 (%3)'inde obsesif kompulsif bozukluk tanıları mevcuttu. Kuru göz tanısı 5 (%15,2) hastada mevcuttu. Otoimmün hastalık 4 (%12,1) hastada eşlik ediyordu. Hastaların hiçbirinde liken planus öyküsü yoktu. Hastaların 5 (%15,2)'inde alerjik rinit tanısı mevcuttu. Ek olarak 2 hastada glokom, 1 hastada FMF, 1 hastada gerilim tipi baş ağrısı, 1 hastada liken skleroatrofikus, 1 hastada retinitis pigmentosa ve 1 hastada *Helikobakter pylori* ilişkili pangastrit eşlik etmekteydi.

Hastaların 15 (%45,5)'i postmenapozal dönemde iken 18 (%54,5) hasta reproduktif dönemde idi.



Şekil 5: LPP hastalarının reproduktif durumu

4.2. FFA VE LPP HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

LPP ve FFA hastaları genel özelliklerine göre kıyaslandığında FFA hastalarında ve LPP hastalarında sırası ile medyan tanı koyulan yaş; 54,5 (ÇAA, 47,25-58,25) ve 50 (ÇAA, 37,5-58) olarak bulunmuş ve ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre medyan süre ise FFA hastalarında 24 (ÇAA, 12-36) ay ve LPP hastalarında 12 (ÇAA, 6-24) ay olarak bulunmuştur, FFA hastalarında bu süre belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,004$).

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde FFA hastalarının %59,1'inde, LPP hastalarının %69,7'sinde en az bir tane eşlik eden sistemik hastalık mevcuttu. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). FFA hastalarının %18,2'side tiroit hastalığı eşlik ederken LPP hastalarının %30,3'ünde tiroit hastalığı eşlik etmekteydi, tiroit hastalığı mevcudiyeti açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Tip 2 DM FFA hastalarının %40,9'unda mevcutken LPP hastalarının %15,2'sinde mevcuttu. Tip 2 DM FFA hastalarında istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha sık olarak bulundu ($p=0,032$) Hipertansiyon; FFA hastalarının %36,4'ünde, LPP hastalarının ise %12,1'inde mevcuttu, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,033$). Hiperlipidemi; FFA hastalarının %27,3'ünde, LPP hastalarının %6'sında mevcuttu, FFA hastalarında anlamlı olarak daha sık eşik etmekteydi ($p=0,029$). Koroner arter hastalığı FFA hastalarının %13,6'sında eşlik etmekte iken LPP hastalarında koroner arter hastalığına rastlanmadı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,029$). Osteoporoz; FFA hastalarının %13,6'sına eşlik ederken LPP hastalarının %6,1'ine eşlik etmekteydi, arada anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Kuru göz sendromu; FFA hastalarının %13,6'sında bulunurken LPP hastalarının %15,2'sinde bulunmaktaydı, arada anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Otoimmün hastalıklar FFA hastalarının %13,6'sına eşlik ederken LPP hastalarının %12,1'ine eşlik etmekteydi, arada anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). FFA hastalarının %4,5'inde liken planus öyküsü bulunurken LPP hastalarında liken planus öyküsü yoktu, arada anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Allerjik rinit FFA hastalarında yoktu, LPP hastalarının ise %15,2'sine eşlik etmekteydi, aradaki fark anlamlı olmasa da p değeri istatistiksel sınıra yakın bulundu ($p=0,076$).

FFA hastalarının %68,2'si, LPP hastalarının ise %45,5'i postmenapozal dönemdedi, FFA hastaları istatistiksel anlamlı sınıra yakın şekilde daha fazla oranda postmenapozal dönemdedi (**p=0,097**).

Karşılaştırmalı veriler ve p değerleri Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 5: FFA ve LPP hastalarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

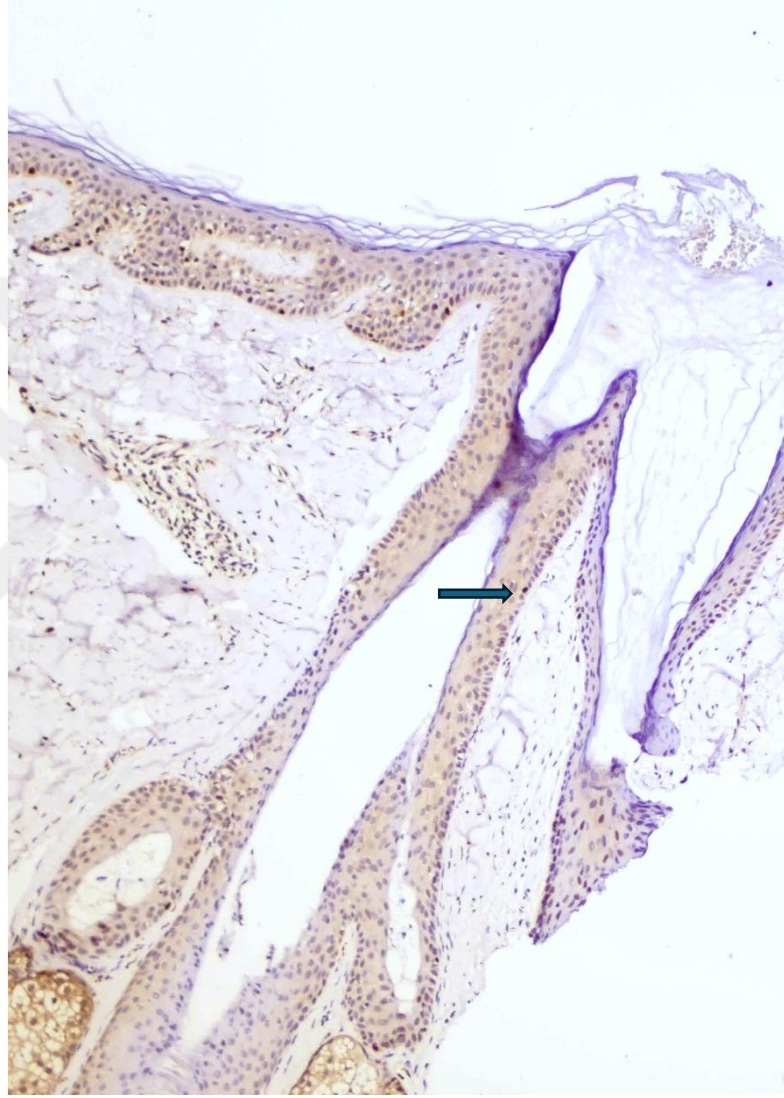
Özellikler	FFA	LPP	p
Tanı yaşı, medyan (ÇAA), yıl	54,5 (47,25-58,25)	50 (37,5-58)	0,12
Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre, medyan (ÇAA), ay	24 (12-36)	12 (6-24)	0,004
Eşlik eden sistemik hastalık varlığı, %	59,1	69,7	0,42
Eşlik eden hastalıklar, %			
Tiroit hastalığı	18,2	30,3	0,37
Tip 2 DM	40,9	15,2	0,032
Hipertansiyon	36,4	12,1	0,033
Hiperlipidemi	27,3	6,1	0,029
Koroner arter hastalığı	13,6	0	0,029
Osteoporoz	13,6	6,1	0,33
Psikiyatrik hastalık	13,5	18,2	0,62
Kuru göz	13,6	15,2	0,87
Otoimmün hastalık	13,6	12,1	0,86
Liken planus öyküsü	4,5	0	0,21
Alerjik rinit	0	15,2	0,076
Menapoz durumu, %			0,097
Premenapozal	31,8	54,5	
Postmenapozal	68,2	45,5	

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

4.3. FFA VE LPP HASTALARININ DERİ BİYOPSİLERİNDE MELANOSİT SAYISI VE MELANOSİT/KERATİNO SİT ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI

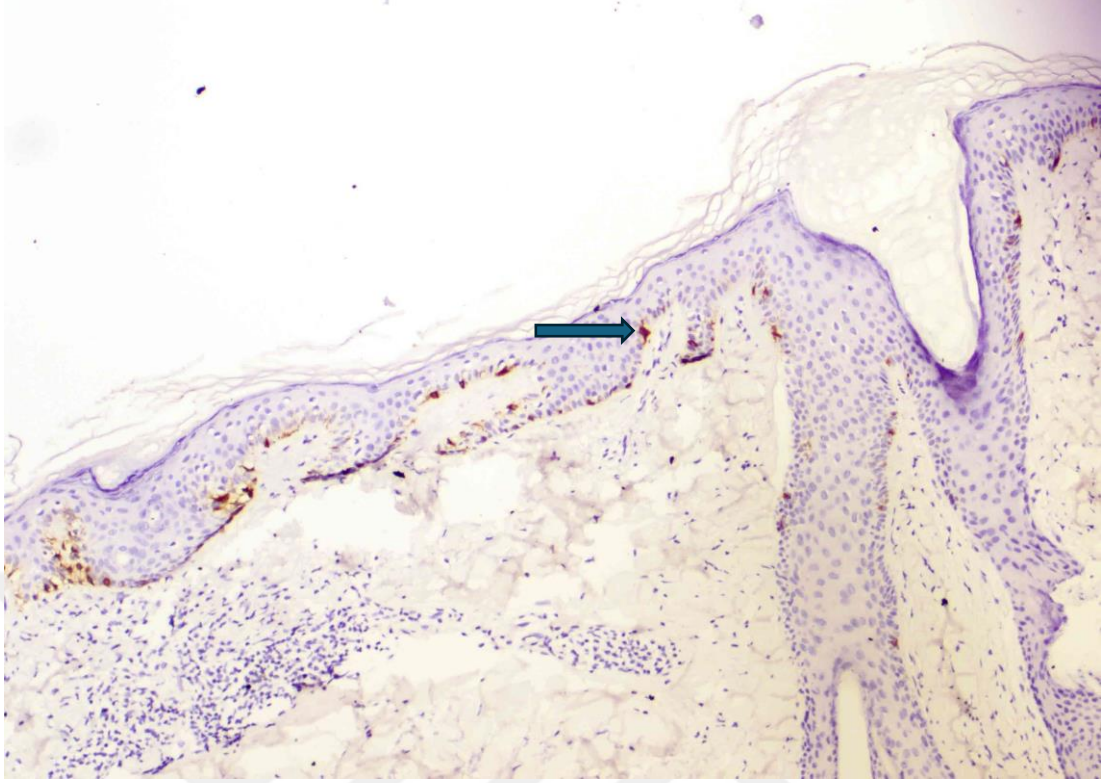
Hastaların alınan saçlı deri biyopsileri Melan-A ve SOX-10 boyaları ile incelendi ve melanosit sayıları kıyaslandı. Kıl folikülü üst kısmındaki melanosit:keratinosit oranı 1:10'dan küçük ise melanosit sayısı azalmış, 1:10 ve 1:10'dan büyük ise normal olarak değerlendirildi. FFA hastalarının 6 (%27,3)'sında

