



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TELOGEN EFFLUVİUM HASTALARINDA
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. İrem Nur DURUSU TÜRKOĞLU**

**Danışman
Dr. Öğretim Üyesi Seçil SOYLU**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

AFYONKARAHİSAR 2023

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

TELOGEN EFFLUVİUM HASTALARINDA BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. İrem Nur DURUSU TÜRKOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Dr. Öğretim Üyesi Seçil SOYLU

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 22.TUS.009 proje numarası ile
desteklenmiştir.

EKİM 2023
AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Telogen Effluvium Hastalarında Biyokimyasal Parametrelerin Araştırılması

Tezi Hazırlayan: Arş. Gör. Dr. İrem Nur DURUSU TÜRKOĞLU

Tez Kabul Tarihi: 30.10.2023

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Seçil SOYLU

İş bu çalışma jürimiz tarafından DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. Gülhan GÜREL

Üye

Doç. Dr. Çağrı TURAN

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Seçil SOYLU

**ONAY
DEKAN**

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin araştırma ve planlama aşamasından sonuna kadar her adımda büyük bir sabır ve fedakarlıkla yanımda olan bilgi ve tecrübesini koşulsuz paylaşan, kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Seçil SOYLU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, bilginin paylaştıkça çoğaldığına inanan, aradığım bilimsel ve akademik çalışma ortamını bana sunan, tecrübesi ve bilgisi ile eğitimime büyük katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Gülhan GÜREL'e,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Çağrı TURAN'a, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine,

Hayatımın her anında bana sonsuz güvenen, beni sonsuz seven, her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemde en büyük payı olan, hayattaki en büyük şanslarım canım annem Ayla DURUSU, canım babam Dr. Enver DURUSU ve biricik abim Dt. Can DURUSU'ya,

Her anımda yanımda olmasına şükrettiğim, benim sıkıntımı benden çok duyan, tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğim, benim için her türlü fedakarlığı yapan yol arkadaşım, kıymetli eşim Dr. Aziz Kaan TÜRKOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem Nur DURUSU TÜRKOĞLU

Afyonkarahisar, Ekim 2023

TELOGEN EFFLUVIUM HASTALARINDA BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör.Dr. İrem Nur DURUSU TÜRKOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Ekim 2023
Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Seçil SOYLU

ÖZET

Amaç: Telogen effluvium (TE) etiolojisinde fizyolojik strese sebep olabilen durumlar, cerrahi travma, inflamatuvar, enfeksiyöz, iyatrojenik sebepler, ilaçlar ve nutrisyonel yetersizlikler yer almaktadır. Özellikle demir eksikliği, B12 vitamini eksikliği, tiroid hastalıkları ile TE ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda TE hastalarında biyotin, vitamin D, çinko (Zn), bakır (Cu) ve Selenyum (Se) gibi vitamin ve mineral içerikli reçetesiz gıda takviyesi kullanımı giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, TE hastalığına sahip bireyler ile saç dökülmesi şikayeti olmayan kontrol grubu karşılaştırılarak nutrisyonel durum, vitamin ve mineral değerleri arasında farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Vaka-kontrol niteliğindeki bu çalışma 01.09.2022-01.09.2023 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvurup çalışmaya katılmaya gönüllü olan 18 yaş ve üzerinde kronik telogen effluvium (KTE) tanılı 90 kadın hasta ve KTE dışında başka sebeplerle başvuran 90 kadın kontrol ile gerçekleştirilmiştir. Hastalara detaylı bir anamnez, saç çekme testi ve dermoskopik muayene ile TE tanısı konulmuştur. Ardından serum vitamin D, Zn, Cu, Se düzeyleri ile serum ve idrarda biyotin düzeyleri ölçülmüştür. Hemogloblin (Hb), ferritin, vitamin B12 ve tiroid fonksiyon testleri ise geçmişe yönelik hastane veri tabanından taranmıştır.

Bulgular: Bu çalışmanın neticesinde Zn düzeyinin KTE hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Se düzeyleri ise hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Her iki grup arasında Hb, ferritin, B12 vitamini, tiroid fonksiyon testleri, vitamin D, Cu düzeyleri, serum ve idrarda biyotin düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır. Zn, Cu/Zn ve Se düzeyinin KTE tanısını öngörmede istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma bizlere TE tanılı hastalarda nutrisyonel yetersizliklerin sanıldığı kadar sık olmadığını göstermektedir. TE'ye sebep olabilecek diğer nedenler detaylı bir anamnez ve iyi bir fizik muayene yapılarak araştırılmalı bunların neticesinde şüphe edilen durumlara yönelik testler yapılarak her hasta için bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri oluşturulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Bakır/Çinko, Biyotin, Çinko, Selenyum, Vitamin D

INVESTIGATION OF BIOCHEMICAL PARAMETERS IN TELOGEN EFFLUVIUM PATIENTS

Research Assist. Dr. İrem Nur Durusu Türkoğlu

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine Department of Dermatology Thesis
October, 2023

Supervisor: Assistant Professor Dr. Seçil SOYLU

ABSTRACT

Aim: The etiology of Telogen Effluvium (TE) includes situations that may cause physiological stress, surgical trauma, inflammatory, infectious, iatrogenic causes, medications and nutritional deficiencies. TE has been associated with iron deficiency, vitamin B12 deficiency and thyroid diseases. In recent years, the use of over-the-counter food supplements containing vitamins and minerals such as biotin, vitamin D, zinc (Zn), copper (Cu) and Selenium (Se) has been increasing in TE patients. The aim of this study is to investigate whether there are differences in nutritional status, vitamin and mineral levels by comparing individuals with TE and a control group.

Materials and Methods: This case-control study included 90 female patients diagnosed with chronic telogen effluvium (CTE), and 90 female controls volunteered to participate in the study who consulted for reasons other than CTE. Both groups aged 18 and over and applied to Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine Dermatology Polyclinic between 01.09.2022 and 01.09.2023. A detailed anamnesis was taken from all patients, a hair pull test was performed, and TE was diagnosed after a dermoscopic examination was performed on all areas of the scalp. Then, serum vitamin D, Zn, Cu, Se levels and biotin levels in serum and urine were measured. Hemoglobin (Hb), ferritin, vitamin B12 and thyroid function tests were retrospectively scanned from the hospital database.

Results: It was determined that Zn levels were significantly lower in CTE patients than in controls. Se levels were found to be significantly higher in patients than in controls. There was no difference in Hb, ferritin, vitamin B12, thyroid function tests, vitamin D, Cu levels, serum and urine biotin levels between the two groups. Zn, Cu/Zn and Se levels were found to have statistically significant diagnostic performance in predicting the diagnosis of CTE.

Conclusion: This study shows us that nutritional deficiencies are not as common as thought in patients diagnosed with TE. Other causes that may cause TE should be investigated by a detailed anamnesis and a good physical examination. Afterall, tests for suspected conditions should be performed and individualized treatment options should be created for each patient.

Keywords: Copper/Zinc, Biotin, Zinc, Selenium, Vitamin D

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SAÇ	3
2.1.1. Saç Anatomisi	3
2.1.1.1. Kıl Şaftı	3
2.1.1.2. Folikül	3
2.1.1.2.1. Dış Kök Kılıfı (DKK).....	4
2.1.1.2.2. İç Kök Kılıfı (İKK).....	4
2.1.1.2.3. Kıl Bulbusu.....	4
2.1.2. Normal Saç Döngüsü	5
2.1.2.1. Anagen Evre	5
2.1.2.2. Katagen Evre	6
2.1.2.3. Telogen Evre	6
2.1.2.4. Ekzogen Evre	6
2.2. TELOGEN EFFLUVİUM	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Tarihçe	7
2.2.3. Etiyopatogenez	8
2.2.3.1. Hızlı Anagen Ayrılma	8
2.2.3.2. Gecikmiş Anagen Ayrılma.....	8
2.2.3.3. Hızlı Telogen Ayrılma,	8
2.2.3.4. Kısa Anagen Sendrom.....	8

2.2.3.5. Gecikmiş Telogen Ayrılma	9
2.2.4. Epidemiyoloji.....	9
2.2.5. Etiyoloji.....	9
2.2.6. Akut Telogen Effluvium	11
2.2.7. Kronik Telogen Effluvium.....	11
2.2.8. Tanı Yöntemleri	11
2.2.8.1. Saç Çekme Testi (Pull Test).....	12
2.2.8.2. Yıkama Testi (Wash Test).....	12
2.2.8.3. Trikoskopi	13
2.2.8.4. Trikogram.....	14
2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ VE SAÇ.....	14
2.4. B12 VİTAMİNİ VE SAÇ	15
2.5. VİTAMİN D VE SAÇ	16
2.6. BİYOTİN (H VİTAMİNİ, B7 VİTAMİNİ) VE SAÇ	17
2.7. ÇİNKO VE SAÇ.....	19
2.8. BAKIR VE SAÇ.....	21
2.9. SELENYUM VE SAÇ	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	24
3.2. HASTA SEÇİMİ	24
3.2.1. Dışlama Kriterleri	24
3.3. YÖNTEM.....	25
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR.....	45
EKLER	51

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AA	: Alopesi Areata
AFSÜ	: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
AGA	: Androjenetik Alopesi
ATE	: Akut Telogen Effluvium
CTE	: Chronic Telogen Effluvium
Cu	: Bakır
DHT	: Dihidrotestosteron
DKK	: Dış Kök Kılıfı
EAA	: Eğrinin Altında Kalan Alan
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
GA	: Güven Aralığı
Hb	: Hemoglobin
HCS	: Holokarboksilaz Sentaz
İKK	: İç Kök Kılıfı
KTE	: Kronik Telogen Effluvium
KTSD	: Kadın Tipi Saç Dökülmesi
MYT	: Modifiye Yıkama Testi
RXR	: Retinoik Asit Reseptörü
RYT	: Rafine Yıkama Testi
Se	: Selenyum
sT4	: Serbest Tiroksin
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TE	: Telogen Effluvium
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Zn	: Çinko
1,25(OH)₂D	: 1,25 -dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D	: 25-hidroksi Vitamin D

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. TE'ye sebep olan durumlar	10
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda yaş, kilo (kg), boy (cm), VKİ.....	27
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda demografik değişkenler.....	27
Tablo 4. Hasta grubunda dermoskopik bulguların görülme sıklığı	28
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması	29
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi	30
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda Cu/ Zn oranının karşılaştırılması.....	30
Tablo 8. Cu/Zn değerinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC analizi.....	31
Tablo 9. Zn düzeyinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC analizi.....	32
Tablo 10. Se düzeyinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC analizi	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Kıl anatomisi	5
Şekil 2. Kıl siklusu	7
Şekil 3. Cu/Zn değerinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC eğrisi	31
Şekil 4. Zn düzeyinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC eğrisi	32
Şekil 5. Se düzeyinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC eğrisi.....	33



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Saç, vücut imajımızın çok önemli bir bileşenidir, sağlıklı uzayan, gür ve parlak saçlar nesiller boyunca sağlıklı bir vücudun simgesi haline gelmiş ve toplumda arzu edilir bir fiziksel gösterge olarak konumunu korumuştur. Sistemik hastalıkların habercisi olmasının yanı sıra güzellik ve benlik imajı ile ilişkili olduğu için saçların kaybı (alopesi) hastaların yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Genellikle saç dökülmesinin miktarı ile hastanın psikososyal işlevi üzerindeki etkisi birebir orantılı değildir ve her hasta için bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gereklidir (1).

Telogen effluvium (TE) ilk kez 1961 yılında saç folikülünün fizyolojik stres altındaki gelişimini inceleyen Albert Kligman tarafından tanımlanmış olup; stresli bir olayın ardından, insan kafa derisindeki anagen saç folikül döngüsünün hızlandığını ve bilinmeyen mekanizmalar yoluyla erken telogen faza girdiğini öne sürmüştür (2). Bu durum, tetikleyici olaydan yaklaşık 2-3 ay sonra toplu olarak saç dökülmesine yol açar ve hastanın tıbbi yardım arayışına neden olur. TE'nin en sık kullanılmakta olan sınıflandırması, akut (ATE) ve kronik (KTE) olmak üzere hastalığın süresine göre yapılmaktadır. Çoğu TE hastası 6 ay içinde tedaviyle veya tedavisiz iyileşir ancak bazı hastalarda nadir olmayarak saç dökülmesi devam edebilir. Belirgin bir nedeni bulunamayan tüm saçlı deriyi etkileyen yaygın bir saç dökülmesi şeklinde tanımlanan KTE'nin genellikle aralıklı olmakla birlikte spontan remisyon ve relaps dönemleri vardır (3).

Normal saç döngüsünde bozulmayı başlatabilen çeşitli faktörler arasında ilaçlar (oral kontraseptifler, androjenler, retinoidler, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antikonvülsanlar, antidepresanlar, antikoagulanlar), cerrahi travma, kanama, yüksek ateş, kronik sistemik hastalıklar, gebelik gibi fizyolojik stres durumları, emosyonel stres, hipo-hipertiroidizm, bağ dokusu hastalıkları, hematolojik maligniteler, hepatik yetmezlik, böbrek yetmezliği, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ve sifiliz gibi kronik enfeksiyon süreçleri ve diyetsel yetersizlikler yer alır (4).

Ciddi kalori kısıtlayan diyetler ve uzamış açlık durumları, demir eksikliği, çinko (Zn) eksikliği, esansiyel yağ asidi eksiklikleri en iyi bilinen diyetsel

yetersizliklerdendir. Vitamin D'nin hücre büyümesindeki önemli görevleri nedeniyle vitamin D eksikliğinin de saç dökülmesine neden olabileceği düşünülmektedir (5).

Saç miktarı ve kalitesi bireyin nutrisyonel durumu ile oldukça bağlantılıdır. Saç folikülü gibi yüksek biyosentetik aktiviteye sahip hücrelerde protein, eser element, vitamin temini ve hücrelerde yeterli miktarda kalori olması temel öneme sahiptir. Protein-kalori bakımından yetersiz beslenilmesi, eser element ve vitamin eksikliği gibi durumlarda, saç büyümesinde ve deri yapısında bozulmalar olması kaçınılmazdır. Bununla birlikte günümüzde nutrisyonel yetersizlik durumlarının varlığı veya yokluğu yeterince araştırılmaksızın vitamin ve mineral içerikli gıda takviyesi kullanımı oldukça popüler hale gelmiştir. Biotin, Zn, bakır (Cu), selenyum (Se), demir, B12 vitamini, vitamin D gıda takviyelerinde sıklıkla yer alan vitaminler ve elementlerdir. Ancak sağlığımız için zaten yeterli olan bir diyet içeriğinin ek gıda takviyeleri ile artırılmasının saç büyümesini daha da artırıp arttırmayacağı tartışma konusudur. Çalışmamız TE hastaları ve sağlıklı kontrol arasında hemoglobin (Hb), ferritin, vitamin ve mineral düzeyleri arasında fark olup olmadığını araştırmak amacıyla düzenlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SAÇ

2.1.1. Saç Anatomisi

Saç, epidermisin bir türevidir. Derinin dış kısmında kalan saç ince, esnek ve cansız tübüllerden oluşan tamamen keratinize epitel hücrelerdir, oysa derinin iç kısmında yer alan canlı saç folikülleri her biri ayrı bir birim olan, dermis ve subkutan yağ dokunun içine doğru büyüyen silindirik epitelden oluşur. Bu yapılar alt kısımda genişleyerek saç bulbusu adını alır ve mezenkim kökenli dermal papilla tarafından sarılır. Makroyapısal bakış açısıyla bakıldığında; saç uzunluğu, çapı, rengi ve enine kesit şekli farklı etnik gruplar ve bireyler arasında farklılık gösterir.

Sağın iki ayrı bölümü mevcuttur; vücut yüzeyinde görünen kıl shaftı ve intradermal kısımda yer alan saç folikülü (Şekil 1).

