



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ALOPEŞİ AREATA, TELOGEN EFFLUVİUM VE SAĞLIKLI**  
**KONTROLLERDE TİYOL/DİSÜLFİT**  
**DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. İrem Genç Işık**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA, 2018**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ**  
**ALOPESİ AREATA, TELOGEN EFFLUVİUM VE SAğLIKLI**  
**KONTROLLERDE TİYOL/DİSÜLFİT**  
**DENGESİNİN ARAşTIRILMASI**

**Dr. İrem Genç Işık**

**Prof. Dr. Emine Tamer**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2018**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım ve bu süreci yönetmede her türlü desteğini gördüğüm, tezimin planlanması ve sürdürülmesinde sonsuz desteği ve sabrı ile benden emeğini ve engin bilgisini esirgemeyen, birlikte severek çalıştığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Emine TAMER başta olmak üzere, asistanlık eğitim sürecim boyunca eğitimime katkıda bulunan, derin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Nuran ALLI, Sayın Prof. Dr. Refika Ferda ARTÜZ, Sayın Prof. Dr. Başak YALÇIN, Sayın Prof. Dr. Güneş GÜR AKSOY, Sayın Doç. Dr. Seray ÇAKMAK'a en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteğini hep hissettiğim, kardeşim gibi gördüğüm asistan arkadaşlarıma, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığımız uzmanlarımıza, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan canım annem Sema GENÇ ve canım babam Hüseyin Hulki GENÇ'e, biricik kardeşim Büşra GENÇ ve hayatımı paylaşmaktan onur ve mutluluk duyduğum Mehmed Uğur IŞIK'a, tez sürecinin her noktasında destekçim olan Tuğba ve Murat ALIŞIK'a, aramızdaki kilometrelerce mesafeye rağmen her an yanımda olan Olcay KURNAZ'a ve tüm dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem GENÇ IŞIK

Ağustos 2018

# İÇİNDEKİLER

|                                                |      |
|------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                 | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                              | ii   |
| SİMGELER ve KISALTMALAR .....                  | iv   |
| TABLolar DİZİNİ .....                          | vi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                          | vii  |
| ÖZET .....                                     | viii |
| ABSTRACT .....                                 | ix   |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ .....                          | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                         | 2    |
| 2.1.ALOPESİ AREATA .....                       | 2    |
| 2.1.1.Tanım .....                              | 2    |
| 2.1.2.Tarihçe .....                            | 2    |
| 2.1.3.Epidemiyoloji .....                      | 2    |
| 2.1.4.Etyopatogenez .....                      | 2    |
| 2.1.4.1.Genetik Faktörler .....                | 3    |
| 2.1.4.2.İmmüdisregülasyon ve Otoimmünite ..... | 3    |
| 2.1.4.3.Oksidatif Stres .....                  | 4    |
| 2.1.5.Klinik Bulgular .....                    | 5    |
| 2.1.6.Histopatoloji .....                      | 7    |
| 2.1.7.Tanı .....                               | 8    |
| 2.1.8.Eşlik Eden Hastalıklar .....             | 8    |
| 2.1.9.Ayırıcı Tanı .....                       | 9    |
| 2.1.10.Prognoz .....                           | 9    |
| 2.1.11.Tedavi .....                            | 10   |
| 2.2.TELOGEN EFFLUVİUM .....                    | 10   |
| 2.2.1.Tanım .....                              | 11   |
| 2.2.2.Tarihçe .....                            | 11   |
| 2.2.3.Epidemiyoloji .....                      | 11   |
| 2.2.4.Etyopatogenez .....                      | 11   |
| 2.2.5.Klinik Bulgular .....                    | 12   |
| 2.2.6.Histopatoloji .....                      | 12   |

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.7.Laboratuvar .....                            | 13        |
| 2.2.8.Tanı .....                                   | 13        |
| 2.2.9.Ayırıcı Tanı .....                           | 14        |
| 2.2.10.Prognoz.....                                | 14        |
| 2.2.11.Tedavi .....                                | 14        |
| 2.3.TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ.....                    | 14        |
| <b>3.GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>                      | <b>16</b> |
| 3.1.ÇALIŞMA DİZAYNI .....                          | 16        |
| 3.2.HASTA SEÇİMİ .....                             | 16        |
| 3.3.YÖNTEM.....                                    | 17        |
| 3.4.VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ..... | 17        |
| <b>4.BULGULAR .....</b>                            | <b>19</b> |
| <b>5.TARTIŞMA .....</b>                            | <b>25</b> |
| <b>6.SONUÇLAR .....</b>                            | <b>31</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR .....</b>                           | <b>32</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>                              | <b>37</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                |                                             |
|--------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>AA</b>                      | : Alopesi Areatata                          |
| <b>ADA</b>                     | : Adenozin Deaminaz                         |
| <b>ANA</b>                     | : Antinükleer Antikor                       |
| <b>Anti-TG</b>                 | : Anti Tiroglobulin                         |
| <b>Anti-TPO</b>                | : Anti Topoizomeraz                         |
| <b>CAT</b>                     | : Katalaz                                   |
| <b>CTLA-4</b>                  | : Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Protein 4  |
| <b>Cys</b>                     | : Sistein                                   |
| <b>ELM</b>                     | : Epulimenesan Mikroskop                    |
| <b>GSH-Px</b>                  | : Glutatiyon Peroksidaz                     |
| <b>HIV</b>                     | : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü              |
| <b>IFN-<math>\delta</math></b> | : İnterferon-Gama                           |
| <b>IQR</b>                     | : İnterquartile Range                       |
| <b>JAK</b>                     | : Janus Kinaz                               |
| <b>MCHR2</b>                   | : Melanin Konsantre Edici Hormon Reseptör 2 |
| <b>MDA</b>                     | : Malondialdehit                            |
| <b>MHC 1</b>                   | : Major Histocompatibility Antigen 1        |
| <b>NK</b>                      | : Natural Killer                            |
| <b>NKG2D</b>                   | : Natural Killer Grup 2D                    |
| <b>OSİ</b>                     | : Oksidatif Stres İndeksi                   |
| <b>PON-1</b>                   | : Paraoksonaz-1                             |
| <b>PRDX 5</b>                  | : Peroksiredoksin 5                         |
| <b>ROT</b>                     | : Reaktif Oksijen Türleri                   |
| <b>SALT</b>                    | : Severity Alopecia Tool                    |
| <b>SH</b>                      | : Sülfhidril Grubu                          |
| <b>SOD</b>                     | : Süperoksit Dismutaz                       |
| <b>STX 17</b>                  | : Syntaxin 17                               |
| <b>TAK</b>                     | : Total Antioksidan Kapasitesi              |
| <b>TE</b>                      | : Telogen Effluvium                         |
| <b>Th</b>                      | : T helper                                  |

|                                 |                                  |
|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>TNF</b>                      | : Tümör Nekroz Faktör            |
| <b>TNF- <math>\alpha</math></b> | : Tümör Nekroz Faktörü- $\alpha$ |
| <b>TOK</b>                      | : Total Oksidan Kapasitesi       |
| <b>TSH</b>                      | : Tiroid Stimüle Edici Hormon    |
| <b>ULBP</b>                     | : UL16-Bağlayıcı Proteinler      |



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                   |                                                                                                                                                                    |    |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>   | Alopesi Areata, Telogen Effluvium ve Kontrol Gruplarının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması.....                                                         | 19 |
| <b>Tablo 2.</b>   | Alopesi Areata Hastalarına Ait Muayene Bulguları .....                                                                                                             | 20 |
| <b>Tablo 3.1.</b> | Alopesi Areata ve Kontrol Gruplarında Ortanca Nativ Tiyol, Disülfid Değerleri ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranlarının Karşılaştırılması.....                           | 21 |
| <b>Tablo 3.2.</b> | Telogen Effluvium ve Kontrol Gruplarında Nativ Tiyol, Disülfid Değerleri ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranlarının Karşılaştırılması.....                                | 22 |
| <b>Tablo 4.</b>   | SALT Skoru ve Nativ Tiyol, Disülfid ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranı Korelasyon Analizi Sonuçları.....                                                                | 22 |
| <b>Tablo 5.</b>   | Alopesi Areata Hastalarında Tırnak Tutulumu ile Nativ Tiyol, Disülfid Değerleri ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranının Karşılaştırılması.....                            | 23 |
| <b>Tablo 6.</b>   | Alopesi Areata Hastalarında Alopesi Patterni ile Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfid Değerleri ve Tiyol/Disülfid Oranı Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması..... | 23 |
| <b>Tablo 7.</b>   | Alopesi Areata Süresi ile Nativ Tiyol, Disülfid ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranının Karşılaştırılması.....                                                            | 24 |
| <b>Tablo 8.</b>   | Alopesi Areata Hastalarında Aile Öyküsü ile Nativ Tiyol, Disülfid ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranının Karşılaştırılması.....                                          | 24 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                      |   |
|------------------------------------------------------|---|
| Şekil 1. Salt skor sınıflaması (Olsen/Canfield)..... | 7 |
|------------------------------------------------------|---|



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı alopesi areata (AA) ve telogen effluvium (TE) etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünü, endojen nonenzimatik antioksidan mekanizmalardan biri olan tiyol/disülfid dengesiyle araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2018-Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran 18-54 yaş arasında, klinik olarak tanı almış 41 AA, 40 TE hastası ve 40 kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi almamış ve ek hastalıkları bulunmayan AA ve TE hastalarında oksidatif stres belirteci olan serum nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranları ölçülerek sonuçlar sağlıklı kontrollerin değerleriyle karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Alopesi areata grubunda hastaların %58,5'i erkek, %41,5'i kadın, TE grubunda hastaların %47,5'i erkek, %52,5'i kadın, kontrol grubunun %62,5'i erkek, %37,5'i kadındı. Ortalama yaş, AA grubunda  $32,9 \pm 10,9$ , TE grubunda  $32,7 \pm 11,7$  ve kontrol grubunda  $34,3 \pm 10,5$ 'ti.

Alopesi areata grubunda nativ tiyol ortanca değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranı AA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Alopesi areata hastaları, alopesi patterni, tırnak tulumu ve aile öyküsü varlığına göre karşılaştırıldığında serum tiyol disülfid dengesinde farklılık gözlenmedi. Alopesi areata süresi ve alopesi şiddet ölçeği (Severity Alopecia Tool) skorları ile nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranları arasında korelasyon saptanmadı.

Telogen effluvium ve kontrol grupları arasında nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, AA'da oksidatif stresin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Fakat TE hastalarında oksidatif stresin olası rolünü açığa çıkarmak için daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Alopesi areata, telogen effluvium, tiyol, disülfid, tiyol/disülfid dengesi

## ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study is to examine the role of oxidative stress in ethiopathogenesis of alopecia areata (AA) and telogen effluvium (TE) via an endogenous non-enzymatic antioxidant mechanism, namely thiol/disulphide homeostasis.

**Materials and Methods:** Clinically diagnosed 41 AA, 40 TE and 40 healthy subjects among patients who admitted to Ankara Numune Health Practice and Research Center Dermatology Outpatient Clinic in January 2018-May 2018, whose ages differ between 18-54 years were included in this study. Serum native thiol, disulphide parameters and disulphide/native thiol ratios were measured in AA and TE patients with no comorbidities and receiving no treatment, and these results were compared with healthy controls.

**Results:** In AA group, 58,5% of patients were male and 41,5% were female, in TE group 47,5% were male and 52,5% were female and in control group 62,5% were male and 37,5% were female. Mean age was  $32,9 \pm 10,9$  in AA group,  $32,7 \pm 11,7$  in TE group and  $34,3 \pm 10,5$  in control group.

Median native thiol levels in AA group were significantly lower compared to control group. Median disulphide levels and disulphide/native thiol ratio in AA group were significantly higher than the control group. In AA patients, alopecia pattern, nail involvement and family history didn't establish a difference in serum thiol disulphide homeostasis. Duration of AA and Severity Alopecia Tool (SALT) scores didn't show correlation with native thiol, disulphide levels and disulphide/native thiol ratio.