bu oran normal olarak; 16 (%72,7)'sında ise azalmış olarak değerlendirildi. Şekil 3 ve şekil 4'te FFA hastasından alınan deri biyopsisinde azalmış melanosit:keratinosit oranı görülmektedir. LPP hastalarında ise 31 (%93,9) vakada normal, 2 (%11,1) vakada azalmış olarak değerlendirildi. Şekil 5 ve 6'da LPP hastalarının deri biyopsilerinde SOX ve MelanA ile melanositlerin boyanma paterni gösterilmiştir.



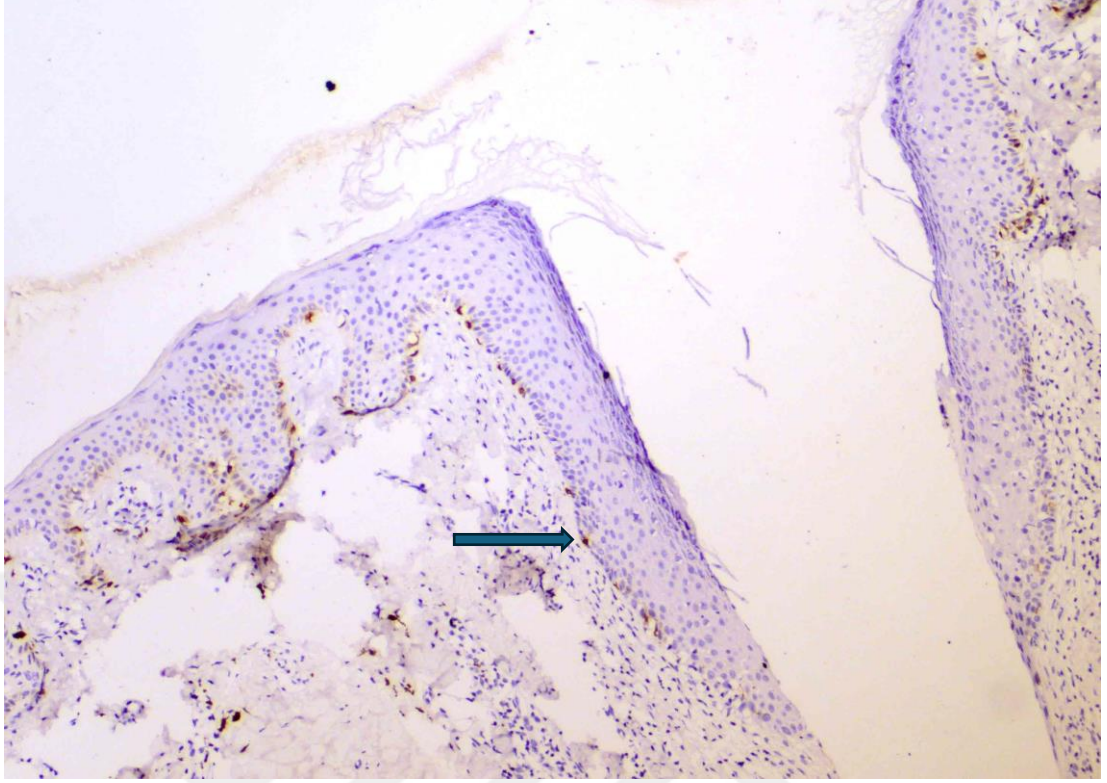
Şekil 6: SOX-10 ile boyanmış kesit, x100 büyütmede, FFA

ok işaretinin ucunda nükleer boyanan melanosit gösterilmiştir, melanosit:keratinosit oranı <1:10



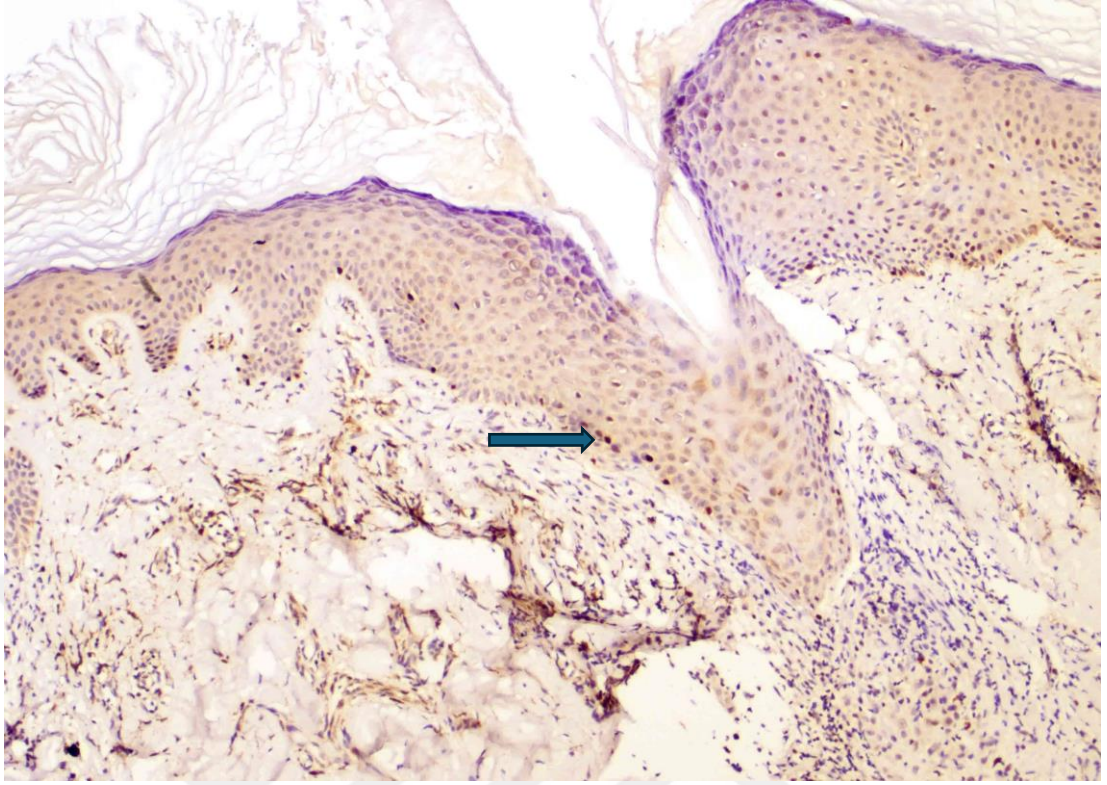
Şekil 7: MelanA ile boyanmış kesit, x100 büyütmede, FFA

ok işaretinin ucunda sitoplazmik boyanan melanosit gösterilmiştir, melanosit:keratinosit oranı<1:10



Şekil 8: MelanA ile boyanmış kesit, x100 büyütmede, LPP

ok işaretinin ucunda sitoplazmik boyanan melanosit gösterilmiştir, melanosit:keratinosit oranı>1:10

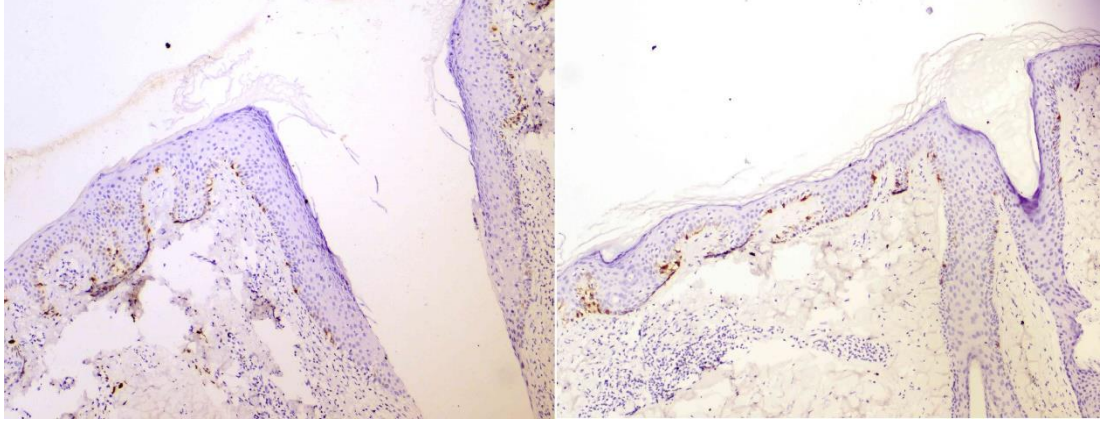


Şekil 9: SOX-10 ile boyanmış kesit, x100 büyütmede, LPP

ok işaretinin ucunda nükleer boyanan melanosit gösterilmiştir, melanosit:keratinosit oranı>1:10

Epidermal melanosit sayısı; FFA hastalarında medyan 4 (ÇAA 3-6), LPP hastalarında medyan 8 (ÇAA 5,5-9) olarak bulundu. Foliküler melanosit sayısı ise FFA hastalarında medyan 2 (ÇAA 1-5), LPP hastalarında medyan 8 (ÇAA 5-10) olarak bulundu (Tablo 5).