2.1.1.1. Kıl Shaftı

Korteks, kütikül ve merkezi kısımda yer alan medulladan oluşur. Medulla saçın merkezi kısmıdır. Saç lifi bileşiminin çoğunluğunu temsil eden, saçın fiziksel ve mekanik özelliklerinde önemli bir rol oynayan korteks ise periferik kısımdır. Korteksin yaklaşık %50-60'ı makrofibrillerden oluşmaktadır (6). Kıl shaftı kütikülü, saç kökten epidermisin ucuna kadar kaplar ve üst üste binen düz hücrelerden oluşur. Her kütikül hücresi genellikle 0,3-0,5 mikrometre (μm) kalınlığındadır ve görünür uzunluğu yaklaşık 50 μm 'dir; çeşitli sublamellar yapılardan (epikütikül, A-tabakası, ekzokütikül, endokütikül ve iç tabaka) ve hücre zarı kompleksinden oluşur. Kütikül tabakasının bütünlüğü ve özellikleri, korteksi fiziksel ve kimyasal saldırılardan korumada önemli bir role sahiptir. Ayrıca saçın temiz ve birbirinden ayrı tek tek görünümünde büyük etkisi vardır.

2.1.1.2. Folikül

Sağın büyümesinde görev alan temel yapıdır. Folikülün en dış kısmından itibaren histolojik yapılar şunlardır:

2.1.1.2.1. Dış Kök Kılıfı (DKK)

Bu kısım multipotent kök hücrelerin, yani keratinosit ve melanosit kök hücrelerinin rezervuarıdır. DKK, erektör pili kasının insersiyonu ile sebace gland duktusu arasında belirgin bir çıkıntı oluşturur. DKK'ya dermal tarafta bitişik, dermal kılıf olarak adlandırılan camsı tabaka, kollajen liflerinin dikey olarak dizilmesinden oluşan sepet benzeri bir yapıdır (7,8).

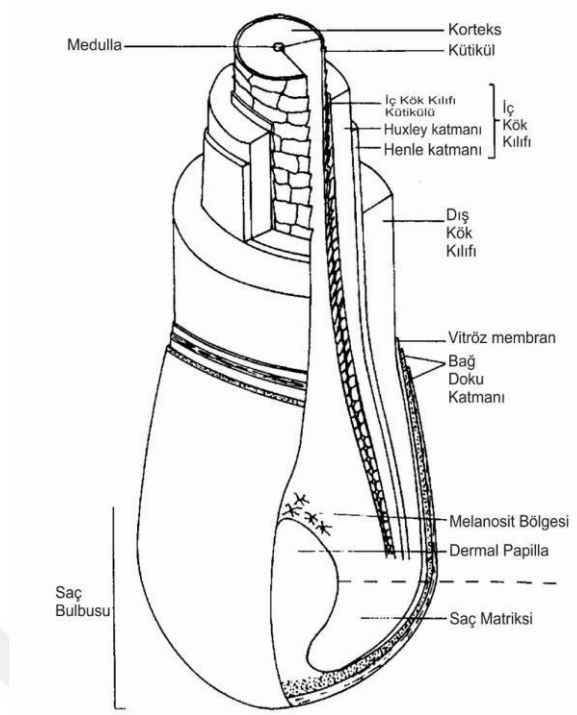
2.1.1.2.2. İç Kök Kılıfı (İKK)

Üç katmandan oluşur: Henle katmanı, Huxley katmanı ve kütikül katmanı. İKK kütikül tabakası, kıl shaftının kütikülüne bitişik ve kıl shaftını foliküle sabitler. İKK hücreleri, büyüyen saç gövdesini desteklemek, şekillendirmek ve yukarı doğru hareketini yönlendirmek adına İKK'ya güç veren hücre içi bir çimento görevi gören keratinler ve trikohyalin üretir. İKK, kıl shaftını DKK'dan ayırır.

2.1.1.2.3. Kıl Bulbusu

Folikülde aktif olarak saç üreten kısımdır. Foliküler dermal papillayı, dermal papilla hücrelerini, mukopolisakkaritten zengin stromayı, sinir liflerini ve kapiller sistemi içerir. Foliküler papillanın, kıl folikülünün büyümesini, özellikle boyutlanmış ve pigmentli bir kıl shaftı oluşturmalarını sağlayan en önemli itici güçlerden biri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, saç büyümesi ve melanogenez için kritik olan büyüme faktörlerinin (keratinosit büyüme faktörü, kemik morfogenetik proteini, hepatosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, kök hücre faktörü) temel kaynağıdır (8).

Bulbusun yukarısında, üst kıl folikülü iki anatomik kısımdan oluşur: infundibulum ve isthmus. Infundibulum, sebace bez tarafından salgılanan sebumla dolu huni şeklinde bir yapıdır; cilt yüzeyinden sebace kanala kadar uzanır, bir rezervuar görevi görür ve kıl folikülü ilişkili hücre popülasyonları ile etkileşimler için aracılık yapar. İstmus kıl folikülünün üst kısmını oluşturur ve sebace kanaldan erektör pili kasının bağlantı noktasına kadar uzanır (8,9).



Şekil 1. Kıl anatomisi (10)

2.1.2. Normal Saç Döngüsü

Saç büyümesi sürekli olarak devam eden dört fazlı bir döngüden oluşur. Bu dört faz büyüme fazı olarak bilinen anagen faz, gerileme fazı olan katagen faz, dinlenme fazı olan telogen faz ve dökülmenin gerçekleştiği ekzogen fazdır (Şekil 2). Her bir ayrı saç folikülü birbirinden bağımsız zamanlarda ayrı döngüler gerçekleştirir. İnsanların saçlı derisinde (skalp), her biri saç gelişim siklusunun farklı fazlarında olan yaklaşık 100.000 kıl shaftı bulunur ve bir saç telinin ortalama yaşam döngüsü yaklaşık 3.5 yıl olup ayda yaklaşık 0,05 inç uzar (11).

2.1.2.1. Anagen Evre

Anagen evre büyüme fazıdır, saç folikülünün soğan benzeri şeklini aldığı ve saç lifini üretmek için çalıştığı aktif fazdır (10). Melanin, bu faz boyunca saç bulbusunda sentezlenir. Bu fazda pigmentli saç shaftları oluşur, saç folikülü maksimum uzunluğuna ve hacmine ulaşır. İnsanda bulunan tüm saçların yaklaşık %85 'i anagen evrededir ve bu faz 2 yıldan 6 yıla kadar sürebilmektedir (12,13).

2.1.2.2. Katagen Evre

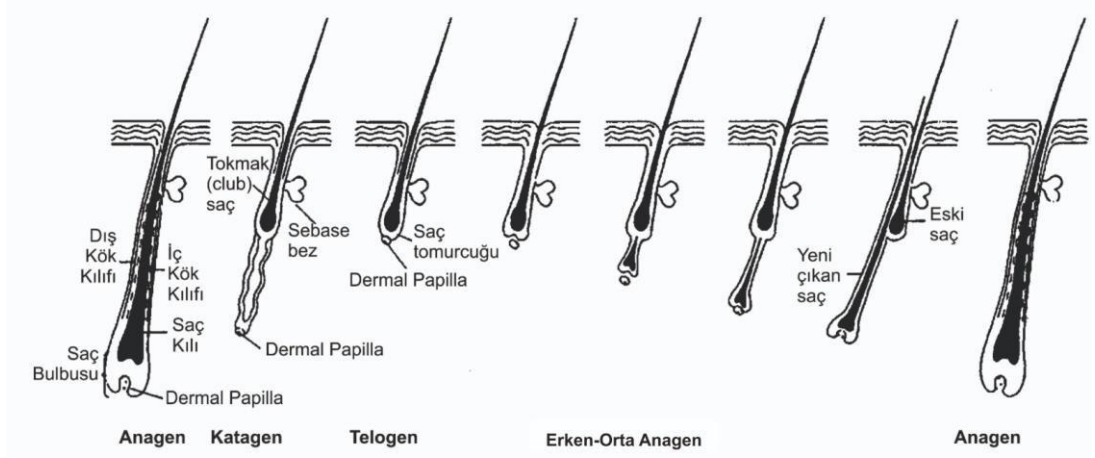
Saç büyümesinin durduğu ve saçın folikül tabanından ayrıldığı geçiş fazıdır. Ortalama olarak foliküllerin %1'i katagen fazındadır. Yaklaşık 2 hafta süren bu fazda saç folikülleri apoptozis nedeniyle regresyona uğrar ve standart çapının yaklaşık altıda birini kaybeder. Saç patolojilerinin değerlendirilmesinde önemli bir prognostik gösterge olan *club* saç oluşumu da bu zamanda gerçekleşir. Birden fazla kıl bir anda *club* saç oluşturur ve ardından dökülürse, seyrek bir saç görünümüne yol açabilir. Bunun meydana gelebileceği durumlar arasında hipotiroidizm, hipertiroidizm, stres ve bazı vitamin eksiklikleri yer alır.

2.1.2.3. Telogen Evre

Saçın büyümediği, saç folikülünün uykuda olduğu dinlenme fazıdır. Vücuttaki tüm kılların yaklaşık %10 ila %15'i herhangi bir zamanda bu dinlenme aşamasındadır ve saçın vücuttaki konumuna bağlı olarak değişken bir süre boyunca bu durumda kalabilir. Kirpikler için birkaç hafta kadar olan bu süre saçlı derideki kıllar için 1 yılı bulabilir.

2.1.2.4. Ekzogen Evre

Son olarak ekzogen evre, telogen evrenin sonlanmasını ve yeniden anagen evrenin başlamasını tanımlar. Yeni gelişen saçlar yukarıya doğru uzamaya devam eder, eski saçları dışarı doğru iter ve bu da nihai olarak saçın döküldüğü ekzogen fazı oluşturur (8,10).



Şekil 2. Kıl siklusu (10)

2.2. TELOGEN EFFLUVİUM

2.2.1. Tanım

TE, tetikleyici bir olaydan yaklaşık 3 ay sonra ortaya çıkan ve genellikle kendi kendini sınırlayan, yaklaşık 6 ay süren, sikatrisyel olmayan yaygın bir saç dökülmesidir. TE'de saç dökülmesi genellikle skalpteki saç miktarının %50'sinden azdır (14).

2.2.2. Tarihçe

Sulzberger ve arkadaşları, açıklanamayan saç dökülmesinden şikayetçi olan kadın vakaların artışını dikkate alan ilk çalışmayı 1960 yılında yayınladı (15). Yazarlar ana semptomu saçtaki ağrı olarak tanımladı. Eşzamanlı olarak Guy ve Edmundson, kadınlarda benzer bir hastalık olduğunu bildirdiler ve bu hastalığın aralıklı bir seyir izlediğini belirttiler (16). Kligman, TE'yi daha kapsamlı bir şekilde incelemiş ve patogenetik heterojenliğini vurgulamıştır (2). Yazara göre ana semptom, tetikleyici olaydan 3-4 ay sonra gelişen artan telogen saç dökülmesiydi ve gözle görülür alopesi yalnızca saçların yaklaşık %40'ı döküldüğünde ortaya çıkmaktaydı. Kligman'ın katkılarından bir diğeri de olası etiyolojik nedenler arasında ateşli ve kronik sistemik hastalıkları, doğum yapmayı, majör cerrahileri ve emosyonel stresi belirlemesiydi. Whiting (17), hastalığın olası kronik seyri kavramını ortaya attı ve Kligman'ın histopatolojik bulgularını doğruladı. Headington, hastalığın farklı patogenezlere göre hızlı anagen ayrılma, gecikmiş anagen ayrılma, hızlı telogen ayrılma, kısa anagen

sendrom ve gecikmiş telogen ayrılma olarak 5 farklı şekilde sınıflandırılabilir (18).

2.2.3. Etiyopatogenez

2.2.3.1. Hızlı Anagen Ayrılma

Foliküllerin anageni terk etmesi ve erken telogen faza girmesi için uyarıldığında meydana gelir ve bu da 2-3 ay sonra artan saç dökülmesi ile sonuçlanır. Bu durum fizyolojik stres, ciddi hastalık veya ilaca bağlı saç dökülmesinde görülebilir. Stres faktörünün ortadan kalkması ile normal döngü yeniden başlar (18,19).

2.2.3.2. Gecikmiş Anagen Ayrılma

Ağır telogen saç dökülmesinin gecikmeli ancak eş zamanlı başlangıcıyla sonuçlanan anagen fazın uzamasından kaynaklanır. En yaygın örneği, gebelik hormonlarının etkisi altında anagen fazın uzamasının meydana geldiği telogen gravidarumdur. Doğum sonrası, hormonal uyarı ortadan kalkar ve birçok kıl telogen faza geçer, bu da doğumdan 3-4 ay sonra artan saç dökülmesi ile sonuçlanır. Doğum kontrol hapı kesildikten sonra da benzer bir durum ortaya çıkar (20,21).

2.2.3.3. Hızlı Telogen Ayrılma,

Genellikle ilaca bağlı telogen evrenin kısalması ile oluşur ve foliküllerin yeniden erken anagen faza girmesine yol açar. Minoksidil ile tedaviye başlandığında ilk başta yoğun saç kaybı görülmesi bu duruma örnek olarak verilebilir (18).

2.2.3.4. Kısa Anagen Sendrom

Kalıcı telogen saç dökülmesine yol açan, anagen süresinin idiyopatik olarak kısalması ile karakterizedir. Bu mekanizmanın, hafif ancak kalıcı saç dökülmesi ve saçın uzamaması ile seyreden KTE vakalarının çoğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (18).

2.2.3.5. Gecikmiş Telogen Ayrılma

Uzamış bir telogen faz ve gecikmeli anagen faza geçiş ile karakterizedir. Genellikle senkronize kıl döngüsüne sahip hayvanlarda görülür, ancak insanlarda da mevsimsel saç dökülmesinden sorumlu olabilir (18,22).

2.2.4. Epidemiyoloji

TE, klinik pratikte en sık karşılaşılan saç dökülmesi şeklidir (23). TE vakalarının çoğu subklinik; bu nedenle gerçek insidansı net olarak bilinmemektedir (24). Kadınlarda daha yüksek bir insidans oranı ile her iki cinsiyeti etkilemektedir. Bununla birlikte, kadınların saç dökülmesini erkeklerden daha fazla ciddiye aldıkları ve muhtemelen daha fazla tıbbi tedavi arayışında oldukları göz önünde bulundurulmalıdır. TE'nin yaşla ilişkisi belirsizdir; ancak yaşlı kadınların ateş, travma, kanama veya psikolojik stresi takiben ATE 'ye daha yatkın oldukları düşünülmektedir (4,19).

2.2.5. Etiyoloji

TE etiyojisine göre fizyolojik ve patolojik olarak ikiye ayrılır. Neonatal ve postpartum TE fizyolojik olup herhangi bir hastalığın göstergesi değildir. Patolojik TE ise saç folikülünün metabolik stresle etkilendiği durumlarla ve bazı sistemik hastalıklarla ilişkilidir. Metabolik stresin saçın biyoritmini nasıl bozduğu tam olarak açıklanamamıştır. ATE, telogen dökülmenin en klasik şeklidir. Yüksek ateşe neden olan herhangi bir hastalık ATE'ye yol açabilir. Tifo, malarya, kanamalı ateş, edinsel immün yetmezlik gibi birçok enfeksiyöz hastalık bunlar arasında gösterilmektedir (25,26).

KTE ise en sık tiroid hastalıkları, demir eksikliği anemisi ve akrodermatitis enteropatika ile birlikte görülür. Hipertiroidizmde %50, hipotiroidizmde % 33 oranında TE görülebilir. Hipotiroidizmdeki saç dökülme mekanizması anagen/telogen oranının azalmasıdır fakat hipertiroidizmde görülen TE'nin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Demir eksikliğinde anagen evreye girme gecikmesi yetersizlik oluşur, bu da KTE'ye neden olur. Ayrıca hipoproteinemiye neden olan marasmus gibi ciddi açlık durumları, ileri evre maligniteler, metabolik bozukluklara yol açan kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit gibi

bağ dokusu hastalıkları ve sekonder sifilizde TE görülebilir. Sistemik hastalıklarda TE altta yatan hastalığın seyri ile paralellik gösterebilir ve altta yatan neden ortadan kaldırıldığında genellikle düzelmeaktadır. Anti-neoplastik ilaçlar dışındaki ilaçların kullanımı ve psikolojik stres de TE'ye neden olabilir (27).