There was no statistically significant difference in native thiol, disulphide levels and disulphide/native thiol ratio between TE and control groups.

**Conclusion:** Results of this study supports the hypothesis that oxidative stress has a role in the ethiopathogenesis of AA. However, advanced studies are required to enlighten the role of oxidative stress in TE patients.

**Keywords:** Alopecia areata, telogen effluvium, thiol, disulphide, thiol/disulphide homeostasis

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Alopesi areata (AA), genetik yatkınlığı olan kişilerde, travma, enfeksiyon, stres gibi uyarılarla tetiklenen, saç ve vücut kıllarında skar yapmayan saç kaybı ile karakterize, organ spesifik otoimmün bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> Etyopatogenezinde genetik faktörler, immüendisregülasyon ve otoimmünite yer almaktadır.<sup>3</sup> Son yıllarda AA patogenezinde oksidatif stresin rolü araştırılmaktadır.

Telogen effluvium (TE), kıl siklusu anagen fazının erken sonlanması ve telogen faza geçmesi nedeniyle gelişen, genellikle akut, diffüz, skar bırakmayan saç kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Ciddi enfeksiyöz durumlar, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, febril hastalıklar (malaria, tüberküloz vb.), gebelik, laktasyon, travma, zor doğum, major cerrahi operasyonlar, açlık, şok diyetler, kanamalar ve özellikle ciddi emosyonel strese neden olan yaşam olayları TE'nin etyolojisinde rol oynamaktadır.

Tiyoller (R-SH), bünyelerindeki karbon atomuna bağlı bir sülfhidril grubu (SH) taşıyan ve bu sayede oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarına girebilen bileşiklerdir. Dolayısıyla hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunu önlemede kritik role sahiptirler. Tiyol ve disülfid parametrelerinin oranları oksidan ve antioksidan dengesini göstermektedir.

Bu çalışmada, AA ve TE etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünü araştırmak amacıyla plazma tiyol ve disülfid düzeyleri ölçülmüş ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar AA etyopatogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı sonucunu desteklemektedir. Ancak çalışmamızda TE etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünü destekler bulgular saptanmamıştır. Bu çalışma ile bu hastalıkların etyopatogenez ve tedavilerine yönelik yeni çalışmalara ışık tutmak amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ALOPESİ AREATA**

#### **2.1.1. Tanım**

Alopesi areata (AA), genetik yatkınlığı olan kişilerde, travma, enfeksiyon, stres gibi uyarılarla tetiklenen, saç ve vücut kıllarında skar yapmayan saç kaybı ile karakterize, organ spesifik otoimmün bir hastalıktır.<sup>1,2</sup>

#### **2.1.2 Tarihçe**

İlk tanımlanan AA olgularının MÖ 1500-2500 yıllarına dayandığı düşünülmektedir. Alopesi terimini ilk kullanan Hipokrat'tır. 1708 yılında ise Sauvages, günümüzdeki anlamında "Alopesi Areata" tanımlamasını kullanmıştır.<sup>3</sup>

#### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Alopesi areata, dermatoloji kliniklerine yapılan başvuruların %0.7-3.8'ini oluşturmaktadır.<sup>4</sup> Amerikan popülasyonunda, hastalığın hayat boyu insidansının %1.7, prevalansının %0.1-0.2 olduğu tahmin edilmektedir.<sup>5</sup> Kadın ve erkekleri eşit olarak etkilemektedir.<sup>6</sup> Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, vakaların %20'sini pediatrik olgular oluşturmaktadır. Alopesi areatalı hastaların %60'ında ilk alopesi atağı 20 yaşından önce görülmekte; Asyalı hastaların %85.5'inde hastalık 40 yaşından önce başlamaktadır.<sup>4</sup>

#### **2.1.4 Etyopatogenezi**

Öne sürülen pek çok hipoteze rağmen AA etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Saç kaybına neden olan moleküler mekanizmalar bilinmemektedir. Geçmişte AA'nın enfeksiyöz veya enflamatuvar olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde en çok kabul gören hipotez, AA'nın genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerle kıl folikülüne karşı oluşan, T lenfosit aracılı, organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu yönündedir.<sup>3</sup>

#### **2.1.4.1. Genetik Faktörler:**

Alopesi areatalı bireylerde, aile öyküsünün %4-28 oranında pozitif olması, ikizlerde de eşzamanlı görülebilmesi etyopatogeneizde genetik faktörlerin rol oynadığını ve poligenik bir kalıtım olduğunu düşündürmektedir. Ancak sorumlu genler tam aydınlatılamamıştır.<sup>7</sup>

Betz ve arkadaşları, iki genom çalışmasından elde ettikleri verilerle AA'da hem doğal hem adaptif immünitenin rol oynadığını belirterek bazı genler tespit etmişlerdir. Bu genler; natural killer (NK) hücre reseptörü NK grup 2 (NKG2D) ligandları, sitomegalovirus UL16-bağlayıcı proteinler (ULBP) 3/6, sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4), IL-2/IL-21 lokusu, IL-2 reseptör A ve daha önce tanımlanmış HLA 2 lokuslarıdır. Bu genler otofaji, apoptoz, T regülatör hücreler ve janus kinaz (JAK) sinyalizasyonunda görevli genlerdir.<sup>8</sup>

Genom çalışmalarından elde edilen sonuçlarla öne sürülen diğer aday genler, pigmentasyon sürecinden sorumlu olan melanin konsantre edici hormon reseptör 2 (MCHR2) ve MCHR2 antisense RNA1 duplikasyonlarıdır.<sup>8</sup>

#### **2.1.4.2. İmmüdisregülasyon ve Otoimmünite:**

İnsanlarda anagen kıl foliküllerinin proksimal kısmı, gözün ön kamarası, testis, santral sinir sistemi ve fetomaternal plasental ünite gibi immünolojik olarak korunmuş bölgelerdendir. Bu özellik Major Histocompatibility Antigen 1 (MHC 1) ekspresyonunun baskılanması ile sağlanmaktadır.<sup>9</sup> Alopesi areatada immünolojik korunma ortadan kalkar, MHC 1 ve MHC 2 molekülleri, adhezyon molekülleri artar ve lökositler dermise hareket eder.<sup>9</sup>

Alopesi areata hastalarının biyopsilerinde kıl folikülü bulbusunda arı kovani şeklinde, çoğunlukla T lenfositlerden oluşan enflamatuvar hücre infiltratının gözlenmesi otoimmünitenin ilk delillerindendir. Alopesi areatada sıklıkla pigmente kıl foliküllerinin etkilenmesi melanogenez ilişkili antijenlerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.<sup>10</sup> Hem insan hem hayvan AA modellerinde foliküler inflamasyonda CD4+ T helper (Th) hücrelerin yanı sıra CD8+ T hücreler de bulunmaktadır. Fakat bu hücrelerin yerleşiminde farklılık saptanmıştır. Aktive CD8+ T hücreler kıl folikülü içerisine infiltre olurken CD4+ T hücrelerin özellikle perifoliküler alanda yerleştiği bildirilmiştir. Sitotoksik CD8+ T hücrelerinden çok miktarda tümör nekroz faktör (TNF), granzim ve Fas ligand gibi moleküller üretilir.

Dolayısıyla etkilenmiş foliküllerde normal fonksiyon bozulur ve apoptoz tetiklenir.<sup>11</sup>

NKG2D ligandları stresle indüklenen moleküllerdir ve NKG2D reseptörleri ile etkileşerek immün hücrelere tehlike sinyallerini iletirler. NKG2D+ hücrelerin büyük kısmı CD8+ T hücrelerdir ve bu durum CD8+ NKG2D+ sitotoksik T hücrelerin AA'da baskın rol oynadığını öne sürmektedir.<sup>12</sup>

Alopesi areatadaki lenfosit saldırısı, kök hücreleri etkilemediği için kalıcı destrüksiyon görülmez. Bu nedenle etkilenen alanlarda ileride yeni saç çıkışı mümkün olmaktadır.<sup>13</sup>

Alopesi areata hastalarından alınan deri biyopsilerinde JAK 3 daha belirgin olmak üzere JAK 1, JAK 2 ve JAK 3 sinyal aşırı ekspresyonu görülmüştür.<sup>14</sup> Alopesi areatada CD8+ T hücreler interferon-gama (IFN- $\delta$ ) üreterek JAK 1 ve JAK 2 sinyallerini genişletir ve IL-15 üretimini artırır. IL-15, CD 8+ T hücre yüzeyinde IL-15 reseptör A'ya bağlanarak JAK 1 ve JAK 3 sinyal yolağı üzerinden daha fazla IFN- $\delta$  üretimine sebep olur. Pek çok çalışmada AA hastalarında lezyonlu deride artan IFN- $\delta$ 'nin foliküllerdeki immün korunmayı ortadan kaldırdığı öne sürülmüştür.<sup>15</sup>

#### **2.1.4.3. Oksidatif Stres:**

Alopesi areata sürecinde, otofaji ve pigmentasyonda rolü olan Syntaxin 17 (STX 17) proteininde değişiklikler tanımlanmıştır. Bu protein, folikülde peroksiredoksin 5 (PRDX 5) geniyle birlikte eksprese edilmektedir. Peroksiredoksin 5 disregülasyonu, oksidatif strese yanıt olarak anormal hücrelerin hayatta kalmasına ve hasarlı self antijenlerin otoimmüniteyi tetiklemesine neden olmaktadır. Syntaxin 17 ve PRDX 5 proteinlerindeki anormalliklerin saptanması oksidatif stresin patogeneizde rolü olabileceğini öne sürmektedir.<sup>16</sup>

Alopesi areata hastalarında yapılan çalışmalarda eritrosit süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) düzeyleri, serum malondialdehit (MDA), adenosin deaminaz (ADA), serum paraoksonaz-1 (PON-1), serum total antioksidan kapasitesi (TAK), total oksidan kapasitesi (TOK) araştırılmıştır ve oksidatif stresin AA patogenezindeki rolünü destekler nitelikte bulgular elde edilmiştir.

### 2.1.5. Klinik Bulgular

Alopesi areata, sıklıkla ani başlangıçlı, keskin sınırlı saç kaybı olan, enflamasyon veya skar dokusu göstermeyen, tek yama veya çok sayıda yamalar olarak başlamaktadır. Yamaların tabanındaki deri genellikle normal görünümündedir, ancak şeftali rengi veya eritemli de olabilir.<sup>17</sup> Yamaların merkezinde terminal kılların yokluğu saptanırken, periferinde de hafif çekme (“light pull”) testi pozitif izlenebilir.<sup>18</sup> Kıl bulunan her bölge etkilenebilir. Saçlı deri en sık tutulan bölgedir ve olguların yaklaşık %90’ını oluşturur. Saçlı deriye ek olarak, kaşlar, kirpikler, aksiller ve pubik kıllar da etkilenebilir.<sup>6</sup>

Hastalık sıklıkla belirti vermez. Ancak az sayıda hasta dökülme başlamadan önce dökülme alanında kaşıntı, yanma veya ağrı bildirmiştir. Alopesi areata başlangıçta beyaz saçları tutmayabilir. Ancak hastalığın süresi uzadıkça beyaz saçlar da tutulur. Kendiliğinden veya tedavi ile saçlar tekrar çıkarken, başlangıçta şaftlar ince ve pigmentsizdir. Bu yüzden sarı veya beyaz renkli görülürler. Ancak zamanla normal yapı ve renge kavuşurlar. Hastalığın aktif döneminde yamaların sınırında ünlem saç olarak bilinen, distal kısmı proksimale göre daha geniş olan kıllar mevcuttur.<sup>19</sup>

Alopesi areata saç kaybının yaygınlığına göre sınıflandırıldığında;

- Yamasal tipte AA: En sık görülen klinik formdur, saçlı deride tek veya çok sayıda yamalar gözlenir.
- Alopesi totalis: Saçlı deride tümüyle saç kaybı mevcuttur.
- Alopesi universalis: Saçlı deride tümüyle saç kaybı yanında tüm vücut kıllarında dökülme mevcuttur.

Yamasal tipte AA olgularının %5’i alopesi totalis veya alopesi universalis tablosuna ilerleyebilmektedir.<sup>20</sup>

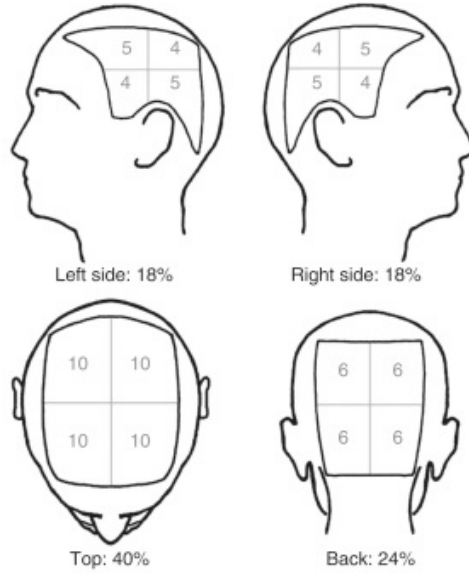
Alopesi areata saç kaybı patternine göre sınıflandırıldığında;

- Retiküler tip: Çok sayıda aktif, durağan veya iyileşmekte olan yamanın birleşmesi sonucu mozaik görünüm oluşturan yamalar gözlenmektedir.
- Ofiyazis tipi: Parieto-temporo-okspital bölgedeki bant tarzında saç kaybı dökülme ile karakterizedir. Kötü prognoz ile ilişkilidir.
- Ters ofiyazis (Sisaipho): Fronto-parieto-temporal bölgede dökülme mevcut olup, ofiyazik tipin tersine saçlı deri sınır bölgeleri korunur.

- Diffüz tip: Tüm saçlı deriyi tutar; ancak tüm kıl folikülleri etkilenmez. Çekme testinin kuvvetli pozitifliği, AA'nın dermoskopik bulguları ve ek yamasal lezyonların da bulunuşu tanıyı kolaylaştırır.<sup>21</sup>
- Akut diffüz ve total alopesi: Hızlı ilerleme ve yaygın tutulum ile karakterizedir. Ancak prognozu iyidir. Rekürrens görülebilir.<sup>22</sup>

Alopesi areata şiddetini belirlemek amacıyla Severity Alopecia Tool (SALT) skoru tanımlanmıştır. Saçlı deri sağ yan, sol yan, üst ve arka olmak üzere 4 bölgeye ayrıldıktan sonra bu bölgelerin saçlı derinin sırasıyla %18, 18, 40 ve 24'ünü oluşturduğu kabul edilerek skor hesaplaması yapılır. Her bir bölgedeki saç kaybı yüzdesi klinik olarak değerlendirilerek aynı araştırmacı tarafından belirlenmektedir. Her bir bölge için belirlenen saç kaybı yüzdesi o bölgenin saçlı deride temsil ettiği alanın yüzdesi ile çarpıldıktan sonra her bölge için elde edilen rakamlar toplanarak SALT skoru hesaplanmaktadır. Buna göre SALT skoru 0 ise S0, %25'ten küçük ise S1, %25-49 arasında ise S2, %50-74 arasında ise S3, %75-99 arasında ise S4 ve %100 ise S5 olarak değerlendirilmektedir.<sup>23</sup>

SALT skoru = [(saç kaybı yüzdesi) sağ yan x 18] + [(saç kaybı yüzdesi)sol yan x 18] + [(saç kaybı yüzdesi)üst x 40] + [(saç kaybı yüzdesi)arka x 24]



Olsen/Canfield

| Salt score |                     |            |       |
|------------|---------------------|------------|-------|
| Site:      | Subject:            | Visit:     | Date: |
| Quadrant   | Percentage involved | Multiplier | Score |
| Left side  |                     | 0.18       |       |
| Right side |                     | 0.18       |       |
| Top        |                     | 0.40       |       |
| Back       |                     | 0.24       |       |
| Total      |                     |            |       |

Şekil 1. Salt skor sınıflaması (Olsen/Canfield)

### 2.1.6. Histopatoloji

Alopesi areata histopatolojik özellikleri hastalık evresine göre değişiklik göstermektedir. Akut evrede; anagen foliküller çevresinde, saç matriks keratinositlerine uzanan, arı kovanı şeklinde peribulber CD8+ ve CD4+ T lenfosit infiltrasyonu izlenir. Akut fazda görülen diğer histopatolojik bulgular etkilenmiş kıl folikülleri etrafında apopitoz, nekroz, ödem, mikrovezikülasyon, melanin inkontinansı, folikül epiteli ve dermal papillada pigment depolanması olarak sıralanabilir. Toplam folikül sayısı, etkilenmemiş deri ile benzer veya azalmış olabilir.

Subakut evrede anagen foliküller katagen ve telogen faza geçerler ve minyatürize olurlar. Terminal folikül sayısı düşerken, vellus kıl sayısı artar. Anagen folikül sayısı azalırken peribulber inflamasyon da geriler.<sup>24</sup>

Kronik evrede foliküllerin büyük kısmı telogen fazdadır ve belirgin minyatürizasyon mevcuttur. Eğer mevcutsa inflamatuvar infiltrat papiller dermiste minyatürize kıl foliküllerinin etrafında olmaya eğilimlidir.

İyileşme evresinde hafif inflamasyon vardır veya hiç yoktur. Anagen kıl oranı artarken telogen kıllar azalmaktadır.<sup>15</sup>

#### **2.1.7. Tanı**

Alopesi areata tanısı sıklıkla başka bir tanısal yöntem gereksinim duyulmadan hastanın inspeksiyonu ile klinik olarak konur. Kıl foliküler açıklıklarının izlendiği ve epidermal değişikliğin izlenmediği yamalar görülür. Yamaların ortasında kısa, eşit uzunlukta yeni çıkan, başlangıçta beyaz veya sarı renkli saçlar bulunabilir.

Dermatoskopi de AA'nın tanısında önemli bir yardımcı yöntem haline gelmiştir. Saç ve saçlı deri dermoskopisi aynı zamanda trikoskopi olarak da adlandırılmaktadır. Alopesi areatanın trikoskopisinde sarı benekler, deri yüzeyindeki kırık saçları ifade eden siyah benekler (kadaverik saçlar), ünlem saçlar, kümelenmiş vellus kıllar, kırık saçlar, konik ve kuyruk saçlar görülebilir. Sarı benekler ve vellus kıllar uzun süreli hastalıkla; siyah benekler, ünlem saçlar ve kırık saçlar ise hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.<sup>25</sup>

#### **2.1.8. Eşlik Eden Hastalıklar**

Alopesi areata hastalarında, %7-66 arasında değişkenlik gösterebilmekle birlikte ortalama %30 oranında tırnak değişiklikleri görülmektedir. Bu değişiklikler şiddetli AA olgularında ve çocuklarda daha sık gözlenmektedir.<sup>26</sup> En sık görülen tırnak değişiklikleri pitting ve trakionişidir. Diğer tırnak bulguları longitudinal oluklanma, Beau çizgileri, onikoliz, punktat (noktasal) lökonişi ve kırmızı noktalı lunuladır.<sup>4</sup>

Alopesi areata, diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Özellikle otoimmün tiroid hastalıkları ile %8-28 oranında birliktelik göstermektedir.<sup>27</sup> Vitiligo<sup>28</sup>, atopi, diyabetes mellitus<sup>29,30</sup>, romatoid artrit, Down sendromu, Addison hastalığı, otozomal resesif otoimmün poliglandüler sendrom, pernisiyöz anemi, psoriasis, sistemik lupus eritematozus, çölyak hastalığı, ülseratif kolit ve multipl skleroz gibi hastalıkların AA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nadir otoimmün hastalıklar, alopesi totalis ve alopesi universalis ile daha sık ilişkilidir.<sup>31</sup>

Alopesi areata hastalarında %66 oranında psikiyatrik komorbiditeler eşlik

edebilmektedir. En sık eşlik eden psikiyatrik hastalıklar; uyum bozuklukları, jeneralize anksiyete bozukluğu, depresif ataklardır. Şiddetli AA formlarında, sosyal fobi eşlik edebilmektedir. Bu hastalarda obsesif kişilik bozukluğu, anksiyöz kişilik özellikleri ve bağımlı kişilik bozukluğu da görülebilmektedir.<sup>32</sup>

Alopesi areatalı hastalarda asemptomatik lens opasiteleri, katarakt ve fundus değişiklikleri bildirilmiştir.<sup>33</sup>

### **2.1.9. Ayırıcı Tanı**

Yamasal tip AA'da tanı klinik olarak kolaylıkla koyulabilmektedir. Diffüz AA olgularında ayırıcı tanıda telogen efluvium ve androgenetik alopesi akla gelmelidir. Androgenetik alopeside belirgin bir dökülme olmaksızın, kadın ve erkekte belirli bölgelerde seyrelme, trikoskopide saçlarda minyatürizasyon, saç shaft farklılıkları görülür ve saç çekme testi sıklıkla negatiftir.<sup>3</sup> Diffüz AA'nın telogen efluviumdan ayrımı zorlayıcı olabilmektedir. Telogen efluvium hastalarında öyküde tetikleyici faktörler bulunmakta, trikogramda sadece telogen saçlar görülmekte ve saç çekme testi sıklıkla pozitif olmaktadır. Alopesi areatada trikogramda telogen ve distrofik anagen saçlar birlikte görülmektedir.<sup>34</sup>

Lupus eritematozus ve sekonder sifiliz ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır. Çocukluk yaş grubunda AA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken en önemli hastalıklar tinea kapitis ve trikotillomanidir. Bunların dışında triangüler alopesi, traksiyonel alopesi, bebeklerde friksiyon alopesisi, konjenital atrişi ve skatrisyel alopesilerin erken dönemleri de AA ile ayırıcı tanıya girmektedir.<sup>19,21,22</sup>

### **2.1.10. Prognoz**

Alopesi areatanın seyrini önceden tahmin etmek mümkün olmamakla birlikte hastaların yaklaşık %50'si tedavi almaksızın bir yıl içerisinde iyileşebilmektedir. Hastaların çoğu birden fazla epizod geçirmektedir. Alopesi totalis, alopesi universalis gibi yaygın saç kaybı ve ofiyazis patterni, tırnak tutulumu olması, çocukluk çağında başlayan hastalık, uzun süreli saç kaybı, atopi, diğer otoimmün hastalıklar ve aile öyküsü olması kötü prognozla ilişkilidir.<sup>3</sup>

### **2.1.11. Tedavi**

Alopesi areata hastalar için kozmetik bir sorun olup, özellikle genç kadınlarda ve çocuklarda ciddi psikolojik sorunlara neden olabilir. Tedavisiz remisyon oranının yüksekliği nedeniyle bazı durumlarda, hastanın talebi yoksa medikal tedavi uygulanmayabilir. Ancak genellikle hastalar tıbbi müdahale talebi ile başvurumaktadırlar. Alopesi areata için kullanılan tedaviler küratif olmayıp, sadece hastalığı kontrol altına alırlar. Lokal tedaviler tedavi edilen bölgeyi kontrol altına alırken, alopesik plağın genişlemesini engelleyemezler.

Tedavi seçenekleri değerlendirilirken saç kaybının yaygınlığı ve hasta yaşı göz önünde bulundurulmalıdır.

Topikal tedaviler arasında; topikal kortikosteroidler, intralezyonel kortikosteroidler, minoksidil, antralin (ditanol), topikal immunoterapi (difensipron, skuarik asit dibütil ester) ve prostaglandin analogları sayılabilir.

Sistemik tedaviler arasında; sistemik kortikosteroidler, metotreksat, siklosporin, janus kinaz (JAK) inhibitörleri ve fotokemoterapi yer almaktadır.

Bununla birlikte AA hastalarında kriyoterapi, interferon, sulfasalazin, izoprinozin, nikel, çinko aspartat, biyotin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, hipnoterapi, beksaroten, kapsaisin, aromaterapi, timektomi, akupunktur, 308 nm excimer lazer ve antihistaminikler ile başarılı sonuçlar alınan olgu sunumları mevcuttur.<sup>35</sup>

## **2.2. TELOGEN EFFLUVİUM**

### **2.2.1. Tanım**

Telogen effluvium (TE), kıl siklusu anagen fazının erken sonlanması ve telogen faza geçmesi nedeniyle gelişen, genellikle akut, diffüz, skar bırakmayan saç kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Akut ve kronik olarak ayrılmaktadır. Altı aydan kısa süreli hastalık akut TE, 6 aydan uzun süreli hastalık kronik TE olarak adlandırılmaktadır.<sup>36</sup>

### 2.2.2. Tarihçe

İlk kez Kligman tarafından 1961 yılında “Telogen Effluvium” terimi kullanılmıştır. Kligman, bu hastalarda saç kaybı nedeni ne olursa olsun, saç folikülünün benzer şekilde davranarak anagen evresini erken sonlandırdığını ve foliküllerin telogene benzer bir dinlenme fazına girdiğini öne sürmüştür.<sup>19</sup>

### 2.2.3 Epidemiyoloji

Telogen effluvium cinsiyet, yaş ve ırk gözetmeksizin herkeste görülebilir. Gerçek prevalansı bilinmemekte; ancak çok sık olduğu düşünülmektedir. Her iki cinsiyette de görülebilmekle birlikte, kadınlar hormonal değişiklikler sebebiyle daha yatkındır.<sup>37</sup>

### 2.2.4 Etyopatogenezi

Normal kıl folikülü siklusunda, aktif kıl büyümesinin görüldüğü ve saç uzunluğunun belirlendiği faz anagendir. Anagen fazın süresi türler arasında ve vücut bölgelerine göre değişiklik göstermektedir.<sup>38</sup> İnsan saçlı derisinde anagen faz yıllarca sürebilmektedir ve skalpteki kıl foliküllerinin %80-90'ı anagen fazdadır. Anagen fazın sonunda involüsyon görülen katagen fazına geçilmektedir. Folikül, dermal papilla ile birlikte yukarı doğru hareketlenir. Folikül regresyonun tamamlanması ve sonraki anagen arasında kalan faz, telogen olarak adlandırılmaktadır. Telogen fazdan sonra, saçlar aktif bir dökülme fazı olan ekzojen faza geçerler. Saçlar döküldükten sonra uzun bir süre, kıl folikülleri kenogen adı verilen latent bir fazda bekleyebilir.<sup>19</sup>

Fizyolojik olarak skalpten günde 100-150 tel saç dökülmesi normal kıl siklusunun bir sonucudur. Foliküller tekrar anagen faza girene kadar telogen fazında beklerler ve yeni gelen anagen saç, eski telogen saçı iterek dökülmesine sebep olur. Uzun olan telogen saç, kısa olan anagen saç ile yer değiştirdiği için geçici alopesi gözlemlenebilir. Anagen saç 3-6 ay içinde uzadığında alopesi de kaybolur.<sup>36</sup>

Akut veya kronik TE etyopatogeneziinde genetik bir faktör bulunamamıştır.<sup>36</sup>

Akut TE genellikle tetikleyici olaydan 3 ay sonra başlar ve 3-6 ay içinde kendini sınırlar. Ciddi enfeksiyöz durumlar, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, febril hastalıklar (malaria, tüberküloz vb.), gebelik ve laktasyon, travma, zor doğum, major cerrahi operasyonlar, ciddi emosyonel stres, açlık, şok

diyetler ve kanamalardan sonra görülebilmektedir. Özellikle strese neden olan yaşam olayları TE'un başlamasında etkin olabilmektedir. Telogen effluviuma neden olan ilaçlar arasında oral kontraseptifler, oral retinoidler, antitiroid ilaçlar (propiltiourasil), antikonvülzanlar (karbamazepin), antilipidemikler, beta-blokerler, aşılarda ve ağır metaller yer almaktadır.<sup>36</sup> Hastaların üçte birinde altta yatan etyolojik bir faktör saptanamaz.<sup>19</sup>

Kronik TE, telogen saçların 6 aydan uzun süre dökülmesinin devam etmesidir. Bu tablo primer olarak kronik TE nedeniyle veya çeşitli nedenlere sekonder olabilir. Kronik TE'nin gerçek nedeninin olabilmesi için tetikleyen faktör ve saç kaybı arasında geriye dönen ve tekrar başlayan şekilde bir ilişki olmalıdır. En sık nedenleri tiroid hastalıkları, demir eksikliği anemisi, akrodermatitis enteropatika ve malnutrisyonlardır.<sup>19</sup> Hipertiroidide %55, hipotiroidide %33 oranında telogen saç kaybı görülür.<sup>36</sup> Demir eksikliği anemisinde, telogen evrenin sonundaki kıl foliküllerinin tekrar anagene girmekte geçici olarak başarısızlığı söz konusudur.<sup>19</sup>

Uzun süren parenteral beslenme nedeniyle gelişen çinko yetmezliği, akrodermatitis enteropatika, hipoproteinemiye yol açan malign hastalıklar, sıkı diyetler ve bazı ilaçlar da kronik TE nedenleri arasında sayılabilir.<sup>19,39</sup>

### **2.2.5 Klinik Bulgular**

Skalpte diffüz kayıp, saçlarda incelme ve sıklıkla temporal bölgelerde gerileme gözlenir. Aksilla ve pubis gibi diğer kıllı bölgelerde de görülebilir. Saç kaybı genellikle skalpin %50'sinden azdır. Skar veya inflamasyon izlenmemektedir. Saç çekme testi pozitifdir. Verteks ve saçlı deri sınırlarından hafif çekme ile kolaylıkla saç tutamları elde edilebilir ve trikogramda telogen oranı % 20'den fazla izlenir.<sup>36</sup>

### **2.2.6. Histopatoloji**

Hafif çekme testinde çok sayıda telogen saç gözlenen hastalarda nadiren tanı için biyopsi gerekmektedir. Histolojik bulgular en iyi olarak punch biyopsinin transvers kesitlerinde görülmektedir. Kıl foliküllerinin sayısı ve yoğunluğu genellikle normaldir; ancak katagen ve telogen fazlardaki kıl folikülü oranı artmıştır.

Foliküllerin %25'inden fazlasının telogen fazda olması ile tanı doğrulanmaktadır. Telogen saçların tipik olarak %50'den fazla olmaması gerekmektedir.<sup>37</sup>

### **2.2.7. Laboratuvar**

Hastalarda etyolojiye yönelik olarak tiroid fonksiyon testleri, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, ferritin düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Yapılan çalışmalara göre ferritin düzeyinin en az 40 ng/dl olması önerilmektedir.<sup>39</sup>

Rutinde bakılmaları önerilmemekle birlikte, öyküde ve muayenede destekleyici bulgular varsa antinükleer antikor (ANA) titresi, sifiliz serolojisi ve serum çinko düzeyleri bakılabilir.<sup>36</sup>

### **2.2.8. Tanı**

Saç çekme testi TE'de kuvvetli pozitifdir. Skalpteki saçlardan 40-60 tel kadarlık bir tutam, başparmak ve işaret parmağı arasında tutularak, yavaşça ancak hafif sıkıca çekilir. Normalde 24 saat yıkanmamış olan saçta, bu uygulama ile 2-3 tel elde edilirken; artmış dökülmede saçların %10'u kolayca skalpin herhangi bir yerinden elde edilebilmektedir.

Trikogram, efluvium tiplerinin ayırımında kullanılan iyi bir yöntemdir. Hastalar 5 gün banyosuz kaldıktan sonra 60-80 saç lastik yapılı bir forsepsle çekilir. Sonuçların en doğru şekilde değerlendirilmesi için kıl bulbusunun kökleriyle birlikte hızlıca lamaların ortasına yerleştirilmesi gerekir. Sonrasında mikroskop altında değerlendirilir. Hasta için hoş olmayan ve ağrılı bir yöntemdir. Çünkü hasta ortalama 5 gün banyosuz kaldığı gibi saç çekme işlemi de ağrılıdır. Kıl kökü incelemelerinde, örneğin anajen kıl kaybı ve anajen displastik efluvium tanılarında trikogram çok önemlidir.<sup>40</sup>

Fototrikogram saçlı derinin bir alanından (1cm<sup>2</sup>) günler içerisinde seri halinde büyütülmüş fotoğraflar alınarak inceleme yapılan bir testtir. İlk çekilen fotoğraf ile sonrakiler arasındaki zaman saç büyümesinin değerlendirilmesine olanak sağlayacak şekilde yeterli olmalıdır (sıklıkla 24-72 saat arasında). Bu şekilde anajen saçlar (büyüyenler) ve telogen saçlar (büyümeyenler) tespit edilir. Siklus durumuna ek olarak fototrikogram lineer büyüme hızı, çap ve dansite ölçümüne olanak tanır.<sup>41</sup>

Kontrastı arttırılmış fototrikogram, fototrikogramın daha ileri versiyonudur.<sup>40</sup> Otomatik fototrikogram (Trichoscan) artık birçok dermatoloji kliniğinde rutin kullanılan bir cihazdır. Önemli tüm kıl parametrelerini ölçmek için, standart epulimenesan mikroskop (ELM) otomatik dijital fotoğraf ile birleştirilmiştir.<sup>42</sup>

Yıkama testinde (“wash test”) en son saç yıkamanın üzerinden 5 gün geçtikten sonra, saçların tekrar küvette yıkanması söylenir. Sonrasında lavaboya dökülen saçlar gazlı bez ile toplanır ve sayılır. Kronik TE’de bu saçlardaki vellus kıl oranı %3.5 olarak saptanırken, androjenetik alopeside %58.9 oranında gözlenmektedir. Günlük saç sayımı elverişsiz bir yöntem olmakla birlikte, saç yıkama testinin benimsenmesi gereken en iyi yöntem olduğu düşünülmektedir.<sup>43</sup>

### **2.2.9. Ayırıcı Tanı**

Telogen effluvium ayırıcı tanısında AA, anagen effluvium, androjenetik alopesi, skatrisyel alopesilerin başlangıç evreleri, sifiliz ve trikotillomani yer almaktadır.

### **2.2.10. Prognoz**

Akut TE’de prognoz oldukça iyi olup, özellikle altta yatan etmenin ortadan kalkması ile saçlar hızla büyür. Kronik TE’de ise bu süreç bazen yılları bulabilmekle birlikte bu olgularda sonunda saçların dökülmesi durmaktadır.<sup>39</sup>

### **2.2.11. Tedavi**

Hem akut hem kronik TE’de faktör belirlenip ortadan kaldırılabiliirse, daha ileri tedaviye gerek kalmamaktadır. Akut TE kendini sınırlandıran bir hastalıktır. Saç transplantasyonunun TE tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Topikal minoksidil, tedavide aktif rol almak isteyen hastalarda önerilebilir.<sup>37</sup>

## **2.3. TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ**

Tiyoller (R-SH) merkaptanlar olarak da bilinen, sülfür ve hidrojen atomunun karbon atomuna bağlanması sonucu oluşan organik bileşenlerdir. Plazmadaki tiyol havuzu esas olarak albumin tiyolleri, protein tiyolleri ve düşük molekül ağırlıklı tiyollerden (sistein, sisteinglisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamilsistein vb)

oluşmaktadır.<sup>44</sup>

Tiyoller (R-SH), bünyelerindeki karbon atomuna bağlı bir sülfhidril grubu (SH) taşıyan ve bu sayede oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarına girebilen bileşiklerdir. Dolayısıyla hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunu önlemede kritik role sahiptirler. Oksidatif stres durumunda, plazma tiyolları okside olarak disülfidler oluşurmakta ve plazma tiyol seviyeleri düşmektedir.<sup>45</sup>

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi veya antioksidan defans mekanizmalarının yetersiz olması sebebiyle, oksidan-antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulması sonucu gelişir. Oksidatif stres durumunda sistein rezidüleri, protein tiyol grupları ve düşük moleküler kitle tiyolları arasında geri dönüşümlü karışık disülfidler oluşumuna yol açar. Oluşan disülfid bağları tiyol gruplarına tekrar indirgenip dinamik tiyol-disülfid dengesi sürdürülür.<sup>46</sup>

Tiyol ve disülfid parametrelerinin oranları oksidan ve antioksidan dengesini göstermektedir. Bu denge dinamik bir olaydır ve karşılıklı reaksiyonlarla devamlı değişmektedir. Dinamik tiyol disülfid dengesi; antioksidanların korunması, detoksifikasyon, sinyal üretimi, apoptoz, enzimatik aktivite düzenleyici ve transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu ve hücre sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde rol oynar.<sup>45</sup>

Total tiyol, hem intraselüler hem ekstraselüler indirgenmiş ve indirgenmemiş tiyolları ifade ederken, nativ tiyol yalnızca indirgenmemiş tiyolları belirtmektedir.<sup>45</sup> Diyabetes mellitus, obezite, pnömoni gibi dejeneratif hastalıklarda disülfid seviyeleri artarken, nativ tiyol ve total tiyol seviyeleri azalmaktadır. Proliferatif hastalıklarda ise nativ tiyol ve total tiyol seviyeleri artarken, disülfid seviyeleri azalmaktadır.<sup>44</sup>

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.ÇALIŞMA DİZAYNI**

Bu çalışmada AA ve TE tanılı hastalar ile sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı kontroller prospektif olarak incelenmiştir.

Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2018-Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran 18-54 yaş arasında, klinik olarak tanı almış 41 AA, 40 TE hastası ve 40 kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmanın bilimsel ve etik açıdan uygulanabilir olduğuna Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından oy birliğiyle karar verilmiştir. Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyulmuştur. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerden bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

#### **3.2. HASTA SEÇİMİ**

Alopesi areata grubuna kronik sistemik hastalığı bulunanlar, bilinen otoimmün veya otoenflamatuvar hastalığı bulunanlar, 18 yaş altındaki hastalar, malign hastalığı bulunanlar, gebeler, tiyol/disülfid dengesine etki edebilecek sigara, alkol, sistemik ilaç kullanan, son 1 ay içinde topikal veya son 3 ay içinde sistemik tedavi alan AA hastaları dahil edilmemiştir.

Telogen effluvium grubuna, 6 aydan kısa süreli hastalığı bulunanlar dahil edilmiş olup; etyolojiye yönelik yapılan tetkiklerinde demir eksikliği, tiroid hastalıkları, vitamin D eksikliği, vitamin B12 eksikliği tespit edilenler, bilinen otoimmün veya otoenflamatuvar hastalığı bulunanlar, 18 yaş altındaki hastalar, malign hastalığı olanlar, gebeler, tiyol/disülfid dengesine etki edebilecek sigara, alkol ve sistemik ilaç kullanımı olanlar dahil edilmemiştir.

Kontrol grubuna ise 18 yaş üzeri, AA, TE ve başka herhangi bir enflamatuvar veya neoplastik hastalığı olmayan, gebe olmayan, sigara, alkol ve sistemik ilaç kullanmayan, hasta grubu ile ortalama yaş ve cinsiyet açısından uyumlu toplam 40 gönüllü dahil edilmiştir.

### 3.3. YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet ve yaş bilgileri kaydedildi. Dermatolojik muayeneleri yapılarak saç rengi, nevus flammeus varlığı, alopesi patterni, AA hastaları için vücut kıllarının tutulumu, tırnak tutulumu, aile öyküsü varlığı, mevcut alopesi atağının süresi bilgileri sorgulandı. Alopesi areata hastalarının şiddetini değerlendirmek amacıyla SALT skorları hesaplandı.

Alopesi areata hastalarından rutin poliklinik başvuruları esnasında alınan açlık kan şekeri, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, B12 vitamini değerleri; TE hastalarında bu tetkiklere ek olarak serum ferritin düzeyi ve serum D vitamini (1,25-hidroksi vitamin D) düzeyi ölçüldü. Telogen effluvium düşünülen hastalara frontal, oksipital ve her iki temporal alandan hafif çekme testi uygulandı. Çekme sonucu her alanda %10'dan fazla saç elde edilen hastalar TE olarak kabul edildi. Androjenetik alopesileri dışlamak amacıyla dermatoskopi yapıldı.

Rutin kan tetkikleri esnasında hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan fazladan 3 cc kan, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'na soğuk zincirle taşınıp çalışmaya kadar -80 °C' de muhafaza edildi. Alınan örneklerde serum nativ tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri sıcaklık kontrollü Shimadzu UV-1800 spektrofotometre ve Cobas c501 otomatik analizörde Erel ve Neşelioğlu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemi ile değerlendirildi.

### 3.4. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistic for Windows versiyon 22.0 (IBM Corp., NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi referans alınarak değerlendirildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma; parametrik olmayan dağılım gösteren veriler ise ortanca (interquartile range (IQR)) şeklinde gösterildi. İki veya daha fazla grup içeren karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında önce ANOVA testi yapıldı ve anlamlı olan karşılaştırmalarda anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için post-hoc Bonferoni testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiden daha çok gruplu karşılaştırmada ise önce Kruskal Wallis H testi yapıldı. Anlamlı olan karşılaştırmalarda anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Dunn-Bonferoni ikili karşılaştırma

testi yapıldı. Verilerin normal dağıldığı ikili grup karşılaştırmalarında Student's t testi, verilerin normal dağılmadığı ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (% yüzde) şeklinde gösterildi ve Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Yapılan tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 41 AA hastası, 40 TE hastası ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere 121 kişi alınmıştır. Alopesi areata grubunda hastaların %58,5'i erkek, %41,5'i kadın, TE grubunda hastaların %47,5'i erkek, %52,5'i kadın, kontrol grubunun %62,5'i erkek, %37,5'i kadındır. Ortalama yaş, AA grubunda 32,9±10,9, TE grubunda 32,7±11,7 ve kontrol grubunda 34,3±10,5'tir. Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılımı ve yaş açısından benzer olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1). Hastalık süresi ortanca değeri 60 (30-225) gündür.

**Tablo 1. Alopesi Areata, Telogen Effluvium ve Kontrol Gruplarının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması**

|                      |                          | <b>AA<br/>n(%)</b> | <b>TE<br/>n(%)</b> | <b>Kontrol<br/>n(%)</b> | <b>p<br/>değeri</b> |
|----------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| <b>Cinsiyet</b>      | <b>Kadın</b>             | 17                 | 21                 | 15                      | <b>0,374*</b>       |
|                      | <b>(%)</b>               | (%41,5)            | (%52,5)            | (%37,5)                 |                     |
|                      | <b>Erkek</b>             | 24                 | 19                 | 25                      |                     |
|                      | <b>(%)</b>               | (%58,5)            | (%47,5)            | (%62,5)                 |                     |
|                      | <b>Toplam</b>            | <b>41 (%100)</b>   | <b>40 (%100)</b>   | <b>40 (%100)</b>        |                     |
| <b>Yaş<br/>(Yıl)</b> | <b>Ort±ss</b>            | 32,9 ± 10,9        | 32,7 ± 11,7        | 34,3 ± 10,5             | <b>0,622**</b>      |
|                      | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 29 (25,5-41)       | 29,5 (23,3-40,5)   | 33 (26,3-41,8)          |                     |

\*Pearson Ki-Kare testi, \*\*Kruskal-Wallis H testi

Alopesi areata hastalarının poliklinik başvurularında elde edilen tanımlayıcı veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Alopesi Şiddet Ölçeği (SALT) skoruna göre sınıflandırıldığında hastaların %73,2'si S1, %22'si S2, %4,9'u S3 evrededir. S4 ve S5 evrede hasta bulunmamaktadır. Hastaların %78'i yamasal tipte, %22'si ofiyazis tiptedir. Hastaların %24,4'ünde nevus flammeus mevcuttur (Tablo 2).

Hastaların %97,6'sında vücut kılları tutulmamıştır ve %90,2'sinde tırnak tutulumu bulunmamaktadır. Hastaların %7,3'ünde ailede AA öyküsü bulunmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 2. Alopesi Areata Hastalarına Ait Muayene Bulguları**

|                        |                 | <b>n(%)</b> |
|------------------------|-----------------|-------------|
| <b>Nevus Flammeus</b>  | <b>Var</b>      | 10 (%24,4)  |
|                        | <b>Yok</b>      | 31 (%75,6)  |
| <b>SALT</b>            | <b>S1</b>       | 30 (%73,2)  |
|                        | <b>S2</b>       | 9 (%22)     |
|                        | <b>S3</b>       | 2 (%4,9)    |
|                        | <b>S4</b>       | 0 (%0,0)    |
|                        | <b>S5</b>       | 0 (%0,0)    |
| <b>Pattern</b>         | <b>Yama</b>     | 32 (%78)    |
|                        | <b>Ofiyazis</b> | 9 (%22)     |
| <b>Vücut</b>           | <b>Var</b>      | 1 (%2,4)    |
|                        | <b>Yok</b>      | 40 (%97,6)  |
| <b>Tırnak Tutulumu</b> | <b>Var</b>      | 4 (%9,8)    |
|                        | <b>Yok</b>      | 37 (%90,2)  |
| <b>Aile Öyküsü</b>     | <b>Var</b>      | 3 (%7,3)    |
|                        | <b>Yok</b>      | 38 (%92,7)  |

Nativ tiyol değerleri ortancası AA grubunda 384,9 (351,3-429,3)  $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda 423,7 (381,8-477,9)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Alopesi areata grubunda kontrol grubuna göre ortanca nativ tiyol değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p:0,010$ ) (Tablo 3.1).

Disülfid değerleri ortancası AA grubunda 16,7 (13,7-19,7)  $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda 19,4 (17,1-26,1)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Alopesi areata grubunda disülfid değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Tablo 3.1).

Alopesi areatada disülfid/nativ tiyol oranı %5 (3,9-7,1), kontrol grubunda %3,9 (2,9-4,7) olarak bulunmuştur. Alopesi areatada disülfid/nativ tiyol oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1. Alopesi Areata ve Kontrol Gruplarında Ortanca Nativ Tiyol, Disülfid Değerleri ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranlarının Karşılaştırılması**

|                                                       |                          | <b>AA<br/>(n=41)</b>   | <b>Kontrol<br/>(n=40)</b> | <b>p değeri</b>  |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|
| <b>Nativ Tiyol<br/>(<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b> | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 384,9<br>(351,3-429,3) | 423,7<br>(381,8-477,9)    | <b>0,010</b>     |
|                                                       | <b>Min-Max</b>           | 299,9-502,3            | 330,8-588,7               |                  |
| <b>Disülfid<br/>(<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>    | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 19,4<br>(17,1-26,1)    | 15,9<br>(12,7-19,8)       | <b>&lt;0,001</b> |
|                                                       | <b>Min-Max</b>           | 11,65-37,25            | 7,65-27,55                |                  |
| <b>Disülfid/Nativ<br/>Tiyol oranı<br/>(%)</b>         | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 5<br>(3,9-7,1)         | 3,9<br>(2,9-4,7)          | <b>&lt;0,001</b> |
|                                                       | <b>Min-Max</b>           | 2,76-10,99             | 1,53-6,47                 |                  |

Mann-Whitney U testi

Nativ tiyol değerleri ortalaması TE grubunda 426,7 (389,5-468,2)  $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda 423,7 (381,8-477,9)  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Telogen effluvium ve kontrol grubunda ortalama nativ tiyol değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,926) (Tablo 3.2).

Disülfid değerleri ortalaması TE grubunda  $17 \pm 5,3$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda  $16,3 \pm 4,8$   $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Telogen effluvium ve kontrol grubu arasında ortalama disülfid değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p:0,585) (Tablo 3.2).

Disülfid/nativ tiyol oranlarının ortanca değeri TE grubunda %3,9 (3,3-4,6), kontrol grubunda %3,9 (2,9-4,7)'dur. Bu değerler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0,954) (Tablo 3.2).

**Tablo 3.2. Telogen Effluvium ve Kontrol Gruplarında Nativ Tiyol, Disülfid Değerleri ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranlarının Karşılaştırılması**

|                                               |                          | <b>TE<br/>(n=40)</b> | <b>Kontrol<br/>(n=40)</b> | <b>p değeri</b> |
|-----------------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>Nativ Tiyol<br/>(µmol/L)</b>               | <b>Ort ± ss</b>          | 428,2 ± 44,3         | 429,3 ± 59,4              | 0,926*          |
|                                               | <b>Min-Max</b>           | 334-514,3            | 330,8-588,7               |                 |
| <b>Disülfid<br/>(µmol/L)</b>                  | <b>Ort ± ss</b>          | 17 ± 5,3             | 16,3 ± 4,8                | 0,585*          |
|                                               | <b>Min-Max</b>           | 6,5-32,55            | 7,65-27,55                |                 |
| <b>Disülfid/Nativ<br/>Tiyol oranı<br/>(%)</b> | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 3,9<br>(3,3-4,6)     | 3,9<br>(2,9-4,7)          | 0,954**         |
|                                               | <b>Min-Max</b>           | 1,55-7,92            | 1,53-6,47                 |                 |

\*Student's t testi

\*\*Mann-Whitney U testi

SALT skorları ile nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranları ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4).

**Tablo 4. SALT Skoru ve Nativ Tiyol, Disülfid ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranı Korelasyon Analizi Sonuçları**

|                                       |          | <b>SALT Skoru</b> |
|---------------------------------------|----------|-------------------|
| <b>Nativ Tiyol (µmol/L)</b>           | rho      | 0,092             |
|                                       | p değeri | 0,567             |
| <b>Disülfid (µmol/L)</b>              | rho      | -0,062            |
|                                       | p değeri | 0,699             |
| <b>Disülfid/Nativ Tiyol oranı (%)</b> | rho      | -0,056            |
|                                       | p değeri | 0,728             |

Spearman korelasyon testi

rho: Spearman korelasyon katsayısı

Alopesi areata grubunda, tırnak tutulumu olanların ve tırnak tutulumu olmayanların nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranının ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 5).

**Tablo 5. Alopesi Areata Hastalarında Tırnak Tutulumu ile Nativ Tiyol, Disülfid Değerleri ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranının Karşılaştırılması**

|                                                       |                          | <b>Tırnak<br/>Tutulumu Yok<br/>(n=37)</b> | <b>Tırnak<br/>Tutulumu Var<br/>(n=4)</b> | <b>p değeri</b> |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|
| <b>Nativ Tiyol<br/>(<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b> | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 383<br>(348,7-429,3)                      | 418,3<br>(372,1-468,2)                   | 0,359           |
| <b>Disülfid<br/>(<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>    | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 19,6<br>(17,3-26,1)                       | 16,2<br>(12,6-27,4)                      | 0,220           |
| <b>Disülfid/Nativ<br/>Tiyol oranı<br/>(%)</b>         | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 5<br>(4-7,2)                              | 3,9<br>(2,9-6,7)                         | 0,220           |

Mann-Whitney U testi

Alopesi areata hastalarında alopesi patterni ile nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranı ortanca değerleri karşılaştırıldığında; yamasal AA ve ofiyazis patterninde nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranları ortanca değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 6).

**Tablo 6. Alopesi Areata Hastalarında Alopesi Patterni ile Nativ Tiyol, Toplam Tiyol, Disülfid Değerleri ve Tiyol/Disülfid Oranı Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması**

|                                                       |                          | <b>AA(n=41)</b>           |                           | <b>p değeri</b> |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
|                                                       |                          | <b>Yamasal<br/>(n=32)</b> | <b>Ofiyazis<br/>(n=9)</b> |                 |
| <b>Nativ Tiyol<br/>(<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b> | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 383<br>(349,5-443,3)      | 393,7<br>(353,5-419,4)    | 0,938           |
| <b>Disülfid<br/>(<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>    | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 19,1<br>(17,2-26,3)       | 19,6<br>(16,4-25,9)       | 0,988           |
| <b>Disülfid/Nativ<br/>Tiyol oranı;<br/>%</b>          | <b>Ortanca<br/>(IQR)</b> | 4,9<br>(3,8-7,4)          | 5,6<br>(4-6,7)            | 0,865           |

Mann-Whitney U testi

Alopesi areata grubunda; hastalık süresi ve nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranı ortanca değerleri arasında korelasyon bulunmamaktadır (Tablo 7).

**Tablo 7. Alopesi Areata Süresi ile Nativ Tiyol, Disülfid ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranının Karşılaştırılması**

|                                       |          | <b>Süre</b> |
|---------------------------------------|----------|-------------|
| <b>Nativ Tiyol (µmol/L)</b>           | rho      | 0,095       |
|                                       | p değeri | 0,557       |
| <b>Disülfid (µmol/L)</b>              | rho      | -0,231      |
|                                       | p değeri | 0,145       |
| <b>Disülfid/Nativ Tiyol oranı (%)</b> | rho      | -0,192      |
|                                       | p değeri | 0,229       |

Spearman korelasyon testi

rho: Spearman korelasyon katsayısı

Ailede AA öyküsü ile nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranının ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 8).

**Tablo 8. Alopesi Areata Hastalarında Aile Öyküsü ile Nativ Tiyol, Disülfid ve Disülfid/Nativ Tiyol Oranının Karşılaştırılması**

|                                       |                      | <b>Aile Öyküsü Var (n=3)</b> | <b>Aile Öyküsü Yok (n=38)</b> | <b>p değeri</b> |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <b>Nativ Tiyol (µmol/L)</b>           | <b>Ortanca (IQR)</b> | 497,5<br>(344,3-502,3)       | 384<br>(352,3-424,1)          | 0,213           |
| <b>Disülfid (µmol/L)</b>              | <b>Ortanca (IQR)</b> | 16,4<br>(14,1-17,2)          | 19,8<br>(17,3-26,8)           | 0,051           |
| <b>Disülfid/Nativ Tiyol oranı (%)</b> | <b>Ortanca (IQR)</b> | 3,3<br>(2,8-5)               | 5<br>(4-7,5)                  | 0,086           |

Mann-Whitney U testi

## 5.TARTIŞMA

Son yıllarda pek çok hastalığın etyopatogenezinde üzerinde durulan mekanizmalardan biri oksidatif streştir. Oksidatif stres, serbest radikal veya reaktif oksijen türlerinin üretimi ile oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin oksidatif mekanizmalar lehine kayması sonucu moleküler ve hücrel fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanabilir.<sup>47</sup>

Deri ekleri, özellikle kıl folikülleri, mitokondri, peroksizomlar, endoplazmik retikulum ve plazma membranındaki metabolik reaksiyonlar sonucu fazla miktarda reaktif oksijen türlerine (ROT) maruz kalmaktadır.<sup>48</sup> Ksantin oksidaz, sitokrom P450 ve NADPH oksidaz gibi enzimler metabolik yan ürünler olarak ROT üretmektedir. Reaktif oksijen, azot ve klor türlerindeki artış oksidatif strese yol açmakta, hücre DNA'sı, lipidleri ve proteinlerinde potansiyel olarak hasar oluşturmaktadır. Bu hasar, hücre ölümüne yol açabilmektedir.<sup>49</sup>

Aynı zamanda enflamatuvar süreçler, sigara dumanı, kemoterapötikler ve diğer ilaçlar da ekstrinsik faktörler olarak kıl folikülünde ROT üretimi ve birikimini tetikleyebilmektedir.<sup>48</sup> Dolayısıyla hücrel oksidasyon-redüksiyon (redoks) dengesinin sağlanması hücre sağkalımı için elzemdir.<sup>49</sup> Kıl folikülünün redoks dengesini sağlayabilmesi için nonenzimatik antioksidan mekanizmalar devreye girer.<sup>48</sup>

Endojen nonenzimatik antioksidan mekanizmalar arasında östradiol, melatonin, vitamin E, vitamin C, GSH, N-asetil-L-sistein ve beta-karoten sayılabilir. Glutatyon peroksidaz, CAT, SOD gibi peroksidazlar enzimatik antioksidanlar arasında yer almaktadır.<sup>50</sup> Ekzojen antioksidanlar vücuda diyetle veya hazır medikal preparatlar ile alınmaktadır. Bunlar bakır, manganez, selenyum, çinko ve demir gibi mineraller, A, C ve E vitaminleridir.<sup>50,51</sup>

Endojen nonenzimatik antioksidan mekanizmalardan biri olan tiyoller (R-SH), bünyelerindeki karbon atomuna bağlı bir sülfhidril grubu (SH) taşıyan ve bu sayede oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarına girebilen bileşiklerdir. Dolayısıyla hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunu önlemede kritik role sahiptirler.

Plazmada tiyoller; albümin tiyolleri, protein tiyolleri ve sistein (Cys), sisteinilglisin, GSH, homosistein ve  $\gamma$ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı

tiyollerden meydana gelir. Tiyoller (R-SH) oksidatif reaksiyonlar sonucu disülfid bağları (RSSR) oluşturmaktadır.<sup>44</sup>

Total tiyol, hem intraselüler hem ekstraselüler indirgenmiş ve indirgenmemiş tiyollerini ifade ederken, nativ tiyol yalnızca indirgenmemiş tiyollerini belirtmektedir. Oksidatif stres durumunda, plazma tiyollerini okside olarak disülfidleri oluşturmakta ve plazma tiyol seviyeleri düşmektedir.<sup>45</sup> Total tiyol miktarı, geri dönüşsüz oksidatif durumlarda azalmakta; geri dönüşlü oksidasyon durumunda ise sabit kalmaktadır. Dolayısıyla esas olarak nativ tiyol değerleri hücrelerin geri dönüşlü oksidasyon kapasitelerini göstermede anlamlıdır.<sup>44</sup>

Dinamik tiyol-disülfid denge durumu; antioksidan korunması, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve hücrelerel sinyal mekanizmalarında büyük öneme sahiptir.<sup>44</sup>

Hücrenin redoks kapasitesinin yaşlanma, aşırı alkol tüketimi, diyabetes mellitus, sigara kullanımı ve kemoterapi gibi durumlarda azaldığı gösterilmiştir. Bununla ilişkili olarak sigara kullanan, diyabetik, obez bireylerde, pnömoni ve dejeneratif hastalıkları olanlarda disülfid seviyeleri daha yüksek bulunmuştur.<sup>44</sup> Çalışmamızda sonuçların güvenilirliğini sağlamak ve ekstraselüler faktörlerin olumsuz etkilerini minimize etmek amacıyla sigara, alkol ve sistemik ilaç kullanımı olan, ek hastalığı ve malignitesi bulunan bireyler dahil edilmemiştir.

Son yıllarda psoriasis<sup>52</sup>, atopik dermatit<sup>45</sup>, vitiligo<sup>53</sup>, AA<sup>47</sup> gibi dermatolojik hastalıkların etyopatogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünülerek bu konuda çalışmalar yapılmıştır.

Alopesi areata, kıl folikülünün skar yapmayan saç kaybı ile karakterize enflamatuvar, T lenfosit aracılı otoimmün organ spesifik bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, AA patogenezinde enflamasyonu tetikleyen faktörler pek çok çalışmada araştırılmıştır. Lezyonlu deride lenfosit infiltratından biyoaktif ürünlerin (proaktif sitokinler ve ROT) salınımı, AA patogenezinde ve enflamasyonun tetiklenmesinde oksidatif stresin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.<sup>47</sup> Buradan yola çıkarak AA'da oksidatif strese yönelik SOD, GSH-Px, CAT, MDA, ADA, PON-1, total antioksidan ve oksidan kapasitelerinin (TAK, TOK) araştırıldığı bazı çalışmalar gerçekleştirilmiştir.<sup>47,54-58</sup>

Alopesi areatada kıl folikülü etrafında enflamatuvar hücre infiltratı görülmekte ve bu da kıl folikülü harabiyeti, anormal keratinizasyon ile sonuçlanmaktadır. Bu enflamatuvar hücreler ve salgıladıkları sitokinler intraselüler ROT üretimine yol açmaktadır. Tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) da mitokondriyal ROT üretimini tetiklemektedir. Bozulmuş selüler antioksidan defans mekanizmaları hücre membranında anormal lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır.<sup>54</sup>

Yenin ve arkadaşları 62 AA hastası ve 62 kontrol ile yaptıkları çalışmalarında AA hastalarının eritrositlerinde süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitelerini düşük saptamışlardır. Yine aynı çalışmada lipid peroksidasyonunun son ürünü olan plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri yüksek saptanmıştır.<sup>47</sup>

Akar ve arkadaşları, 10 AA hastası ve 10 sağlıklı kontrolün saçlı deri biyopsi örneklerinde yaptıkları çalışmada, AA hastalarının skalp örneklerinde yüksek SOD ve GSH-Px aktivitesi saptamışlardır. Lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeyleri hastalığın erken dönemlerinde, geç dönemlerden 2 kat daha yüksek bulunmuştur.<sup>55</sup> Çalışmamızda AA grubunda hastalık süresi ve nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Güngör ve arkadaşları, 21 AA hastası ve 21 sağlıklı kontrolün serum ve deri biyopsileri ile yaptıkları çalışmada, serum eritrosit SOD ve GSH-Px seviyelerini AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Alopesi areata hastalarının doku örneklerinde SOD düzeylerinin normal dokulardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Antioksidan enzim düzeylerinin de kontrol grubundan yüksek saptanması, artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.<sup>56</sup>

Öztürk ve arkadaşları, 30 AA ve 30 sağlıklı kontrolün saçlı deri biyopsileri ile yaptıkları çalışmada, AA grubunda CAT, SOD, ADA, MDA ve GSH düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Adenozin deaminaz aktivitesinin, enflamatuvar hücre aktivasyonu için bir ölçü olabileceği öne sürülmüştür. Bu aktivitenin kaynağının hastaların lezyonlu bölgelerinde olan T lenfosit infiltrasyonu olduğu düşünülmüştür. Dolayısıyla artmış ADA aktivitesi lenfositlerin hiperproliferasyonu ve diferansiyasyonu ile ilişkilendirilmiştir.<sup>54</sup>

Motor ve arkadaşları, 46 AA ve 36 kontrol ile yaptıkları çalışmada, kan örneklerini potent serbest radikal reaksiyonlarına sokmuşlardır. Çalışmada elde ettikleri serum TAK ve mikromoleküler hidrojen peroksit ekivalanının ölçüldüğü TOK değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>58</sup>

Bilgili ve arkadaşları ise 39 AA ve 39 kontrol ile yaptıkları PON 1 aktivitesi, TAK, TOK ve oksidatif stres indeksi (OSİ) çalışmasında, AA hastalarında serum TAK düzeyleri ve PON 1 aktivitesini kontrol grubuna göre daha düşük saptamışlardır.<sup>57</sup>

Kim ve arkadaşlarının 16 orta-şiddetli AA hastası ve 16 kontrol ile yaptıkları çalışmada, AA hastalarında reaktif oksijen molekülleri kontrol grubundan yüksek, TAK ise kontrol grubundan düşük tespit edilmiştir.<sup>59</sup>

Kılınç ve arkadaşlarının, 37 hafif şiddetli AA hastası ve 35 kontrol ile yaptıkları TAK, TOK ve OSİ çalışmasında, hasta grubunda TAK değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş; ancak TOK ve OSİ değerlerinde farklılık saptanmamıştır.<sup>60</sup>

Daha önce yapılan AA çalışmalarında GSH, SOD, CAT ve peroksidaz gibi redoks parametrelerine yalnızca hücresel düzeyde bakılmış olup, çalışmamızda plazma dinamik tiyol/disülfid dengesi değerlendirilmiştir.<sup>47,54-56</sup> Aynı zamanda çalışmamızda kullandığımız yöntem<sup>44</sup> sayesinde, bu çift taraflı dengenin 1979 yılından beri ancak tek tarafı ölçülebilen, her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve total olarak ölçülmüştür.

Kılınç ve arkadaşları, 46 AA hastası ve 41 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada tiyol/disülfid dengesini araştırmışlardır. Alopesi areata hastaları ve sağlıklı gönüllülerin nativ tiyol, disülfid değerleri ve tiyol/disülfid oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Alopesik yamaların sayısı, hastalık şiddeti ve atak sayısı ile tiyol, disülfid değerleri ve tiyol/disülfid oranları arasında korelasyon saptanmamıştır.<sup>61</sup>

Çalışmamızda ise AA hastalarının disülfid değerleri, disülfid/nativ tiyol oranları ve oksidatif stres, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum, enflamasyon ve otoimmünitenin baskın olduğu AA hastalarında oksidatif stresin hastalık sürecini başlatabileceği yönünde yorumlanabilir. Öte yandan artmış T lenfosit proliferasyonu veya enflamatuvar süreçler sonucu yükselmiş olabileceği

yönünde de yorumlanabilir.<sup>54,62</sup> Bu durumun ayrımını yapabilmek için antioksidan tedaviler veya sisteinden (Cys) zengin gıdalarla beslenme sonucu oksidatif radikallerin düşüşü ile birlikte klinik düzelmenin gözlenmesi gerekmektedir.<sup>62</sup>

Alopesi areata hastalarında A, C ve E vitaminlerinden oluşan iki aylık oral antioksidan tedavinin kıl büyüme hızını olumlu etkilediği gösterilmiş ve adjuvan olarak tedaviye eklenmesi önerilmiştir.<sup>63</sup> Yine immünmodulator ve antiproliferatif etkilerini göz önünde bulundurarak çinko ve selenyum replasmanı yapılmasını öneren çalışmalar mevcuttur.<sup>64</sup> Ob/ob deney farelerinde paraoksonaz-N-3-oksododekanoyl-L-homoserin-laktonun oksidatif stresi azalttığı ve saç çıkışını tetiklediği gösterilmiştir. Sentetik permeabl SOD enzim mimetiği olan Tempol, kronik stres altındaki fare modelinde saç büyümesini normalize etmiştir. Vitamin E türevi tokotrienoller, saç kaybı olan gönüllülerde saç sayısında artışa neden olmuştur.<sup>65</sup> Kısacası son yıllarda AA tedavisinde oksidatif stresi azaltma yönünde tedavilere eğilim hız kazanmıştır.

Telogen effluvium, kıl siklusu anagen fazının erken sonlanması ve telogen faza geçmesi nedeniyle gelişen, genellikle akut, diffüz, skar bırakmayan saç kaybıyla karakterize bir hastalıktır.<sup>19</sup> Saç kaybı ve stres arasındaki ilişki hastalar ve hekimler tarafından iyi bilinmekle birlikte halen patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>66</sup>

Telogen effluviumda, stres sonrası görülen katagen faza erken giriş, intrafoliküler apoptoz patternleri ölçülerek doğrulanmıştır. Stres maruziyeti perifoliküler MHC 2 hücre kümelerini arttırmaktadır. Bu kümeler, primer olarak aktive makrofajları göstermektedir ve bu durum apoptoz süreci ile kıl folikülü eliminasyonu için risk oluşturmaktadır.<sup>67</sup>

Pek çok deneysel çalışmada tiyol/disülfid oranındaki değişikliklerin hücre statüsünde değişikliklere yol açabileceği belirtilmiştir. Hücrenin redoks durumundaki değişiklikler oksidasyona hassas bazı genlerin aktivasyonuna veya inhibisyonuna neden olabilir.<sup>68</sup> Örneğin, T lenfositler, artmış intraselüler GSH üretimi durumunda, interlökin-2 uyarısına artmış T hücre proliferasyon yanıtı ile cevap verirken; azalması durumunda azalmış proliferatif yanıt ile cevap verir.<sup>69</sup>

Kirlin ve arkadaşları, gastrointestinal sistemde normal şartlarda devamlı diferansiyasyon ve proliferasyon gösteren kript hücrelerinde yaptıkları çalışmada,

detoksifikasyon enzim aktivitesinde artış ve hücrel glutatyon (GSH) düzeyindeki düşüşü hücre diferansiyasyonu ile ilişkilendirmişlerdir. GSH/GSSG oranındaki düşüş de apoptozla ilişkilendirilmiştir.<sup>68</sup> Telogen effluvium hastalarında da artmış kıl folikülü apoptozu gözlenmiştir.<sup>67</sup> Fakat oksidatif stresi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatürde TE hastalarında oksidatif stresin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda TE hastalarında nativ tiyol, disülfid değerleri ve disülfid/nativ tiyol oranları kontrol grubu ile benzer tespit edilmiştir. Diğer bir deyişle oksidatif stres açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamız TE’de oksidatif stresin araştırıldığı ilk çalışma olarak bu konudaki farkındalığı artırmak ve yeni çalışmalara ilham vermek açısından önem taşımaktadır. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak yeni araştırmalarla daha sağlıklı yol katedilebilir düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, bu çalışma AA ve TE hastalarında yeni geliştirilen otomatize metotla, serumda dinamik tiyol/disülfid dengesinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Araştırmamız, AA’da oksidatif stresin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Fakat TE hastalarında oksidatif stresin olası rolünü açığa çıkarmak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Yapılacak ileri araştırmalarla bu hastalıkların etyopatogeneizlerindeki aydınlatılmamış noktalara ışık tutulabilir, aynı zamanda da tedavilerinde yeni ufuklar açılabilir kanaatindeyiz.

## 6.SONUÇLAR

Çalışmamızda, AA hastalarında disülfıt değerleri ve disülfıt/nativ tiyol oranlarının kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olması, AA patogeneğinde oksidatif stresin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Telogen effluvium hastalarında nativ tiyol, disülfıt değerleri ve disülfıt/nativ tiyol oranlarının kontrol grubu ile benzer tespit edilmesi, oksidatif stres açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı yönünde yorumlanmıştır.

Yeni çalışmalarla AA ve TE hastalıklarının etyopatogeneğindeki karanlık noktalara ışık tutulabilir ve bu hastalıkların tedavilerinde yeni ufuklar açılabilir sonucuna varılmıştır.

## 7.KAYNAKLAR

1. McMichael AJ, Pearce DJ, Wasserman D, Camacho FT, Fleischer Jr AB FS. Alopecia in the United States: Outpatient utilization and common prescribing patterns. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:49-51.
2. Darwin E, Hirt PAH, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. *Int J Trichology*. 2018;10(2):51-60.
3. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):177-188. doi:10.1016/j.jaad.2009.10.032
4. Tan E, Tay YK, Goh CL, Giam YC. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore - A study of 219 Asians. *Int J Dermatol*. 2002;41(11):748-753. doi:10.1046/j.1365-4362.2002.01357.x
5. Samson M, Porter N, Orekoya O, et al. HHS Public Access. 2017;155(1):3-12. doi:10.1007/s10549-015-3663-1.Progestin
6. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol*. 2007;46(2):121-131. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03193.x
7. McDonagh a JG, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(5):405-409. doi:10.1046/j.1365-2230.2002.01077.x
8. Fischer J, Degenhardt F, Hofmann A, et al. Genomewide analysis of copy number variants in alopecia areata in a Central European cohort reveals association with *MCHR2*. *Exp Dermatol*. 2017;26(6):536-541. doi:10.1111/exd.13123
9. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A “hairy” privilege. *Trends Immunol*. 2005;26(1):32-40. doi:10.1016/j.it.2004.09.014
10. Leung MC, Sutton CW, Fenton DA, Tobin DJ. Trichohyalin is a potential major autoantigen in human alopecia areata. *J Proteome Res*. 2010;9(10):5153-5163. doi:10.1021/pr100422u
11. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitag S, Chatenoud L, Brousse N, De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 2000;114(1):112-116. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00828.x
12. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nature*. 2015;6:5966. doi:10.1038/ncomms6966.Genome-wide
13. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2019-2027. doi:10.1172/JCI31942.most
14. De Medeiros AKA, Speeckaert R, Desmet E, Van Gele M, De Schepper S, Lambert J. JAK3 as an emerging target for topical treatment of inflammatory skin diseases. *PLoS One*. 2016;11(10):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0164080

15. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):1-12. doi:10.1016/j.jaad.2017.04.1141
16. Petukhova L, Cabral RM, Mackay-wiggan J, Clynes R, Christiano AM. The genetics of alopecia areata: What 's new and how will it help our patients? *Dermatol Ther.* 2011;24:326-336.
17. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:549-566. doi:10.1067/mjd.2000.103909
18. Harries MJ, Sun J, Paus R, King LE. Management of alopecia areata. *BMJ.* 2010;341(7766):242-246. doi:10.1136/bmj.c3671
19. Messenger AG, Sinclair RD, Farrant P, Berker DAR De, Messenger AG. Acquired Disorders of Hair. In: Griffiths CE, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, eds. *Rook's Textbook of Dermatology.* Ninth Edit. ; 2016:31-32. doi:10.1002/9781118441213.rtd0090
20. Price VH. Therapy of alopecia areata: On the cusp and in the future. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2003;8(2):207-211. doi:10.1046/j.1087-0024.2003.00811.x
21. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Clin.* 2011;24(3):348-354. doi:10.1111/j.1529-8019.2011.01413.x
22. Son S Bin, Shin J Bin, Seo SH, Son SW, Kim IH. Acute diffuse and total alopecia of the female scalp. *Korean J Dermatology.* 2008;46(10):1407-1410. doi:10.1159/000066435
23. Shapiro J, Canfield D, Duvic M, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines e Part II. 2004:440-447. doi:10.1016/j.jaad.2003.09.032
24. Peckham SJ, Sloan SB, Elston DM. Histologic features of alopecia areata other than peribulbar lymphocytic infiltrates. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):615-620. doi:10.1016/j.jaad.2011.02.017
25. Inui S, Nakajima T, Nakagawa K, Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: Analysis of 300 cases. *Int J Dermatol.* 2008;47(7):688-693. doi:10.1111/j.1365-4632.2008.03692.x
26. Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: An update and review. *Int J Dermatol.* 2018:1-8. doi:10.1111/ijd.13866
27. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol.* 2005;5:1-5. doi:10.1186/1471-5945-5-11
28. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: Alopecia Areata. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2004;9(1):73-78. doi:10.1111/j.1087-0024.2004.00835.x
29. Aa A, Wang S, Shohat T, et al. Increased Risk for Type I ( Insulin-Dependent ) Diabetes in Relatives of Patients With Alopecia. *Am J Med Genet.* 1994;51:234-239.
30. Noso S, Park C, Babaya N, et al. Organ specificity in autoimmune diseases: Thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1976-1983. doi:10.1210/jc.2014-3985

31. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: Associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2006;20(9):1055-1060. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01676.x
32. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ. Alopecia areata: Psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol.* 2003;42(6):434-437. doi:10.1046/j.1365-4362.2003.01340.x
33. Recupero SM, Abdolrahimzadeh S, De Dominicis M, et al. Ocular alterations in alopecia areata. *Eye.* 1999;13(5):643-646. doi:10.1038/eye.1999.174
34. Werner B, Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - part I. *An Bras Dermatol.* 2012;87(5):742-747. doi:10.1590/S0365-05962012000500012
35. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(2):191-202. doi:10.1016/j.jaad.2009.10.031
36. Malkud S. Telogen effluvium: A review. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(9):WE01-WE03. doi:10.7860/JCDR/2015/15219.6492
37. Hughes EC, Taneja A. Telogen Effluvium. [Updated 2017 Nov 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430848/?report=classic>
38. Wang E, Berker D De, Christiano AM. *68 - Biology of Hair and Nails*. Fourth Edi. Elsevier Ltd; 2018. doi:10.1016/B978-0-7020-6275-9.00068-4
39. Sperling L, Sinclair R, El Shabrawi-Caelen L. Alopecias. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. Fourth Edi. Elsevier; 2018:1162-1187. doi:10.1016/B978-0-7020-6275-9.00069-6
40. Özkol HU. Kad ı nlarda Difüz Saç Dökülmesi ve Tan ı Yöntemleri. 2013;20(4):302-308.
41. Van Neste D, Leroy T, Sandraps E. Validation and clinical relevance of a novel scalp coverage scoring method. *Ski Res Technol.* 2003;9(1):64-72. doi:10.1034/j.1600-0846.2003.00368.x
42. Hoffmann R. TrichoScan. *Der Hautarzt.* 2002;53(12):798-804. doi:10.1007/s00105-002-0421-1
43. Dhurat R, Saraogi P. Hair evaluation methods: Merits and demerits. *Int J Trichology.* 2009;1:108-119.
44. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 47(18):326-332.
45. Uysal P, Avcil S, Neşelioğlu S, Biçer C, Çatal F. Association of oxidative stress and dynamic thiol-disulphide homeostasis with atopic dermatitis severity and chronicity in children: a prospective study. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(2):124-130. doi:10.1111/ced.13219
46. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:244-253.

doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050

47. Yenin JZ, Serarslan G, Yönden Z, Ulutaş KT. Investigation of oxidative stress in patients with alopecia areata and its relationship with disease severity, duration, recurrence and pattern. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(6):617-621. doi:10.1111/ced.12556
48. Jadkauskaite L, Coulombe PA, Schäfer M, Dinkova-Kostova AT, Paus R, Haslam IS. Oxidative stress management in the hair follicle: Could targeting NRF2 counter age-related hair disorders and beyond? *BioEssays*. 2017;39(8):1-9. doi:10.1002/bies.201700029
49. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*. 2013;288(37):26489-26496. doi:10.1074/jbc.R113.462929
50. Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):356-362. doi:10.1590/abd1806-4841.20175697
51. Romero AC, Hernández EGO, Cerón TF, Chavez AA. The Exogenous Antioxidants. *Oxidative Stress Chronic Degener Dis - A Role Antioxidants*. 2013:33-56. doi:10.5772/52490
52. Kilic A, Yorulmaz A, Erdogan S, et al. An evaluation of thiol/disulphide homeostasis in patients with psoriasis. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2017;34(5):464-467. doi:10.5114/ada.2017.71113
53. Colucci R, Dragoni F, Moretti S. Oxidative stress and immune system in vitiligo and thyroid diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/631927
54. Öztürk P, Arıcan Ö, Belge Kurutaş E, Mülâyim K. Oxidative stress biomarkers and adenosine deaminase over the alopecic area of the patients with alopecia areata. *Balkan Med J*. 2016;33(2):188-192. doi:10.5152/balkanmedj.2016.16190
55. Akar A, Arca E, Erbil H, Akay C, Sayal A, Gür AR. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata. *J Dermatol Sci*. 2002;29(2):85-90. doi:10.1016/S0923-1811(02)00015-4
56. Güngör Ş. Changes of Lipid Peroxidation and Antioxidant System in Serum and Tissues of Patients With Alopecia Areata. 2008:141-145.
57. Bilgili SG, Ozkol H, Karadag AS, et al. Serum paraoxonase activity and oxidative status in subjects with alopecia areata. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32(4):290-293. doi:10.3109/15569527.2013.781616
58. Motor S, Ozturk S, Ozcan O, Gurpinar AB, Can Y, Yuksel R. Evaluation of total antioxidant status , total oxidant status and oxidative stress index in patients with alopecia areata. 2014;7(4):1089-1093.
59. Kim SW, Kim BJ, Youn SW, Park KC, Huh CH. Evaluation of free oxygen radical and antioxidant capacity in alopecia areata. *J Dermatol*. 2010;37(8):762-764. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.00868.x
60. Kılınç F, Akbaş A, Şener S, Neşelioğlu S. Hafif Şiddetli Alopesi Areatada Etyopatogenez ve Oksidatif Stres İlişkisi Etyopathogenesis and Oxidative Stress Relationship in Mild Severe Alopecia Areata. 2017:114-118. doi:10.4274/tdd.3246
61. Kilinc F, Sener S, Akbas A, Neselioglu S, Erel O. Investigation of Dynamic Thiol-Disulfide

- Homeostasis in Alopecia Areata Patients. 2017;21(6):1-7. doi:10.9734/BJMMR/2017/33535
62. Ates I, Altay M, Yilmaz FM, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2016;41(4):343-349. doi:10.3109/07435800.2016.1156124
  63. Effect of nutrient antioxidants on oxidative stress indicators in patients with alopecia areata \* AL- Gaff AN , Humadi S ., Wohaieb S . A , Muhi eldeen A . R . Departments of clinical pharmacy & pharmacology , : المصلاخ. 2007;4(1):110-124.
  64. Jin W, Zheng H, Shan B, Wu Y. Changes of serum trace elements level in patients with alopecia areata: A meta-analysis. *J Dermatol.* 2017;44(5):588-591. doi:10.1111/1346-8138.13705
  65. Prie BE, Voiculescu VM, Ionescu-Bozdog OB, et al. Oxidative stress and alopecia areata. *J Med Life.* 2015;8 Spec Iss(Spec Issue):43-46.
  66. Grace S, Sutton A, Abraham N, Armbrrecht E, Vidal C. Presence of mast cells and mast cell degranulation in scalp biopsies of telogen effluvium. *Int J Trichology.* 2017;9(1):25. doi:10.4103/ijt.ijt\_43\_16
  67. Arck PC, Handjiski B, Peters EMJ, et al. Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways. *Am J Pathol.* 2003;162(3):803-814. doi:10.1016/S0002-9440(10)63877-1
  68. Kirlin WG, Cai J, Thompson SA, Diaz D, Kavanagh TJ, Jones DP. Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers. *Free Radic Biol Med.* 1999;27(11-12):1208-1218. doi:10.1016/S0891-5849(99)00145-8
  69. Hamilos DL, Zelarney P, Mascali JJ. Lymphocyte proliferation in glutathione-depleted lymphocytes: direct relationship between glutathione availability and the proliferative response. *Immunopharmacology.* 1989;18(3):223-235. doi:10.1016/0162-3109(89)90020-9

## ÖZGEÇMİŞ

### I-Bireysel Bilgiler

**Adı-Soyadı** : İrem GENÇ IŞIK  
**Doğum yeri ve tarihi** : ANKARA, 7 Eylül 1989  
**Uyruğu** : Türk  
**Medeni Durumu** : Evli  
**İletişim Adresi** : Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği  
**İletişim Telefonu** : 05355934594  
**Yabancı Dili** : İngilizce

### II- Eğitimi

1995 – Ankara Bahçelievler İlköğretim Okulu  
1996-2003 – TED Ankara Koleji Vakfı Özel İlköğretim Okulu  
2003-2006 – Ankara Atatürk Anadolu Lisesi  
2006-2012 – Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp  
2013 – Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD  
2014-2018 – Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

### III- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği  
Ankara Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği  
Diagnostik Dermatopatoloji Derneği  
Dermatoloji ve Dermatopatoloji Vakfı Akademisi

### IV- Bilimsel İlgi Alanları

1. Genç İ., Çakmak SK, Tamer E, Güreşçi S, Ünal DT. A case of breast carcinoma presenting as carcinoma en cuirasse. Our Dermatol Online. 2018;9(2):154-156.

2. XXIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, 22-26 Kasım 2017, Ankara, Poster Bildiri. "Nadir Bir Liken Sklerozus et Atrofikus Varyantı: Büllöz Form".
3. XXIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, 22-26 Kasım 2017, Ankara, Poster Bildiri. "Üç Kardeşte Eş Zamanlı Beau Çizgileri"
4. 25<sup>th</sup> EADV Congress, September 28-October 02 2016, Vienna, Austria. Poster. "A case of breast carcinoma presenting as carcinoma en cuirasse."
5. Dr. Atıf Taşpınar Ankara Dermatoloji Günleri, Nisan 2016, Ankara, Sözel Bildiri. "Alt Ekstremitede Multiple Mavi Nodüller ve Papüller" Olgu Sunumu.
6. XXII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, 18-22 Kasım 2015, Ankara, Poster Bildiri. "Dupuytren Kontraktürü: Olgu Sunumu"
7. Yorulmaz, A., Yalçın B., Genç, İ., Artüz, F., Güreşçi, S. A case of pyoderma vegetans associated with crohn's disease showing good response to prednisolone. Türk Geriatri Dergisi. 2015;18.167-170.
8. Dr. Atıf Taşpınar Ankara Dermatoloji Günleri, 28 Kasım 2014, Ankara, Sözel Bildiri. "Yüzde Erizipel Benzeri Lezyon" Olgu Sunumu.