FFA hastalarında melanosit/keratinosit oranı, foliküler melanosit sayısı ve epidermal melanosit sayısı LPP hastalarına göre belirgin azalmış olarak bulundu ($p<0,001$). Şekil 7’de LPP ve FFA hastalarının dokuları yan yana gösterilmiştir.



Şekil 10: MelanA ile boyanmış preparatlar, x100 büyütme

Solda LPP dokusu, sağda ise FFA dokusu izlenmektedir. FFA dokusunda folikül üst kısmında melanosit sayısında azalma göze çarpmaktadır.

Tablo 6: FFA ve LPP hastalarında melanosit/keratinosit oranının karşılaştırılması

	FFA	LPP	p
Melanosit:keratinosit oranı, %			<0,001
Normal	27,3	93,9	
Azalmış	72,7	6,1	
Epidermal melanosit sayısı, medyan (ÇAA)	4 (3-6)	8 (5,5-9)	<0,001
Foliküler melanosit sayısı, medyan (ÇAA)	2 (1-5)	8 (5-10)	<0,001

Normal: $\geq 1/10$, Azalmış: $< 1/10$

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

4.4. FFA VE LPP HASTALARINDA MELANOSİT SAYILARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

FFA hastalarının 6'sında melanosit:keratinosit oranı normal, 16'sında ise azalmış olarak bulundu. Melanosit oranında azalmayı etkileyen faktörleri incelemek için hastaların genel özellikleri karşılaştırıldı. Melanosit oranı azalmış olan hastalarda medyan tanı koyulan yaş 55,5 (ÇAA, 48,25-62,75) iken oran normal olduğu hastalarda medyan tanı koyulan yaş 47 (ÇAA, 37,25-53,5) olarak bulundu. Melanosit sayısı ve oranı düşük olan hastaların tanı koyulma yaşı melanosit oranı normal olan hastalara göre daha düşük olarak bulundu ($p=0,040$). Melanosit oranı azalan hastaların

%81,3'ü post-menapozal iken melanosit oranı normal olan hastaların %33,3'ü post-menapozaldi, postmenapozal hastalarda melanosit:keratinosit oranı anlamlı olarak daha düşüktü (**p=0,032**). Melanosit oranı azalan hastaların %6,3'ünde yüz papülü bulunurken melanosit oranı normal olan hastaların %33,3'ünde yüz papülü bulunmaktaydı, aradaki fark istatikselsel olarak anlamlı sınıra yakın bulundu (**p=0,099**). Araştırılan diğer özellikler ve melanosit oranı arasında istatikselsel anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 7: FFA hastalarında melanosit oranını etkileyen faktörler

	Melanosit oranı azalan	Melanosit oranı normal	P değeri
Hasta sayısı	16	6	
Tanı yaşı, medyan (ÇAA), yıl	55,5 (48,25-62,75)	47 (37,25-53,5)	0,040
Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre, medyan (ÇAA), ay	24 (13-45)	24 (12-36)	0,59
Eşlik eden sistemik hastalık varlığı, %	68,8	33,3	0,18
Eşlik eden hastalık, %			
Tiroit hastalığı	18,8	16,7	0,15
Hipertansiyon	43,8	16,7	0,24
Hiperlipidemi	25	33,3	0,69
Koroner arter hastalığı	18,8	0	0,25
Tip 2 DM	43,8	33,3	0,66
Osteoporoz	18,8	0	0,25
Psikiyatrik hastalık	12,6	16,7	0,33
Kuru göz	18,8	0	0,25
Otoimmün hastalık	18,8	0	0,25
LP öyküsü	6,3	0	0,53
Alerjik rinit	0	0	-
Reprodüktif durum, %			0,032
Premenapozal	18,8	66,7	
Postmenapozal	81,3	33,3	
Saçlı deri dışı tutulum, %			
Kaş	43,8	16,7	0,24
Yüz papülü	6,3	33,3	0,099
Vücut kılları	6,3	0	0,53
Aile öyküsü, %	18,8	0	0,25

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Liken planopilaris hastalarında melanosit oranını etkileyen faktörler incelendiğinde; melanosit oranı azalan hastalarda medyan tanı koyulan yaş 45,5 (ÇAA, 39-52) iken melanosit oranı normal hastalarda medyan tanı koyulan yaş 50 (ÇAA, 37,59) olarak bulundu ($p=0,040$). İncelenen diğer faktörler arasında melanosit oranı ile bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 8: LPP hastalarında melanosit oranını etkileyen faktörler

	Melanosit oranı azalan	Melanosit oranı normal	P değeri
Hasta sayısı	2	31	
Yaş, medyan (ÇAA), yıl	45,5 (39-52)	50 (37-59)	0,040
Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre, medyan (ÇAA), ay	15,5 (7-24)	12 (6-24)	0,59
Eşlik eden sistemik hastalık varlığı, %	50	71	0,53
Eşlik eden hastalık, %			
Tiroit hastalığı	0	32,3	0,81
Hipertansiyon	0	12,9	0,58
Hiperlipidemi	0	6,5	0,71
Koroner arter hastalığı	0	0	-
Tip 2 DM	0	16,1	0,53
Osteoporoz	0	6,5	>0,99
Psikiyatrik hastalık	50	16,2	0,22
Kuru göz	0	16,1	0,53
Otoimmün hastalık	0	12,9	0,58
LP öyküsü	0	0	-
Alerjik rinit	16,1	0	0,53
Reproduktif durum, %			0,89
Premenapozal	50	54,8	
Postmenapozal	50	45,2	

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

5. TARTIŞMA

Liken planopilaris kalıcı saç kaybı ile seyreden, psikososyal morbiditeleri olan bir alopesi tipidir. Klasik liken planopilaris, frontal fibrozan alopesi ve Graham-Little sendromu olarak üç varyantı tanımlanmıştır (1). FFA ve LPP klinik olarak farklı tablolar sergileyebilirken ortak histopatolojik özellikler göstermektedirler. Frontal fibrozan alopesi her ne kadar liken planopilarisin bir alt varyantı olarak tanımlansa da ayrı hastalıklar olabileceği halen tartışılmaktadır. LPP ve FFA'nın etyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Kıl folikülüne karşı inflamasyon geliştiği ve bu inflamasyona bağlı KFKH'lerinin hasarlanması sonucu folikül kaybı geliştiği en çok kabul gören hipotezdir. Ancak bu inflamasyonu başlatan antijen henüz net olarak tanımlanamamıştır (5,42). Çalışmamızda LPP ve FFA'da melanosit sayısı ve melanosit/keratinosit oranına bakılarak histopatolojik olarak her iki hastalık arasında ayırım konusunda melanosit sayılarının yardımcı olup olmayacağı ve melanositlerin LPP ve FFA'da olası antijenik hedefler olup olmadıklarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

FFA hastalarında epidemiyolojik veriler kısıtlıdır. Valesky ve arkadaşları'nın 921 hastanın incelendiği derlemelerinde hastaların %96.8'inin kadın ve %3.15'inin erkek olduğu bildirilmiştir. Hastaların ortalama tanı konulma yaşı 60,6, tanıya kadar geçen ortalama süre ise 3,66 yıl olarak bulunmuştur. (71). Vano-Galvan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 355 FFA hastası incelenmiş, hastaların %97'si kadın ve %3'ü erkek olarak bildirilmiş ve hastaların ortalama tanı yaşı 61 olarak bulunmuştur (72). McSweeney ve arkadaşlarının 2020 yılında 711 kadın FFA hastasını inceledikleri bir çalışmada medyan tanı yaşı 66 (CAA, 59-72) olarak tespit edilmiştir (73). Kusano ve arkadaşlarının 38 kadın FFA hastası ile yaptıkları diğer bir çalışmada ise hastaların ortalama başlangıç yaşı 61,1 olarak bildirilmiştir (74). Bizim çalışmamızda ise hastaların hepsi kadındı, FFA hastalarında tanı koyulan medyan yaş 55,5 (CAA, 47,2-58,25) olarak bulundu. Çalışmamızda hastalığa tanı konulma yaşı literatürdeki diğer serilerden biraz daha düşük olarak bulundu. Bu farkın örneklemin dar olmasından kaynaklanabileceği düşünülse de literatürde zaman içinde FFA'nın daha erken yaşlarda görülmeye başladığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (75). Bu ilişkinin saptanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Valesky ve arkadaşlarının çalışmasında semptomların başlamasından tanıya kadar geçen ortalama süre 3,66 yıl; McSweeney ve arkadaşlarının çalışmasında bu süre medyan 7 (CAA, 5-10) yıl, Kusano ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama 3 yıl olarak bulunmuştur (71,73,74). Bizim çalışmamızda semptomların başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen medyan süre ise 24 ay (CAA, 12-36) olarak bulundu. Bu süre bizim çalışmamızda daha kısa olarak bulundu.