Tablo 1. TE'ye sebep olan durumlar

Nutrisyonel sebepler	Demir eksikliği
	Protein-enerji malnutrisyonu
	Zn eksikliği
	Vitamin D eksikliği
	Hızlı kilo kaybı
Endokrin sebepler	Hipotiroidizm
	Hipertiroidizm
	Hiperandrojenizm
	Östrojen içerikli ilacın kesilmesi
Organ disfonksiyonu	Hepatik yetmezlik
	Renal yetmezlik
Enfeksiyon	Sifiliz
	HIV
	Tüberküloz
	Malarya
Stres	Ciddi emosyonel stres
	Majör cerrahi
	Ciddi yaralanmalar
	Doğum (Telogen gravidarum)
	Kanama
	Ateşli hastalıklar
Sistemik hastalıklar	Sistemik lupus eritematosus
	Amiloidoz
	İnflamatuvar barsak hastalıkları
	Lenfoproliferatif hastalıklar
	Dermatomiyozit
İlaçlar	Retinoidler
	Antikoagülanlar (Heparin,varfarin)
	Propiltiourasil
	Karbamazepin
	Androjenler
	Oral kontraseptifler
	Beta blokerler (Atenolol,metoprolol)
	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (Kaptopril, enalapril)
	Ağır metaller

2.2.6. Akut Telogen Effluvium

ATE, tetikleyici bir olaydan yaklaşık 3 ay sonra ortaya çıkan, kendi kendini sınırlayan, sikatriyel olmayan yaygın saç dökülmesidir (28). Çok çeşitli potansiyel tetikleyiciler suçlanmıştır. Şiddetli ateşli hastalıklar, gebelik (telogen gravidarum), kronik sistemik hastalıklar, ilaçlar, ciddi kanamalar, zorlayıcı diyetler, kaza sonucu meydana gelen travmalar, cerrahi operasyonlar veya şiddetli duygusal stres en yaygın tetikleyicilerdir. Vakaların yaklaşık üçte birinde tetikleyici olay belirlenemez. ATE 3-6 ay içinde düzelir. Hemen hemen tüm vakalarda saç dökülmesi durur ve saç yoğunluğu normale döner (29).

2.2.7. Kronik Telogen Effluvium

KTE, altı aydan uzun süre devam eden diffüz saç dökülmesidir (28). Genellikle birkaç yıl boyunca dalgalı bir seyir izleyen ani, aşırı, endişe verici bir saç dökülmesi ile karakterizedir. Bu durum ağırlıklı olarak yaşamın dördüncü ila beşinci on yılındaki sağlıklı kadınları etkiler (17). Saçlı deride parestezi ve trikodini gibi yakınmalar eşlik edebilir(30). Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır (31). Primer KTE'de spesifik bir tetikleyici neden bulunamazken sekonder KTE'ye sebep olabilen birçok neden Tablo 1'de belirtilmiştir. KTE, ATE'nin devamı niteliğinde de olabilir (14). Muayenede saçlar normal veya yüksek saç yoğunluğunda görülebileceği gibi frontotemporal bölge boyunca kısa saçlar ile bir miktar seyreleme göze çarpabilir.

2.2.8. Tanı Yöntemleri

TE için kesin tanı koyacak spesifik bir tanı yöntemi yoktur, rutin poliklinik ortamında detaylı bir anamnez ve klinik muayene ile diğer saç hastalıklarının dışlanmasına dayanarak tanıya gidilir. Demir eksikliği ve tiroid hormon bozuklukları sıklıkla TE ile ilişkili iki yaygın durum olduğundan, ayırt edilebilir bir neden olmaksızın yaygın saç dökülmesi şikayeti ile gelen tüm vakalarda tam kan sayımı ve idrar tetkikinin yanı sıra serum ferritin, T3, T4 ve TSH seviyelerinin kontrol edilmesi önerilir (32).

2.2.8.1. Sa Çekme Testi (Pull Test)

Bu testi gerçekleştirmek için klinisyen skalpte herhangi bir bölgeden yaklaşık olarak 50 ila 60 adet saçı seçer ve sa demetini başparmak, işaret parmağı ve ortanca parmağı arasında kafa derisine yakın tutar. Ardından klinisyen parmaklarını saçtan aşağı doğru kaydırırken yavaş ve sıkı bir çekme kuvveti uygular. Burada ani ve hastaya rahatsızlık verecek çok kuvvetli bir çekme işleminden kaçınmak gerekir (33). Sa ekme işlemi vertex bölgesinde, her iki parietal bölgede ve oksipital bölgede gerçekleştirilebilir. Daha sonra çekilen saçlar sayılır. Çekme sırasında seçilen sa demetinden çıkan tüm kırık saçlar atılır. Seçilen sa demetindeki saçların %10'dan fazlası (5-6 adet ve üzeri) ele gelmiş ise sa çekme testi pozitif kabul edilir. %10'dan daha azı ele gelmiş ise normal kabul edilir (34). Çekme testi skalpteki birden fazla bölgede pozitifse, klinisyen telogen veya anagen effluvium'u düşünmelidir. Diğer sa bozukluklarında yalnızca etkilenen bölgede pozitif bir sa çekme testi olabilir. Literatürdeki yayınlarda çekme testi uygulanmadan önce hastaların 1 veya 5 gün süreyle saçlarını yıkamamaları gerektiği bildirilmekteydi ancak McDonald ve ark. yapmış oldukları çalışmada sa yıkanmasının ve taranmasının herhangi bir zamanda yapılmasının çekme testini etkilemediğini bildirmişlerdir (35).

2.2.8.2. Yıkama Testi (Wash Test)

1999'da, ilk kez Rampini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada prepubertal hastalardan 5 gün boyunca saçlarını şampuanlamadan bekledikten sonra deliği gazlı bezle kapatılmış bir lavaboda saçlarını yıkamaları istendi (36). Yazarlar, $10,68 \pm 3,91$ sa ile geçerli bir normallik tahmini değeri elde ettiler. 2005 yılında, androjenetik alopesi (AGA) ve KTE'nin ayırımında kullanmak için Rebora ve ark. tarafından modifiye yıkama testi (MYT) geliştirildi (37). Yöntem, sa yıkama sırasında AGA hastalarından dökülen saçların TE hastalarından dökülen saçlara göre daha kısa (vellus kıllarının daha kısa anagen fazına sahip olmaları nedeniyle) ve daha az sayıda olacağı tahmininden yola çıkarak tasarlanmıştır. Yüz adetten az saçı dökülen ve dökülen saçların %10'dan fazlası vellus kılı (≤ 3 cm uzunluğunda) olanlar AGA, 100 adetten fazla saç teli dökülen ve bu saçların %10'dan azı vellus kılı olanlar TE olarak kabul edilmiş. 100 adetten fazla saç teli ve %10'dan fazla vellus kılı dökülenler TE ile AGA birlikteliği olarak değerlendirilmiştir. MYT, hastaların 5 gün boyunca saçlarını

şampuanlamadan kalmaları gerektiğinden ve 3 cm'den kısa saçları olan hastalar için uygun olmadığından yaygın olarak benimsenmemiştir. Yakın zamanda Li ve ark. bu testi daha uygulanabilir bir hale getirmek için rafine yıkama testi (RYT) olarak adlandırdıkları bir prosedür geliştirmiştir (38). Bu test için hastalardan 24 saat önce saçlarını yıkamaları istenmiştir. RYT süresi boyunca, deneklere açık renkli bir filtre bezini lavabonun üzerine yaymaları, ardından filtre beziyle kaplı lavabonun üzerinde saçlarını şampuanlamaları ve akan su ile durulamaları talimatı verilmiştir. Süzme bezinde tutulan tüm saçlar kurutulup, toplanmış ve üzerinde isim, tarih yazan küçük fermuarlı plastik torbalara yerleştirilmiştir. Bu yıkama ve toplama işlemi, her iki şampuanlama arasında 24 ± 2 saat arayla arka arkaya 3 gün boyunca tekrarlanmıştır. Günlük dökülen saçların sayısı, çapı, vellus ve terminal kılların yüzdesi analiz edilmiştir. Yazarlar bu uygulamanın günlük dökülen saç miktarını değerlendirerek tedavi yanıtını izlemede ucuz ve kolay kullanılabilir olduğunu, AGA ile TE ayırımına olanak tanıdığını öne sürmüşlerdir.

2.2.8.3. Trikoskopi

Saçlı deri dermoskopisi veya trikoskopi, saç ve saçlı derinin büyütülmüş görselleştirmesine izin veren, saç dökülmesi olan hastaların değerlendirilmesi için çok önemli, invaziv olmayan bir tekniktir. Manuel dermoskop ($\times 10$ büyütme) veya videodermoskop ($\times 1000$ büyütme kadar) ile gerçekleştirilebilir. Trikoskopi özellikle AGA, alopesi areata (AA), TE, trikotillomani, konjenital trikülar alopesi, sikatrisyel alopesiler, tinea kapitis ve kıl shaftı bozukluklarının teşhisini oldukça kolaylaştırmaktadır. Deneyimli bir hekim için basit, hızlı ve uygulaması kolay, skalp biyopsisi ihtiyacını azaltan, hastalar tarafından kabul gören, tedavi ve izlemde kullanışlı bir yöntemdir (39).

Trikoskopik bulgular; foliküler bulgular, interfoliküler bulgular ve shaft bulguları olarak üçe ayrılır. Başlıca foliküler bulgular sarı noktalar, beyaz noktalar ve kırmızı noktalar olarak tanımlanır. İnterfoliküler özellikler arasında bal peteği tipi hiperpigmentasyon, beyaz alanlar ve kırmızımsı alanlar bulunur. Shaft bulguları ise ünlem işareti saçlar, kırık saçlar, vellus kılları, kıvrılmış saçlar, virgül saçlar ve tirbüşon saçlardır (40).

Trikoskopide TE dışlama tanısıdır. Diğer saç hastalıklarında görülen spesifik bulguların olmaması esasına dayanır. Genel olarak boş foliküllerin varlığı (bunlar

bazen sarı noktalar olarak görülebilir), azalmış saç yoğunluğu, yeni çıkan kısa ve normal kalınlıkta saçların varlığı, tek kıldan oluşan foliküler ünite sayısının artması gibi bulgular görülür. Kıl shaftı çap değişimi ve peripilar halo olmaması nedeniyle AGA'dan kolayca ayırt edilebilir. AGA'dan farklı olarak tüm saçlı deriyi etkiler (39,41).

2.2.8.4. Trikogram

Farklı tiplerde saç dökülmelerinin tanısının konulmasında trikogram oldukça faydalı bir yöntemdir. Hastanın 5 gün boyunca saçını yıkamaması gerekir, ardından 60-80 adet saç lastik uçlu bir forseps ile sabitlenir ve saçlı deriden çıkış yönlerine uygun bir biçimde güçlü bir şekilde çekilerek koparılır. Çekilen kökler distallerinde 1 cm kalacak şekilde kesilir. Optimal bir değerlendirme yapılabilmesi için incelenecek preparatın hemen lama yayılarak hazırlanması gerekir. Ardından hazırlanmış olan preparatlar 24 saat kurumaya bırakılır. Araştırılan hastalığa göre saç çekilecek bölge değişir (33,42). Alınan saçlar daha sonra ışık mikroskopunda incelenir. TE'de koparılan saçların %20 den fazlası telogen saçlardan oluşur. Telogen saçlar normalden kısa, ince, proksimal ucu *club* görünümlü, çap farkı olmayan hipopigmente saçlardır (43). Hastalar için özellikle 5 gün boyunca saçların yıkanmaması ve saç yolmanın verdiği acı nedeniyle rahatsız edici bir yöntemdir (33).

2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ VE SAÇ

Demir eksikliği dünyada en sık görülen nutrisyonel eksiklik olarak göze çarpmaktadır. Demir eksikliği; gelişim geriliği, entellektüel performansta azalma, enfeksiyonlara karşı azalmış direnç ile ilişkilidir (44). Premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisinin en yaygın nedenleri menstrüasyon kanaması ve gebeliktir. Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda ise demir eksikliği anemisinin en yaygın nedenleri gastrointestinal kan kaybı ve malabsorpsiyondur (45).

Diffüz saç kaybı yaşayan kadınlar sıklıkla dermatologlara başvurmaktadır. İlk kez 1963 yılında non-anemik demir eksikliği kadınlarda yaygın saç dökülmesinin etiyolojisi içerisinde tanımlandı (46). Hb konsantrasyonu ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasıyla demir eksikliğini taramak için kullanılırken serum ferritin konsantrasyonu demir eksikliğini doğrulamak için kullanılır. Dermatologlar ferritin düzeyinin ölçümüyle birlikte düşük demir depolarının saç dökülmesine neden olabileceği

varsayımıyla kadınlara sıklıkla demir takviyesi önermişlerdir (47). Demir depolarının serum ferritin konsantrasyonu ile değerlendirildiği çalışmalarda kadınlardaki düşük demir depolarının saç dökülmesiyle ilişkili bulunması bu durumu destekler nitelikteydi (48,49), bununla birlikte demir eksikliği ile saç dökülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptamayan çalışmalar da literatürde yer almaktadır (47,50).

Birbiriyle çelişen sonuçlar, kadınlardaki normal ferritin seviyesinin farklı laboratuvarlarda farklı şekilde belirlenmesi ile birlikte daha da karmaşık hale gelmiştir. Birçok laboratuvar, referans numune grupları baz alındığında normalin alt sınırı olarak 12 ila 15 ng/mL serum ferritin konsantrasyonlarını kullansa da, bu demir eksikliği tanısı için %59 sensitivite ve %99 spesifisiteye sahiptir (51). Doğurganlık çağındaki kadınlarda eşik değeri olarak 10 ila 15 ng/mL'yi ferritin konsantrasyonları kullanıldığında %75 sensitivite ve %98 spesifisite (52), 30 ng/mL eşik değeri kullanıldığında ise %92 sensitivite ve %98 spesifisite değeri sağlanmaktadır (51). Bununla birlikte ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik durumlarda serum ferritin konsantrasyonu yükselebilir. Bu durum demir eksikliği olan bir kişide ferritin seviyelerinin normal hatta yüksek bulunmasına sebep olabilir (51).

2.4. B12 VİTAMİNİ VE SAÇ

B12 vitamini, bir siyanokobalamin kompleksidir ve hayvansal gıdalarda bol miktarda bulunur. Midede intrinsik faktöre bağlandıktan sonra ileumdan emilir. B12 vitamini DNA sentezi, nörolojik fonksiyonlar ve kırmızı kan hücresi üretimi için gereklidir, metiyonin sentaz için bir kofaktördür bu nedenle DNA, RNA ve proteinler dahil olmak üzere yaklaşık 100 substratın sentezini etkiler. Bu vitaminin metilkobalamin ve 5-deoksiadenosilkobalamin olmak üzere iki aktif formu bulunur.

Yetişkin popülasyon için diyet ile alınması gereken B12 vitamini miktarı 2,4 mcg'dir. Düşük toksisite potansiyeline sahip olduğundan, B12 vitamini alımı için belirlenmiş bir üst sınır yoktur (53). B12 vitaminin nükleik asit üretimindeki rolü göz önüne alındığında saç folikül metabolizmasında rolü olduğu düşünülmektedir. KTE hastalarının rutin taramasında vitamin B12 düzeylerinin değerlendirilmesi çok yaygın olmakla birlikte, KTE ile vitamin B12 arasındaki kesin ilişkiyi araştıran farklı sonuçlara sahip sınırlı sayıda çalışma vardır (54–56).

2.5. VİTAMİN D VE SAÇ

Yaygın olarak “güneş ışığı vitamini” olarak bilinen vitamin D, kolesterol türevi bir steroid hormondur. Diyetle alınan (Vitamin D2) veya deriden sentezlenen (Vitamin D3) vitamin D inaktiftir ve enzimatik olarak aktive edilmesi gerekir. Derideki 7-dehidrokolesterol Ultraviyole B aracılığı ile kolekalsiferole dönüştürülür. Daha sonra karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile kolekalsiferol hidroksillenerek 25-hidroksikalsiferol’e, bu da böbrekte 1-alfa-hidroksilaz enzimi ile aktif form olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol’e [1,25(OH)2D] dönüştürülür (57). Vitamin D’nin biyolojik olarak inaktif olan öncü halinin yarılanma ömrü 12-16 saattir. Karaciğer tarafından sentezlenen 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] dolaşımında görülen majör vitamin D formudur ve 3 haftalık bir yarılanma ömrüne sahiptir. Bu nedenle vitamin D ölçümlerinde bu form kullanılır (57–59).

1,25(OH)2D hedef hücrelerde vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır ve retinoik asit reseptörü (RXR) ile etkileşime yol açan bir konformasyonel modifikasyonu indükler.

VDR, steroid-tiroid-retinoid asit reseptörü süper ailesinin hücre içi bir polipeptit parçasıdır. Hedef hücre DNA’sına VDR/VDR homodimerleri veya VDR/RXR heterodimerleri olarak bağlanarak özel protein sentezlerine yol açar (58,59).

Vitamin D’nin en iyi bilinen işlevi kalsiyum ve fosfat serum seviyeleri arasındaki dengeyi sağlayarak kemik sağlığını korumada oynadığı rol olsa da, 1,25(OH)2D’nin hücre içi VDR’ye bağlanması 900’den fazla geni düzenler ve birçok fizyolojik süreçte yer alır. Bu nedenle, vitamin D fizyolojik homeostazın sürdürülmesi için gerekli olarak kabul edilmektedir. Vitamin D eksikliği; kanser, hipertansiyon, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklar, kardiyovasküler ve metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Vitamin D eksikliği serumda < 20 ng/ml seviyesi olarak tanımlanmıştır ve başta kuzey bölgelerinde olmak üzere dünya çapında hem sağlıklı hem de hasta popülasyonlarda belgelenmiştir (58).

Literatürde farklı alopesi tiplerine sahip hastalarda serum 25(OH)D düzeylerinde önemli farklılıklar saptanmıştır. Çalışmaların çoğunda, hasta gruplarının ortalama 25(OH)D serum seviyeleri, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur, bu da saç dökülmesinin patogenezinde vitamin D seviyesinin de rolü

olabileceğini düşündürmüştür. AA, kadın tipi saç dökülmesi (KTSD) ve TE farklı mekanizmalara sahip olmasına rağmen, AA, KTSD ve TE olan hastalarda serum 25(OH)D seviyelerinin kontrol edilmesi, eksikliği durumunda vitamin D takviyesi yapılması önerilmiştir. Fakat 25(OH)D'nin serum konsantrasyonunu değerlendirmek için farklı yöntemler kullanılması nedeniyle, sonuçları karşılaştırırken dikkatli olunması gerekir (60).

2.6. BİYOTİN (H VİTAMİNİ, B7 VİTAMİNİ) VE SAÇ

H vitamini (H, Almanca "saç ve cilt" anlamına gelen Haar ve Haut'u temsil eder) veya B7 vitamini olarak da bilinen Biyotin, B kompleksine ait suda çözünen bir vitamindir. Bir tetrahidrotiyofen halkası ile kaynaşmış bir üreido (tetrahidroimidizalon) halkasından oluşur. Tetrahidrotiyofen halkasının karbon atomlarından birine valerik asit yan ürün olarak bağlanır. Biyotin, karbondioksit transferi gibi metabolik reaksiyonlarda görev alan karboksilaz enzimleri için bir koenzimdir. Ayrıca, yağ asidi sentezi, dallı zincirli amino asit katabolizması ve glukoneogeneizde bazı basamaklarda gereklidir (61).

Biyotin için iyi besin kaynakları arasında kırmızı et (karaciğer ve böbrek gibi), yumurta sarısı, bazı sebzeler ve inek sütü bulunur; zayıf kaynaklar arasında yağsız et, tahıl ve meyveler bulunur. Diyetle alınan biyotin biyoyararlanımı bir gıda kaynağından diğerine değişir; örneğin mısırdaki %100'e yakinken buğdayda %5'e kadar düşer. Biyotin diyet ile alındığı gibi, intestinal sistem bakterileri tarafından üretilbilir (62). Bakteriyel sentezin biyotin seviyesine katkısı tam olarak kanıtlanamamıştır. Bu belirsizlik nedeniyle önerilen günlük biyotin miktarı belirlenememiştir. Bununla birlikte, hem bebekler hem de yetişkinler için güvenli bir günlük vitamin B7 alımının sırasıyla 35 ug ve 150-300 ug olduğu düşünülmektedir (63). Birçok yayında günlük yeterli biyotin alımının 30 µg/gün olduğu ve bunun günlük bir diyetle rahatça sağlandığı belirtilmiştir (64).

Biyotin eksikliği ve suboptimum biyotin seviyeleri son yıllarda artan sıklıkta rapor edilmiştir. Ancak bu durumlar hemen hemen her zaman doğumsal enzim eksiklikleri, uzun süreli parenteral beslenme, uzun süreli antikonvülsan ilaç kullanımı, gebelik, alkolizm, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi patolojilerle birlikte olup sağlıklı popülasyonda eksikliği sık rastlanan bir durum değildir (65). Sigara içmek kadınlarda biyotin katabolizmasını hızlandırabilir. Kısmi gastrektomi veya diğer aklorhidri

nedenleri, akne tedavisi için izotretinoin kullanımı nispeten düşük biyotin seviyelerine neden olabilen diğer durumlardır (61). Biyotin serum konsantrasyonundan ziyade, biyotin ve bisnorbiyotinin azalan idrar atılımı, biyotin eksikliğinin erken ve güvenilir bir göstergesidir (66).

Genetik olarak belirlenmiş iki biyotin bağımlı bozukluk vardır. Birincisi holokarboksilaz sentetaz (HCS) eksikliği, ikincisi ise biyotinidaz eksikliğidir. HCS, aktif holokarboksilazların inaktif apokarboksilazlardan sentezlendiği reaksiyonu katalize eder. Bu sentez için biyotin gereklidir. Biyotinidaz, serbest biyotin salınımını ve geri dönüşümünü kolaylaştırır. HCS veya biyotinidaz eksikliği, belirli nörolojik, kutanöz ve biyokimyasal anormallikler ile kendini göstermektedir (67).

HCS eksikliği olan hastalarda biyotine bağımlı tüm enzimlerin aktivitelerinde azalma olur. Bunun sonucunda glukoneojenez, tek zincirli yağ asitlerinin sentezi ve yıkımı, dallı zincirli aminoasitlerin katabolizmasında bozukluklar meydana gelir. Hastalık genellikle doğumdan birkaç saat sonra veya 15 aylık döneme kadar ortaya çıkabilir. Etkilenen hastalar periorifisyal deri döküntüsü, alopesi, beslenme sorunları, kusma, hipotoni, nöbetler, ciddi gelişimsel gecikme, koma, ketolaktik asidoz, organik asidüri ve hiperamonyemi ile kendini gösterir. Potansiyel olarak ölümcül sonuçlara rağmen, tüm biyokimyasal ve klinik belirtiler, biyotin farmakolojik dozları (10-100 mg/gün) ile belirgin bir şekilde geriler (68).

Biyotinidaz eksikliği klinik olarak oldukça heterojendir ve hastalar şiddetli veya kısmi biyotinidaz eksikliği sergileyebilir. Etkilenen hastalar, diyet proteinine bağlı biyotini serbest bırakamaz veya karboksilaz döngüsü sırasında endojen hücresel vitamini geri dönüştüremez. Semptomların başlangıcı 2 hafta ile 2 yaş arasında değişir, ancak bazı hastalarda gelişmiş olan hastalık yaşamın çok ileri evrelerinde belirti verir. Klinik olarak değişken nörolojik bulgular arasında nöbetler, hipotoni, beslenme sorunları, gelişme geriliği, işitme kaybı, optik atrofi, ataksi sayılabilir. Kutanöz belirtiler arasında deri döküntüsü, egzama, alopesi, konjunktivit, immünolojik işlev bozukluğuna bağlı viral ve mantar enfeksiyonları yer alır. Fleksör bölgeler ve perioral bölgelerde skuamlı eritematöz plaklar ve seboreik dermatit benzeri döküntüler saptanabilir. Şiddetli vakalarda krutlar, likenifikasyon ve sekonder enfeksiyona dönüşebilecek açık lezyonlar görülebilir. Lipit metabolizmasındaki anormallikler ve derinin bileşimindeki değişiklikler biyotinidaz eksikliği hastalarında kutanöz belirtilerde rol oynayabilir (69). Biyotinidaz eksikliğinin nörolojik hasar dışındaki tüm

linik ve biyokimyasal belirtileri, biyotinin farmakolojik dozları (5-20 mg/gün) ile iyileştirilebilir (68).

Birçok vitaminin aksine biyotin fazla alındığında toksisiteye neden olmaz. Ancak Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından biyotin tüketiminin laboratuvar testlerini önemli ölçüde etkileyebileceğine dair yakın zamanda bir uyarı yayınlanmıştır. Biyotin alımının troponin seviyeleri dahil olmak üzere laboratuvar testlerinin yanlış ölçümüne ve klinik olarak yanlış yorumlamaya yol açabileceğine dair artan bilimsel yayınlar sonrasında bu uyarı gerekli görülmüştür (70).

Birçok laboratuvar, test duyarlılığını artırmak için biyotinin streptavidin ile bağlanmasını kullanır ve kandaki biyotin, immünoanalizlerdeki biyotin ile rekabet edebilir. Sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir klinik çalışmada, oral biyotinin (7 gün boyunca 10 mg/gün, n=6) kullanımı sonrası tiroid uyarıcı hormon, N-terminal pro-beyin natriüretik peptid ve paratiroid hormon düzeyleri ölçümünde yanlış bir şekilde azalma, serbest triiyodotironin seviyelerinde yükselme ile sonuçlanmıştır. Biyotin takviyesi, ötiroid bireylerde biyokimyasal Graves hastalığına neden olmuştur (71).

Farmokokinetik verilere bakıldığında biyotin-streptavidin bazlı bir immünoassay testi gerekliyse, biyotin geçici olarak kesilmelidir. 10 mg/gün'e kadar biyotin alan hastalara 8 saat beklemleri, 10 mg/gün'ün üzerinde biyotin alan hastalara ise en az 73 saat beklemleri tavsiye edilmelidir (72).

2.7. ÇİNKO VE SAÇ

Zn yaşamsal faaliyetler için oldukça önemli bir eser elementtir. Metabolizma ile ilişkili 300'den fazla enzimde bulunur, vücuttaki sentez ve kataliz reaksiyonlarında yer alır. Ek olarak Zn, vücudun büyümesini ve gelişmesini kontrol eden nükleik asit bağlayıcı proteinlerde de bol miktarda bulunur.

Zn'nin hem eksikliği hem de fazlalığı patofizyolojik süreçlere yol açan "Zn stresine" neden olur. 4-12 mg/kg/gün farmakolojik dozlardaki elementsel Zn, gastroenterit, gastrointestinal kanama, mikrositoz, nötropeni, hiposeruloplazminemi ve uzun süreli vakalarda, Cu eksikliğine sekonder anemi dahil olmak üzere Zn fazlalığının belirtilerine neden olabilir (73).

Zn eksikliğinde ise klinik belirtiler bu eksikliğin şiddetine bağlı olarak değişir. Ciddi düzeyde Zn eksikliğinde büllöz püstüler dermatit, alopesi, ishal, psikolojik

rahatsızlıklar, kilo kaybı, hücre aracılı immün disfonksiyona sekonder enfeksiyonlar, erkeklerde hipogonadizm, sensörinöral bozukluklar ve ülser iyileşmesinde bozukluklar görülebilir.

Orta düzeyde eksikliklerde, ergenlik çağındaki erkeklerde büyüme geriliği ve hipogonadizm, ciltte pürüzlenmeler, iştahsızlık, nörolojik işlev bozukluğu, letarji, yara iyileşmesinde gecikme, hücre aracılı immunitede bozulma görülebilir. Zn eksikliğinin hafif formlarında büyümede bozulma, erkeklerde serum testosteron düzeyinde azalma ve oligospermi, immün fonksiyonda bozulma, hipoguzi, karanlığa adaptasyonda azalma, hiperamonyemi ve yağsız vücut kitlesinde azalma görülebilir (74).

Zn eksikliğinin tipik dermatolojik bulguları yüzde periorifisiyal bölgede ve anogenital bölgede keskin sınırlı, kuru, skuamlı, eritemli ekzematöz yamalardır. Bunlar daha sonra veziküler, püstüler veya deskuamatif hale gelebilir. Ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde sedef benzeri plaklar tipiktir. Tırnaklarda paronişi ve enine çizgilenmeler görülebilir. Saçlı deride jeneralize alopesi veya daha hafif vakalarda kuru, kırılğan, parlak olmayan saçlar ve bölgesel alopesi görülebilir. Angüler keilit ve paronişi erken bulgulardır (75).

Zn nutrisyonel gereksinim açısından demirden sonra en iyi tanımlanmış ikinci elementtir. Yetişkin bir insan vücudunda yaklaşık 2 gr Zn bulunur. Zn, özellikle binlerce Zn metaloprotein veya Zn bağlayıcı proteinin ve ayrıca nükleik asitlerin bileşeni olarak vücudun her bölümünde yaygın bir şekilde bulunur. Bu nedenle plazma, serum veya dokulardaki düzeyine bakarak Zn eksikliğini tespit etmek kolay değildir.

Zn, vücuttaki enzimler, transkripsiyon faktörleri, hormonal reseptör bölgeleri ve biyolojik membranlar gibi proteinlerin yapısına ve işlevine katılan temel bir eser mineraldir. Ayrıca sinyal iletiminde, gen ekspresyonunda yer alır ve apoptozda düzenleyici bir rol oynar (76).

Zn'nin öneminin anlaşılmasındaki en büyük ilerleme, Zn'nin tetrahedral bir düzenlemede bağlandığı sistein ve histidin ekleri ile tekrar eden bir amino asit modeli olan “Zn parmak motifi” içeren proteinlerin tanımlanmasıyla gerçekleşmiştir. Yüzlerce Zn parmak motifi tespit edilmiş ve edilmeye devam etmektedir. Tanımlanan tüm insan genlerinin %3'ünden fazlası Zn parmak motifi alanlarını içerir (77).

Zn yönünden zengin besinlerin başında kırmızı et gelir; fasulye, fındık, yengeç ve ıstakoz da iyi kaynaklardır. Hububat ve baklagillerde bulunan fitatlar Zn emilimini engeller. Parenteral beslenmede Zn desteği verilmediğinde ve akrodermatitis enteropatika gibi genetik olarak Zn emilim bozukluğu mevcut olduğunda şiddetli Zn eksikliği görülür. Edinilmiş Zn eksikliği ise gıdalardan yetersiz alım, malabsorbisyona neden olan bağırsak hastalıkları, gebelik, uzun süreli alkol tüketimi, pankreas hastalıkları, renal hastalıklar, yanık ve malignite gibi nedenlerden kaynaklanabilir (75,78).

2.8. BAKIR VE SAÇ

Eser elementler, birçok enzim için temel kofaktörlerdir ve saç foliküllerinde önemli fonksiyonel aktivitelere sahiptir. Cu da Zn gibi saçın büyüme ve gelişmesinde çok önemli role sahip bir eser elementtir. Cu, saç folikülünün boyutunun artmasında ve daha kalın saçların üretiminde gereklidir. Ayrıca testosteronun dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülmesinde görevli olan 5-alfa redüktaz enzimini de inhibe eder. Cu eksikliğinde DHT seviyeleri yükselir. DHT daha ziyade erkek tipi saç dökülmesinin patogenezinde önemli bir faktördür. Saç folikülündeki androjen reseptörlerine aşırı DHT bağlanması folikülün anagen fazını aşamalı olarak kısaltır ve telogen fazını uzatır. Net sonuç, büyüyen saçın incelmeye yol açan, anagen faz sırasında saç folikülünün boyutunun küçülmesidir (79,80).

Cu için afiniteye sahip bir tripeptit olan Glycyl-L-histidyl-L-lysine, çeşitli hücreler için bir büyüme faktörü ve hücre dışı matriksin bir modülatörüdür. Glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu, dermal fibroblastların proliferasyonunu uyarır ve dermal fibroblastlar tarafından vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini artırır, böylece dermal fibroblastı uyatarak yeni kılcıl damar oluşumunu kolaylaştırır. Cu eksikliğinde bu proliferasyon gerçekleşemez yani Cu eksikliği saç folikülünde dolaşım sal yetersizliğe ve folikül büyümesinde aksamaya neden olabilir (81).

2.9. SELENYUM VE SAÇ

Se, insan ve hayvanların büyümesinde önemli bir eser element ve antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşenidir. Se 30'dan fazla selenoprotein aracılığıyla biyolojik etkisini gösterir. Se vücutta bir antioksidan olarak, tiroid hormonu

metabolizmasında, redoks reaksiyonlarında, üreme ve bağışıklık fonksiyonunda işlev görür.

Se, besin zincirine topraktan girer ve dünyanın bazı bölgelerinde endojen olarak bol bulunurken (Kuzey Amerika) bazı bölgelerde (Çin, Yeni Zelanda, Avrupa ve Batı Afrika'nın bazı bölgeleri) toprakta eksiktir. Örneğin, 1970'lerden beri Birleşik Krallık'ta Se alımındaki düşüş tahılların daha önce olduğu gibi Kuzey Amerika'dan değil, artık Avrupa'nın Se-fakir tarlalarından tedarik edilmesinin bir sonucu olarak açıklanmıştır (82).

İnsanlarda Se eksikliği nadirdir, ancak ergenlik öncesi veya ergenlik yıllarında ortaya çıkan endemik bir kardiyomiyopati olan Keshan hastalığı ve endemik bir osteoartrit olan Kashin-Beck hastalığı Se eksikliği ile karakterize iyi tanımlanmış hastalıklardır. Her ikisi de Çin'in düşük Se bölgelerinde görülür. Düşük Se durumu ayrıca malignite, kardiyovasküler hastalık, astım ve diğer birçok kronik hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Se'nin bazı malignitelerde koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (83).

FDA verilerine göre yetişkinlerde günlük 50-200 µg Se alınması yeterli ve güvenlidir. Et, sebze ve fındık gibi çeşitli gıdalarda Se bulunması günlük ihtiyacı karşılamak için yeterlidir. Se toksisitesine neden olabilecek Se dozu, Se'nin kimyasal formuna, diğer diyet bileşenlerinin varlığına ve Se açısından zengin gıda maddelerinin alınma süresine bağlıdır. Akut veya kronik Se toksisitesinin semptomları mide bulantısı, kusma, tırnak kırılabilirliği ve tırnakta renk değişikliği, saç dökülmesi, yorgunluk, sinirlilik ve kötü nefes kokusunu içerir (84).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan bir çalışmaya göre etiketli Se konsantrasyonunun 200 katını içeren sıvı bir besin takviyesinden kaynaklanan bir Se toksisitesi salgını, çoğu hastada ciddi saç dökülmesi, tırnaklarda renk değişikliği ve kırılabilirlik, mide bulantısı, ishal, yorgunluk, eklem ağrısı gibi semptomlara neden olmuştur (85).

Se'nin terapötik penceresi son derece dardır. Se düzeyi 1 µg/g'nin üzerinde olduğunda toksisite, 0,1 µg/g'nin altında olduğunda eksiklik ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda aşırı fazla veya yetersiz Se'nin alopesi, saç dokusunda değişiklik ve hipopigmentasyon gibi saç anormalliklerine yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulguların,

Se'nin bir bileşeni olduğu glutatyon peroksidazın yetersiz antioksidan fonksiyonuna bağlı saç folik llerininin hasar görmesinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (86).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamız 01.09.2022-01.09.2023 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Dermatoloji polikliniğine başvuran KTE tanısı alan 90 hasta ve 90 kontrol ile yürütülmüştür.

Bu çalışma AFSÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiş (Proje no.: 22.TUS.009) ve AFSÜ Etik Kurulu Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 2022/9 Tarih:05.08.2022) (EK-1).

Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyulmuştur. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerden yazılı aydınlatılmış onam formları alınmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Bu araştırma vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışma 01.09.2022 ve 01.09.2023 tarihleri arasında AFSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde yapıldı. Hasta grubu 18 yaş ve üzerinde, en az 6 aydır saç dökülmesi şikayeti olan, klinik ve dermoskopik muayene ile KTE tanısı almış, KTE etiyolojisini araştırmak için gönüllü olarak çalışmaya katılan hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu AFSÜ Dermatoloji polikliniğine inflamatuvar hastalık dışında başka bir nedenle başvuran, saç dökülmesi şikayeti olmayan, dermatolojik muayene ile TE tanısı ekarte edilen kadın gönüllülerden oluşmaktadır.

3.2.1. Dışlama Kriterleri

- AGA, AA, traksiyonel alopesi, trikotillomani, sikatrisyel alopesiler, psöriasis, seboreik dermatit, sistemik lupus eritematozus gibi saç etkileyebilecek dermatolojik hastalıkların varlığı
- Son 3 ay içerisinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almış olmak
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı, pernisiyöz anemi, anoreksia/bulimia tanılarına sahip olmak
- Gastrektomi/aklorhidri varlığı

- Hepatik ve renal hastalıklara sahip olmak
- Alkolizm ve alkol intoksikasyonu
- Metabolik hastalığa sahip olmak
- Son 3 ay içinde demir, vitamin B12, biyotin, vitamin D, Zn, Cu, Se içeren gıda takviyesi kullanmış olmak
- Son 6 ay içerisinde kemoterapi tedavisi almış olmak
- Son 15 ay içerisinde hamilelik ve laktasyon döneminde olmak

3.3. YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan saç dökülmesi şikayetine yönelik detaylı bir anamnez alındıktan sonra cinsiyet, yaş, boy ve kilo bilgileri, sosyoekonomik durumları, sigara ve alkol kullanımları, kronik hastalıkları, şikayet süreleri gibi bilgilerini içeren sosyodemografik veri formu alındı.

Dermatolojik muayeneleri yapılarak saç yoğunluğu, saç miktarı ve kalitesi değerlendirildi. Saçı ilgilendirebilecek başka hastalıkların varlığını ekarte etmek amacıyla saçlı deri detaylıca muayene edildi tüm hastalara saç çekme testi uygulandı ve dermoskopik muayene yapıldı. Saç dökülmesi şikayeti altı aydan uzun süredir var olan, saç çekme testi sonucu her alanda %10'dan fazla saç elde edilen, makroskopik ve dermoskopik olarak başka bir saç hastalığı bulgusuna sahip olmayan hastalar KTE olarak kabul edildi.

Katılımcılardan rutin başvuruları sırasında alınan kan örnekleri 30 dk bekletildikten sonra 2000 g'de +4 °C'de 10 dk santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Ferritin, vitamin B12, TSH ve sT4 düzeyleri çalışılıp artan serum örnekleri -80 °C'de biyotin, çinko, bakır, selenyum ve vitamin D ölçümü için saklandı. Tam kan sayımı için K3EDTA içeren tüplere kan alınarak ölçüm gerçekleştirildi.

Rutin analizler için alınan idrar örneklerinden artan numuneler biyotin ölçümü için -80 °C'de saklandı.

Serumda vitamin D, serum ve idrarda biyotin ölçümleri BT-LAB marka Human vitamin D ve biyotin ELİSA kitleri ile yapıldı (BT Lab Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, China). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka ELİSA okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

Serum Se ölçümü PerkinElmer marka ICP-MS (NexION 2000) cihazında helyum KED modda çalışıldı. Örnekten 250 uL alınıp 5 ml diluent ile tamamlandı.

Serumda Cu ve Zn ölçümü Rel Assay Diagnostics marka Cu ve Zn ölçüm kitleri ile yapıldı (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Sti. Sahinbey/Gaziantep/TURKEY). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka ELİSA okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar µg/dL olarak verildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistic for Windows versiyon 26.0 (IBM Corp., NY, USA) paket programı deneme sürümü programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi referans alınarak değerlendirildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi. İkili bağımsız karşılaştırmalar için Student t testi, ikiden daha fazla grup içeren karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren grupların karşılaştırmasında ANOVA testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen ikili bağımsız karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi, ikiden daha çok gruplu karşılaştırmada ise Kruskal Wallis H testi yapıldı. Kategorik değişkenler sayı (% yüzde) şeklinde gösterildi ve Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tanı testlerinin değerlendirilmesinde Roc analizi yapıldı. Risk faktörlerini değerlendirmek için lojistik regresyon yönteminden faydalanıldı. Yapılan tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. G power 3.1.9.4 paket programı deneme sürümü kullanılarak gerekli örneklem büyüklüğü 88 olarak bulunmuş bunun neticesinde çalışmaya 90 hasta ve 90 kontrol alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 90 kadın KTE hastası ve 90 sağlıklı kadın kontrol olmak üzere 180 kişi alınmıştır. Hasta grubu için yaş ortalaması ($28,52 \pm 9,57$); kontrol grubu için ($28,07 \pm 9,61$) bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) açısından benzer saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda yaş, kilo (kg), boy (cm), VKİ

Değişkenler	Hasta				Kontrol			
	Min.	Maks.	Ort.	Std.Sap.	Min.	Maks.	Ort.	Std.Sap.
Yaş	18	58	28,52	9,57	18	59	28,07	9,61
Kilo	44	106	63,18	12,81	45	102	64,67	12,85
Boy	150	180	162,64	5,86	145	178	163,15	7,13
VKİ	17,01	36,68	23,84	4,34	15,92	39,84	24,35	4,91

Hasta grubunun %23,3’ü kontrol grubunun %21,1’i sigara ; hasta grubunun %5,6’sı kontrol grubunun ise %7,8’i alkol kullanmaktadır. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda demografik değişkenler

Değişkenler		Hasta		Kontrol	
		N	Yüzde	N	Yüzde
Sigara	Yok	69	76,7	71	78,9
	Var	21	23,3	19	21,1
Alkol	Yok	85	94,4	83	92,2
	Var	5	5,6	7	7,8
Sosyoekonomik durum	Düşük	44	48,9	41	45,6
	Orta	39	43,3	41	45,6
	Yüksek	7	7,8	8	8,9

TE'nin tanısında kullandığımız dermoskopik bulguların içerisinde en sık görülen bulgu saç yoğunluğunda azalma (%98.8) ve boş foliküller (%98.8) iken bunu sırasıyla tek saç folikülüne sahip foliküler ünite artış (%91.1), yeni çıkan kısa ve normal saçlar (%84.4) ve sarı noktalar (%62.2) izlemekteydi (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubunda dermoskopik bulguların görülme sıklığı

Dermoskopik Bulgular	N	Yüzde
Saç yoğunluğunda azalma	89	98.8
Boş foliküller	89	98.8
Sarı noktalar	56	62.2
Tek saç folikülüne sahip foliküler ünite	82	91.1
Yeni çıkan kısa ve normal kalınlıkta saçlar	76	84.4

TE'li hastalar ve kontrol grubunun biyokimya değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda ortalama Hb değeri 13,25 g/dL, kontrol grubunda 13,04 g/dL olup aralarında anlamlı bir farklılık yoktur. Hasta grubunda ortalama ferritin değeri 45,60 µg/L iken kontrol grubunda 30,55 µg/L olarak saptanmıştır. Ferritin değeri kontrol grubunda hasta grubuna göre daha düşük bulunmuştur fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,508). Hasta grubunun %12,2'sinde kontrol grubunun ise %16,6'sında demir eksikliği tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hasta grubu ve kontrol grubunda ortalama vitamin B12 değeri sırasıyla 352,70 ng/L ve 366,72 ng/L olarak bulunmuştur. Ortalama vitamin B12 değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu fark anlamlı değildir. Hasta grubunda vitamin B12 eksikliği %4,44 ; kontrol grubunda %3,33 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ortalama TSH düzeyi hasta grubunda 3,05 mIU/L kontrol grubunda ise 2,13 mIU/L ; ortalama sT4 düzeyleri hasta grubunda 1,29 ng/dL kontrol grubunda da 1,29 ng/dL olarak bulunmuş olup tiroid fonksiyon testleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ortalama vitamin D düzeyi hasta grubunda 17,57 ng/mL kontrol grubunda 19,5 ng/mL olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cu düzeyleri hasta grubunda 139,99 µg/dl ve kontrol grubunda 136,16 µg/dl olup benzer bulunmuştur.

Hasta grubunda ortalama Zn değeri 49,91 µg/dL iken kontrol grubunda 60,53 µg/dL olup hasta grubunun Zn değeri kontrol grubuna göre anlamlı bir biçimde düşüktür (p=0,004). Hasta grubunda ortalama Se değeri 71,76 µg/L olup kontrol grubunda 66,96 µg/L dir. Hasta grubunda Se değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001). Hasta grubunda hem serum biyotin (86,42 ng/mL) hem de idrar biyotin (158,48 ng/mL) düzeyleri kontrol grubundaki serum biyotin (93,82 ng/mL) ve idrar biyotin (164,96 ng/mL) düzeylerinden düşük bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,32).

Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması Tablo 5’te sunulmuştur.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal sonuçların karşılaştırılması

Değişken	Hasta grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Vit-D (ng/mL)	17,57±7,44	19,5±8,74	0,206**
Cu (µg/dL)	139,99±45,07	136,16±32,56	0,656**
Zn (µg/dL)	49,91±22,21	60,53±29,27	0,004**
Biyotin (ng/mL)	86,42±37,15	93,82±39,47	0,324**
İdrar Biyotin (ng/mL)	158,48±39,08	164,96±43,30	0,293*
Se (µg/L)	71,76±9,84	66,96±9,33	0,001*
Hb (g/dL)	13,25±1,21	13,04±1,30	0,277**
Ferritin (µg/L)	45,60±142,11	30,55±27,56	0,508**
Vit B12 (ng/L)	352,70±129,45	366,72±127,81	0,231**
TSH (mIU/L)	3,05±9,45	2,13±1,21	0,183**
St4 (ng/dL)	1,29±0,17	1,29±0,25	0,835**

* Student's t testi

**Mann-Whitney U testi

Hem hasta hem kontrol grubunda Vitamin D ile biyotin arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Zn ve Cu arasında kontrol grubunda pozitif yönde düşük düzeyde bir ilişki bulunmuşken, hastalarda bu ilişki ortadan kalkmıştır. Serum biyotin ile idrar biyotin düzeyleri arasında kontrol grubunda negatif yönlü düşük düzeyde bir ilişki saptanmışken bu ilişki hasta grubunda ortadan kalkmıştır. Hb ile sT4 düzeyleri arasında kontrol grubunda düşük düzeyde bir ilişki saptanmış ancak hasta grubunda bu ilişki ortadan kalkmıştır.

Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	Hasta		Kontrol	
	Korelasyon Katsayısı	p değeri*	Korelasyon Katsayısı	p değeri*
Vitamin D & Biyotin	0,537	0,000	0,608	0,000
Biyotin & İdrar Biyotin	-0,086	0,418	-0,26	0,013
Hb & sT4	0,119	0,262	0,28	0,007
Zn & Cu	0,044	0,683	0,211	0,046

*Spearman korelasyon testi

Hasta ve kontrol grubu Cu/Zn oranı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalama Cu/Zn oranı 3,42 iken kontrol grubunda 2,66 olarak bulunmuş olup hasta grubunda Cu/Zn oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,009).

Hasta ve kontrol grubunda Cu/Zn oranının karşılaştırılması Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda Cu/ Zn oranının karşılaştırılması

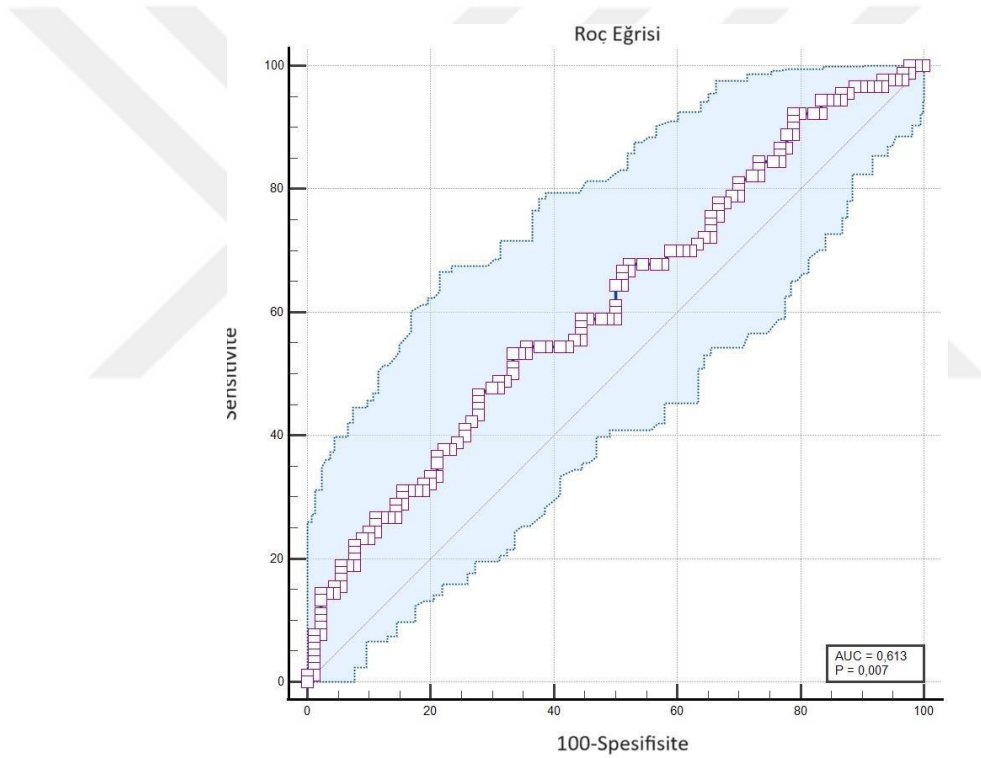
Değişken	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	p değeri*
Cu/Zn oranı	Hasta	90	3,4226	2,3588	0,009
	Kontrol	90	2,6687	1,581	

* Mann Whitney U testi

Cu/Zn değerinin KTE tanısını tahmin etmede performansını ölçmek için ROC analizi gerçekleştirilmiştir. Cu/Zn değerinin (EAA : 0,613 ve $p=0,007$) KTE tanısını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip olduğu bulunmuştur. Cu/Zn değerin en iyi kesim noktası $>2,79$ için belirlenen sensitivitesi %53,33 ve spesifisitesi %66,67 olarak bulunmuştur. (Tablo 8 ve Şekil 3)

Tablo 8. Cu/Zn değerinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC analizi

Değişken	Kesim noktası	EAA değeri (0,95 GA)	p değeri	Sensitivite	Spesifisite
Cu/Zn	2,79	0,613 (0,538-0,684)	0,007	53,33	66,67



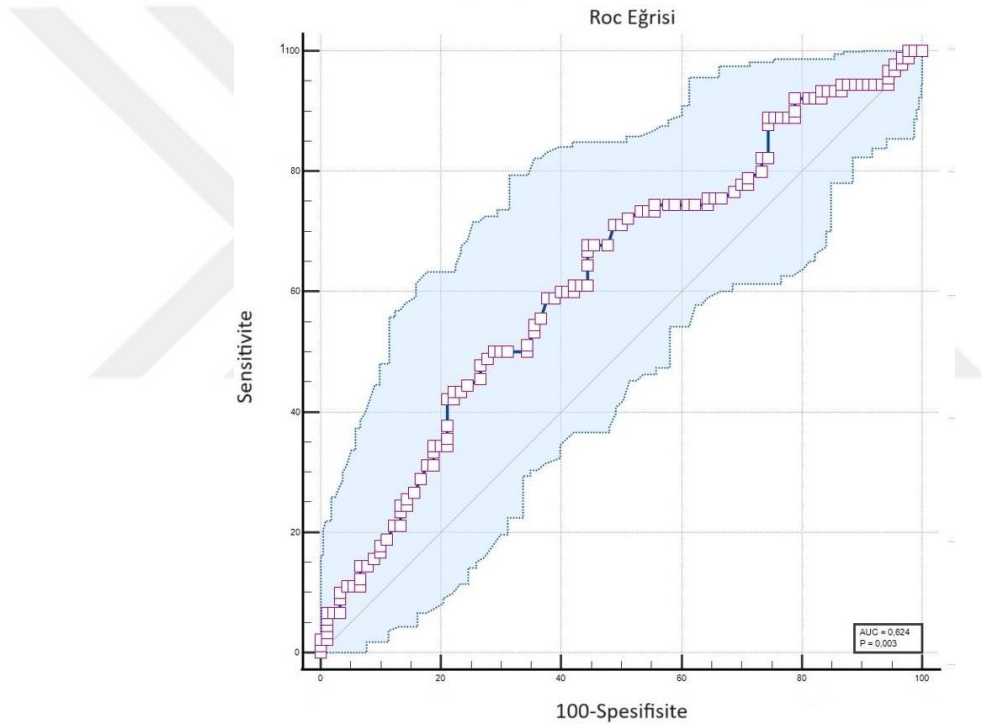
Şekil 3. Cu/Zn değerinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC eğrisi

Zn değerinin KTE tanısını tahmin etme performansını ölçmek için ROC analizi gerçekleştirilmiştir. Zn düzeyinin (EAA : 0,624 ve $p=0,004$) KTE tanısını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip olduğu bulunmuştur.

Zn düzeyinin en iyi kesim noktası $\leq 54,85$ $\mu\text{g/dl}$ için belirlenen sensitivitesi %67,78 ve spesifisitesi %55,56 olarak bulunmuştur. Değerler Tablo 9 ve Şekil 4'te sunulmuştur.

Tablo 9. Zn düzeyinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC analizi

Değişken	Kesim noktası	EAA değeri (0,95 GA)	p değeri	Sensitivite	Spesifisite
Zn	54,85	0,624 (0,549-0,695)	0,004	67,78	55,56



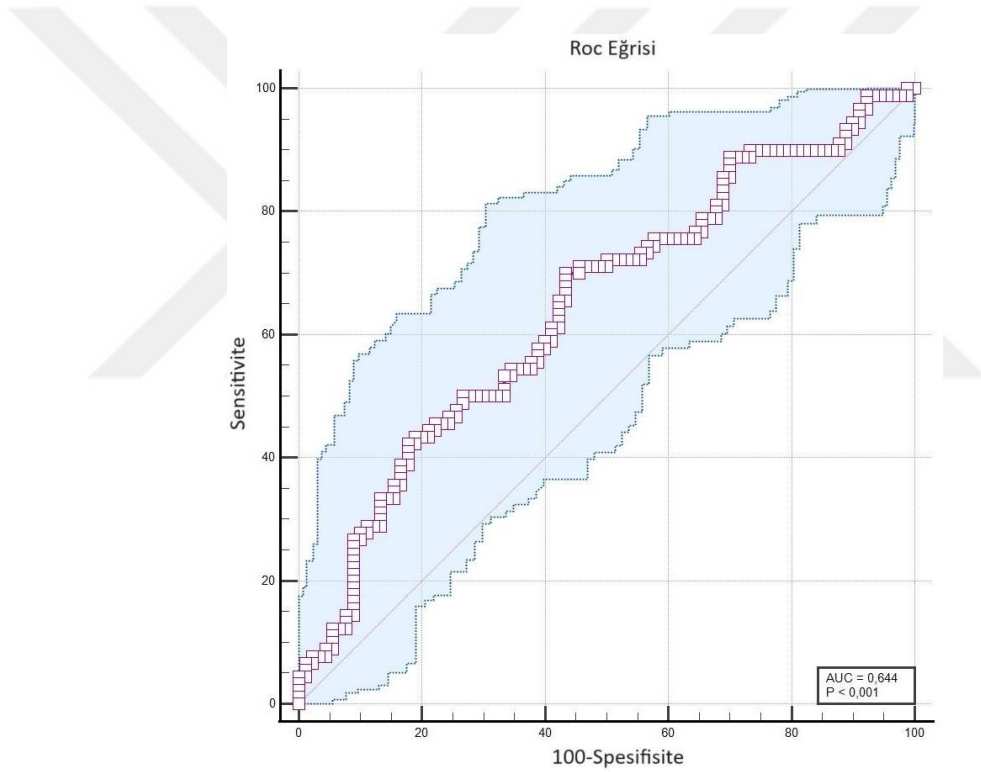
Şekil 4. Zn düzeyinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC eğrisi

Se düzeyinin KTE tanısını tahmin etmedeki tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde, KTE tanısını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip olduğu bulunmuştur.

Se düzeyinin en iyi kesim noktası $> 67,98 \mu\text{g/L}$ için belirlenen sensitivitesi %70 ve spesifisitesi %56,67 olarak bulunmuştur. Değerler Tablo 10 ve Şekil 5'te sunulmuştur.

Tablo 10. Se düzeyinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC analizi

Değişken	Kesim noktası	EAA değeri (0,95 GA)	p değeri	Sensitivite	Spesifisite
Se	67,98	0,644 (0,569-0,714)	0,001	70	56,67



Şekil 5. Se düzeyinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Saç dış görünüşümüzün oldukça önemli bir parçasını oluşturan ve hayat kalitemizi etkileyen bir deri ekidir. Gösterişli, yoğun, sağlıklı ve parlak saçlar hem kadınlar hem de erkekler için sağlıklı bir vücut, çekicilik, güçlü bir kişilik ile ilişkilendirilmiştir. Bunun neticesinde sosyal bir varlık olan insan için saç kaybı her zaman ciddi bir endişe sebebi olmuştur. Saç kaybı yaşayan hastaların değerlendirilmesi ve uygun tedavilerin verilmesi dermatoloji biliminin temel ilgi unsurlarındandır (1,14). Modern tıbbın ilerlemesi ve nutrisyonel dengenin öneminin anlaşılmasıyla birlikte günümüzde diffüz saç dökülmesi yaşayan hastaların nutrisyonel durumları sıkça irdelenmektedir. Besinsel yetersizlikler saçlar dışında diğer deri eklerini, organları, sistemleri etkilemekte ve saptandığında tedavi edilmelidir. Fakat son yıllarda dermatolojik hastalıkların tedavisinde reçetesiz oral takviye kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (87). Bu hastalıkların başında TE gelmektedir. Literatür incelendiğinde reçetesiz takviyelerin güvenliğine ve etkinliğine dair kanıtlar oldukça yetersizdir. Standardize edilmiş dozlar ve sonuç ölçümleri mevcut olmadığı gibi takviyelerin gerekli olup olmadığı veya potansiyel yan etkileri de netlik kazanmamıştır. Bizim çalışmamızda TE hastalarında rutin taranılan Hb, ferritin, vitamin B12 düzeyleriyle birlikte son yıllarda popülerlik kazanan vitamin D, biyotin, Zn, Cu ve Se düzeyleri de KTE tanılı hastalar ve kontroller arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Kantor ve ark. yaptıkları bir çalışmada TE, AGA, AA, alopesi totalis/universalis hastaları ile saç dökülmesi şikayeti olmayan hastaların serum Hb ve ferritin konsantrasyonlarını karşılaştırmışlardır. AA ve AGA hastalarında ferritin düzeyleri saç dökülmesi olmayan hastalarla kıyas edildiğinde anlamlı bir şekilde düşük saptanmış, TE ve alopesi totalis/universalis hastalarıyla saç dökülmesi olmayan hastalar arasında ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yazarlar TE’li hastalarda düşük ferritin düzeylerinin saptanmamasının çeşitli ilaçların, ateş ve hızlı kilo kaybı gibi sebeplerin TE’ye yol açabilmesinden kaynaklı olabileceğini öne sürmüştür. Yine aynı çalışmada AA hastalarında Hb konsantrasyonu ortalaması 13.0 g/dL, AGA hastalarında 13.3 g/dL, TE hastalarında 13.4 g/dL, alopesi totalis/universalis hastalarında 13.6 g/dL, saç dökülmesi olmayan hastalarda ise 13.5g/dL saptanmış olup tüm bu hasta gruplarındaki hastalar ile saç dökülmesi

olmayan hastaların Hb seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (48). Bizim çalışmamızda da bu durumu destekler nitelikte KTE hastaları ve kontrol grubunun Hb seviyeleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Gürel ve ark. TE hastaları ve saç dökülmesi olmayan benzer yaş grubundaki kontrollerde ferritin düzeylerini karşılaştırmış, TE grubu ile kontrol grubu arasında serum ferritin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptamamıştır (88). Bir başka çalışmada TE, KTSD veya her ikisine sahip olan hastalarda, 10 µg/L'nin üzerindeki serum ferritin düzeyleri ve saç dökülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (47).

KTE ve/veya KTSD yaşayan 381 kadın hasta ile 76 kişinin yer aldığı kontrol grubunda serum ferritin düzeylerini tayin ederek demir eksikliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (89). Sinclair ve ark. 6 ay veya daha uzun süre yaygın telogen saç dökülmesi ile başvuran 194 kadın hastada yaptıkları prospektif kohort çalışmasında 12 hastanın serum ferritin konsantrasyonlarının 20 ng/mL'ye eşit veya daha düşük olduğunu bulmuş ve bu 12 hastanın üçünde KTE saptamıştır (50). Bu hastalar, serum ferritin konsantrasyonları 20 ng/mL'nin üzerine çıkana kadar 3 ila 6 ay süreyle demir takviyesi ile tedavi edilmiş ancak tedavi sonrası saç durumunda herhangi bir değişiklik gözlenmediği görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da KTE'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında ferritin değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamış olup, literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bağlamda özellikle aneminin eşlik etmediği KTE'li hastalarda verilen demir takviyeleriyle ferritin değerinin yükseltilmesinin hastaların şikayetlerinde bir gerileme sağlamayacağı sonucuna ulaşılabilir.

Günlük pratikte alopesi hastalarında vitamin B12 düzeylerinin rutin olarak test edilmesi oldukça sık yapılan bir uygulamadır. Bununla birlikte alopesi hastalarında vitamin B12 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırıldığı çok az sayıda çalışma mevcuttur. Araştırmamızda hasta ve kontrol grubunda ortalama vitamin B12 düzeyleri karşılaştırılmıştır; gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Bir çalışmada 317 KTE hastası ve 327 sağlıklı kontrolde B12 vitamini düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından benzer olan her iki grubun ortalama vitamin B12 düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamış, ancak

hastaların %11,98'inde, kontrollerin %6,72'sinde B12 vitamini düzeyi normalden düşük saptanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (54).

TE'li hastalarda vitamin B12 eksikliğini araştıran çeşitli retrospektif çalışmalarda vitamin B12 eksikliği oranlarını sırasıyla Cheung ve ark.(55) %2,6, Avcı ve ark.(90) %3,02, Güler Özden ve ark.(56) %2 olarak bulmuştur. Öztürk ve ark. ise 248 premenopozal KTE tanılı kadın hastada vitamin B12 eksikliğini %21.2 olarak diğer çalışmalara göre oldukça yüksek bulmuştur (91).

Bizim çalışmamızda da vitamin B12 eksikliği hasta grubunda %4,44 ve kontrol grubunda %3,33 olarak bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır, sonuç literatür ile uyumlu görülmektedir.

Vitamin D düzeyleri ve saç hastalıkları ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Yüz TE hastası ve saç dökülmesi olmayan 150 kontrolde vitamin D düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ortalama vitamin D düzeyi hasta grubunda (11.16 ± 4.49), kontrol grubuna göre (18.98 ± 10.65) anlamlı olarak düşük saptanmıştır (92).

Başka bir çalışmada araştırmacılar 42 KTE hastası, 38 KTSD hastası ve 40 sağlıklı gönüllüde serum 25(OH)D düzeylerini karşılaştırmışlar. Buna göre vitamin D düzeyleri KTE hastalarında 28.8 ± 10.5 nmol/L, KTSD hastalarında 29.1 ± 8.5 nmol/L saptanmış ve kontrol grubuna göre anlamlı bir biçimde düşük olduğu görülmüştür. Hastalarda ayrıca trikogram ve dermoskopik bulgular kayıt edilmiş, sonuçlar incelendiğinde ise hem TE hastalarında hem de KTSD olan hastalarda vitamin D düzeyinin hastalık şiddetiyle ters korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (93).

Karadağ ve ark. kadın hastalarda yaptığı bir çalışmada 29 ATE, 34 KTE ve 50 kontrol hastasında vitamin D düzeylerini karşılaştırmıştır. Vitamin D ortalaması ATE grubunda 18.5 ± 9.2 , KTE grubunda 24.4 ± 11.2 ve kontrol grubunda ise 15.6 ± 15.8 olup hem ATE hem de KTE hastalarında vitamin D düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Yazarlara göre TE hastalarında vitamin D düzeylerinin daha yüksek saptanması bu hastalarda saç dökülmesinin nedeni değil, saç dökülmesine karşı kompensatuar olarak artmış bir yanıttan ibarettir. Yazarlar telogen saç foliküllerinin, diferansiye olmamış melanositlerinde/melanoblastlarında melanin sentezi olmadığı için deride ultraviyole maruziyetini ve dolaylı olarak vitamin D sentezini arttırabildiğini düşünmüşlerdir (94).

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada dermatoloji polikliniğinde TE tanısı alan 155 hasta ve hastanedeki diğer polikliniklere başvuran, vitamin D düzeyi bakılmış olan 168 kişinin dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Her iki grup için, diğer dermatolojik hastalığı ve sistemik hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyleri sırasıyla 13.42 ± 6.28 ng/mL ve 14.62 ± 6.56 ng/mL saptanmış ve aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir (95).

Bizim çalışmamızda ise ortalama vitamin D düzeyi KTE'li hastalarda 17.57 ± 7.44 ng/mL kontrol grubunda ise 19.5 ± 8.74 olarak bulunmuş olup aradaki fark anlamlı değildir. Bununla birlikte ortalama vitamin D düzeyi her iki grupta da 20 ng/mL'nin altındadır.

Ege bölgesinin bol güneş alan bir şehri olan Manisa'da 504 kişi ile yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada ortalama serum 25(OH)D konsantrasyonu 16.9 ± 13.09 ng/mL olup, olguların %74,9'unda 25(OH)D eksikliği (<20 ng/mL) bulunmuştur (96). Bizim çalışmamızda hasta grubunda vitamin D eksikliği %72,2 kontrol grubunda %62,2 olarak bulunmuş olup arada anlamlı fark mevcut değildir. Her iki grupta da vitamin D düzeylerinin düşük olmasının ülkemizde vitamin D eksikliği prevalansının yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Türk popülasyonunda vitamin D serum düzeylerini ve vitamin D bağlayıcı proteindeki genetik polimorfizmi araştıran bir çalışmada vitamin D eksikliğinin yüksek prevelansta bulunması; güneş ışığına yetersiz maruziyet, aşırı güneş koruyucu kullanımı ve/veya yetersiz vitamin D alımı gibi nedenler dışında vitamin D bağlayıcı proteindeki gen polimorfizmi ile ilişkilendirilmiştir. Yazarlar eğer total vitamin D düzeyi yerine serbest vitamin D düzeyi ölçülürse veya GC gen polimorfizmi rutin olarak belirleniyor olsa sonuçların bu kadar düşük çıkmayabileceğini belirtmiştir (97).

Biyotin dermatologlar tarafından çok çeşitli durumlarda kullanılmaktadır. Bununla birlikte normal biyotin seviyelerine sahip hastalarda dermatolojik hastalıkların tedavisinde biyotin takviyesi kullanımına ilişkin sınırlı sayıda veri vardır. Çalışmalar genellikle kalıtsal enzim eksiklikleri olan veya tırnak bozuklukları olan hastalarda gerçekleştirilmiştir (98,99).

Patel ve ark. saç ve tırnak değişikliklerinde biyotin kullanımını taradıkları bir derlemede 18 vakayı incelediler. İncelenen tüm vakalarda, biyotin takviyesi alan hastaların zayıf saç veya tırnak büyümesi için altta yatan bir patolojisi olduğunu ve

tüm vakaların, biyotin aldıktan sonra klinik iyileşme kanıtı gösterdiğini belirttiler. Yazarlar saç ve tırnak uzatma takviyesi olarak kullanımı yaygın olmasına rağmen, biyotin etkinliğini gösteren araştırmaların sınırlı olduğuna dikkat çektiler. Edinsel ve kalıtsal biyotin eksikliğinin yanı sıra kırılğan tırnak sendromu veya taranamayan saç gibi patolojilerde biyotin takviyesinin faydalı olduğunu ancak bu nadir durumlar dışında sağlıklı bireylerde takviye için yeterli kanıt bulamadıklarını bildirdiler (64).

Saç dökülmesi şikayeti olan kadınlarda biyotin eksikliğinin sıklığı ve önemini belirlemek amacıyla 2016'da yapılan araştırmada, alopesisi olan hastaların %38'inde biyotin eksikliği saptanmış, biyotin eksikliği olanların ise %24'ünde yaygın TE ile uyumlu bulgular trikoskopik olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, saç dökülmesi olanlarda biyotin eksikliğinin klinik öyküsü, serum biyotin düzeylerinin belirlenmesi ve alopesinin etiolojisinde yer alan alternatif faktörlerin dışlanması yapılmadan yalnızca oral biyotin ile tedavi etmenin, alopesinin uygun tedavisinin ihmal edilmesi veya geciktirilmesi riskini içermesi nedeniyle uygun olmadığı belirtilmiştir (61).

Rahman ve ark. 60 TE'li hastanın serum biyotin düzeyiyle kontrollerin arasında farklılık olmadığını, her iki grubun optimal seviyelerde serum biyotin seviyesine sahip olduğunu belirtmişlerdir (100). Toplumda biyotin eksikliğinin nadir olduğunun da gösterildiği bu çalışmada, toksisite ihtimali düşük de olsa, biyotin seviyelerinin laboratuvar olarak kesin değerlerinin tespit edilmesinin zor olması nedeniyle, tetkikle doğrulanmamış tüm alopesi olgularında biyotin takviyelerinin reçetelenmemesi önerilmiştir.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde serum biyotin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Biyotinün gün içerisinde plazmadaki değeri büyük dalgalanmalar gösterdiğinden ve biyotin eksikliğinde idrar ile biyotin atılımı daha iyi bir belirteç olarak kabul edildiğinden çalışmamızdaki tüm katılımcılarda idrar biyotin düzeyleri de ölçülmüştür. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında idrar biyotin düzeylerinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Mevcut literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamız da, önemi gösterilmediği sürece saç dökülmesi şikayeti olan her bireye oral biyotin takviyesinin önerilmemesi gerektiğini göstermiştir. Biyotin eksikliğinden şüphelenildiğinde serum biyotin seviyesi belirlenmeli ve biyotin eksikliği durumunda neden aranmalı ve tedavi edilmelidir. Tüm bu veriler göz önüne alındığında KTE hastalarında biyotin

takviyesini tavsiye etmek için yeterli kanıt mevcut değildir. Dermatologların oral biyotin takviyelerinin bazı önemli laboratuvar değerlerinde bozulmalara neden olduğunun bilincinde olarak dikkatli hasta seçimi yapması gerekmektedir.

Deri vücutta en çok Zn barındıran üçüncü organdır. Zn eksikliği çok çeşitli cilt hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Nadir görülen bir genetik hastalık olan akrodermatitis enteropatika dışında viral siğiller, herpes, leishmaniasis gibi bulaşıcı hastalıklar; akne vulgaris, rosasea, seboreik dermatit, psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklar ve sikatrisyel olmayan alopesiler Zn takviyesi kullanılan bazı dermatolojik hastalıklara örnek verilebilir (101).

KTE tanılı toplam 39 kadın hasta ve 30 sağlıklı kadın kontrol alınarak yapılan bir çalışmada her iki grupta serum ve saçta Zn, Cu düzeylerini karşılaştırılmıştır (102). KTE grubundan alınan serum ve saç örneklerinde Zn ve Cu seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Kil ve ark. saç dökülmesi şikayeti ile gelen 312 hastayı AA, AGA, KTSD ve TE olarak dört gruba ayırdıktan sonra bu hastaları ve 30 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında Zn ve Cu serum konsantrasyonlarını ölçtüler. Saç dökülmesi gruplarının tamamında ortalama serum Zn değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken, serum Cu değeri ise gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildi. Saç dökülmesi olan hastalar Zn'nin normal alt sınırına göre alt gruplara bölündü ve her bir grupta normal alt sınırın altında kalan hasta oranları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Alt grup analizi yapıldığında, serum Zn konsantrasyonu normal sınırın altında olan hastaların oranının AA ve TE grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Tüm gruplar için Zn ve Cu arasındaki korelasyon analizi, Zn ve Cu arasında bir korelasyon olmadığını göstermiştir (103). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda Zn ve Cu arasında bir korelasyon bulunmamış olup, kontrol grubunda Zn ve Cu arasında düşük düzeyde bir korelasyon ($r=0,21$; $p<0,05$) saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda Zn için temin edilen araştırma kitinin referans aralığı 60-120 $\mu\text{g/dL}$ 'dir. KTE tanılı hasta grubunda serum Zn düzeyi ($49,91\pm22,21$ $\mu\text{g/dL}$) kontrol grubuna göre ($60,53\pm29,27$ $\mu\text{g/dL}$) anlamlı derecede ($p=0,004$) düşük bulunmuştur. Hasta grubunda Zn düzeyi belirgin olarak referans aralığının altında olduğundan KTE hastalarında Zn düzeylerinin ölçülmesi ve Zn takviyesinin kullanılması mevcut bulgularımız doğrultusunda önerilebilir. Ayrıca çalışmamızda Zn düzeyinin (EAA: 0,624 ve $p=0,004$) KTE tanısını tahmin etmede anlamlı tanısal

performansa sahip olduğu bulunmuştur. Zn düzeyinin en iyi kesim noktası $\leq 54,85$ $\mu\text{g/dl}$ için belirlenen sensitivitesi %67,78 ve spesifisitesi %55,56'dır. Literatürde TE ile Zn ilişkisini inceleyen çalışmalarda Zn düzeyleri araştırılmış fakat TE için tanısal değeri incelenmemiştir. Çalışmamız bu bağlamda literatüre önemli katkı sağlamaktadır.

AA tanısı almış 20 hasta ve aynı yaş aralığında 20 kontrolde serum Zn ve Cu seviyelerini değerlendiren bir çalışmada hasta grubunun Zn/Cu oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Yazarlar burada Zn/Cu oranının hastalık şiddeti ile de anlamlı bir korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (104).

Bir derleme çalışmasında çocuk ve ergenlerde Cu/Zn oranına ilişkin yapılan araştırmaları içeren 19 makale dahil edilmiştir. Bu makalelerde Cu/Zn oranı ile enfeksiyöz hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, tip 1 diyabet, metabolik sendrom, miyop, astım, talasemi, orak hücreli anemi, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi farklı akut ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Derlemenin neticesinde çalışmaların %63,2'si hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bir Cu/Zn oranı, %57,9'u anlamlı bir şekilde daha düşük Zn seviyeleri bildirmiştir. Akut ve kronik rahatsızlıkları olan çocuk ve ergenlerin, değişen nutrisyonel, enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarına bağlı olarak yüksek Cu/Zn oranları geliştirme riski olduğu sonucuna varılmıştır (105).

Yaşlılarda plazma Cu/Zn oranının inflamatuvar veya nutrisyonel değişiklikler için hassas bir biyobelirteç olarak değerini araştıran bir çalışma düzenlenmiştir. Plazma Cu/Zn oranı ile inflamatuvar (CRP, ESR, IL-6) veya nutrisyonel (albümin, VKİ) belirteçler arasındaki ilişki 498 yaşlı hastada incelenmiştir. Plazma Cu/Zn oranının, serum albümini dahil olmak üzere incelenen tüm inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu ve 70 yaşın üzerindeki kişilerde 3,5 yıllık mortaliteyi öngördüğü bulunmuştur. Yazarlar Cu/Zn oranının, önemli bir klinik inflamatuvar, nutrisyonel biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir (106).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda ortalama Cu/Zn oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,009$). Cu düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte Cu/Zn değerinin (EAA: 0,613 ve $p=0,007$) KTE tanısını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip olduğu

bulunmuştur. Cu/Zn değerinin en iyi kesim noktası $>2,79$ için belirlenen sensitivitesi %53,33 ve spesifisitesi %66,67'dir.

KTE'nin inflamatuvar, enfeksiyöz ve nutrisyonel yetersizliklerle ilişkili çok faktörlü etiyojisi göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda yer alan KTE hastalarında Cu/Zn oranında anlamlı bir yüksekliğin saptanmış olması ve Cu/Zn oranının tanısallık bir performans sergilemesi mevcut literatür ile uyum göstermektedir. KTE gibi sübjektif temellere dayanan bir hastalıkta Cu/Zn oranı gibi bir biyobelirteç kullanmak KTE tanısı için objektif bir yorum sağlayabilir. Çalışmamız bu konuda yapılacak daha büyük çaplı araştırmaların önünü açmaktadır.

Se, antineoplastik ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle son zamanlarda hem popüler hem de bilimsel basında ilginin arttığı bir diğer diyetel eser elementtir. Se'nin saç büyümesindeki rolünü araştırmak için düzenlenen bir C57BL/6 fare modelinde Se dengesizliğiyle ilişkili saç foliküllerindeki değişiklikler incelendi. On beş C57BL/6 faresine aşırı, yeterli veya eksik miktarda Se sağlayan diyetler uygulandı. Aşırı veya eksik Se alan gruplarda poliozis ve alopesi gözlemlendi. Alopesi yamalarından alınan deri biyopsisi, epidermal atrofi ve artan telogen kıl foliküllerini gösterdi (86).

Hayvanlarda yapılan bir çalışmada diyetle verilen Se konsantrasyonunun tüy büyümesine etkisi araştırıldı. Altı grup için deney gıdalarında analiz edilen Se konsantrasyonları sırasıyla 0.04, 0.09, 0.12, 0.54, 1.03 ve 5.04 mg/kg kuru maddeydi. Burada 0.12 mg/kg marjinal değer olarak kabul edildi. Tüy büyümesi başlangıçta gruplar arasında benzerdi ancak 11.haftada ve 22.haftada 0.12, 0.54 ve 1.03 mg/kg ile karşılaştırıldığında 0.04, 0.09 veya 5.04 mg/kg Se içeren diyetlerle beslenenlerde önemli ölçüde azaldı. Bu sonuçlar, hem düşük hem de yüksek Se diyetlerin hayvanlarda tüy büyümesini azalttığını göstermiştir (107).

Çalışmamızda KTE hastalarının ortalama Se değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ancak araştırma kitinin referans aralığına bakıldığında her iki gruptaki hastalarda normal Se düzeyleri saptanmıştır. Saç hastalıkları için Se'nin optimum serum seviyesinin ve terapötik penceresinin son derece dar olması olasıdır. Se düzeyinin KTE tanısını tahmin etmesi açısından ROC analizi yapıldığında en iyi kesim noktası $>67,98$ için %70 sensitivite ve %56,67 spesifisite sağlanmıştır ($p=0,001$ EAA=0,644).

Mevcut literatür tarandığında KTE hastalarında Se düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştıran başka bir çalışma bulunamamış olup çalışmamız bu yönüyle literatürdeki ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. AA ile ilişkili olarak Se düzeylerini araştıran az sayıda çalışma olsa da genel olarak alopesiler ile serum Se düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilecek yeterli veri yoktur (108,109). Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları söz konusudur. KTE tanısı konulurken klinik muayene, çekme testi, dermoskopik bulgular ve diğer hastalıkların ekartasyonu temel alınmış olup hastalar için oldukça zahmetli olan yıkama testi ve ağırlı olan trikogram yapılamamıştır. Diğer bir kısıtlılık, çalışmanın tek bir merkezde yürütülmüş olmasıdır.

Sonuç olarak klinik pratikte oldukça sık karşılaştığımız KTE'li kadın hastalara yaklaşımda en önemli basamak etiyolojiye yönelik oldukça detaylı bir anamnez almak, tam bir fizik muayene yapmak ve bunların doğrultusunda şüphelenilen duruma yönelik kan tetkiki istemektir. Çünkü çalışmamızda incelenen KTE'si olan genç kadınlarda demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, vitamin D eksikliği kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Yine TE ile sık ilişkilendirilen biyotin, Zn, Cu ve Se gibi elementlerden yalnızca Zn hastalarda anlamlı olarak düşük görülmüş olup Se ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum bizlere her hastaya benzer şekilde multivitamin ve mineral içerikli gıda takviyeleri başlamak yerine bireyselleştirilmiş yaklaşımın önemini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız 90 kadın KTE hastası ve 90 sağlıklı kadın kontrol olmak üzere 180 hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması $28,52 \pm 9,57$; kontrollerin $28,07 \pm 9,61$ 'dir.
2. TE hastalarında en sık görülen dermoskopik bulgular saç yoğunluğunda azalma(%98.8) ve boş foliküller (%98.8) iken bunu sırasıyla tek saç folikülüne sahip foliküler ünite artış(%91.1), yeni çıkan kısa ve normal saçlar(%84.4) ve sarı noktalar(%62.2) izlemekteydi.
3. Hasta grubunda ortalama Hb değeri 13,25 g/dL, kontrol grubunda 13,04 g/dL'dir. Hasta grubunda ortalama ferritin değeri 45,60 µg/L iken kontrol grubunda 30,55 µg/L olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda Hb ve ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubunun %12,2'sinde kontrol grubunun ise %16,6'sında demir eksikliği tespit edilmiş olup aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.
4. Hasta grubu ve kontrol grubunda ortalama vitamin B12 değeri sırasıyla $352,70 \pm 129,45$ ve $366,72 \pm 127,81$ olarak bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliği hasta grubunda %4,44 ve kontrol grubunda %3,33 olarak bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
5. Hasta ve kontrol grubu arasında tiroid fonksiyon testleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
6. Ortalama vitamin D düzeyi hasta grubunda $17,57 \pm 7,44$ ng/ml kontrol grubunda $19,5 \pm 8,74$ ng/ml olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hasta grubunda vitamin D eksikliği %72,2 kontrol grubunda %62,2 olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı fark mevcut değildir.
7. Hasta grubunda ortalama Zn değeri 49,91 µg/dl iken kontrol grubunda 60,53 µg/dl olup hasta grubunun Zn değeri kontrol grubuna göre anlamlı bir biçimde ($p=0,004$) düşüktür.
8. Hasta grubunda ortalama Se değeri 71,76 µg/L olup kontrol grubunda 66,96 µg/L dir. Hasta grubunda Se değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

9. Hasta grubunda hem serum biyotin (86,42 ng/ml) hem idrar biyotin (158,48 ng/ml) düzeyleri kontrol grubundaki serum biyotin (93,82 ng/ml) ve idrar biyotin (164,96 ng/ml) düzeylerinden düşük bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
10. Cu düzeyleri hasta (139,99 µg/dl) ve kontrol (136,16 µg/dl) grubunda benzer bulunmuştur.
11. Hasta ve kontrol grubu Cu/Zn oranı bakımından karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalama Cu/Zn oranı 3,42 iken kontrol grubunda 2,66 olarak bulunmuş olup hasta grubunda Cu/Zn oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,009).

7. KAYNAKLAR

1. Moattari CR, Jafferany M. Psychological aspects of hair disorders: consideration for dermatologists, cosmetologists, aesthetic, and plastic surgeons. *Skin Appendage Disord* 2022 ; 8(3): 186-94.
2. Kligman AM. Pathologic dynamics of human hair loss. I. Telogen effluvium. *Arch Dermatol* 1961 ; 83: 175–98.
3. Rebora A. Intermittent chronic telogen effluvium. *Skin Appendage Disord* 2017 ; 3(1): 36–8.
4. Asghar F, Shamim N, Farooque U, Sheikh H, Aqeel R. Telogen effluvium: a review of the literature. *Cureus* 2020; 12(5): e8320.
5. Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin J Med* 2009 ;76(6): 361–7.
6. Wolfram LJ. Human hair: a unique physicochemical composite. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(6): 106–14.
7. Oshima H, Rochat A, Kedzia C, Kobayashi K, Barrandon Y. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell* 2001; 104(2): 233–45.
8. 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.
9. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol* 2009 ;19(3): 132-42.
10. Randall VA, Botchkareva NV. The biology of hair growth. In: Gurpreet SA(ed), *Cosmetics Applications of Laser & Light-Based Systems*. Elsevier, New York, 2009; 3–35.
11. Park AM, Khan S, Rawnsley J. Hair biology: growth and pigmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2018; 26(4): 415–24.
12. Wosicka H, Cal K. Targeting to the hair follicles: current status and potential. *J Dermatol Sci* 2010; 57(2): 83–9.
13. Mulinari-Brenner F, Rosas FMB, Neto JF, Torres LFB. Morphometry of normal scalp hair follicles. *An Bras Dermatol* 2006; 81(1): 46–52.
14. Malkud S. Telogen Effluvium: A review. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(9): WE01-3.
15. Sulzberger MB, Witten VH, Kopf AW. Diffuse alopecia in women. Its unexplained apparent increase in incidence. *Arch Dermatol* 1960; 81(4): 556–60.
16. Guy WB, Edmundson WF. Diffuse cyclic hair loss in women. *Arch Dermatol* 1960; 81(2): 205–7.
17. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(6): 899–906.
18. Headington JT. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol* 1993; 129(3): 356–63.
19. Grover C, Khurana A. Telogen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 591-603.
20. Dawber RPR, Connor BL. Pregnancy, hair loss, and the pill. *Br Med J* 1971; 4: 234.
21. Griffiths WAD. Diffuse hair loss and oral contraceptives. *Br J Dermatol* 1973; 88: 31–6.
22. Gilmore S, Sinclair R. Chronic telogen effluvium is due to a reduction in the variance of anagen duration. *Australas J Dermatol* 2010; 51(3): 163–7.

23. Hordinsky MK. Medical treatment of noncicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25(1): 51–5.
24. Harrison S, Sinclair R. Telogen effluvium. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27(5): 389–95.
25. Callen JP, Jorizzo, JL, Zone JJ, Piette W, Rosenbach MA, Vleugels RA. *Dermatological Signs of Systemic Disease* (5th ed), Elsevier Health Sciences, 2016: 377-87.
26. Sperling LC. Hair and systematic disease. *Dermatol Clin* 2001; 9(4): 711–26.
27. Kavala M, Türkoğlu Z, Can B. Sistemik hastalıklarda saç. *Göztepe Tıp Dergisi* 2011; 26(3): 128-32.
28. Trüeb R. Diffuse Hair Loss. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM (eds), *Hair Growth and Disorders*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008: 260-70.
29. Sinclair R. Diffuse hair loss. *Int J Dermatol* 1999; 38: 8–18.
30. Baldari M, Montinari M, Guarrera M, Rebora A. Trichodynia is a distinguishing symptom of telogen effluvium. *J Eur Acad Dermatol* 2009; 23(6): 733–4.
31. Sinclair R, Perera E. Treatment of chronic telogen effluvium with oral minoxidil: A retrospective study. *F1000Res*. 2017; 6: 1650.
32. Shrivastava S. Diffuse hair loss in an adult female: approach to diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75(1): 20–8.
33. Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28(1): 33–8.
34. Shapiro J, Wiseman M, Lui H. Practical management of hair loss. *Can Fam Physician* 2000; 46(7): 1469-77.
35. McDonald KA, Shelley AJ, Colantonio S, Beecker J, Ottawa F. Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3): 472-7.
36. Rampini P, Guarrera M, Rampini E, Rebora A. Assessing hair shedding in children. *Dermatology (Basel)* 1999; 199(3): 256–7.
37. Rebora A, Guarrera M, Baldari M, Vecchio F. Distinguishing androgenetic alopecia from chronic telogen effluvium when associated in the same patient: a simple noninvasive method. *Arch Dermatol* 2005; 141(10): 1243–5.
38. Li X, Wang X, Wang C, Zhang J, Zhou C. Hair shedding evaluation for alopecia: a refined wash test. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022; 15: 117-126.
39. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(5): 1040–8.
40. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr Probl Dermatol* 2015; 47: 21–32.
41. Jain N, Doshi B, Khopkar U. Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. *Int J Trichology* 2013; 5(4): 170–8.
42. Dicle Ö. Saç mikroskopisi ve trikogram. *Turkderm - Turk Arch Dermatol Venereol* 2014; 48: 13-8.
43. Serrano-Falcón C, Fernández-Pugnaire MA, Serrano-Ortega S. Hair and scalp evaluation: the trichogram. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(10): 867–76.
44. West CE. Strategies to control nutritional anemia. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(5): 789–90.
45. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60(10): 1309–16.
46. Hard S. Non-anemic iron deficiency as an etiologic factor in diffuse loss of hair of the scalp in women. *Acta Derm Venereol* 1963; 43: 562-9.

47. Bregy A, Trüeb RM. No association between serum ferritin levels >10 microg/l and hair loss activity in women. *Dermatology* 2008; 217(1): 1–6.
48. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol* 2003; 121(5): 985–8.
49. Moeinvaziri M, Mansoori P, Holakooee K, Naraghi ZS, Abbasi A. Iron status in diffuse telogen hair loss among women. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009; 17(4): 279–84.
50. Sinclair R. There is no clear association between low serum ferritin and chronic diffuse telogen hair loss. *Br J Dermatol* 2002; 147(5): 982–4.
51. Auerbach M, Mentzer WC, Tirnauer JS. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. UpToDate; c2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in-adults> (05.10.2023).
52. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47(RR-3): 1-29.
53. Institute of Medicine (US) Food and Nutrition Board Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
54. Çifci, N. Vitamin B12 levels in patients with chronic telogen effluvium. *Kocaeli Medical Journal* 2019; 8(1): 104-8.
55. Cheung EJ, Sink JR, English Iii JC. Vitamin and Mineral Deficiencies in Patients With Telogen Effluvium: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Drugs Dermatol* 2016; 15(10): 1235–7.
56. Özden MG, Öztaş MO, Gülekon A, Gürer MA. Kadın olgularda yaygın saç kaybı ve eşlik eden bulgular. *J Exp Clin Med* 2008; 25(2): 50–6.
57. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child* 2016; 101(2): 190–2.
58. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and autoimmune diseases: is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit. *Isr Med Assoc J* 2017; 19(7): 438-43.
59. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The role of vitamins and minerals in hair loss: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019; 9(1): 51–70.
60. Gerkowicz A, Chyl-Surdacka K, Krasowska D, Chodorowska G. The role of vitamin D in non-scarring alopecia. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12): 2653.
61. Trüeb RM. Serum biotin levels in women complaining of hair loss. *Int J Trichology* 2016; 8(2): 73–7.
62. Combs Jr GF, McClung JP. *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health* (5th ed), Academic Press, London, 2016: 372-84.
63. National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances. *Recommended Dietary Allowances: 10th Edition*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.
64. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A review of the use of biotin for hair loss. *Skin Appendage Disord* 2017; 3(3): 166–9.
65. Said HM. Biotin: biochemical, physiological and clinical aspects. *Subcell Biochem* 2012; 56: 1–19.
66. Mock DM. Biotin status: which are valid indicators and how do we know? *J Nutr* 1999; 129(2): 498S-503S.

67. Coşkun T, Tokatli A, Ozalp I. Inborn errors of biotin metabolism. Clinical and laboratory features of eight cases. *Turk J Pediatr* 1994; 36(4): 267–78.
68. León-Del-Río A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(4): 647–54.
69. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies. *Pediatric Health Med Ther* 2020; 11: 127–33.
70. Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA, et al. Biotin interference with routine clinical immunoassays: understand the causes and mitigate the risks. *Endocr Pract* 2017; 23(8): 989–98.
71. Lipner SR. Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(6): 1236–8.
72. Grimsey P, Frey N, Bendig G, Zitzler J, Lorenz O, Kasapic D, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet* 2017; 2(4): 247–56.
73. Bagherani N, R Smoller B. An overview of zinc and its importance in dermatology- part I: importance and function of zinc in human beings. *Glob Dermatol* 2016; 3(5):330–6.
74. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25(2): 136–43.
75. Saritha M, Gupta D, Chandrashekar L, Thappa DM, Rajesh NG. Acquired zinc deficiency in an adult female. *Indian J Dermatol* 2012; 57(6): 492.
76. Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr* 2007;137(4):1101–5.
77. Maret W. Zinc biochemistry, physiology, and homeostasis: Recent insights and current trends. In: Maret W(ed) Kluwer Academic Publishers 2001;14(3–4):187–90.
78. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(1): 116–24.
79. Rahman F, Akhter QS. Serum zinc and copper levels in alopecia. *J Bangladesh Soc Physiol* 2019; 14(1): 21–5.
80. Lee SY, Nam KS, Seo YW, Lee JS, Chung H. Analysis of serum zinc and copper levels in alopecia areata. *Ann Dermatol* 1997; 9(4): 239.
81. Hyun KP, Hyeon GY, Chong HW, Seung HL, Yong JK, Hee CE, et al. The effect of tripeptide-copper complex on human hair growth in vitro. *Arch Pharm Res* 2007; 30(7): 834–9.
82. McKenzie RC. Selenium, ultraviolet radiation and the skin. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25(8): 631–6.
83. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(3): 391–402.
84. Fan AM, Kizer KW. Selenium. Nutritional, toxicologic, and clinical aspects. *West J Med* 1990; 153(2): 160–7.
85. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med* 2010; 170(3): 256–61.
86. Hwang SW, Lee HJ, Suh KS, Kim ST, Park SW, Hur DY, et al. Changes in murine hair with dietary selenium excess or deficiency. *Exp Dermatol* 2011; 20(4): 367–9.

87. Thompson KG, Kim N. Dietary supplements in dermatology: A review of the evidence for zinc, biotin, vitamin D, nicotinamide, and Polypodium. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(4): 1042–50.
88. Gürel G, Karadöl M, Çölgeçen E. The role of ferritin and vitamin D levels in telogen effluvium. *T Klin J Dermatol* 2017; 27(3): 113–6.
89. Olsen EA, Reed KB, Cacchio PB, Caudill L. Iron deficiency in female pattern hair loss, chronic telogen effluvium, and control groups. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(6): 991–9.
90. Avci A, Avci D, Özyurt K. Laboratory findings of 563 women with telogen effluvium. *Med J Bakirkoy* 2015; 11(3): 120–3.
91. Öztürk P, Ataseven A, Kurutaş E. Serum levels of ferritin, vitamin B12 and folate in patient with telogen effluvium outside of the menopause in women. *Turk J Dermatol* 2012; 6(3): 117–8.
92. Turkan TA, Al-Rawi JR. Vitamin D level and telogen hair loss: A case control study. *J Fac Med Baghdad*. 2021; 63(3): 117–22.
93. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel Hay R, Hamid MA, et al. Serum ferritin and vitamin D in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26(2): 101–7.
94. Karadağ AS, Ertuğrul DT, Tatal E, Akin KO. The role of anemia and vitamin d levels in acute and chronic telogen effluvium. *Turk J Med Sci* 2011; 41(5): 827–33.
95. Çiftçi N. Evaluation of vitamin d levels in chronic telogen effluvium patients. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2018; 28(2): 51–5.
96. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010 ;10: 1–7.
97. Karcioğlu Batur L, Özaydın A, Maviş ME, Gürsu GG, Harbige L, Hekim N. Vitamin-D binding protein gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin-d in a Turkish population. *Metabolites* 2021; 11(10): 696.
98. Hochman LG, Scher RK, Meyerson MS. Brittle nails: response to daily biotin supplementation. *Cutis* 1993; 51(4): 303–5.
99. Floersheim GL. Treatment of brittle fingernails with biotin. *Z Hautkr* 1989; 64(1): 41–8.
100. Rahman SHA, Salem RM, Sabry JH. Biotin deficiency in telogen effluvium: fact or fiction? *J Clin Aesthet Dermatol* 2020; 13(3): 37.
101. Zou P, Du Y, Yang C, Cao Y. Trace element zinc and skin disorders. *Front Med* 2023; 9: 1093868.
102. Nazik H, Bengü AS. Evaluation of the levels of trace elements in the blood and hair of female patients with chronic telogen effluvium. *Trace Elem Electroly* 2019; 36: 126–30.
103. Kil MS, Kim CW, Kim SS. Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. *Ann Dermatol* 2013; 25(4): 405–9.
104. Al-Jaff ANE. Role of serum zinc and copper and zinc/copper ratio in alopecia areata. *Iraqi J Pharm Sci* 2005; 14(1): 47–51.
105. Escobedo-Monge MF, Barrado E, Parodi-Román J, Escobedo-Monge MA, Torres-Hinojal MC, Marugán-Miguelsanz JM. Copper/zinc ratio in childhood and adolescence: a review. *Metabolites* 2023; 13(1): 82.
106. Malavolta M, Giacconi R, Piacenza F, Santarelli L, Cipriano C, Costarelli L, et al. Plasma copper/zinc ratio: an inflammatory/nutritional biomarker as predictor of all-cause mortality in elderly population. *Biogerontology* 2010; 11: 309–19.

107. Yu S, Wedekind KJ, Kirk CA, Nachreiner RF. Primary hair growth in dogs depends on dietary selenium concentrations. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2006; 90: 146–51.
108. Ai P, Lei S, Zhou F, Chen S, Zhang Y. Selenium levels and skin diseases: systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 62: 126548.
109. El-Ashmawy AA, Khedr AM. Some trace elements level in alopecia areata. Egypt *J Dermatol Venerol* 2013; 9(1): 6.