Valesky ve arkadaşlarının çalışmasında kadınların %84'ünün postmenapozal, Vano-Galvan ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %83'ünün postmenapozal olduğu bildirilmiştir (71,72). Bizim çalışmamızda 32 FFA hastasının %68,2'si postmenapozal dönemde iken %31,8'i premenapozal dönemde idi. Çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğunu postmenapozal kadınlar oluşturmaktaydı ancak bu oran literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük olarak bulundu. FFA'nın daha genç popülasyonda görülmeye başlaması ve dolayısı ile premenapozal kadınların da etkilenmeye başlaması nedeniyle bu oranı daha düşük bulmuş olabileceğimiz gibi bu oranın düşüklüğü örneklem darlığından da kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde yapılan çalışmalarda LPP'nin kadınlarda yaklaşık 2 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (76-79). Babahosseini ve arkadaşlarının yaptıkları 391 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların ortalama tanı koyulma yaşı 41,47 olarak bulunmuştur (80). Başka bir çalışmada ise hastaların ortalama tanı koyulma yaşı 56 olarak bildirilmiştir (81). Literatürde hastalığın pik yaşı 40-70 olarak bildirilmiş, bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak medyan yaş 50 (CAA 37,5-58) olarak bulunmuştur.

Meinhard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada LPP hastalarının %53,6'sının postmenapozal olduğu tespit edilmiştir, çalışmamızda da hastaların %45,5'i postmenapozaldı (82). Kerkemeyer ve arkadaşlarının çalışmasında semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 4,21 yıl olarak bildirilmiştir (83). Bizim çalışmamızda ise bu süre 12 ay olarak bulunmuştur.

FFA hastalarının %8'inde pozitif aile öyküsünün olduğu bildirilmiştir. Bu vakalarda inkomplet penetranslı otozomal dominant kalıtım tanımlanmıştır (2). Bizim hastalarımızın da 3 (%13,6)'ünde aile öyküsü mevcutken 19 (%86,4)'unda yoktu. Bu

üç hasta kardeşti. Bu hastaların birbiri ile kardeş olması ve bütün kardeşlerde hastalığın görülmesi otozomal dominant kalıtım hipotezini desteklemektedir.

Literatürde FFA hastalarının %8-44'üne tiroit hastalıklarının eşlik ettiği gösterilmiştir, bizim hastalarımızın %18,2'sine tiroit hastalıkları eşlik etmekteydi (5). Literatürde LPP hastalarına %5-38 oranında tiroit hastalıkları eşlik etmektedir, bizim çalışmamızda ise hastaların %30,2'ine eşlik etmekteydi (80,84,85). Çalışmamızda FFA ve LPP hastalarında tiroit hastalığı görülme sıklığı açısından bir fark bulunamadı.

Bir çalışmada FFA ve diyabetes mellitus arasında negatif ilişki olduğu, başka bir çalışmada ise FFA hastalarının yalnızca %4'üne DM eşlik ettiği bildirilmiştir (84,85). Bizim çalışmamızda ise FFA hastalarının %40,9'una DM eşlik etmekteydi. Literatürde LPP hastalarının %2-5'ine DM eşlik etmekte iken bizim çalışmamızda ise %15 hastaya DM eşlik etmekteydi (84-86). Çalışmamızda FFA grubunda DM görülme sıklığı LPP grubuna göre daha yüksek olarak bulundu.

FFA hastalarının %6-7'unda, LPP hastalarının ise %4,6'sında hipertansiyonun eşlik ettiği bildirilmektedir (71,84,87). Bizim çalışmamızda FFA hastalarının %36,4'ü, LPP hastalarının ise %12,1'inde hipertansiyon mevcuttu. İki grup kıyaslandığında hipertansiyon FFA hastalarında anlamlı olarak daha sık olarak bulundu.

Çalışmalarda FFA hastalarının %8-45'ine, LPP hastalarının %6'sına hiperlipidemi eşlik ettiği bildirilmiştir (71,84,87). Bizim çalışmamızda FFA hastalarının %27,3'üne, LPP hastalarının %6,1'ine hiperlipidemi eşlik etmekteydi. İki grup karşılaştırıldığında FFA hastalarında hiperlipidemi anlamlı olarak daha sık görülmekteydi (71,84,87)

Literatürde FFA hastalarının %7,6'sına koroner arter hastalığı eşlik ederken LPP hastalarının %2,3'üne eşlik etmekteydi (84). Çalışmamızda ise FFA hastalarının %13,6'sına koroner arter hastalığının eşlik ettiği tespit edildi. LPP hastalarında koroner arter hastalığı yoktu. İki grup karşılaştırıldığında FFA hastalarında koroner arter hastalığı anlamlı olarak daha sık bulundu. Çalışmamızda DM, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi metabolik sendrom ile ilişkili hastalıklar FFA hasta grubunda daha anlamlı olarak daha sık bulundu. Metabolik sendrom ilişkili hastalıklar östrojenin koruyucu etkilerinin ortadan kalkmasına bağlı olarak kadınlarda postmenapozal dönemde daha sık görülmektedir. Viseral adipoz dokunun artışına

bağlı olarak proinflatuar sitokinlerin seviyesi de artar (88). Örneklemimizde FFA hastalarının çoğunluğunu postmenapozal hastalar oluşturduğu için FFA hastalarında metabolik sendrom ilişkili hastalıkların daha sık olduğunu düşündük.

FFA hastalarının %4-15'inde osteoporoz geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda FFA hastalarının %13,6'sında, LPP hastalarının %6,1'inde osteoporoz eşlik etmekteydi. İki grup kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Gheisari ve arkadaşları çalışmasında, liken planopilaris hastalarının oküler yüzey testlerinden daha düşük skor aldığı, Meibomian bezlerinde destrüksiyon olabileceği ve bu nedenle kuru göz hastalığının daha sık görülebileceğini belirtilmiştir (89). Bizim çalışmamızda FFA hastalarının %13,6'sında, LPP hastalarının ise %6,1'inde kuru göz tanısı bulunmaktaydı. İki grup kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı.

LPP ve FFA hastalarının %3-30'una otoimmün hastalıkların eşlik edebildiği bildirilmiştir (2,49,84). Çalışmamızda FFA hastalarının %13,6'sına, LPP hastalarının %12,1'ine otoimmün hastalık eşlik etmekteydi. İki grup kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı.

Babahosseini ve arkadaşlarının çalışmasında FFA hastalarının %1,68'inde, LPP hastalarının ise %3,45'inde alerjik rinitin eşlik ettiği bildirilmiştir. Trager ve arkadaşlarının çalışmasında ise FFA hastalarının %4,6'sında, LPP hastalarının ise %2,9'unda alerjik rinit/atopik dermatit tanısı mevcuttur. Bizim çalışmamızda LPP hastalarının %15,2'sine alerjik rinit eşlik etmekteydi, FFA hastalarında ise alerjik rinit hastası yoktu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı sınıra yakın olarak bulundu.

Literatürde FFA hastalarının %0,6, LPP hastalarının ise %2-21'inde eşlik eden liken planus öyküsü bildirilmiştir (80,90). Babahosseini ve arkadaşlarının çalışmasında LPP hastaları FFA hastaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde liken planus LPP hastalarında daha sık bulunmuştur (86). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak FFA hastalarının %4,5'inde liken planus öyküsü bulunurken LPP hastalarında liken planus öyküsü yoktu. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Literatürde FFA'lı hastaların %40-95'ine kaşlarda alopesi eşlik ettiği bildirilmektedir (72,91). Bizim çalışmamızda ise literatürden çok farklı olmayacak

şekilde hastaların %36,4'ünde kaş tutulumu mevcuttu. Non-inflamatuvar yüz papülleri literatürde % 6-37 hastada bildirilmiştir, bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde %13,6 hastada mevcuttu. Diğer vücut bölgelerindeki kıl foliküllerinin tutulumu % 10-77 sıklıkla bildirilmiştir, bizim çalışmamızda ise bu oran %4,5'ti (2,72). Frontal fibrozan alopesinin nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile bu epidemiyolojik verilerin kanıt düzeyi düşüktür ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Liken planopilaris ve FFA'lı hastaların lezyonlu deri biyopsilerinde melanosit sayısı ve melanosit:keratinosit sayısını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Katoulis ve ark. 34 FFA ve 26 LPP hastasının deri biyopsilerinde folikülün üst kısmında melanosit:keratinosit oranını kıyasladıklarında; bütün FFA hastalarında azalmış oran mevcutken, LPP hastalarının %80'inde normal, %10'unda hafif azalmış ve %5'inde çok azalmış melanosit/keratinosit oranı olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalarında melanosit: keratinosit oranı istatistiksel anlamlı bir şekilde FFA hastalarında daha düşük olarak bulunmuştur (8). Lin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 5 FFA, 4 LPP ve 10 sağlıklı deri biyopsilerinde epidermisteki melanosit sayısı değerlendirilmiştir. FFA hastalarında ortalama epidermal melanosit sayısı $2,7 \pm 1,3$, kontrol grubunda $7,9 \pm 3,5$ ve LPP grubunda $7,3 \pm 2,7$ olarak bulunmuştur. FFA hastalarındaki melanosit:keratinosit oranında azalmanın LPP hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (92). Salas-Callo ve arkadaşları, 11 FFA hastasında trikoskopi eşliğinde alınan biyopsilerde Melan-A ve Fontana-Masson boyaları ile folikül üst segmentinde melanosit sayısını araştırdıklarında; melanosit:keratinosit $<1:10$ olarak kabul ederek yapılan değerlendirmede hastaların %75'inde azalmış melanosit:keratinosit oranı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda epidermal melanosit sayısı FFA hastalarında medyan 4 (ÇAA 3-6) iken LPP hastalarında 8 (ÇAA 5,5-9) olarak bulundu. Foliküler melanosit sayısı FFA hastalarında medyan 2 (ÇAA 1-5), LPP hastalarında ise medyan 8 (ÇAA 5-10) idi. FFA hastalarında melanosit sayısı hem epidermiste hem de folikül üst kısmında LPP hastalarına göre literatüre benzer şekilde anlamlı derecede azalmıştı. Foliküller melanosit:keratinosit oranı da literatür ile uyumlu şekilde FFA hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptandı.

FFA hastalarında LPP'den farklı olarak etkilenmiş deri ince, hipopigmente görünümündedir, vasküler görünürlük etkilenmiş deride artmıştır (63). FFA hastalarında melanosit sayısındaki azalma bu hipopigmentasyona neden oluyordur olabilir.

LPP ve FFA'nın histopatolojisini birbirinden ayırt etmek oldukça zordur. Her ikisinde yaygın patern perifoliküler lenfoid hücre infiltratlarıdır, ileri aşamada perifoliküler fibrozis görülmektedir. FFA'da LPP'ye göre inflamasyon daha az, apoptozis ise daha sık görülmektedir (93). FFA hastalarının deri biyopsilerinde görülen belirgin melanosit azalması histopatolojik açıdan ayırıcı yardımcı olabilir.

Otoimmün bir deri hastalığı olarak tanımlanan ve hipopigmente yamalar ile karakterize olan vitiligoda T hücrelerin hedefi melanosit kaynaklı antijenlerdir. T hücre aracılı inflamasyon sonucu melanosit apoptozu ve hipopigmentasyon gelişir (94). Literatürde alında vitiligosu olan 2 hastada FFA geliştiği bildirilmiştir (6). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak FFA'da melanosit sayısının azaldığını bulduk. FFA'da vitiligoda olduğu gibi melanosit kaynaklı bir antijene karşı gelişen immün yanıt patogeneze'den sorumlu olabilir.

Trautman ve arkadaşları 18 alopesi areata hastasının deri biyopsilerini sağlıklı deri ile kıyaslamışlardır. MART-1 boyası ile bulb bölgesindeki melanositler değerlendirilmiş, %75 alopesi areata hastasında melanosit sayısının azaldığı bulunmuştur (95). FFA'da bulge bölgesinde, alopesi areata da ise bulb bölgesinde perifoliküler lenfositik inflamasyon görülmektedir (2,96). İki hastalıkta da azalmış melanositler folikülün farklı bölgelerinde gösterilmiştir. Bu bulgular FFA ve alopesi areatanın ortak antijene karşı otoimmün yanıt gözlenen iki farklı hastalık olduğunu gösteriyor olabilir.

FFA, alopesi areata ve vitiligo hastalıklarının her üçünün de otoimmün hastalıklarla ilişkisi literatürde tanımlanmıştır (2,9,97). Otoimmün yolaklarla oluştuğu düşünülen ve deri biyopsilerinde azalmış melanosit sayısı gösterilen bu hastalıkların ortak antijeni epidermal ve foliküler melanositlere olabilir.

Bizim çalışmamızda yaşı daha ileri olan FFA hastalarında melanosit oranı daha düşüktü. Literatürde epidermal melanosit sayısının yaş ilerledikçe azaldığı ve melanosit/keratinosit oranının ortalama 1/6'dan 1/8,5'a düştüğü gösterilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da melanosit sayısındaki azalma ileri yaş hastalarda daha belirgin

olarak bulundu, ancak bu azalma literatürde belirtilen oranlardan daha fazlaydı. İleri yaşta azalan melanosit sayısı ve oluşan melanosit apoptozunun otoimmün bir yolağı tetikleyip olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde in vitro olarak östrojenin melanositleri oksidatif strese koruduğu, vitiligo hastalarında epidermal östrojenin sağlıklı kontrollere göre daha az olduğu gösterilmiştir (98). FFA grubunda melanosit oranı azalan hastaların %81,3'ü postmenapozal iken melanosit oranı normal olan hastaların %33,3'ü postmenapozaldı. Postmenapozal hastalarda melanosit oranı azalması daha belirgindi. Yaş ile melanosit sayısında gözlenen azalma bu durumdan kısmen sorumlu olabilir (70). Aynı zamanda postmenapozal hastalarda daha sık görülen FFA'nın patogenezi östrojenin koruyucu etkilerinin azalmasına bağlı melanositlerde oksidatif stres oluşumu ve melanosit hedefli inflamasyon rol oynuyor olabilir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

FFA LPP'nin alt varyantı olarak tanımlansa da bu konuda otörlerin görüşleri çelişkilidir. FFA'da görülen azalmış melanosit sayısı LPP'de tespit edilmemiştir. Bu bulgu her iki hastalığın farklı etyopatogenezi olabileceğini göstermektedir. FFA ve LPP'nin etyopatogenezlerini tanımlamak için literatürde daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır; böylece her iki hastalığa yönelik hedefe yönelik yeni tedavi seçenekleri geliştirilebilir.

6. SONUÇ

Frontal fibrozan alopesi ve liken planopilaris etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış ve kalıcı saç kaybı ile seyreden hastalıklardır. FFA, LPP'nin alt varyantı olarak kabul edilmekle birlikte bu durum tartışmalıdır. Bu iki hastalığın histopatolojik ayrımı da oldukça zordur.

Bizim çalışmamızda FFA hastalarının epidermis ve folikül üst kısımlarında LPP hastalarına kıyasla melanosit sayısında ve melanosit/keratinosit oranında anlamlı bir azalma saptandı.

Literatürde FFA ve LPP hastalarında melanosit sayısını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur ve çalışmamız literatürde FFA ve LPP hastalarında melanosit sayısı ile eşlik eden hastalıkların karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda FFA hastalarında LPP hastalarına kıyasla tip 2 DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı gibi hastalıkların daha sık eşlik ettiği bulundu. FFA hastalarında melanosit sayısı azalan hastaların melanosit sayısı azalmayanlara göre tanı koyulma yaşı daha ileri idi, bununla birlikte melanosit sayısı azalan hastaların çoğunluğu postmenapozal dönemde idi.

FFA ve LPP'de hastalığın etyopatogenezini anlamak hastalığın önlenmesine ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. FFA'da belirgin olan melanosit sayısında azalma, LPP'den farklı olarak, melanositlere karşı gelişen bir immün yanıtı gösteriyor olabilir. Aynı zamanda bu bulgular histopatolojik ayrımı zor olan bu iki hastalığın tanısında patoloğlara yardımcı olabilir.

Bu iki hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılabilmesi için daha çok bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther.* 2008;21(4):249–56.
2. Kerkemeyer KLS, Eisman S, Bhojrul B, Pinczewski J, Sinclair RD. Frontal fibrosing alopecia. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):183–93.
3. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1081–99.
4. Fechine COC, Valente NYS, Romiti R. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: review and update of diagnostic and therapeutic features. *An Bras Dermatol.* 2022;97(3):348–57.
5. Porriño-Bustamante ML, Fernández-Pugnaire MA, Arias-Santiago S. Frontal Fibrosing Alopecia: A Review. *J Clin Med.* 2021;10(9).
6. Katoulis AC, Diamanti K, Sgouros D, Liakou AI, Alevizou A, Bozi E, et al. Frontal Fibrosing Alopecia and Vitiligo: Coexistence or True Association? *Skin Appendage Disord.* 2017;2(3–4):152.
7. Salas-Callo CI, Carvalho Quintella D, Saceda-Corralo D, Pirmez R. Follicular Melanocytes in Frontal Fibrosing Alopecia: An Immunohistochemical Study With Trichoscopic Correlation. *Am J Dermatopathol.* 2022 Apr 1;44(4):254–256
8. Katoulis AC, Diamanti K, Damaskou V, Pouliakis A, Bozi E, Koufopoulos N, et al. Decreased melanocyte counts in the upper hair follicle in frontal fibrosing alopecia compared to lichen planopilaris: a retrospective histopathologic study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2021;35(5):e343–5.
9. AL-smadi K, Imran M, Leite-Silva VR, Mohammed Y. Vitiligo: A Review of Aetiology, Pathogenesis, Treatment, and Psychosocial Impact. *Cosmetics.* 2023;10(3):84.
10. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, Trink A, Guanziroli E, et al. The human hair: From anatomy to physiology. *Int J Dermatol.* 2014;53(3):331–41.
11. Çelik Özenci Ç. The amazing miniorgan: Hair follicle. *TURKDERM.* 2014;48(S1):2–5.
12. Fuchs E. Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol.* 2008;180(2):273–84.
13. Rishikaysh P, Dev K, Diaz D, Mohiuddin W, Qureshi S, Filip S, et al. Signaling Involved in Hair Follicle Morphogenesis and Development. *Int J Mol Sci.* 2014;15:1647–70.
14. Chiang C, Swan RZ, Grachtchouk M, Bolinger M, Litingtung Y, Robertson EK, et al. Essential Role for Sonic hedgehog during Hair Follicle Morphogenesis. *Dev Biol.* 1999;205(1):1–9.

15. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol*. 2009;19(3):R132-42.
16. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*. Vol. 1. Mc Graw Hill Education; 2019. 92–93 p.
17. Nishimura EK. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(3):401–10.
18. Shi C, Zhu Y, Su Y, Cheng T. Stem cells and their applications in skin-cell therapy. *Trends Biotechnol*. 2006;24(1):48–52.
19. Paus R, Foitzik K. In search of the “hair cycle clock”: a guided tour. *Differentiation*. 2004;72(9–10):489–511.
20. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev*. 2001;81(1):449–94.
21. Slominski A, Wortsman J, Plonka PM, Schallreuter KU, Paus R, Tobin DJ. Hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2005;124(1):13–21.
22. Westgate GE, Craggs RI, Gibson WT. Immune Privilege in Hair Growth. *Journal of Investigative Dermatology*. 1991; 97(3):417–20.
23. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *British Journal of Dermatology*. 2000;142(5):862–73.
24. Doğan S, Atakan N. Immunology of the hair follicle. *TURKDERM*. 2014;48(S1):10–2.
25. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):703–25.
26. Xie B, Sun J, Song X. Hair Follicle Melanocytes Initiate Autoimmunity in Alopecia Areata: a Trigger Point. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2022 63:3 [Internet]. 2022;63(3):417–30.
27. Martins G, Doche I, Freitag LA, Miteva M, Damasco P. Alopecia. *Dermatology in Public Health Environments: A Comprehensive Textbook, Second Edition*. 2023;1757–87.
28. Fanti PA, Baraldi C, Misciali C, Piraccini BM. Cicatricial alopecia. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2018;153(2):230–42.
29. Filbrandt R, Rufaut N, Jones L, Sinclair R. Primary cicatricial alopecia: Diagnosis and treatment. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(18):1579–85.
30. Workman K, Piliang M. Approach to the patient with hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(2):S3–8.

31. McDonald KA, Shelley AJ, Colantonio S, Beecker J. Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):472–7.
32. Rudnicka L, Rakowska A, Olszewska M. Trichoscopy: how it may help the clinician. *Dermatol Clin.* 2013;31(1):29–41.
33. Pirmez R. The dermatoscope in the hair clinic: Trichoscopy of scarring and nonscarring alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(2):S9–15.
34. Özcan D, Özen Ö, Seçkin D. Diagnostic value of histopathologic examination in alopecias. *TURKDERM.* 2014;48(S1):24–30.
35. Klein EJ, Brinster N, Shapiro J, Lo Sicco K. Clinical pearl: Punch biopsy technique for alopecias. *Int J Womens Dermatol.* 2022;8(3):e054.
36. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 2010;56(1):24–38.
37. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, Price VH, Shapiro J, Sinclair R, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(1):103–10.
38. Kanti V, Röwert-Huber J, Vogt A, Blume-Peytavi U. Cicatricial alopecia. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(4):435–61.
39. Tan E, Martinka M, Ball N, Shapiro J. Primary cicatricial alopecias: Clinicopathology of 112 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(1):25–32.
40. Christensen KN, Lehman JS, Tollefson MM. Pediatric Lichen Planopilaris: Clinicopathologic Study of Four New Cases and a Review of the Literature. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):621–7.
41. Joshi TP, Zhu H, Naqvi Z, Holla S, Duruewuru A, Ren V. Prevalence of lichen planopilaris in the United States: A cross-sectional study of the All of Us research program. *JAAD Int.* 2022;8:69–70.
42. Senna MM, Peterson E, Jozic I, Chéret J, Paus R. Frontiers in Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia Research: Pathobiology Progress and Translational Horizons. *JID Innov.* 2022;2(3):100113.
43. Harries MJ, Meyer K, Chaudhry I, E Kloeppe J, Poblet E, Griffiths CEM, et al. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle’s epithelial stem cell niche. *J Pathol.* 2013;231(2):236–47.
44. Harries MJ, Meyer K, Chaudhry I, E Kloeppe J, Poblet E, Griffiths CEM, et al. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle’s epithelial stem cell niche. *J Pathol.* 2013;231(2):236–47.

45. Karnik P, Tekeste Z, McCormick TS, Gilliam AC, Price VH, Cooper KD, et al. Hair follicle stem cell-specific PPARgamma deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol.* 2009;129(5):1243–57.
46. Dicle O, Celik-Ozenci C, Sahin P, Pfannes EKB, Vogt A, Altinok BN, et al. Differential expression of mTOR signaling pathway proteins in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia. *Acta Histochem.* 2018;120(8):837–45.
47. Harries MJ, Wong S, Farrant P. Frontal Fibrosing Alopecia and Increased Scalp Sweating: Is Neurogenic Inflammation the Common Link. *Skin Appendage Disord.* 2015;1(4):179–84.
48. Doche I, Wilcox GL, Ericson M, Valente NS, Romiti R, McAdams BD, et al. Evidence for neurogenic inflammation in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia pathogenic mechanism. *Exp Dermatol.* 2020;29(3):282–5.
49. Brankov N, Conic RZ, Atanaskova-Mesinkovska N, Piliang M, Bergfeld WF. Comorbid conditions in lichen planopilaris: A retrospective data analysis of 334 patients. *Int J Womens Dermatol.* 2018;4(3):180.
50. Rajan A, Rudnicka L, Szepietowski JC, Lallas A, Rokni GR, Grabbe S, et al. Differentiation of frontal fibrosing alopecia and Lichen planopilaris on trichoscopy: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(6):2324–30.
51. Mirmirani P, Willey A, Price VH. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(4):667–71.
52. Sperling LC, Cowper SE. The histopathology of primary cicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25(1):41–50.
53. Sperling LC. Scarring alopecia and the dermatopathologist. *J Cutan Pathol.* 2001;28(7):333–42.
54. Lepe Kenia, Nassereddin Ali, Syed A. Hasnian, Salazar Francisco J. Lichen Planopilaris. [cited 2024 Apr 18]. Lichen Planopilaris - StatPearls - NCBI Bookshelf. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470325/>
55. Lyakhovitsky A, Amichai B, Sizopoulou C, Barzilai A. A case series of 46 patients with lichen planopilaris: Demographics, clinical evaluation, and treatment experience. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):275–9.
56. Naeini FF, Saber M, Asilian A, Hosseini SM. Clinical Efficacy and Safety of Methotrexate versus Hydroxychloroquine in Preventing Lichen Planopilaris Progress: A Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2017;8:37.
57. Errichetti E, Figini M, Croatto M, Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:91–102.

58. Baibergenova A, Walsh S. Use of pioglitazone in patients with lichen planopilaris. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(2):97–100.
59. Yang CC, Khanna T, Sallee B, Christiano AM, Bordone LA. Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther.* 2018;31(6).
60. Hamel RK, Chen L, O’Connell C, Mann C. Oral Low-Dose Naltrexone in the Treatment of Frontal Fibrosing Alopecia and Lichen Planopilaris: An Uncontrolled Open-Label Prospective Study. *Cureus.* 2023;15(1).
61. Trager MH, Lavian J, Lee EY, Gary D, Jenkins F, Christiano AM, et al. Prevalence estimates for lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia in a New York City health care system. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(4):1166–9.
62. Kępińska K, Jałowska M, Bowszyc-Dmochowska M. Frontal Fibrosing Alopecia – a review and a practical guide for clinicians. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2022;29(2):169–84.
63. Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, Camacho-Martinez FM. Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):e21–2.
64. Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, Pindado-Ortega C, Buendía-Castaño D, Alegre-Sánchez A, et al. Development and validation of the Frontal Fibrosing Alopecia Severity Score. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):522–9.
65. MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: A review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):955–61.
66. Strazzulla LC, Avila L, Li X, Lo Sicco K, Shapiro J. Prognosis, treatment, and disease outcomes in frontal fibrosing alopecia: A retrospective review of 92 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):203–5.
67. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, Garnacho-Saucedo G, et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):670–8.
68. Murad A, Bergfeld W. Prostaglandin analogue for treatment of eyebrow loss in frontal fibrosing alopecia: three cases with different outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):e138–40.
69. Lang D, Mascarenhas JB, Shea CR. Melanocytes, melanocyte stem cells, and melanoma stem cells. *Clin Dermatol.* 2013;31(2):166.
70. Sun KL, Liu W, Gao XM, Yang M, Chang JM. A Study of Normal Epidermal Melanocyte Distribution. *Int J Dermatol Venereol.* 2021 Mar 1;4(1):32–5.

71. Valesky EM, Maier MD, Kippenberger S, Kaufmann R, Meissner M. Frontal fibrosing alopecia – review of recent case reports and case series in PubMed. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2018;16(8):992–9.
72. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, Garnacho-Saucedo G, et al. Frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):670–8.
73. McSweeney SM, Christou EAA, Dand N, Boalch A, Holmes S, Harries M, et al. Frontal fibrosing alopecia: a descriptive cross-sectional study of 711 cases in female patients from the UK. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1136–8.
74. Kusano LDC, Brenner FAM. Frontal fibrosing alopecia: follow-up of a brazilian group. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):365–6.
75. Rosales Santillan M, Goldberg JB, Goldberg LJ. Exploring potential decreasing age of patients with frontal fibrosing alopecia. *JAAD Int*. 2022;9:28–9.
76. Soares VC, Mulinari-Brenner F, de Souza TE. Lichen planopilaris epidemiology: a retrospective study of 80 cases. *An Bras Dermatol*. 2015;90(5):666.
77. Svigos K, Yin L, Fried L, Lo Sicco K, Shapiro J. A Practical Approach to the Diagnosis and Management of Classic Lichen Planopilaris. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(5):681–92.
78. Errichetti E, Figini M, Croatto M, Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:91–102.
79. Trager MH, Lavian J, Lee EY, Gary D, Jenkins F, Christiano AM, et al. Prevalence estimates for lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia in a New York City health care system. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):1166–9.
80. Babahosseini H, Tavakolpour S, Mahmoudi HR, Balighi K, Teimourpour A, Ghodsi SZ, et al. Lichen planopilaris: retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(6):598–604.
81. Fertig RM, Hu S, Maddy AJ, Balaban A, Aleid N, Aldahan A, et al. Medical comorbidities in patients with lichen planopilaris, a retrospective case–control study. *Int J Dermatol*. 2018;57(7):804–9.
82. Meinhard J, Stroux A, Lünemann L, Vogt A, Blume-Peytavi U. Lichen planopilaris: Epidemiology and prevalence of subtypes - a retrospective analysis in 104 patients. *J Dtsch Dermatol Ges [Internet]*. 2014;12(3):229–35.
83. Kerkemeyer KL, Green J. Lichen planopilaris: A retrospective study of 32 cases in an Australian tertiary referral hair clinic. *Australasian Journal of Dermatology*. 2018;59(4):297–301.

84. Fertig RM, Hu S, Maddy AJ, Balaban A, Aleid N, Aldahan A, et al. Medical comorbidities in patients with lichen planopilaris, a retrospective case-control study. *Int J Dermatol.* 2018;57(7):804–9.
85. Trager MH, Lavian J, Lee EY, Gary D, Jenkins F, Christiano AM, et al. Medical comorbidities and sex distribution among patients with lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(6):1686–9.
86. Babahosseini H, Tavakolpour S, Mahmoudi HR, Balighi K, Teimourpour A, Ghodsi SZ, et al. Lichen planopilaris: retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *Journal of Dermatological Treatment.* 2019;30(6):598–604.
87. Imhof RL, Chaudhry HM, Larkin SC, Torgerson RR, Tolkachjov SN. Frontal Fibrosing Alopecia in Women: The Mayo Clinic Experience With 148 Patients, 1992-2016. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(11):1581–8.
88. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem.* 2015;72:1–75.
89. Gheisari M, Dadkhahfar S, Fadakar K, Robati RM, Moravvej H, Soleimani M, et al. Ocular surface findings in patients with lichen planopilaris. *Cornea.* 2018;37(9):1151–4.
90. Kerkemeyer KLS, Eisman S, Bhojrul B, Pinczewski J, Sinclair RD. Frontal fibrosing alopecia. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):183–93.
91. Starace M, Orlando G, Iorizzo M, Alessandrini A, Bruni F, Mandel VD, et al. Clinical and Dermoscopic Approaches to Diagnosis of Frontal Fibrosing Alopecia: Results From a Multicenter Study of the International Dermoscopy Society. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(1).
92. Lin J, Valdebran M, Bergfeld W, Conic RZ, Piliang M, Atanaskova Mesinkovska N. Hypopigmentation in frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1184–6.
93. Rajan A, Rudnicka L, Szepietowski JC, Lallas A, Rokni GR, Grabbe S, et al. Differentiation of frontal fibrosing alopecia and Lichen planopilaris on trichoscopy: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(6):2324–30.
94. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. *Med Res Rev.* 2021;41(2):1138–66.
95. Trautman S, Thompson M, Roberts J, Thompson CT. Melanocytes: A possible autoimmune target in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):529–30.
96. Dy LC, Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: Why is it important to the clinician? *Dermatol Ther [Internet].* 2011;24(3):369–74.

97. Chanprapaph K, Mahasaksiri T, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, Suchonwanit P. Prevalence and Risk Factors Associated with the Occurrence of Autoimmune Diseases in Patients with Alopecia Areata. *J Inflamm Res* [Internet]. 2021; 14:4881–91.
98. Yamamoto A, Yang L, Kuroda Y, Guo J, Teng L, Tsuruta D, et al. Local Epidermal Endocrine Estrogen Protects Human Melanocytes against Oxidative Stress, a Novel Insight into Vitiligo Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;22(1):269.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Eylül Ceren Bal Bayazıtlı
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : Türk
Medeni durumu : Evli
İletişim adresi ve telefonu :
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

2001-2004: Fatih İlköğretim Okulu, Malatya
2004-2005: Bilim Koleji, Malatya
2005-2006: Şehit Üsteğmen Murat Bek İlkokulu
2006-2009: Doğan Demircioğlu Emsan İlköğretim Okulu, Denizli
2009-2013: Antalya Yusuf Ziya Öner Fen Lisesi, Antalya
2013-2019: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

III- Ünvanları

Asistan Doktor: 2020- halen

IV- Mesleki Deneyimi

2020: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği
European Academy of Dermatology and Venereology
European Association of Allergy & Immunology
International Dermoscopy Society
Estetik ve Kozmetik Dermatoloji Derneği
Ankara Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

- a. Skin side effects during amivantamab-lazatinib combination therapy- A Case report. Bal Bayazıtlı E.C., Kulcu Cakmak S., Akay M., Aktaş A. (Poster Sunumu) EADV Symposium 2023.
- b. Lichen planus pigmentosus inversus arising after COVID-19, a case report Bal Bayazıtlı E.C., Demirseren D.D., Kulcu Çakmak S. (Poster Sunumu) 31st EADV CONGRESS, MILAN, 7-10 Semtember 2022
- c. Bir Kadın Olguda Çoklu İlaç Maruziyeti Sonrası Gelişen Şiddetli Kutanöz Erüpsiyon: Stevens-Johnson Sendromu/Toksik Epidermal Nekroliz Benzeri Lupus Eritematozusun Nadir Bir Prezantasyonu (Dergi Makalesi) Yorulmaz A., Bal Bayazıtlı E.C.,Orman U., Orhun H.S., Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi, 34 (1), 32-36.

9. EKLER

EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Adı-Soyadı:

Cinsiyeti:

Yaşı:

Kadın ise menapoz/premenapoz:

Frontal fibrozan alopesi hastaları için:

-Dökülmenin ne zaman başladığı:

-Kaşlarda dökülme varlığı:

-Fasiyal papül varlığı:

-Vücutta tutulum varlığı:

-Vücutta eşlik eden liken planus varlığı:

-Eşlik eden hastalıklar:

Liken Planopilaris hastaları için:

-Dökülmenin ne zaman başladığı:

-Vücutta eşlik eden liken planus varlığı:

-Eşlik eden hastalıklar:

EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Eylül Ceren Bal Bayazıtlı
Uzmanlık Dalı:	Deri ve Zührevi Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	11.05.2023
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	18.07.2024
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Akın Aktaş
*Tez Danışmanının Adı Soyadı: Ünvanı: Uzmanlık Dalı: Telefon: E-Posta:	Seray Külcü Çakmak Profesör Doktor Deri ve Zührevi Hastalıkları

*Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 05.02.2020 tarihli ve 1544 sayılı yazısına istinaden aynı disiplinden ikinci bir tez danışmanı teklif edilmemelidir.

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Frontal fibrozan alopesi ve liken planopilaris hastalarının deri biyopsilerinde melanosit sayılarının karşılaştırılması
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Melanosit sayısında azalma, frontal fibrozan alopesi ve liken planopilaris histopatolojik ayırımında kullanılabilir mi? Patogenezde farklı yollara işaret ediyor olabilir mi?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Liken planopilaris (LPP) farklı paternlerde saç kaybına yol açan primer skatrsiyel alopesi olarak tanımlanmıştır. Liken planusun foliküler varyantı olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte her iki cinsiyette de görülebilir. Skalpte -vertex bölgesinde daha sık olmakla birlikte- irregüler sınırlı tek ya da multifokal alopesik yamalar ile prezente olur. Kıl folikülleri çevresinde eritem ve perifoliküler yapışık skuamalar olan alopesik yamalar şeklinde izlenir. LPP hastalarının %30'unda eşlik eden liken planus tanımlanmıştır. Tanı koymak için trikoskopik ve klinik bulgular ile deri

biyopsisine ihtiyaç vardır. Histopatolojik olarak isthmusta ve infundibulumda belirgin perifoliküler lenfositik infiltrat, bazal hücrelerde vakuoler dejenerasyon, nekrotik keratinositler, perifoliküler fibröz bantlar görülür.

Frontal fibroz an alopesi, liken planopilarisin bir varyantı olarak düşünölen bir primer skatrisyel alopesidir. Klinik olarak frontotemporal saç çizgisinde gerileme, kaşlarda alopesik yamalar, frontotemporal bölge derisinde atrofi ile karakterizedir. Hastalarda eşlik eden liken planus pigmentosus, fasial papüller, hipokromik lezyonlar, fasial ve servikal alanlarda difüz eritem görölebilir. Fronto temporal atrofiye bağılı olarak venlerde belirginleşme izlenebilir. Histopatolojik incelemede; isthmus ve infundibulum çevresinde lenfositik infiltrat, fibrozis nedeni ile foliköl sayısında azalma göröölür. Liken planopilaris ile benzer histopatolojik özellikleri bulunmaktadır. Tanısı klinik, trikoskopik ve histopatolojik olarak konulmaktadır.

FFA'nın LPP'nin bir alt varyantı olduğu düşünölmekle birlikte literatürde bildirilen son çalışmalarda, klinik presentasyonları farklı olan bu hastalıkların etyopatogenezlerinin de farklı olabileceğı hipotezi desteklenmektedir. Bu çalışmalarda histopatolojik olarak FFA hastalarının deri biyopsilerinde melanosit sayısı, LPP hasta grubuna ve sağılıklı deriye göre anlamlı şekilde azalmış bulunmuştur.

Melanosit sayısındaki azalma vitiligo ve alopesi areata hastalıklarında olduğu gibi otoimmün bir sürecin patogeneizde rol aldığını düşünörmektedir. LPP ile olan bu farklılık FFA'nın ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini de düşünörmektedir. Bu farklılığın klinik olarak tanı koymakta güçlük çekilen durumlarda histopatolojik olarak tanıya yardımcı olacağı ve patogeneizdeki farklılıkların anlaşılmasının tedavi konusunda da yol gösterici olabileceğı düşünölmektedir.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Bu çalışma frontal fibroz an alopesi ve liken planopilaris hastalarının histopatolojik farklarını ortaya koymak, farklı hastalık spektrumunda olabileceğini ve farklı etyopatogenezi paylaşabiliyor olduklarını göstermeyi amaçlamıştır.

4-Hipotez (Hypothesis)

Frontal fibroz an alopesi hastalarında melanosit sayısı liken planopilarise göre belirgin azalır.p

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Kesitsel vaka kontrol araştırması

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniğı ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğı

<p>7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)</p> <p>Hastanemiz Dermatoloji polikliniklerine başvuran ve klinik ve histopatolojik korelasyon ile frontal fibrozan alopesi tanısı konulan, her iki cinsiyetten ve 18 yaştan büyük toplam 21 hastanın ve klinik ve histopatolojik korelasyon ile tanı konulan liken planopilaris tanılı benzer sayıda cinsiyetten 18 yaşından büyük toplam 33 hastanın daha önce alınan doku örneklerinin karşılaştırılması planlanmıştır.</p>
<p>8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)</p> <p>Birincil sonuç değişkeni: Dokuda Melan-A ve SOX-10 pozitifliği / negatifliği ve boyanma derecesi ile melanosit sayısı ve melanosit/keratinosit oranı ve iki hastalık arasındaki farkları</p> <p>İkincil sonuç değişkeni: Frontal fibrozan alopesi ve liken planopilaris tanılı hastalarda dokuda Melan-A ve SOX-10 pozitifliği / negatifliği ve boyanma derecesi ile melanosit sayısı ve melanosit/keratinosit oranı arasındaki farklar ile klinik(demografik özellikler, hastalık başlangıç yaşı, saç dökülmesinin süresi, hangi bölgeden başladığı, tanı aldığındaki saç dökülme paterni ve lokalizasyonu, semptomları, kaşlarda dökülmenin eşlik etmesi, fasial papüller, vücutta eşlik eden liken planus, eşlik eden hastalıklar, daha önce kullandığı ve mevcut tedavileri, olası tetikleyicileri) ve dokuların diğer histopatolojik özellikleri ile ilişkilendirilmesi</p>
<p>9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)</p> <p>Kasım 2022: literatür tarama</p> <p>Nisan 2023: etik kurul onayı ve örneklem tarama</p> <p>Haziran 2023-Mart 2024: Veri toplama ve analiz</p> <p>Nisan-Mayıs-Haziran 2024: Belgeleme (Uzmanlık tezinin yazılması ve sunumu)</p>
<p>10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)</p> <p>Çalışmamızda örneklem büyüklüğü hesaplarken FFA hastalarında azalmış melanosit sayısı sıklığının %80 ve LPP'de %39 olacağı ön görüldü. Böylece etki büyüklüğünün 0.39 olması için gereken toplam (hasta+kontrol) katılımcı sayısı 52 olarak hesaplandı. (güç%80, tip 1 hata %5 ve Df=1). Örneklem büyüklüğü hesabı G-power kullanılarak yapıldı.</p>
<p>11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods):</p>

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanılacaktır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlenecektir. Uygun istatistiksel metotlar kullanılarak veriler değerlendirilecektir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygundur ve

denek araştırma etik kuralları ile çalışmeyecektir.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Frontal fibrozan alopesi, Liken planopilaris, skatrisyel alopesi, patogenez, melanosit, histopatolojik ayırım, ayırıcı tanı

EK-3: AKADEMİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.03.2024-346865



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-86241737-100--346865
Konu :GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

28.03.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 22.03.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 90 (doksan) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :*BSLL63KZMK* Pin Kodu :82192
Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

50	Dr.Emre ÖZTÜRK	Ankara Şehir SUAM	Acil servişe minor kafa travması ile başvuran çocuk hastalarda peçam skoru ve acil tıp uzmanı görüşü kullanılarak yapay zeka algoritması ile beyin bt çekim endikasyonlarının belirlenmesi	Kabul Edildi.
51	Dr.Sercan ŞAHİN	Ankara Şehir SUAM	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü ile karaciğer parankim değişiklikleri arasındaki ilişkinin, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme T1 haritalama ve ekstrasellüler hacim hesabı ile değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
52	Dr. Hasret KALEM	Ankara Sağlık SUAM	0- 6 aylık bebeği olan annelerde doğum öncesi, doğum ve postpartum dönem özelliklerinin maternal bağlanma ile ilişkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
53	Dr.Mehmet Dinçay YAR	GTF Genel Cerr AD.Bşk.İği	Bariatrik Cerrahinin Dorsal Kontrol Yolağı Üzerinden Kilo Kontrolüne Etkisi	Kabul Edildi.
54	Dr. Esmâ ALTUNTAŞ ÖNEN	GTF Göz Hst AD.Bşk.İği	Vitreomaküler Arayüz hastalıklarında vitreus sıvısının Proteomik Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
55	Dr.Büşra HÜSAM KONAN	Ankara Sağlık SUAM	Polikistik over sendromu olan kadınlarda beden imajı algısı ve depresyon düzeyinin değerlendirilmesi "	Kabul Edilmedi: Hakem üyelerin program yöneticisi ve tez danışmanı dışındaki eğitimcilerden seçilmesi gerekmektedir. Mevcut iki adet hakem üye değerlendirme formunun da aynı kişi tarafından imzalandığı görülmüştür.
56	Dr.Buket DEMİRHAN	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Perkütan Nefrostomi Kateteri ve Üreteral j stentli hastalarda kateter enfeksiyonlarının risk faktörlerinin ve etkenlerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
57	Dr.Süleyman KILINÇ	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Hemotolojik manigeteli hastalarda invaziv aspergillus tanısında LateralFlow testinin rolünün araştırılması	Kabul Edildi.
58	Dr.Kani MASAROĞULLARI	Ankara Şehir SUAM	Primer paratiroid adenomunun klinik özellikleri ve eşlik eden papiller tiroid karsinomu ile ilişkisinin retrospektif olarak araştırılması	Kabul Edildi.
59	Dr. Eylül Ceren BAL BAYAZITLI	Ankara Şehir SUAM	Frontal fibrozis alopesisi ve liken planopilaris hastalarının deri biyopsilerinde melanosit sayılarının karşılaştırılması "	Kabul Edildi.
60	Dr. İrem AKBAŞ	Ankara Şehir SUAM	Konjenital akciğer malformasyonlarının cerrahi yönetimi	Kabul Edildi.
61	Dr. Muhammet Necmi GÜREL	Ankara Şehir SUAM	Tiroidektomi yapılan çocukluk çağı tiroid nodüllerinde maligniteyi ön gören belirteçlerin belirlenmesi	Kabul Edildi.
62	Dr. Melis Merve KAVAK	GTF Ruh Sağ ve Hst AD.Bşk.İği	Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite olgularının Elektroensefalografi: (EEG) Alfa dalgalarının gücünün ve Asimetrisinin Sağlıklı Kontrol grubu ile karşılaştırılması	Kabul Edildi.
63	Dr. Halil ŞEHİTOĞULLARI	GTF Ruh Sağ ve Hst AD.Bşk.İği	Majör depresif bozukluk hastalarında özkıyım düşüncelerinin EEG Alfa Dalga gücü ve asimetrisi ile ilişkisi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılması	Kabul Edildi.
64	Dr. Ekin ÇEVEN SINDİR	GTF Ruh Sağ ve Hst AD.Bşk.İği	Tedaviye dirençli depresyon hastalarında TMU Tedavisine yanıtı yordayıcı bir faktör olarak uykunun yapısal elemanlarının değişikliğinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
65	Dr.Selinsu Ezgi Başak BALTACI	GTF.Kad.Hst.AD.Bşk .İği	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Gebelerde Gestasyonel Diyabet Tanısının Hla Dq2 ve Hla Dq8 Haplotipleri ile ilişkisi	Kabul Edildi.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-4: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-23-3471

3471-no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nde yapılması planlanan "Frontal Fibrozan Alopesi ve Liken Planopilaris Hastalarının Deri Biyopsilerinde Melanosit Sayılarının Karşılaştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

05/04/2023

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Frontal Fibrozun Alopesi ve Liken Planopilaris Hastalarının Deri Biyopsilerinde Melanosit Sayılarının Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@saglik.gov.tr

BİLGİLİ BAŞVUKURULETİK R U E R İ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Seray Külcü Çakmak			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Eytül Ceren Bal'ın tezi olan)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Frontal Fibrozan Alopesi ve Liken Planopilaris Hastalarının Deri Biyopsilerinde Melanosit Sayılarının Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/3471/2023	Tarih: 05.04.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Frontal Fibrozan Alopesi ve Liken Planopilaris Hastalarının Deri Biyopsilerinde Melanosit Sayılarının Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> F	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tibbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> F	
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tibbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> F	
Prof.Dr.Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> F	
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> F	
Prof.Dr.Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> F	
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> F	
Prof.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> F	
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> F	
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> F	
Doç.Dr.Alp Şener	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> F	
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> F	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> F	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> F	
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> F	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza: