



**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**SERUM LEPTİN VE ALOPESİ AREATA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÖKHAN ÇINAR**

**DANIŞMAN**

**DR.ÖĞR. ÜYESİ ŞULE GÖKŞİN**

**DENİZLİ-2021**



**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**SERUM LEPTİN VE ALOPESİ AREATA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÖKHAN ÇINAR**

**DANIŞMAN**

**DR.ÖĞR. ÜYESİ ŞULE GÖKŞİN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 16/07/2021 tarih ve 2021HZDP015 nolu kararı ile desteklenmiştir

**DENİZLİ-2021**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini paylaşan, tez dönemimde emeğini, desteğini, hoşgörüsünü ve sabrını esirgemeyen, beni espriktüel bir dil ile daima motive eden değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Şule GÖKŞİN'e; tezimin biyokimyasal parametrelerinin çalışılmasında büyük katkıları olan Doç Dr. Rukiye Nar'a , anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şeniz DUYGULU'ya bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Prof. Dr Nida KAÇAR, Dr. Öğr. Üyesi Hülya CENK, Dr. Öğr. Üyesi Özge Sevil KASTARLI BAKAY ve Prof. Dr. Ahmet METİN'e, eğitimim süresince aynı ortamı paylaştığımız desteklerini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara , sekreterlerimize ve personellerimize, eğitim hayatım boyunca yanımda olan aileme, öncesinde olduğu gibi tez dönemimde de bana bir kız kardeşten öte yoldaş olan Çiğdem ÇINAR'a teşekkürlerimi ve Müsebibül Esbab'a şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XII
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	XIV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
<b>KIL FOLİKÜLÜ</b> .....	3
<b>Kıl Folikülü Biyolojisi</b> .....	3
<b>Kıl folikülü Siklusu</b> .....	4
<b>ALOPEŞİ AREATA</b> .....	7
<b>Tanım</b> .....	7
<b>Tarihçe</b> .....	7
<b>Epidemiyoloji</b> .....	7
<b>Sınıflama</b> .....	7
<b>Etiyopatogenez</b> .....	8
<b>Klinik Özellikler</b> .....	11
<b>Dermoskopik Bulguları</b> .....	12
<b>Histopatolojik Özellikleri</b> .....	14
<b>Tanı</b> .....	15
<b>Ayırıcı Tanı</b> .....	16
<b>Eşlik Edebilen Hastalık ve Bozuklukları</b> .....	18
<b>Tedavi</b> .....	18
<i>AA Tedavisinde Genel Yaklaşım</i> .....	19
<i>Antralin (Ditranol)</i> .....	19

<i>Minoksidil</i> .....	20
<i>İntralezyonel Kortikosteroidler</i> .....	20
<i>Topikal Kortikosteroidler</i> .....	21
<i>Topikal İmmünoterapi</i> .....	21
<i>Kalsinörin İnhibitörleri</i> .....	22
<i>Sistemik Kortikosteroidler</i> .....	23
<i>Fototerapi</i> .....	23
<i>Siklosporin</i> .....	24
<i>Biyolojik Tedaviler</i> .....	24
<i>Psikososyal Destek</i> .....	26
<b>Prognoz</b> .....	26
<b>LEPTİN</b> .....	28
<b>Tanım ve Yapısı</b> .....	28
<b>Leptin Reseptörleri</b> .....	28
<b>Sentez ve Salınımı</b> .....	29
<b>Fizyolojik Etkileri</b> .....	30
<b>Otoimmun ve İnflamatuvar Hastalıklarla İlişkisi</b> .....	32
<b>Deri Hastalıkları ile İlişkisi</b> .....	34
<b>Leptin ve Alopesi Areata</b> .....	36
<b>GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	37
<b>ÇALIŞMA DİZAYNI</b> .....	37
<b>SERUM ÖRNEKLERİNİN ANALİZİ</b> .....	39
<b>SERUMDA LEPTİN DÜZEYİNİN ELISA İLE ÖLÇÜLMESİ</b> ..	40
<b>İSTATİSTİK ANALİZ</b> .....	41
<b>BULGULAR</b> .....	42
<b>TARTIŞMA</b> .....	50
<b>SONUÇLAR</b> .....	60
<b>KAYNAKLAR</b> .....	61

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AA:** Alopesi areata
- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
- AGA:** Androjenetik alopesi
- AgRP:** Agouti ilgili nöropeptid
- AT:** Alopesi totalis
- AU:** Alopesi üniversalis
- $\alpha$  MSH:** alfa Melanosit uyarıcı hormon
- BOS:** Beyin omurilik sıvısı
- C3:** Kompleman 3
- CD4+:** Yardımcı T hücreleri
- CD8+:** Sitotoksik T hücreleri
- CGRP:** Kalsitonin geni ile ilgili peptid
- CRH:** Kortikotropin salgılayıcı hormonun
- CTLA:** Sitotoksik T lenfosit antijen
- Db UVB:** Dar bant Ultra-Violet B
- DNCB:** Dinitroklorobenzen
- DLE:** Diskoid lupus eritematozus
- DM:** Diyabetes mellitus
- DNA:** Deoksiribo nükleik asit
- DOE:** Deneysel otoimmün ensefalomyelit
- DPCP:** Difenilsiklopropanon
- 25-(OH)D:** 25-hidroksivitamin D
- EPO:** Eritropoetin
- GASS:** Gevşek anagen saç sendromu
- G-CSF:** Granülosit koloni uyarıcı faktör
- GH:** Büyüme hormonu
- HLA:** İnsan lökosit antijeni
- HOMA-IR:** İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi

**HS:** Hidradenitis suppurativa  
**Ig:** İmmunglobulin  
**IGF:** İnsülin benzeri büyüme hormonu  
**IL:** İnterlökin  
**INF- $\gamma$ :** İnterferon gamma  
**İLKS:** İntralezyonel kortikosteroid  
**JAK:** Janus kinaz  
**LEPR:** Leptin resptörü  
**LIF:** Lösemi önleyici faktör  
**LPP:** Liken planopilaris  
**MHC:** Majör histokompatibilite kompleks  
**MICA:** MHC sınıf I ilişkili molekül  
**MS:** Multiple Skleroz  
**NK:** Doğal öldürücü hücreler  
**NOD:** Obez olmayan diyabetik fareler  
**NPY:** Nöropeptid Y  
**POMC:** Proopiomelanokortin  
**PRP:** Trombositten zengin plazma  
**PTP:** Protein tirozin fosfataz  
**PTPN22:** Protein tirozin fosfataz reseptörü olmayan 22 geni  
**PUVA:** Psoralen Ultra-Violet A  
**RA:** Romatoid artrit  
**SADBE:** Squaerik asit dibütilester  
**SALT:** Alopesi şiddet ölçeği  
**SLE:** Sistemik lupus eritematozus  
**SSS:** Santral sinir sistemi  
**T1D:** Tip 1 otoimmün diyabet  
**TGF:** Transforming büyüme faktörü  
**Th:** Yardımcı hücre  
**TNF:** Tümör nekrozis faktör

**ULBP3:** UL16 bağlayıcı protein 3

**UV:** Ultraviole

**VKI:** Vücut kitle indeksi



## ŒEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No**

**Œekil 1:** Hastalık yüzdesi hesaplaması (SALT yüzdesi hesaplama).....38

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Hastalık yüzdesi ve SALT skorlaması.....	39
<b>Tablo 2</b> Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri (yaş, cinsiyet).....	42
<b>Tablo 3</b> Hasta ve kontrol grubunda leptin düzeylerinin karşılaştırılması....	42
<b>Tablo 4</b> Hasta grubunun hastalık özellikleri ve bu özelliklerin leptin ile ilişkisinin değerlendirilmesi.....	44
<b>Tablo 5</b> Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda metabolik sendrom, VKİ, leptin ve diğer laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 6</b> Hasta grubunda MS tanısı alan ve almayan iki grubun leptin düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 7:</b> Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre leptin düzeyinin değerlendirilmesi.....	48
<b>Tablo 8:</b> Hasta ve kontrol gruplarında leptin'in diğer laboratuvar değerleri ile korelasyonu.....	49

## ÖZET

### SERUM LEPTİN VE ALOPESİ AREATA İLİŞKİSİ

Dr. Gökhan Çınar

Alopesi areata (AA) sık görülen, skatris bırakmayan, saç foliküllerini ve bazen tırnakları da etkileyebilen, organa özgü, otoimmün, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde rol oynayan faktörler olarak genetik yapı, özgül olmayan immün ve organa özgü otoimmün reaksiyonlar sayılmaktadır. Proinflamatuvar bir sitokin olan leptinin enerji metabolizması, nöroendokrin, metabolik, termogenez etkilerinin yanı sıra anjiyogenez, üreme sistemi, kemik metabolizması, immün sistem ve hematopoez üzerine etkileri bulunmaktadır. Fibroblastlarda ve keratinositlerde, epidermiste leptin sentezinin ve leptin reseptörlerinin olduğu gösterilmiş olup son yıllarda leptinin deri fizyolojisi ve hastalıkları üzerine etkileri de güncel araştırmaların konusu haline gelmiştir. Yüksek seviyelerde dolaşımdaki leptin, hem insanlarda hem de insan otoimmünitesinin hayvan modellerinde çoklu otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Etiyopatogenezinde otoimmünitenin önemli rol oynadığı bilinen ancak bugün için etiyopatogenezi tam olarak anlayılamamış AA hastalığı ile multifonksiyonel bir hormon olan leptin arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 18-65 yaş arası 35 erkek/kadın (E/K) AA'lı hasta, kontrol grubu olarak 31 (E/K) sağlıklı gönüllü alındı. Her iki grupta serum leptin, hemoglobin (Hgb), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), açlık glukoz, kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), demir, ferritin, folat, vitamin B12, serbest tiroksin (T4), tiroid stimulan hormon (TSH), anti tiroglobulin (anti TG), 25-Hidroksi kolekalsiferol (25-(OH)D), insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi (HOMA-IR) ve total immunglobulin E (total IgE) düzeyleri değerlendirildi. Bu değerlerle serum leptin düzeylerinin ilişkisi incelendi. Çalışma grubunda hastalık başlangıç yaşı ile serum leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon ilişkisi saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,007$ ). Çalışma grubunda kontrol

grubuna kıyasla vitamin B12, 25-(OH)D düzeyleri daha düşük, açlık glukoz düzeyleri daha yüksek olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0,036$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,011$ ).

Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda serum leptin düzeylerinin ortalama değeri daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışma grubunda leptin ve kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $p=0,042$ ). Leptin ve diğer biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Leptin düzeyi açısından çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı istatistiksel fark saptamadık. Çalışmamızı literatür ile karşılaştırdığımızda AA ve leptin ilişkisini inceleyen iki çalışmadan birinde çalışmamıza benzer şekilde ilişki bildirilmemişti. Diğer çalışmada ise saçlı deri tutulumu olan AA'lılarda serum leptin seviyesinin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmişti. AA'da leptinin rolünü belirlemek için, daha yüksek hasta popülasyonlu ve daha spesifik özellikleri taşıyan AA hasta gruplarında yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Alopesi areata, Leptin, Otoimmünite

## SUMMARY

Alopecia areata (AA) is a common, organ-specific, autoimmune, chronic inflammatory disease that does not leave scars and can also affect hair follicles and sometimes nails. Genetic structure, non-specific immune and organ-specific autoimmune reactions are considered as factors that play a role in its etiopathogenesis. Leptin, a proinflammatory cytokine, has effects on energy metabolism, neuroendocrine, metabolic and thermogenesis as well as on angiogenesis, reproductive system, bone metabolism, immune system and hematopoiesis. It has been shown that leptin synthesis and leptin receptors are present in the epidermis in fibroblasts and keratinocytes, and the effects of leptin on skin physiology and diseases have become the subject of current research in recent years. High levels of circulating leptin have been associated with multiple autoimmune diseases in both humans and animal models of human autoimmunity. We aimed to investigate the relationship between AA disease, which is known to play an important role in the etiopathogenesis of autoimmunity, but whose etiopathogenesis is not fully understood, and leptin, a multifunctional hormone.

Thirty-five male/female (M/F) patients with AA between the ages of 18-65 and 31 (M/F) healthy volunteers as the control group were included in the study. In both groups, serum leptin, hemoglobin (Hgb), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL), fasting glucose, cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), iron, ferritin, folate, vitamin B12, free thyroxine (T4), thyroid stimulating hormone (TSH), anti thyroglobulin (anti TG), 25-Hydroxy cholecalciferol (25-(OH)D), homeostatic model evaluation of insulin resistance (HOMA-IR) and total immunoglobulin E (total IgE) levels were evaluated. The relationship between these values and serum leptin levels was examined. A negative correlation was found between the age of onset of the disease and serum leptin levels in the study group and it was statistically significant ( $p=0.007$ ). Vitamin B12, 25-(OH)D levels were lower and fasting glucose levels were found to be higher in the study group compared to the control group, and they were statistically significant ( $p=0.036$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.011$ , respectively).

No statistically significant correlation was found between leptin and other biochemical parameters. In the comparison of the study and control groups in terms of leptin levels, we did not find a statistically significant difference between the groups. When we compared our study with the literature, in one of the two studies examining the relationship between AA and leptin, no relationship was reported similar to our study. In another study, it was reported that serum leptin level was high and statistically significant in AA patients with scalp involvement. In order to determine the role of leptin in AA, new studies with higher patient populations and AA patient groups with more specific characteristics are needed.

**Keywords:** Alopecia areata, Leptin, Autoimmunity

## GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata(AA), en sık saçlı deride olmak üzere, yüz veya diğer vücut bölgelerinde, keskin sınırlı alanlar halinde ani gelişen kıl kaybının görüldüğü, etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış skar bırakmayan bir hastalıktır [1]. Etyopatogenezinde genetik yatkınlık, immünolojik faktörler (humoral immünite, hücrel immünite, sitokinler), melanosit anormallikleri, keratinosit dejenerasyonu, nörolojik faktörler, enfeksiyonlar ve varolan bu faktörleri tetiklediği düşünülen emosyönel stres üzerinde durulmaktadır [2].

Bugün için AA 'nın genetik olarak duyarlı kişilerde saç folikülündeki ayrıcalıklı bağışıklık korumasının kaybedilmesi sonucu otoimmün sistemin anagen foliküllerine karşı bir saldırısı sonucu gelişen otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir [3].

Leptin esas olarak yağ hücrelerinden üretilen adiposit kökenli bir hormondur [4]. Enerji homeostazı düzenlemesi başta olmak üzere nöroendokrin, üreme, immün sistem üzerinde fonksiyonları mevcuttur [5]. Bu hormonun reseptörleri incelenen hemen hemen her dokuda mevcuttur [6]. İmmünohistokimyasal analiz çalışmaları ile saç folikülünün matriks, iç kök kılıfı ve foliküler dermal papillasında da leptin proteini ve leptin mRNA'sının varlığı gösterilmiştir [7]. Deri fizyolojisi ve hastalıkları üzerine etkilerinin yanı sıra leptinin saç büyümesi ve kıl siklusu kontrolünde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir [8].

Literatürde leptinin deri üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır [9]. Ancak leptin ile alopesi areata ilişkisini inceleyen birkaç çalışma bulunmaktadır [10],[11]. Literatürden elde edilen mevcut kanıtlar, leptinin otoimmün hastalık duyarlılığında rol oynadığını göstermektedir [12]. Etiyopatogenezinde otoimmünitenin önemli rol oynadığı bilinen ancak etiyopatogenezi tam olarak anlayamamış AA hastalığı ile leptin arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızın amacı; AA'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında leptin düzeyi bakımından fark olup olmadığını ve leptin

düzeyi ile demografik veriler, hastalığa ait özellikler ve biyokimyasal değerler arasında ilişki var olup olmadığını belirlemektir



## GENEL BİLGİLER

### KIL FOLİKÜLÜ

#### Kıl Folikülü Biyolojisi

İnsan derisinde yaklaşık olarak 5 milyon kıl folikülü bulunur. Bunların 80.000- 150.000 kadarı kafa derisinde yer alır [13]. Kıl folikülü mükemmel bir mikrokozmetik yapıdadır. Bu benzersiz mikrokozmetik sistemde; doğum ve gelişme, yaşlanma ve ölüm, aktivasyon ve dinlenme, renk oluşumu ve rengini kaybetme, yağlanma ve kuruluk, enfeksiyon ve sterilizasyon, hipertrofi ve atrofi, benign ve malign tümörler meydana gelmektedir [14]. Bu muazzam yapı, insan vücudunun en karmaşık ve en küçük organlarından biridir. Bir protein fabrikası ve aynı zamanda fizikosyal bir iletişim aracıdır. İnsanda hayat boyu büyüme (anagen), regresyon (katagen) ve dinlenme (telogen) sikluslarını gösteren tek organdır [13].

Saç folikülü embriyolojik yaşamın 4. ayında nöroektodermal-mezodermal etkileşimlerin bir sonucu olarak ektodermal kıl folikülü kök hücrelerinden oluşur. Embriyolojik olarak saç folikülü gelişimi dört evredir. Bunlar sırası ile saç tomurcuğu, saç ampulü, saç konisi ve son olarak saç ve saç ile ilgili yağ bezlerinin oluşmasıdır [15]. Folikülün; sebace bez ve apokrin bez dahil tüm epitelyal bileşenleri ektoderm kokenli kök hücreleri tarafından meydana gelirken dermal papilla, kıl folikülünü çevreleyen bağ dokusu kılıfı ve erekto pili kası ise; mezoderm kökenli hücreler tarafından oluşturulur [16]. Kıl folikülünde pigmentasyonu sağlayan melanositler ise epidermise göç eden nöral krest kökenli hücrelerden türemektedir [17].

Kıl folikülü üst ve alt kısım olarak ikiye ayrılır. Bu ayrım hem anatomik hem de fonksiyoneldir. Üst kısım stabildir, saçın olgunlaşmasından ve dökülmesinden etkilenmez. Alt kısım ise saç büyümesinde aktif rol oynar ve saç döngüsü evresine göre önemli morfolojik değişiklikler sergiler. Üst kısım yukarıdan aşağıya doğru foliküler ostium, infundibulum ve isthmustan oluşur. Ostium, kıl köklerinin genellikle iki veya üç kişilik gruplar halinde çıktığı fiziksel deliktir. İfundibulum, ostiumdan sebaceöz gland kanalının açıklığına kadar uzanan

kısımdır. İstmus ise sebaceöz gland kanalının açılma yerinden arrector pili kasının bağlanma yerine kadar devam eden yapıyı kapsar. Alt kısım arrektör pili girişinden saç kökünün alt kısmına kadar uzanır. Yukardan aşağı suprabulbus ve bulbus (ampulla) olarak ikiye ayrılır. Suprabulbus arrektör pili kasının tutunma yerinden Adamson saçığına kadar uzanan kısımdır. Allta kalan diğer kısım ise bulbus (ampulla) denilmektedir [14],[18].

Anatomik olarak terminal bir kıl folikülüne merkezden periferik olacak şekilde bakıldığında ise ; kıl shaftı (medulla, korteks ve kütikül dahil), iç kök kılıfı ( Huxley katmanı, Henle katmanı ve iç kök kütikül katmanı), dış kök kılıfı ve vitroz, dış fibröz katman (perifoliküler bağ dokusu kılıf)' dan oluşur [14],[18].

### **Kıl Folikülü Siklusu**

Kıl folikül siklusu; terminal bir folikülün otonomik, ritmik bir şekilde gelişme, gerileme ve dinlenme fazlarını takip etmesine verilen addır. Bu döngü terminal kıl denilen olgun yapıdan, vellus olarak bilinen zor seçilen ve pigmentsiz yapılara ve tekrar terminal kıllara dönüşecek şekilde düzenli olarak tekrar eder. Bu döngü kıl folikül siklus saati ile kontrol edilmektedir. Siklus saatini açıklamaya çalışan bir çok hipotez olsada doğası henüz anlaşılamamıştır [14].

Saç büyüme döngüsünün üç ana aşaması vardır. Bunlar anagen, katagen ve telogendir. Genel olarak anagen mitotik aktivite ve büyüme, katagen duraklama ve gerileme, telogen dinlenme evresine verilen addır. Tüm foliküllerde bu döngüsel siklus asenkron şekilde bu üç evreyi takip eder. Bu ritmik olarak tekrarlayan koreografik dizi genetik olarak kodlanmıştır. Bu siklusların yaşam boyu ortalama sayısı 10-20 civarındadır [14],[19].

Kafa derisindeki saç foliküllerinin %85-90'ı anagen fazda bulunur. Anagen faz saçlı deride 2-6 yıl kadar sürer, ancak ortalama süre genellikle 1000 gün olarak belirtilir. Anagen süresinde bölgesel farklılıklar vardır. Örneğin sakal bölgesinde anagen yaklaşık 1 yıl sürerken, aksilla ve kasık

bölgesinde süresi sadece birkaç aydır [20]. Bu evrede pilar ampulla bölgesi bol melanin üretir ve yoğun mitotik aktivite gösterir. Bu da saçın pigmentasyonunu ve saçın ayda yaklaşık 1.0 cm uzamasını sağlar. Mitotik aktivite, melanogenez ve deoksiribo nükleik asit (DNA) sentezinin en yüksek olduğu evre olmasından ötürü hormonal değişikliklere, ilaçlara ve farklı toksinlere karşı da en savunmasız olan evredir [18].

Katagen evre involüsyon evresidir ve yaklaşık 2 hafta kadar sürer. Saçlı deri foliküllerinin yaklaşık %1'i herhangi bir zamanda bu evrededir. İnsanlarda, foliküllerin katagen evreye girişi, hayvanlarda eşzamanlı başlangıcının (deri değiştirme) aksine her bir kıl folikülü kendi döngüsünün rutin seyri içinde (saç döngüsü saatine göre) olmaktadır. Bunun yanında bazı hayvanlarda sıcaklık ve ışık yoğunluğu gibi mevsimsel faktörler, döngünün seyrinin hızlandırılmasında rol oynayabilmektedir [20]. Bu fazın morfolojik olarak en erken başlangıç bulgusu, kıl folikülü pigment ünitesindeki melanosit dentritlerinin çekilmesidir. Bunu takip eden süreçte apoptoz -supresyon veya sinyal üretimi aktivitesinde farklılıklar sonucunda birçok melanosit apoptoz ile yok edilir [14].

Kısa süren katagen evresinden sonra telogen evre başlar. Bu evre yaklaşık 3-4 ay sürer. Herhangi bir zamanda kafa derisi foliküllerinin yaklaşık % 10-15'i bu fazdadır ve günlük olarak ortalama 100-150 telogen dökülür. Bu dönemde aktif saç üretimi yapılmamaktadır. Bu evrede kıl folikülünün proliferatif ve biyokimyasal aktiviteleri en aza iner. Bu evrenin ismi 'dinlenme fazı' olarak geçmekte olsa da anageni durdurma görevi görmektedir. Bu yönüyle çok büyük reglatuvar öneme sahiptir [14],[18].

Kıl foliküllerinin bu siklik regresyonu ve rejenerasyonu yıpranmış ve hasarlanmış saçların yenilenmesini sağlar. Bunun yanında, malignitelere, bozuk shaft üretimine, folikül bozukluklarına karşı koruyucu rol üstlenir. Periyodik olarak dökülme ile vücut yüzeyi yenilediği kadar derinin farklı bölgelerindeki kıl uzunluğu da ayrı ayrı kontrol edilmiş olur [14].

Saç folikülünün kendisi hormon/nöropeptid sentezi ve metabolizması için bir üretim fabrikasıdır. Bununla birlikte birçok

hormonun etkisine de maruz kalmaktadır. Bu hormonlardan en bilineni androjenlerdir. Bunun yanında östradiol, retinoidler, kalsitriol ve tiroksin gibi hormonların da etkileri mevcuttur [14].

Androjenlerin kıl kökleri üzerindeki etkisi kılların vücuttaki konumuna bağlıdır. Yüz, koltuk altı, kasık ve göğüs gibi vücut bölgelerindeki kıl kökleri androjenlerin uyarıcı etkisine tabidir. Ergenlik döneminde serum düzeylerinde artış ile pubik ve aksiller bölgelerdeki vellus kılları terminal kıllara dönüşür. Androjenler kirpikleri etkilememektedir. Saçlı deride ise paradoksik bir şekilde saç folikülleri üzerinde engelleyici bir etki göstermektedir [21].

Endojen ve eksojen birçok fizyolojik, patolojik faktör de saç döngüsünü etkileyebilir. Mitotik aktiviteyi etkileyen kemoterapötikler, ateşli hastalıklar, cerrahi operasyonlar ve gebelik bunların arasında sayılabilir [22].

## **ALOPEŞİ AREATA**

### **Tanım**

AA, sıklıkla saçlı deri , yüz veya diğer vücut alanlarında , ani gelişen kıl kayıplarının görüldüğü , oval veya yuvarlak şekilli, iyi çevrelenmiş pürüzsüz bir veya daha fazla yama ile ortaya çıkan skar yapmayan bir hastalıktır [23].

### **Tarihçe**

Celsus, saç dökülmesi modellerini tanımlamak için Yunanca tilki uyuzu anlamına gelen "alopekia" kelimesini kullanmıştır [14]. Sauvages de 1763 de "alopesi areata" terimini geliştirmiştir ve günümüzde kullanılmaktadır [24].

### **Epidemiyoloji**

AA dünya genelinde yaygın görülen bir hastalıktır. ABD merkezli iki popülasyon çalışmasında; prevalansı %0,1- 0,2, insidansı %1,7- 2,1 olarak bildirilmiştir. Japonya'da ise prevalansı %2,45 olarak raporlanmıştır [25].

AA her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte etkilenen bireylerin çoğunda ilk atak, 40 yaşından önce görülür ve en yüksek başlangıç yaşı, ikinci ve dördüncü dekatlar arasındadır.[14] Cinsiyet açısından kadın ya da erkek baskınlığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte eşit oranda görüldüğü kabul edilmektedir [25]. Etnik gruplar arasında fark olup olmadığını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır [24].

### **Sınıflama**

AA sınıflandırılması tutulma paterni ve yaygınlığına göre çeşitli şekillerde yapılmıştır:

Tutulum yaygınlığına göre:

1. Yama AA: Kıllarda kısmi kayıp,
2. Alopesi Totalis (AT): Kılların tamamında dökülme,

3. Alopesi Universalis (AU): Tüm vücut kıllarında %100 dökülme olan şekilde sınıflandırma yapılır.

Dökülme şekline göre:

1. Plak tip; en sık görülen, yuvarlak veya oval alopesik alanların görüldüğü,
2. Ofiyazis tip; paryetal, temporal ve oksipital bölgenin tutulduğu bant tarzı dökülmenin olduğu,
3. Ofiyazis inversus (sisaipho) tip; saç sınırının korunup, merkezinin döküldüğü,
4. Retiküler tip; ağ şeklinde dökülmenin izlendiği,
5. Diffüz tip; tüm saçlı deride saç yoğunluğunda yaygın azalmanın görüldüğü tip olarak sınıflandırılmaktadır [26],[27].

### **Etiyopatogenez**

Saç folikül immun sistemi, deri immun sisteminin bir integral komponenti olmasıyla birlikte, diğer tüm kompartlarının aksine, anagen faz esnasında göreceli olarak bir immun ayrıcalıklı alana sahiptir [7].

Bu immun ayrıcalıklı ortamın korunmasında çeşitli mekanizmaların sorumlu olduğu iddia edilmektedir. Birinci olarak hücre dışı matrisin varlığı ve lenfatik drenajın olmaması fiziksel bir bariyer oluşturup immun sistemin saldırısını engellemiş olabilir. İkinci olarak; klasik majör histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf I, beta ( $\beta$ ) 2-mikroglobulin ve langerhans hücreleri tarafından klasik MHC sınıf II ekspresyonunun down regülasyonu veya yokluğu ile azaltılmış antijen sunumu sağlanır. Bu otoanjien sunumundaki yetersizlik ile yardımcı T hücreleri (CD4+) ve sitotoksik T hücreleri (CD8+) lenfositlerin aktivasyonu engellenir. Üçüncü olarak; transforming büyüme faktörü  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), TGF $\beta$ 2, interlökin (IL) 10, alfa melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ MSH), kalsitonin geni ile ilgili peptit (CGRP), insülin benzeri

büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve somatostatin. gibi güçlü immünosupresanların yerel üretimi ile sağlanır [28],[29].

AA açısından temel problem, anagen evredeki saç foliküllerinin telogen evreye erken girmesidir. Anagen evreden telogen evreye geçiş mekanizmasının hücre aracılı apoptoz yolu ile olduğu ve bunun sonucunda ani kıl dökülmesi ve tekrar kıl büyümesinin inhibisyonunun olduğu varsayılmaktadır [20].

Kıl oluşumunda ve yenilenmesinde; matriks hücreleri ve özellikle kök hücrelerinin de bulunduğu foliküler bulbar bölgedeki keratinositler ve melanositler önemli rol oynarlar. AA'da bağışıklık sisteminin ana hedefi bu hücrelerdir. Patogeneizde bağışıklık sisteminin saç folikülüne primer saldırısının veya saç folikülünün bağışıklık ayrıcalığındaki bir bozulma sonucu bağışıklık sistemi tarafından sekonder bir saldırının söz konusu olduğu düşünülmektedir [14].

Literatürde AA'nın etyopatogenezi ile ilgili olarak T hücresi kaynaklı otoimmüniteden genetik yatkınlığa, emosyonel stres gibi çevresel bir tetikleyici varlığından düşük serum 25-hidroksivitamin D (25-(OH)D) seviyelerine uzanan birçok hipotez bulunmaktadır [14],[30].

Üzerinde durulan immünolojik temele ilişkin hipotezler; AA'nın otoimmün troidit, tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklar ile klinik ilişkisinin varlığına, bazı hastalarda saç folikülü antijenine yönelik dolaşımda antikörlerin bulunmasına, sentetik immünomodülatör ile tedavilerde olumlu yanıt alınmasına, saç kökü çevresinde insan lökosit antijeni (HLA) DR ekspresyonunun varlığına ve histopatolojik olarak otoreaktif T hücrelerinin histopatolojik olarak bulgulanmasına dayandırılmaktadır [20],[31],[32].

Otoantikörlerin rolü ile ilgili yapılmış birçok çalışmada, AA'lı hastalarda organ spesifik veya organ spesifik olmayan otoantikörlerin sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır [33]. Ancak foliküler yapılara karşı dolaşan otoantikörler bildirilse de hedef foliküler yapıların tam olarak neler olduğuna dair bilgiler sınırlıdır [34].

AA için genetik yatkınlığı bulunan bireylerde interferon gamma (INF- $\gamma$ )'nın kıl foliküllerinde, MHC proteinlerinin, doğal öldürücü (NK) hücre aktivatör ligandlarının (MHC sınıf I zinciri ilişkili (MICA), UL16 bağlayıcı protein 3 (ULBP3)) up-regülasyona neden olarak immün ayrıcalığın kaybolmasına ve CD8+ hücrelerin saldırısına neden olduğu düşünülmektedir. [24] Yardımcı T hücresi 1 (Th1) hücrel yanıtının yardımcı T hücresi 2 (Th2) yanıtına oranla AA patogenezinde daha etkin rolü olmakla birlikte, özellikle kronik süreçte Th2 etkileri ön plandadır.[35] Hastalığın Th1 ve Th2 fonksiyonlarında baskılama yapan, T regülatuar hücrelerden olan CD4+/CD25+ hücrelerde eksiklik ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [36].

Genetik olarak ilişkili bireylerde AA sıklığının artması, hastalığın genetik bir temelinin olabileceğini de düşündürmüştür [3]. AA'dan etkilenen bireylerde pozitif aile öyküsü %10 ila %42'si arasında değişir ve erken başlangıçlı AA'da pozitif aile öyküsü görülme sıklığı çok daha yüksektir [3],[14]. Aile öyküsü sıklığı 30 yaşından önce başlayanlarda daha yaygındır. 30 yaşından önce başlayanlarda %37, 30 yaşından sonra başlayan hastalarda %7,1 olarak bildirilmiştir [24]. Bununla birlikte kalıtımının basit bir mendelian tarzda olmadığı, genetik temelin çok faktörlü olduğu bildirilmiştir. Kalıtımın poligenik ve daha baskın olarak HLA sınıf II genleri ile ilişkili görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca kromozom 6, 10, 16 ve 18 üzerinde dört duyarlılık yeri de bildirilmiştir. Daha spesifik genetik ilişkilerin bildirildiği bu çalışmada protein tirozin fosfataz reseptörü olmayan 22 (PTPN22) genindeki bir genetik varyantla ilişkilendirilmiştir [37].

Monozigotiklerde yapılan bir çalışmada AA sıklığının eş zamanlı % 55 olarak bulunması hastalığın oluşmasında genetik faktörler ile birlikte çevresel faktörlerin de önemli ölçüde etkili olduğunu göstermektedir. Enfeksiyonlar, aşular, ilaçlar, fiziksel ve ruhsal travmalar gibi diğer faktörlerin de AA ataklarına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [14],[38].

Emosyonel stres hasta öykülerinde başlatıcı bir faktör olarak sık gözlenen bulgudur. Akut stresin ve kortikotropin salgılayıcı hormonun (CRH), vasküler geçirgenliği arttırdığı ve mast hücre degranülasyonunu



aktive ettiği gösterilmiştir [26]. Akut emosyonel stresin etkisi kıl folikülü etrafında bulunan  $\beta$ -kortikotropin serbestleştirici hormon tip 2 reseptörünü indükleyerek, lokal inflamasyona ve buna bağlı alopesiye neden olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Bunun yanında birçok çalışmada anksiyete ve depresyonun yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir [39]. Çocukluk çağı travması gibi uzak olaylar da yetişkinlerde alopesi areata gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [40],[41].

Sağlıklı kontrollere kıyasla alopesi areatalı hastalarda anlamlı olarak daha düşük serum 25-(OH)D seviyeleri saptanmış ve AA şiddeti ile arasında ters bir korelasyon bulan bir çalışmaya dayalı olarak D vitamininin de patogeneizde rolü olduğu bildirilmiştir [30].

Alopesi areata hastalarında metabolik anormalliklerin yaygın olarak bulunması ve melanositlerin alopesi areataadaki aktive hücrelerin olası hedefi olması, leptinin AA patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür [10],[42].

### **Klinik Özellikler**

AA'nın karakteristik lezyonu sınırları düzenli, tüysüz, pürüzsüz yuvarlak veya oval, non-skatrisiyel yamadır [24]. En sık saçlı deride görülür, ancak kirpikler, kaşlar, sakal, ekstremiteler veya diğer bölgelerde kıl folikülü bulunan herhangi bir alanda oluşabilir [14].

Saç dökülmesi tipik olarak asemptomatiktir. Bazen, kaşıntı veya yanma hissi saç dökülmesinden önce gelir. Alopesik bölgedeki cilt genellikle normal olmakla birlikte, hafif kızarıklık da görülebilir [24]. Saç rengi normal görünebilir veya hafif bir renk açılması ve parlaklık kaybı gösterebilir [18].

Dökülme işlemi genellikle pigmentli tüyleri etkiler. Pigmentsiz kıllar en azından geçici olarak daha dirençli görünmektedir. Gri saçın korunduğu bu seçici siyah saç dökülmesi olgusu, hızlı beyazlama izlenimi verebilir. Saç tekrar uzadığında, genellikle beyaz veya açık kahverengi olur ve yavaş yavaş normal rengine döner. İstisnai olara kalıcı beyaz saç görülebilir [18].

Hastaların %7 ila 66'sinde tırnak değişiklikleri görülebilmektedir. Ortalama olarak %30 olarak bildirilmiştir [43]. Pitting (tırnak plağının çukurlaşması) en yaygın izlenen tırnak bulgusudur. Bununla birlikte, trakionişi (tırnak plağının pürüzlülüğü), onikoliz (distal tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması), onikoreksis (tırnak plağının uzunlamasına çatlaması), lunula üzerinde kırmızı lekelenme ve onikomadesis (proksimal tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması) da AA'ya eşlik edebilir. Tırnak tutulumu AA ile eş zamanlı veya hastalık habercisi olarak ya da hastalık geliştikten sonra oluşabilir. Şiddetli olgularda daha sık tırnak tutulumu görülebilmektedir [44],[45].

### **Dermoskopik Bulgular**

Dermatoskopik muayene AA'da tanıya yardımcıdır. AA'da trikoskopik bulgular ; sarı dot %6–100, siyah dot %0–84 , ünlem işareti kıllar %12–71, konik kıllar %5–81, kırık saçlar %0–71, kısa vellus kılları %34–100, dik yeniden uzayan kıllar %11–96, at kuyruğu daire kılları %4–61, Pohl-Pinkus daralmaları %2-10 olarak bildirilmiştir [46].

Sarı noktalar sebum ve/veya keratotik materyalle dolu boş folikülün foliküler infundibulumuna karşılık gelir. Aktif olmayan AA'da daha sık olmak üzere vakalarının büyük kısmında görülmektedir. AA için en hassas trikoskopik bulgulardandır ancak AA'ya özgün değildir. Androjenetik alopesi, dissekan selülit, diskoid lupus eritematozus (büyük, koyu sarı noktalar), doğuştan hipotrikoz, trikotilomani, kronik telogen effluvium, travmatik alopesi ve kerion celside de görülebilmektedir [47].

Ünlem işareti kıllar; hipopigmente proksimal uç ve daha kalın, hiperpigmente distal ucu temsil eder. Sıklıkla alopesik yamanın kıl bulunduran sınırlarında bulunurlar ve hastalığın aktifliğinin göstergesidir. Tinea kapitis, anagen effluvium, trikotillomani ve kemoterapinin neden olduğu alopeside de görülebilmektedir [48].

Siyah noktalar, kırık kılların, ünlem işareti kılların veya sivrilen kılların kalıntıları olarak kabul edilir. AA'nın aktif formlarında daha sık görülür. Ayrıca tinea kapitis, skatrisiyel alopesilerde, androjenetik alopesi, travmatik alopesi, trikotilomani, dissekan selülit, traksiyon alopesi ve kemoterapiye bağlı alopesi gibi bir çok saç hastalığında da görülebilmektedir [49].

Konik kıllar çok uzun ünlem işareti kıllarıdır. Genellikle perilezyonel kılların bulunduğu bölgede lokalizedirler. Kırık saçlar, inflamasyon süreciyle zayıflamış terminal saç gövdesinin düzensiz enine kırılmasından veya daha önce siyah noktaları oluşturan tamamen tahrip olmuş saçların hızlı bir şekilde yeniden uzaması ile oluşur. AA da aktifliğin göstergesidir. Trikotillomanide de görülebilmektedir [50].

Kısa vellus kılları; artan proksimal shaft kalınlığı ve pigmentasyon olarak görünür. İnaktif ya da geç evrede görülebilmektedir. Traksiyon alopesi, tinea kapitis, kronik ve akut telogen effluvium, trikotillomani, konjenital üçgen alopesi, primer sikatrisiyel alopesi ve travmatik alopeside de gözlenmektedir. Dik büyüyen tüyler; konik bir uca ve düz bir konumda görünürler. At kuyruğu tüyleri kısa, yeniden uzayan, düzenli olarak kıvrılmış, uçları sivrilen tüylerdir. Pohl-Pinkus daralmaları, saç gövdesi içinde saç kalınlığının azaldığı bölgeleri ifade eder ve hastalığın aktif döneminde daha sık görülür [50],[51].

AA trikoskopisi hastalığın aktivitesine, şiddetine ve süresine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Aktivitesini kaybetmiş hastalıkta sarı noktalar daha sık bulunurken aktif hastalıkta ise infiltrasyonun derecesine bağlı olarak hafiften şiddetliye doğru ; mikro-ünlem işareti kıllar, kırık saçlar ve siyah noktalar görülmektedir [52].

AA da patognomonik dermoskopik bulgu bulunmamakla birlikte en karakteristik bulgu ünlem işareti tüyler ve konik kıllardır [46].

## **Histopatolojik Özellikler**

AA'da biyopsi almak için en uygun yer aktif lezyonun kendisidir. En aktif alanların seçilmesi söz konusu olduğunda ekstraksiyon (saç çekme testleri) ve dermoskopi yararlıdır. Biyopsi materyallerinin horizontal kesitleri vertikal kesitlere göre daha tanısal olabilmektedir [18].

Alopesi areatadaki histopatolojik bulgular biyopsi yapılan bölgedeki saç dökülmesinin şiddetine ve evresine göre değişmektedir. Hastalığın erken evrelerinde peribulbar inflamatuvar (arı sürüsüne benzer) infiltrat yoğundur. Esas olarak CD4+ ve CD8+ T lenfositlerden oluşmakla birlikte langerhans hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri ve plazma hücreleri de bulunabilir. Bu lenfositik atak, foliküler epitelde apoptoz, nekroz ve mikrovezikülasyona neden olur. İnfiltrat ile birlikte melanositlerin yok edilmesi sonucunda ise bulbusta, foliküler flamalarda ve dermal papillaların tepelerinde melanin pigmenti kümeleri (pigment inkontinansı) görülmektedir. Bu yoğun inflamasyon sonucunda supramatrikal üst bulber bölgenin yapısal bütünlüğünün kaybı oluşur ve saç köklerinde büzülme gelişir [53].

Foliküler lenfositik infiltrasyon sonucunda kıl folikülü katagen evreye geçiş yapar ve telojene evreye doğru ilerler. Folikül katagen aşamasına girip telojene ilerlediğinde, inflamatuvar hücre infiltratı azalır. Bundan sonra kıl folikülü hızla anajene döner ve döngü yeniden başlar. Bu sürekli döngü ve beraberindeki inflamatuvar süreç nedeniyle, foliküller iki önemli morfolojik değişiklikten geçer. Bunlar sırası ile kısa, tam olmayan keratin ile karakterize travmaya yatkın trikomalazik (ünlem işareti- kalem ucu) kıllar ve bazı anagen foliküllerinin minyatürleşmesidir [18].

Hastalığın geç evresinde inflamasyon azalır ve çok sayıda minyatürize kıl folikülü ve telojen folikül bulunur. Minyatürize folikül sayısı kronikleşme ile artar ve bunlar geç anagen evresindeki saç foliküllerini taklit edebilir. Yatay kesitlerde genellikle saç shaftı üretimi gözlenmez, ancak bazen kafa derisinde gözlenen boş infundibula ile ilişkili olarak çok ince, tam olmayan keratinize bir form görülebilir. Dikey kesitlerde ise saç gövdesinin proksimal ucu pürüzlü bir görünüm kazanır. Bu saç folikülleri bazen anagen, katagen ve telojen fazlarının histolojik

özelliklerini mitotik aktivite artışı ve apoptoz şeklinde büyüme ve involüsyon kanıtlarını taşıyarak gösterebilir. Bu büyüme evrelerinde inflamatuvar infiltrat saç köklerini etkilemediği için deri altı dokuda inflamasyon olmayabilir. Ayrıca uzun durumlarda sebasöz bezlerin atrofisi de görülebilir [14],[18]. Buna ek olarak uzun süre devam eden durumlarda foliküler kılıf yapılarında histiyositler ve dev hücreler ile ilişkili olarak yaygın hasar ve fibrozis oluşabilir. Bu durumlarda saç ampulünde sadece birkaç lenfosit ve makrofaj görülebilir [20].

Bunların yanında duyarlandırıcı tedavilere yanıt vermeyen, uzun süredir devam eden AT ve AU hastalarından alınan saçlı deri biyopsileri ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır. Bu örneklerde heterojen dağılımda olmak üzere erken yeniden büyüme, telogen, skarlaşma ve erken anagen arrest paternleri görülmüştür [20].

Trakionişi ile başvuran AA hastalarında, proksimal tırnak kıvrımı, tırnak matrisi, tırnak yatağı ve hiponişyumu içeren tırnak biyopsilerinde genellikle ekzositoz, spongioz ve lenfositik infiltrat gözlenir [18].

### **Tanı**

Çoğu hastada fiziksel bulgular tanı için karakteristiktir. Ancak zor olgularda tanıya yardımcı olarak ışık mikroskopik inceleme, trikogram, trikoskopi ve histopatolojiye başvurulabilir [3].

Saç ve saçlı deriyi tutan birçok hastalıkta ışık mikroskopik inceleme tanıya yardımcıdır ancak AA'da tanı koydurucu değildir. [54] AA'lı yamaların kenarlarından saç çekme testi ile alınan örnekler ışık mikroskopu altında incelendiğinde kıl shaftlarında daralmalar görülebilir [55]. Bunun yanında proksimali ince ve açık renkli, distali kalın ve koyu renkli olarak tarif edilen konik veya incelen saçlar ışık mikroskopunda görülebilir [56].

Trikogram farklı evrelerdeki kıl köklerinin durumunun değerlendirildiği bir yöntemdir. Çekilmiş 60-80 kadar kıl folikülü içeren bir saç demetinin, ışık mikroskopunda incelenerek farklı morfolojideki köklerin sayılması işlemi tanımlamaktadır. Saç demeti en az 2 farklı alandan alınır. Örnekler sınırlı bölgesel AA'da lezyon kenarından ve kontrol amacıyla ters

taraftaki normal bölgeden alınır. Mikroskop altında köklerin şekli (anagen, katagen, displastik, distrofik, kırık), kök kılıflarının durumu, shaftların yapısı, boyutu ve bulbus yapısı değerlendirilir. Anagen kıl sayısı büyük ölçüde azalmışken telogen distrofik saçların artması beklenir [54],[56].

Tanısal laboratuvar testi olmayıp birliktelik gösterebileceği otoimmün hastalıklar açısından ve çeşitli otoantikör düzeylerinin ölçülmesi amacı ile yapılabilir [57].

### **Ayırıcı Tanı**

AA'nın tanısı çoğunlukla alopesik alandaki karakteristik bulguları ile klinik olarak konulabilse de birçok saç hastalığı ile ayırıcı tanıya girmektedir [37].

AA'nın ayırıcı tanısında tinea kapitis, trikotillomani, konjenital trianguler alopesi, telogen effluvium, androjenetik alopesi, sekonder sifiliz, erken lupus eritematozus (LE), gevşek anagen saç sendrom (GASS) ve alopesi neoplastika akılda tutulmalıdır [14],[37].

AA özellikle çocuklarda tinea kapitis ile ayırıcı tanıya girmektedir. Tinea kapitis'te eritemli ya da eritemsiz zeminde kepeklenme, lenfadenopati ve kırık saçlar görülür. Tinea kapitis ile ayırımında alopesik alanda eritem, kepeklenme olmayışı ve direk mantar bakısında mantar görülmemesi yardımcı olur [57].

Trikotillomanide alopesi yamaları genellikle tuhaf şekillere, düzensiz sınırlara, erozyonlara ve farklı uzunluklarda kıllara sahiptir. Kırık saçların uzunluklarının farklı olmasından ötürü kafa derisi yüzeyi düzgün görünmez ve "tel fırça" hissine neden olabilir. AA ile trikotillomani ayırımında AA'da farklı uzunlukta kılların yokluğu, ünlem işareti ve minyatürize tüylerin varlığı ayrıca histopatolojide inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu yardımcı olabilmektedir [14],[58].

Konjenital trianguler alopesi frontotemporal bölgede sınırlı üçgen benzeri, skarsız saç dökülmesine neden olur. Yamalar genellikle tek, kalıcı ve tek taraflıdır. AA'daki gibi boyut olarak genişlemez ve tedaviye yanıtız

olma eğilimindedir. Konjenital trianguler alopesi’de klinik veya histolojik inflamasyon görülmemesi, telojen ve katagende fazla kıl folikülü bulunmaması ayırımın yapılmasında yardımcıdır [58].

Diffüz AA'yı telogen effluviumdan ayırt etmek zor olabilir. AA’da daha fazla sarı nokta ve minyatürize kıl görülmekle birlikte ayırımı sıklıkla biyopsi örneği ile veya hastanın öyküsünde tetikleyici bir faktörün tanımlanması ile yapılabilir. Telojen effluviumda inflamasyon yoktur ve telogen kıllarda daha fazla artış mevcuttur. Diffüz AA’nın inaktif dönemi minyatürize kıllar nedeniyle androjenetik alopesi ile de karışabilir. Ancak AGA da minyatürizasyon çok daha şiddetlidir ve histolojisinde lenfosit infiltrasyonu görülmez [18],[59].

Saçta birçok odakta ve kirpiklerde alopesi varlığında sekonder sifiliz ile ayırıcı tanıya girer. Sifilizin alopesik yamaları genellikle AA'nın özelliği olan düz ve ayrık alanlardan ziyade "güve yemiş" bir görünümündedir. Sifiliz için serolojik testler de tanıya yardımcı olabilir. Histolojik değerlendirmede ise her ikisinde de peribulbar inflamatuvar infiltratta plazma hücreleri bulunması, zorluk yaşanmasına neden olur [24].

Liken planopilaris (LPP), diskoid lupus eritematozus (DLE) ve frontal fibrozan alopesi’de primer hastalığa göre bulgular değişmekle birlikte eritem, pullanma, foliküler tıkanma ve püstülasyon görülebilir. Bu skatrisyel hastalık grubunda kıl foliküllerinde kalıcı hasar vardır. Histopatolojik incelemede inflamasyonun folikülün üst segmenti ve bulge bölgesinde görülmesi skatrisiyel alopesiler lehinedir. Kıl foliküllerinin AA’da sağlam olması bu hastalıklarla ayırımında yardımcı olabilir. Ayrıca direkt immünofloresan inceleme DLE ve LPP’nin tanısını doğrulamada yararlıdır. Bunun yanında dermal müsün birikimi DLE için tanısal bir ipucudur [18].

Gevşek anagen saç sendromu; genellikle 2-9 yaş arası sarışın veya açık kahverengi saçlı genç kızlarda görülen parlaklığını kaybetmiş kıllar ile karakterize bir hastalıktır. Çocuk hastalar alopesik yama ile başvurabilir bu yönüyle AA ile ayırıcı tanıya girer. Trikoqram incelemede AA’da anagen kılların sayısı azalıp telogen kıllar artmışken GASS’da %98-100 anagen

kıllar görülür. Histopatolojik incelemede ise saç katmanları arasın yarıkların görülmesi GASS lehindedir ve AA ile ayırımında oldukça faydalıdır [24],[58].

Alopesi neoplastika, çoğunlukla meme veya böbrek kanserlerinin metastazlarının dermal infiltrasyonu sonucunda gelişen alopesiyi tanımlar. AA'nın karakteristik dermoskopik bulguları ve histopatolojisinde atipik metastatik hücrelerin görülmemesi ayırımı sağlamada yardımcıdır [37].

### **Eşlik Edebilen Hastalık ve Bozukluklar**

Alopesi areata diğer dermatolojik ve dermatolojik olmayan bozukluklarla ilişkilendirilmiştir [14]. İlişkilendirildiği hastalıklar;

**Atopik hastalıklar;** Atopik dermatit, alerjik rinit, astım [23],[60]

**Otoimmün hastalıklar;** Otoimmün tiroiditler (Hashimoto, Graves hastalığı) vitiligo, psoriasis, liken planus, romatoid artrit, lupus eritematozus, enflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, multipl skleroz, myastenia gravis, poliglandüler otoimmün sendrom-1, Vogt-Koyanagi Harada sendromu, Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, kronik atrofik gastrit, penisiyöz anemi, Tip 1 diyabet aile öyküsü [14],[23],[37],[61]

**Genetik hastalıklar,** Down sendromu, Cronkhite-Canada sendromu [23]

**Psikiyatrik bozukluklar;** Anksiyete, depresyon, sosyal fobi, aleksitimi, obsesif kompulsif bozukluk, trikotilomani, paranoid bozukluk [41],[61]

**Oftalmolojik bozukluklar;** Lens opasiteleri, fundus değişiklikleri, katarakt [62]

**Odyolojik bozukluklar;** Sensörinöral hipoakuzi [63]

**Diğer durumlar;** Ferritin, D vitamini, çinko eksikliği, tiroid fonksiyon bozuklukları (subklinik hipo/hipertiroidi), edinsel immun yetersizliği sendromunun (AIDS) yüksek düzeyde antiretroviral tedavisi), porto şarabı lekesi, tırnak değişiklikleri olarak sınıflandırılabilir [14],[23],[61].



## **Tedavi**

### ***AA Tedavisinde Genel Yaklaşım***

AA hastalığı kendiliğinden iyileşebildiğinden ve öngörülemeyen bir seyir izleyebildiğinden tedavi çalışmalarında güçlükler yaşanmaktadır. Tedavisi için çok az kanıta dayalı veri mevcuttur ve önerilerin büyük kısmı klinik deneyimlere ya da vaka serilerine dayanmaktadır. Şu an için hastalığın doğal seyrini değiştirebilecek kesin bir tedavi seçeneği yoktur. Mevcut tüm tedaviler palyatiftir, hastalığı iyileştirmez sadece devam eden saç dökülmesi olayını kontrol eder [14],[23].

AA ile baş etmede hastalar büyük zorluk yaşabilir ve önemli ölçüde desteğe ihtiyaç duyabilmektedirler. Destek kaynakları arasında doktor, diğer hastalar, resmi hasta destek grupları ve bazı durumlarda profesyonel danışmanlık hizmetleri yer almaktadır [24].

AA'lı hastaların tümünde tedavi planlanmasına gerek olmayabilir. Çünkü AA'lı hastalarda spontan remisyon oranı; 1 yıldan kısa süreli, sınırlı yama özelliğini taşıyanlarda %80'lere varabilmektedir. Bu hasta grubunda hastaları tedavisiz izlemek de mümkündür [24]. Tedavi planlanması durumunda ise; hastalığın yaygınlığı, süresi, hastanın yaşı, cinsiyeti, tutulan bölgenin özellikleri, hastanın ilaçlara uyumu, gebelik ve emzirme durumu göz önünde bulundurulmalıdır [64].

### ***Antralin (Ditranol)***

Antralin, spesifik olmayan immünomodülatör etkiye sahip bir kontakt duyarlandırıcıdır. AA'daki etki mekanizması net bilinmemektedir. %0,2 ila %1 krem veya merhem formatında alopesik saç derisi bölgelerine günlük olarak sürülür 20 ila 30 dakika bekletilir. Maksimum bekleme süresi bir saati aşmamak üzere düşük dereceli kaşıntı, eritem gelişene kadar arttırılır ve tedaviye üç ila altı ay devam edilir. Yan etkileri tahriş, pullanma,

folikülit ve bölgesel lenfadenopati şeklinde gözlenmektedir. Kaş ve sakal bölgesi tedavisi için uygun değildir. Hastalar gözlerine antralin gelmemesi ve tedavi edilen cilt bölgelerini ultraviyole (UV) radyasyonundan korumaları gerektiği yönünde bilgilendirilmelidir. Gebelik kategorisi C'dir [23],[65].

### ***Minoksidil***

Minoksidil başlangıçta bir antihipertansif ajan olarak geliştirilmiştir, hipertrikoz yan etkisinin ortaya çıkması ile topikal formu birçok alopeside kullanılmaya başlanmıştır [24].

Kıl foliküllerinde saç çıkışını uyarma mekanizması net bilinmemekle birlikte saç derisinde kutanöz kan akışını arttırdığı ve potasyum kanallarını aktive ederek saç köklerinin telojen fazından anagen faza geçişini desteklediği gösterilmiştir. Bunun yanında 1985'te insan lenfositleri üzerindeki etkisini inceleyen bir in vitro çalışmada lenfositlerde DNA sentezini ve lökosit inhibitör faktörünü baskıladığı gösterilmiştir. Bu mekanizma yola çıkılarak AA'da saçın yeniden büyümesini destekleyen lokal bir immünosupresif etkiye sahip olabileceği yorumu yapılmıştır [66].

Topikal olarak %2 ve %5'lik formları mevcuttur. Kadınlarda ve çocuklarda %2'lik, erkeklerde %5'lik formu sabah- akşam iki kez önerilmektedir [67]. Genellikle iyi tolere edilirken yan etkileri; uygulama yerinde kuruluk, iritasyon ve alerjik kontakt dermatit, ilacın temas ettiği diğer alanlarda hipertrikoz şeklindedir. Baş ağrısı ve periferik ödem gibi sistemik yan etkileri nadiren görülür [14].

### ***İntralezyonel Kortikosteroidler***

İntralezyonel kortikosteroidler (İLKS) saçlı deri tutulumu %50 den az olan yetişkin hastalarda birinci basamak tedavi seçeneğidir. Sıklıkla triamsinolon asetonid veya triamsinolon hekzaasetonid kullanılır [23]. Triamsinolon asetonid uygulama konsantrasyonu 2.5 ila 10 mg/mL arasındadır. Saçlı deride seans başına 3 mL hacmi geçmeyecek şekilde 5 mg/mL konsantrasyonda, yüz ve kaş bölgesi için 2,5 mg/mL

konsantrasyonda önerilir. Bir kaş için uygulama hacmi 0,5 mL'i geçmemelidir. 0,5 inç uzunluğunda, 30 gauge iğne ile 1 cm aralık bırakılarak intradermal 0.1 mL enjeksiyonlar halinde uygulanır [68]. Minyatürize saç köklerini hedeflemek için orta dermis seviyesinde enjekte edilmelidir.[14] Uygulama periyodu 4-6 hafta bir olup genellikle 2-8 haftada yanıt alınmaktadır. 6 ay içinde yanıt alınmaması halinde başka tedavi seçenekleri önerilmektedir [67]. En sık görülen yan etkisi lokal atrofi olup genellikle birkaç ay sonra düzelmektedir [23]. Diğer görülen komplikasyonları enjeksiyon yerinde enfeksiyon gelişmesi, hemorajiler, hipopigmentasyon ve telenjiektazi gelişmesi şeklindedir [69].

### ***Topikal Kortikosteroidler***

Sınırlı yama AA tedavisinde yetişkinlerde süper potens, çocuklarda potens ve orta potens topikal kortikosteroidler losyon, köpük veya şampuan formülasyonunda yaygın kullanılmaktadır [14],[23],[24]. En yaygın kullanılan ajanlar betametazon dipropiyonat ve flusinolon asetoniddir [67]. Etkinliği İLKS ye göre daha zayıf olup, %30-50 yanıt, %63 relaps oranları bildirilmiştir [64]. Tedaviye yanıt alınabilmesi için en az üç ay süre ile uygulanması gerekmektedir. Tek başına uygulamada tedaviye geç yanıt alınabileceği için diğer tedaviler ile kombinasyon şeklinde de önerilmektedir [67]. Uzun süreli kullanımı ile birlikte follikülit, akne, telenjiektazi ve atrofi gibi yan etkileri gelişebilmektedir [61],[69].

### ***Topikal İmmünoterapi***

Kontakt immünoterapi yaygın ve dirençli AA tedavisinde etkili ve iyi dökümanete edilmiş bir tedavi yöntemidir. Kullanılan kontakjt allerjenleri arasında dinitroklorobenzen (DNCB), squaerik asit dibütilester (SADBE) ve difenilsiklopropenon (DPCP) bulunur [14],[24]. Etkinliklerine yönelik çalışmalarda tedaviye % 22-68, % 17-75 arasında değişen oranlarda yanıt alındığı ve en az yanıt veren hasta grubunun AT/AU olduğu raporlanmıştır [64].

Etki mekanizmaları belirsizliğini korumakla birlikte etkisinin allerjik kontakt dermatitin geç fazına özgü faktörlerle ilişkili olduğu ve T hücre aracılı mekanizmaları modüle ederek gösterdiği yönündedir. Peribulbar CD4+/CD8+ lenfosit oranındaki azalma, T lenfositlerin perifoliküler alanlardan interfoliküler alana ve dermise kayması bunu desteklemektedir. Bu etkiyi duyarlanma ile birlikte ortama gelen tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, IL-10 veya TGF-beta 1 gibi anti-inflamatuar sitokinler üzerinden Th1 yanıtını baskılayarak gerçekleştirdiği varsayılmaktadır [24],[26].

Mutajenik etkileri nedeniyle DNCP artık kullanılmamakta olup günümüzde SADBE ve çoğu merkezde DPCP tercih edilmektedir [24]. SADBE tedavisi başlangıcında duyarlandırma gerekli değildir. Düşük dozla başlanıp haftalık veya 2 haftada bir doz artımı yapılır, hastaların %29-87'sinde iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir [64].

DPCP aseton içerisinde saklanır, duyarlandırma dozu olarak %2 'lik konsantrasyonda uygulanır ve genellikle 48. saate görülen egzematize yanıt duyarlanmanın olduğunu göstermektedir. Duyarlanmanın gelişmesinden 2 hafta sonra %0,001 dozunda tedaviye başlanıp eritem, kaşıntı gelişene kadar %0,01, %0,5, %1 ve %2 dozlarına çıkılır. Eritem, kaşıntının geliştiği dozda tedaviye haftada bir devam edilir [70]. Saç çıkışı genellikle 12 haftalık tedavi sonunda görülür, 24 haftaya kadar yanıt alınamazsa DPCP tedavisi kesilir. Yan etkileri arasında egzama reaksiyonları, kaşıntı, saçlı deri veya yüzde ödem, servikal ve postauriküler alanlarda lenfadenopati ve postinflamatuar hiper/hipopigmentasyon bulunur. Teratojenite bildirilmemekle birlikte gebelikte önerilmemektedir [26].

### ***Kalsinörin İnhibitörleri***

Topikal kalsinörin inhibitörleri immunsupresif etkileriyle AA tedavisinde yer almaktadır. Normalde kalsinörin aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünün sitoplazmik alt birimini defosforile eder. Daha sonra çekirdeğe geçer ve T hücresi mitojeni IL-2 dahil proinflamatuar sitokinlerin transkripsiyonunu aktive eden bir kompleks oluşturur. Kalsinörin'in inhibe edilmesi ile IL-2 transkripsiyonu engellenir ve böylece

T hücrelerinin olgunlaşması, aktivasyonu durdurularak immunsupresif ortam oluşturulmuş olunur [14],[67]. Bir çalışmada yama AA hastalarında %1 pimekrolimusun %0,05 klobetazol dipropiyonat kadar etkili olduğu bildirilse de iki kalsinörin inhibitör ajanının da AA tedavisinde etkili olduğuna dair yeterli veri bulunmamaktadır [51],[71].

### ***Sistemik Kortikosteroidler***

AA tedavisinde sistemik kortikosteroidler, anti-inflamatuar etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Alopesik alanın %50'den fazla tutulduğu, hızlı ilerleyen ve multiple odaklı AA hastalarında tedavi seçeneğidir [64]. Tedavi etkinliği efektif olmakla birlikte yan etki profili, doz azaltıldıktan veya ilaç kesildikten sonra yüksek relaps oranları ve nihai prognozu değiştirmemesi nedeniyle kullanımları sınırlıdır.[26] AA'da günlük sistemik kortikosteroid dozu ve süresi konusunda bir fikir birliği yoktur. Metilprednizolon çocuklarda 0,1-1 mg/kg/gün, yetişkinlerde 0,8-1 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Tedavi süresi 4-24 hafta arasında değişir [72]. Prednizolon, 0.1 ila 1 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda kullanılabilir. Tüylerin yeniden çıkması sağlandıktan sonra tedrici doz azaltılması önerilir [51]. Yüksek doz puls oral ve intravenöz glukokortikoid içeren rejimler de kullanılmaktadır. Pulse steroid tedavisinin nüks oranının ve yan etkisini daha az olduğu, aynı zamanda daha kolay tolere edilebildiği bildirilmiştir [51],[64]. Sistemik steroidlerin uzun süreli kullanımlarında akne, cushingoid görünüm, osteoporoz ve kırıklar, adrenal süpresyon, hiperglisemi ve diyabet, cushing sendromu, hipertansiyon, dislipidemi, peptik ülser, katarakt, psikiyatrik rahatsızlıklar ve immünoşüpresyona bağlı enfeksiyon gelişmesi görülebilmektedir [73].

### ***Fototerapi***

AA tedavisinde Psoralen Ultra-Violet A (PUVA), excimer lazer/ışık ve dar bant Ultra-Violet B (dbUVB) fototerapileri kullanılmaktadır.

PUVA'nın AA üzerindeki etki mekanizması muhtemelen; T hücre fonksiyonunu ve antijen sunumunu bozarak, langerhans hücrelerini azaltarak kıl folikülüne karşı lokal immünolojik saldırıyı engellediği yönündedir. Topikal veya oral psoralen UVA tedavisinden 1 veya 2 saat önce hastaya uygulanır sonra UVA tedavisine başlanır. Birkaç çalışma oral ve topikal psoralen UVA fototerapileri arasında fark olmadığını bildirmiştir [26]. Yaygın tutulumu olan hastaların seçilmesi ve 30-80 seans önerilmektedir [64]. Bu tedavide doz azaltıldıktan sonra görülen yüksek nüks oranları, fotoyaşlanma ve deri kanseri riskinde artış bu tedavinin en sorunlu taraflarıdır [14],[26].

Excimer lazer/ ışık muhtemelen T hücre apoptozunu indükleyerek immunsupresif ortam oluşturarak etkili olmaktadır [51]. Dört kontrollü çalışmanın meta analizi sonucunda 308 nm excimer lazerin AA tedavisinde etkili olabileceği raporlamıştır [74]. Başlıca yan etkileri hafif eritem, uygulama sırasında ağrı, hiperpigmentasyon, kabarma, kaşıntı ve soyulmadır [51].

Dar bant UVB ile yapılan çalışmalarda mevcuttur. Ancak AA'da etkinliği net olarak ortaya konulamamıştır [64].

### ***Siklosporin***

Siklosporin IL-2 ve diğer bazı sitokinlerin T lenfositlerince transkripsiyonunu bozan, özellikle transplantasyon sonrası organ rejeksiyonlarını engellemek için kullanılan immunsupresif bir kalsinörin inhibitörüdür [14],[23]. AA'daki etkinliğini perifoliküler Th lenfosit infiltrasyonunun ortalama sayısını azaltması ve muhtemelen saç döngüsünde anagen fazın süresini uzatması sonucu görülen hipertrikoz yan etkisi ile göstermektedir [1]. AA'da düşük doz oral prednizon ile kombine tedavisi şiddetli hastalarda düşünülebilir [23],[61]. Ancak siklosporin ile tedavi sonrası görülen sık nüks, görülen yan etkiler ve hastalığın prognozunu değiştirmemesi nedeniyle bazı yazarlarca kullanımı tavsiye edilmemektedir [26],[64]. Yüksek serum transaminazları ve

kolesterol seviyeleri, baş ağrıları, dizestezi, hipertansiyon, yorgunluk, ishal, dişeti hiperplazisi ve miyalji yan etkileri arasındadır [23].

### ***Biyolojik Tedaviler***

Tofasitinib, ruksolitinin ve barisitinin AA tedavisinde kullanılmaya başlanmış janus kinaz (JAK) inhibitörlerindedir [75]. JAK inhibitörleri tip I ve tip II sitokinler tarafından kullanılan birkaç sinyal yolunu bloke eder. Bu inhibisyon non-spesifik olup geniş bir yelpazede; T, dentritik T, NK hücrelerinin sayılarının azalması, fonksiyonlarının inhibe edilmesi ve aynı zamanda makrofojların da aktivitelerinin baskılanmasıyla sonuçlanır [76]. JAK inhibitörlerinin AA'daki olumlu etkilerini INF- $\gamma$ , IL-2 ve IL-15 sitokinlerinin inhibisyonu üzerinden sergilediği tahmin edilmektedir [75].

Tofasitinib AA'da kullanılan ilk JAK inhibitörü olup günde iki kez 5 ila 10 mg şeklinde oral kullanılmaktadır. Şiddetli AA hastalarından oluşan, 90 kişiyi kapsayan retrospektif bir çalışmada tofasitinib tedavisi ile hastalık epizodu süresi 10 yıl veya daha kısa olan 65 hastanın %77'sinde 4 ile 18 aylık tedavi boyunca alopesi şiddet ölçeği (SALT) skorunda klinik yanıt en az %6 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada SALT skorunda %50'den fazla iyileşme gösterenlerin oranı da %58 olarak kaydedilmiş ve hastalık süresi 10 yıldan uzun olanlarda daha düşük yanıt alındığı belirtilmiştir [77]. Yaş aralığı 18-52, orta veya şiddetli 12 AA hastasını kapsayan bir çalışmada ise 8 hastada başlangıca göre %50 ve üzeri, 3 hastada ise %50 den az saç çıkışı olduğu, 1 hastanın tedaviyi tamamlamadığı bildirilmiştir [78]. Çocuklarda oral tofasitinib kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır [79].

Diğer bir JAK inhibitörü olan oral ruksolitininin kullanımı ile ilgili vaka raporları mevcuttur. Bir çalışmada, üç ila altı ay boyunca günde iki kez 20 mg ruxolitinin ile tedavi edilen orta ila şiddetli 12 AA hastasının 9'unda tedavi sonunda en az yüzde 50 yeni saç çıkışı bildirilmiştir [80].

Tofasitinib ve ruksolitininin topikal formülasyonlarının da etkili olduğunu bildirilen vaka serileri yayınlanmıştır [78].

Yeni nesil JAK inhibitörü olan barisitinib'de AA da kullanılmaya başlanmıştır ancak sınırlı vaka sonuçları bildirmiştir. Bildirilen vakaların birinde 9 aylık tedavinin sonunda tam saç çıkışı, diğer bir vakada ise 8. ayın sonunda %97 saç çıkışı olduğu belirtilmiştir [78].

JAK inhibitörlerinin kutanöz yan etkileri; herpes simpleks, tüberküloz, herpes zoster reaktivasyonu, dissemine molloscum contagiosum, ilaç erupsiyonlarıdır. Non-kutanöz yan etkileri ise; nazofarenjit, üst solunum ve üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal şikayetler ve distal simetrik nöropatidir [75].

Diğer tedaviler ise; topikal latanoprost, metotrexat, aztiyopürin, sulfasalazin retinoik asit, azaleik asit, oral minoksidil, izoprinozin, fumarik asit esterleri, inosipleks, hidrosiklorokin, kriyoterapi, aromaterapi, dapson, kapsaisin, statinler, feksofenadin, timopentin, çinko, akupunktur, timektomi, vitamin D, saç transplatasyonu, trombosit zengin plazma (PRP), Tnf-alfa inhibitörleri ve rekombinant IL-2 olarak bildirilmiştir [26],[64],[51].

### ***Psikososyal Destek***

AA, belirgin estetik kaygılara yol açabilir. Sosyal statü ve ikili ilişkilerdeki sorunlar nedeniyle sekonder psikolojik bozukluklar ortaya çıkabilir [81].

AA'da psikiyatrik hastalıkların tedavisine yönelik yayınlar literatürde sınırlı sayıdadır. Bazı çalışmalarda AA'lı hastalarda depresyon tedavisi ile plaseboya göre daha anlamlı sonuçlar elde edildiği öne sürülmüş, intralezyonel triamsinolon asetonid ile depresyon tedavisi verilenlere karşılaştırıldığında her iki grup arasında alopesik yamaların boyutları açısından fark saptanmaz iken, tedavi kesildikten sonraki 6 ay içerisinde triamsinolon enjeksiyonu yapılan %66,7 hastada nüks olurken, kombine tedavi alan hastaların sadece %20'sinde hastalığın tekrarladığı gözlenmiştir [82].



Peruk ve saç ekleri kullanma, özellikle kaş bölgesine uygulanabilen dövme veya kalıcı makyajlar da hastanın kendini daha iyi hissetmesini sağlayacak yaklaşımlar olup tüm medikal tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılabilirler [23],[83].

### **Prognoz**

AA otoimmün doğası gereği genellikle kronik ve tekrarlayıcı seyir göstermektedir bu yüzden prognozu önceden kestirmek zordur [23],[61]. Bazı hastalar yaşamları boyunca sadece tek bir alopesi atağı yaşayabilirken, diğerleri birden fazla tekrarlama yaşayabilir. Bu değişken durum iyileşmede de görülmektedir. Hastaların bir kısmında hastalık tam düzelebilmekteyken , bir kısmında ise aynı kalır veya daha da ilerleyebilmektedir [84].

Yamalı AA hastalarında spontan remisyon oranları; ilk altı ayda yaklaşık %50, ilk bir yılda ise yaklaşık %70' dir. Ancak remisyondan aylar, yıllar sonra hastalık tekrarlayabilmektedir [51]. Yama AA'lı hastaların AT'ye ilerleme riski %5, AU'ya ilerlemesi ise tahmini %1'dir. AT/AU genç yaş, gövde ve ekstremitelerde kıl dökülmesi olan hasta gruplarında daha fazla görülmektedir. Bu grupta iyileşme oranları %10'dan daha azdır [23],[61].

Hastalığın çocukluk çağında başlaması, beş yıldan uzun sürmesi, geniş alanı kaplaması veya ofiazik paternde olması, tırnak tutulumu eşlik etmesi, atopi ile birliktelik göstermesi, otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, down sendromu ve pozitif aile öyküsü kötü prognoz habercisidir [23],[51].

## **LEPTİN**

### **Tanım ve Yapısı**

Leptin adı Yunanca "ince" anlamına gelen "leptos" teriminden türetilmiştir. Leptin; 7.Kromozom'un uzun kolunda yer alan "Ob" geni tarafından kodlanan, 16 kD büyüklüğünde bir hormondur ve 1994 yılında keşfedilmiştir [85].

Yapısal analizlerde leptin'in dörtlü sarmal yapıya sahip olduğu ve bu özelliği ile Tip 1 sitokin alt ailesine ait olduğu gösterilmiştir. Bu yönü ile bir sitokin olarak kabul edilmektedir. [86] Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), büyüme hormonu (GH), eritropoietin (EPO), IL-2, 3, 4, 5, 10 ve lösemi önleyici faktör (LIF) de bu ailede yer alır [87].

### **Leptin Reseptörleri (LEPR)**

Leptin hormonunun keşfinden 1 yıl sonra farelerde 4. Kromozomun db lokusunda leptin reseptör geni "LEP-R" bulunmuştur. Leptin reseptörleri (LEPR) sınıf I sitokin reseptör süper ailesine aittir ve IL-6, G-CSF ve LIF reseptörlerinin gp130 sinyal dönüştürücü alt birimleriyle güçlü homolojiye sahiptir [88].

Leptin reseptörü'nün altı (LEPR a, b, c, d, e, f) izoformu tanımlanmıştır [89]. Bu izoformlar taşıdıkları C-terminal hücre içi alanlarına göre uzun (LEPR-b), kısa (LEP a, c, d, f) ve soluble (LEPR-e) form olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır [90].

Kısa izoform reseptörleri temel olarak leptinin santral sinir sistemine (SSS)'e transportunda görev alır. Hücre içi sinyal transdüksiyonu için gerekli segmentlerin tamamını taşımadıklarından sinyal iletiminde rolleri minimal seviyede veya yoktur. Bu grup reseptörler beyin kapillerleri, pleksus koroideus, akciğer ve böbrekte gösterilmiştir [91].

LEPR-b tam sinyal transdüksiyonuna sahip tek uzun izoformdur. Bu form hipotalamik ve diğer beyin sapı çekirdekleri dahil SSS'de yaygın bir dağılımda bulunmaktadır. Çoğu durumda bu izoformdaki mutasyonlar ciddi

obeziteye neden olur. LEPR-b bağışıklık sistemi hücrelerinde de eksprese edilir ve bağışıklık fonksiyonunu düzenler. Ayrıca bu reseptörün hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninde de eksprese edildiği ve üreme fonksiyonunun düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [12],[92].

LEPR-e ise soluble reseptör şeklinde olup leptinin kan-beyin bariyerinde geçişini hızlandırdığı düşünülmektedir. LEPR-e transmembran veya sitoplazmik alan içermediğinden bir reseptör değil, daha çok çözünür bir bağlayıcı proteindir. LEPR-e dışındaki bütün leptin reseptörlerinin hücre içi uzantıları bulunmaktadır [93].

### **Sentez ve Salınımı**

Leptin esas olarak beyaz adipositlerde ve minimal bir düzeyde ise kahverengi adipöz dokuda sentezlenir ve dolaşıma salınır [94],[95]. Bunun yanında karaciğer, meme dokusu, kemik iliği, mide, over, testisler, bağırsak, iskelet kası, mide fundusu, saç folikülü ve plasenta'dan da salgılandığı gösterilmiştir [96],[97].

Leptin seviyesi gün içinde farklılık göstermektedir. Gece boyunca aç kaldıktan sonra sabahın erken saatlerinde ölçülen serum leptin seviyeleri oldukça düşük ve sabit kalma eğilimindedir. 24 saatlik bir periyotta serum leptini, hem zayıf hem de obez bireylerde yaklaşık saat 02:00'de zirve yaparak diürinal bir model sergiler [98].

Leptin seviyesi doğrudan adipöz dokudaki değişikliklere bağlıdır. Lipit depolarının artmasıyla adipositlerde leptin sentezi artmaktadır. Yağ depolarının azaldığı durumlarda ise leptin veziküllerde akut bir cevaba hazır bir durumda depolanmaktadır. Vücuttaki yağ dokusunun oranı serum leptin konsantrasyonunun birincil belirleyicisidir. Kilo kaybı ile leptin düzeyleri azalır ve kilo alımı ile düzeyi artar. Yağ dokusu miktarının en önemli belirleyicisi vücut kitle indeksi (VKİ)'dir ve beklendiği gibi VKİ'yi leptin arasında pozitif korelasyon görülür. Bunun yanında cinsiyet, beyaz yağ dokusunun visseral ve subkutan dağılımı, deri kalınlığı, insülin/glikoz

metabolizması ve hormonal denge leptin seviyesini etkilemektedir [99],[100],[101].

Kadınlarda eşdeğer vücut ağırlığına sahip erkeklere göre daha yüksek serum leptin konsantrasyonları görülür. Bunun nedeni kadınlarda vücut yağı oranının eşdeğer ağırlık veya vücut kitle indeksine sahip erkeklerden daha fazla olması ile açıklanmaktadır. Bu farklılığa katkıda bulunan bir faktör de vücut yağının farklı yağ dokusu depolarında birikmesidir. Daha fazla visceral yağ dokusu kütlesine sahip olma eğiliminde olan erkeklerin aksine, kadınlar daha fazla miktarda deri altı yağ dokusuna sahiptir. LEP gen ekspresyonu ve leptin salgılanması subkutan adipositlerde visceral adipositlerden daha fazladır, bu nedenle kadınlarda kana daha fazla leptin salınmaktadır [102].

İnsülin ve glukozun leptin üzerindeki rolü ile ilgili çalışmalarda hiperinsülinemi-öglisemik klemplerin serum leptin düzeyini arttırdığı izlenmiştir. Plazma insülin seviyelerinin açlık (azalmış) ve tokluk (artmış) durumları esnasındaki dalgalanmasına paralel olarak leptin seviyelerinde de azalma ve artma olduğu izlenmiştir. Bunun yanında insülin ve glukoz seviyesinde standart karbonhidrat içerikli öğünlere göre daha küçük postprandiyal sapmalara neden olan yüksek yağlı/düşük karbonhidratlı öğünlerle beslenmenin serum leptin düzeyini azalttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar insülin'in leptin gen ekspresyonu ve üretiminde kronik rol oynayabileceğini düşündürmektedir [103].

Bunların yanında ateş, böbrek fonksiyon bozukluğu, endotoksin, TNF alfa, IL-1, kısa dönem somatotropin, ve glukokortikoidler'in dolaşımdaki leptin düzeyini arttırdığı; buna karşılık açlık, soğuğa maruziyet, uzun dönem somatotropin, T3, T4, katekolaminler, GH ve androjenler'in ise leptin konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir [104],[105],[106].

### **Fizyolojik Etkileri**

Leptin esas olarak gıda alımı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol almakla birlikte nöroendokrin, üreme sistemlerinde,

inflamasyonda ve immun sistemin düzenlenmesinde birçok etkisinin olduğu gösterilmiştir [5].

Leptin enerji homeostazı üzerindeki etkilerini oreksijenik sinyal üreten nöronların aktivitesini azaltarak, hipotalamusta anorektik sinyal üreten nöronların aktivitesini uyararak ve bazal metabolizmayı hızlandırarak sergilemektedir. LEPRb hipotalamusta proopiomelanokortin (POMC)'i uyararak alfa-MSH düzeyini arttırır. Düzeyi artan  $\alpha$ MSH, gıda alımının en güçlü uyarıcılarından biri olan nöropeptid Y (NPY) ve agouti ilgili nöropeptid (AgRP) ekspresyonunu azaltır ve gıda alımı azaltılmış olur. Leptin eksikliğinde hipotalamusta bu oriksojenik hormonların düzeyleri yükselir ve gıda alımında artış meydana gelir [104],[107].

Leptin tedavisi vücut ağırlığını azaltmaksızın leptin üretemeyen ob/ob farelerinde ergenliği ve doğurganlığı geri kazandırmıştır. Leptin veya leptin reseptör eksikliği, insanlarda ergenliğin gecikmesi veya yokluğu ile ilişkilendirilmiş ve leptin eksikliği olan bir kızda leptin tedavisi ergenliğin başlamasıyla sonuçlanmıştır. Üreme sistemi üzerindeki etkisini hipotalamus-hipofiz-gonadal hedef hücreler üzerinden gösterdiği tahmin edilmektedir [106].

Leptinin nöroendokrin işlevleri arasında, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), GH, CRH ve prolaktin salgısı da vardır. Ayrıca, leptinin hipotalamik etkisi ile kemik kütlesinin düzenlenmesinde de önemli rol alabileceği bildirilmiştir [108].

Aynı zamanda bir sitokin olarak da kabul edilen leptin'in hem normal hem de patolojik durumlarda doğuştan gelen ve kazanılmış immun yanıtı regüle ettiği bilinmektedir [109]. T hücre farklılaşmasını Th1 yanıtına doğru çevirdiği, Th1 hücre sağ kalımını arttırdığı, T lenfosit yanıtlarında ve fonksiyonlarında önemli bir modülatör olduğu gösterilmiştir [5]. Ayrıca Th1 tipi sitokin üretmeleri için dendritik hücreleri ve makrofajları aktive edip uyarabilmektedir [110]. Malnütrisyon, leptin eksikliği ve leptin reseptör eksikliği gibi leptin seviyesini düşüren veya fonksiyonunu engelleyen durumlarda enfeksiyonlara direnç azalmaktadır [111]. Bununla birlikte leptin Th2 üzerinde ise inhibitör etki gösterir ve periferik immün

tolerans mekanizmalarına önemli ölçüde katkıda bulunan reglatuvar CD4+CD25+ T hücrelerinin proliferasyonunu da baskılmaktadır [12].

Leptinin hipotalamusta merkezi olarak çalıştığı kadar pankreas B (Beta) hücresi düzeyinde de çalıştığına ve uzun süreli insülin salgılanmasında rol oynadığına dair kanıtlar da vardır. Pankreatik B-hücresi düzeyindeki leptin direnci, duyarlı aşırı kilolu hastalarda hiperinsülinemi ve tip 2 diyabet gelişimine neden olabilir [112].

Leptin reseptörleri adrenal bezin kortikal ve medüller hücrelerinde de bulunur. Adrenokortikal hücrelerden kortizol salgılanmasını doza bağlı bir şekilde inhibe edebilmektedir. Bazı çalışmalarda leptin verilen hastalarda kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeylerinde azalma gözlenirse de leptinin adrenal aks üzerinden düzenleyici etkisi zayıftır [108].

### **Otoimmün ve İnflamatuvar Hastalıklarla İlişkisi**

Literatürden elde edilen mevcut kanıtlar, leptin'in birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalık duyarlılığında rol oynadığını göstermektedir [113].

İnsanlardaki Multiple Skleroz'un (MS) hayvan modeli çalışmasında, duyarlı vahşi tip farelere leptin verilmesi, pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını arttırarak deneysel otoimmün ensefalomyelit'i (DOE) kötüleştirdiği gösterilmiştir. Bu etkisi patojenik T hücresi otoreaktivitesi ile doğrudan ilişkiliydi. Leptin'in özellikle akut ve tekrarlayan DOE sırasında hem lenf düğümlerinde hem de SSS'nin aktif inflamatuvar lezyonlarında T hücreleri ve makrofajlar tarafından eksprese edildiği, ancak remisyon sırasında eksprese edilmediği gösterilmiştir [114]. Multiple sklerozlu (MS) hastaların SSS'deki aktif inflamatuvar lezyonlarında, beyin omurilik sıvında (BOS) ve serumlarında leptin seviyesinin yüksek olduğu ve T düzenleyici hücreler ile ters korelasyonda olduğu bildirilmiştir [115],[116].

Leptin eksikliği olan ob/ob fareleri, dekstran sodyum sülfatın neden olduğu Akut ve Kronik Bağırsak İltihabı'na ve trinitrobenzen sülfonik asitin neden olduğu Deneysel Olarak İndüklenen Kolit'e karşı dirençlidir. Bu fareler bağırsak iltihabı geliştirmez ve pro-inflamatuvar sitokinlerin ve

kemokinlerin salgılanmasının azaldığı gösterilmiştir. Leptin replasmanı ile sitokin üretimi kontrol farelerinde gözlenen seviyelere yükselmiştir [117].

Leptin obez olmayan diyabetik (NOD) farelerde Tip 1 Otoimmün Diyabet (T1D) gelişiminde de rol alır. Dişi NOD farelerinde, hastalık gelişmeden önce serum leptin düzeyleri artırmıştır. Ayrıca ekzojen leptin uygulaması ile IFN $\gamma$ ' nin yerel üretiminin indüklendiği ve hastalığın başlayarak ilerlediği gösterilmiştir [118]. Bu veriler leptin ve T1D arasında ilişkiyi düşündürse de hayvan modelli bir çalışmada leptin tedavisinin T1D farelerinde hiperglisemiye düşürdüğü de gösterilmiştir [119].

Leptin üretemeyen veya reseptörlerinde bozukluk olan ob/ob ve db/db farelerinin, vahşi tip kontrollere kıyasla daha hafif antijen kaynaklı artrit geliştirdiği ve bu farelerde antijene özgü otoreaktif T hücre proliferasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretiminin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Ancak insanlarda romatoid artrit patogenezinde leptinin rolü tartışmalıdır. RA hastalarında hem sistemik hem de eklemlerdeki yüksek leptin seviyelerini bildiren çalışmalar ile birlikte hiçbir değişiklik veya daha düşük leptin seviyeleri bildiren çalışmalarda mevcuttur [116].

Lupus eğilimi olan farelerin açlığa bağlı dolaşımdaki leptin seviyelerinde azalma sonucunda periferik Treglerin serbestleşmesini içeren mekanizmalar yoluyla sistemik lupus eritematozus (SLE)'den korunduğu gösterilmiştir. Bu farelerde leptin nötralizasyonu ile proinflamatuvar yanıtlar ve SLE'nin ortaya çıkışı da engellenebilmiştir. SLE'li insanlarda yükselmiş serum leptin seviyeleri tanımlanmıştır. Leptin yüksekliğinin hastalık aktivitesi ile korele olmadığı bildirilmiştir [12],[116].

Bu otoimmün mekanizmalar ile gelişen hastalıkların yanında leptin'in otoimmün olmayan mekanizmalar ile obezite ile ilişkisi gösterilmiş ayrıca ateroskleroz, tip 2 diyabet, nefrotoksik nefrit, kronik obstruktif akciğer hastalığı, Behçet hastalığı ve pelvik endometriozis gelişmesinde rolü olabileceği bildirilmiştir [120],[121].

## **Deri Hastalıkları ile İlişkisi**

Beyaz doku adipositleri leptin sentezinin esas bölgesi olmasına rağmen, fibroblastların ve keratinositlerin de leptin sentezleme ve reseptörlerini eksprese etme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda leptin'in deride hücre farklılaşması ve proliferasyonu, deri fizyolojisi üzerinde etkili olduğu bu etkilerini anjiogenez, kan akımı ve doku perfüzyonunu arttırarak sergilediği gösterilmiştir [122].

Hayvan deneylerinde leptin sentezi olmayan (ob/ob) ve leptin reseptörü olmayan (db/db) farelerde yara iyileşmesinde yüksek oranda defektler gösterilmiştir [123]. Farelerde leptin tedavisi ile yara iyileşmesinde düzelme gösterilmiş ve iyileşmenin leptin bağımlı mekanizmalar üzerinden olabileceği vurgulanmıştır [124].

Leptin'in psoriasis, akne, melanom, non-melanom deri tümörleri, skin tag, hidradenitis suppurativa (HS) ve andoregentik alopesi gibi cilt hastalıklarında potansiyel ilişkileri incelenmiştir [9].

Psoriasis hastalarında ve özellikle obezite ile birlikteliği olan psoriasislilerde belirgin bir leptin artışı bildirilmiştir. Bu çalışmalar obezite ve psoriasis ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır. Bunun yanında obez olmayan psoriasis hastalarında da leptin çalışılmış ve pozitif ilişki bildiren yayınlar mevcuttur. Bu durum leptin'in proinflamatuvar yollar ile başta obez psoriasisli hastalarda olmak üzere patogeneizde rol alabileceğini düşündürmüştür [9],[125].

Leptin'in akne vulgaristeki rolü henüz tam aydınlatılmamıştır. Akne patogenezinde yer alan hiperseboreik durumun bir nedeni leptin ve leptin reseptörleri olabilir. Ayrıca, leptin insan sebositlerinde proinflamatuvar enzim ve sitokin (IL-6 ve IL-8) salgılanmasını indükleyebilir. Akneli hastalarda yapılan bir çalışmada leptin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte akne vulgarisli hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı leptin yüksekliğinin olmadığını bildiren çalışma da mevcuttur [126].



Yüksek leptin seviyelerinin görüldüğü obez hastalarda cilt tümörleri, melanom ve pigmente olmayan tümörler dahil olmak üzere birçok tümör riski artar. Leptin konsantrasyonunun melanomun büyümesini hızlandırabileceği gösterilmiştir. Fare modeli üzerinde in vitro ve in vivo çalışmada dikkat çekici bir şekilde farmakolojik müdahale veya diyet kısıtlaması yoluyla vücut ağırlığının kontrol edilmesinin melanomun hızlı ilerlemesini azaltabileceği ortaya konulmuştur. Bu durum kilo verme ile leptin gibi adipokinlerin seviyelerinin normaleştiği buna bağlı tümörü indükleyen moleküllerin ve yollarını etkileyen sinyallerin azalarak tümörün ilerlemesinin yavaşlamış olabileceği olarak yorumlanmıştır [127],[128].

Leptin'in akrokordonla ilişkisini bildiren çalışmalarda akrokordonu olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum leptin düzeyleri bildirilmiştir [129].

Leptin ile HS ilişkisini araştıran çalışmalarda leptin düzeyi hastalıkla pozitif ilişkili olarak bulunmuştur. Deri altı yağ dokusunda artan lokal leptin konsantrasyonunun, HS'li hastaların derisinde inflamatuvar süreçlerin yoğunlaşmasına neden olduğu ve ayrıca sistemik inflamasyonun artmasına neden olduğu vurgulanmıştır [130].

Erkeklerde obezite, leptin ve androjenetik alopesi arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Yüksek VKİ, erkek tipi AGA'lı erkeklerde, özellikle AGA'nın erken başlangıçlı olanlarında, artan saç dökülmesi şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olarak bildirilmiş Ayrıca, AGA hastalarında serum leptin seviyesi, AGA olmayan deneklere kıyasla daha yüksek bulunmuş ancak leptin seviyesi, hastalığın şiddeti ile ilişki göstermemiştir. Bu bulgular, artmış plazma leptin düzeylerinin erkeklerde daha yüksek AGA geliştirme riski ile ilişkili olabileceğini düşündürebileceği şeklinde yorumlanmıştır [125].

## **Leptin ve Alopesi Areata**

İmmünohistokimyasal analiz çalışmaları ile saç folikülünün matrisi, iç kök kılıfı ve foliküler dermal papillasında leptin proteini ve leptin mRNA'sının varlığı gösterilmiştir [97].

Leptin'in hormon ve sitokin olarak ikili rol sergilediği bilinmektedir. Bir hormon olarak yukarıda anlatıldığı gibi temel olarak enerji homeostazında etkisini göstermekle birlikte bunun yanında üreme sistemi, nöro-endokrin sistem, kemik oluşumu, doku yeniden şekillenmesi gibi birçok fizyolojik fonksiyonları da bilinmektedir. Bir sitokin olarak ise inflamatuvar ve otoimmün hastalıkları indüklediği gösterilmiştir. Obez hastalarda dolaşımdaki leptin düzeylerinin yükselmesinin bu bireyleri otoimmün hastalıklara ve otoimmün olmayan inflamasyon yolu ile kardiyovasküler hastalıklar, tip II diyabet veya dejeneratif hastalıklar geliştirmeye daha duyarlı hale getirdiği görülmüştür [116].

AA'nın etiopatogenezinde kıl folikülünün anagen fazında ayrıcalıklı immün toleranslı ortamın otoimmün mekanizmalar ile bozulduğunun üzerinde durulması, leptin'in birçok otoimmün hastalığın etiopatogenezindeki rolünün ortaya konulması bu hormonun AA ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [14],[113]. Ancak bugüne kadar leptinin AA'da rolünü değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Leptin ve AA ilişkisini inceleyen literatürde bildiğimiz kadarı ile şu an için yalnızca iki çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada alopesi areatalı hastalarda leptin serum konsantrasyonu sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuşken diğer çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında leptin düzeylerinde anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [10],[131].

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÇALIŞMA DİZAYNI

‘Serum Leptin ve Alopesi Areata İlişkisi ‘adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulun’dan 02/10/2020 tarihli ve 60116787-020/59999 evrak sayılı belge ile çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı.

Çalışmaya kesitsel örnek seçme yöntemi kullanılarak 2020-2021 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvurarak klinik olarak tanı alan 35 Alopesi Areata hastası ve 31 sağlıklı kontrol dâhil edildi.

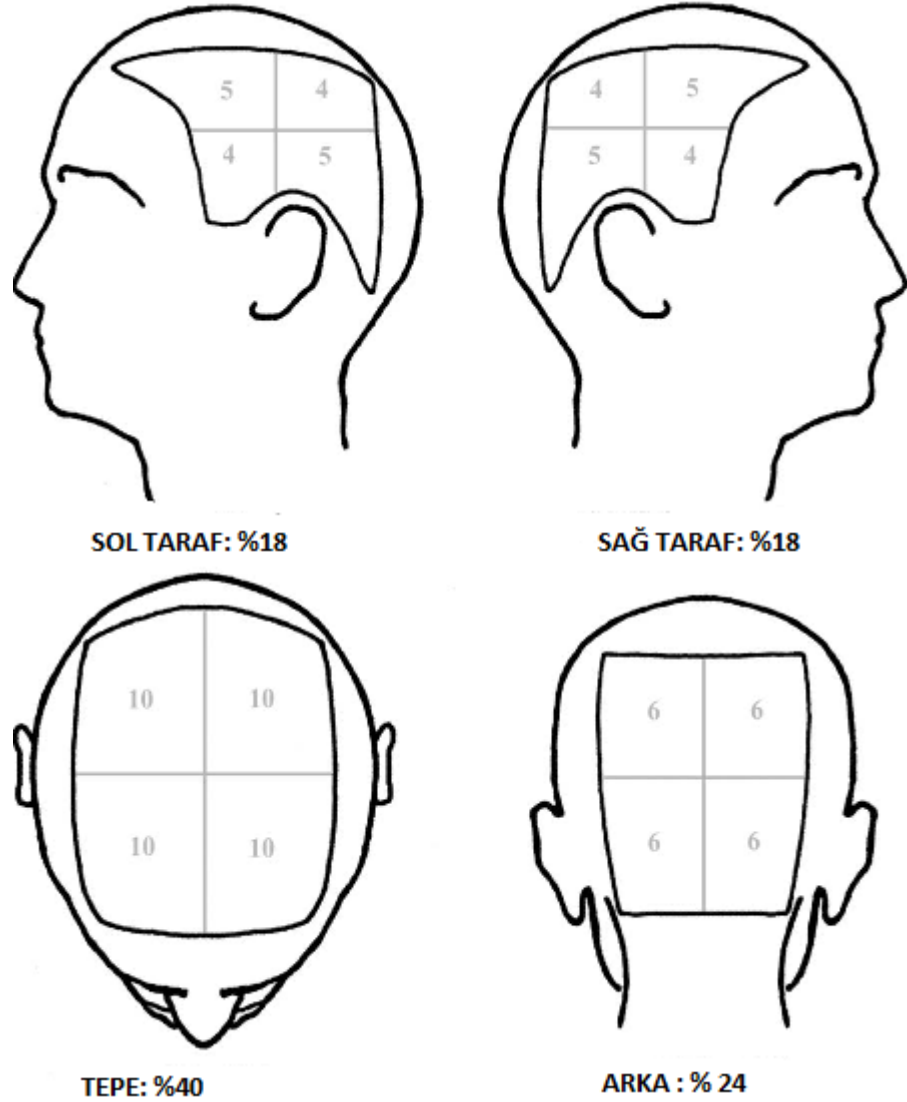
Tüm katılımcılarda, araştırmaya dahil edilmek için 18-65 yaş arasında olma, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup anlama ve formu imzalayarak katılmaya gönüllü olma şartı arandı. Hasta grubunda araştırmaya dahil edilmek için AA tanısı almış olma ve dışlama kriterlerine uygun olma, kontrol grubunda ise hayatının herhangi bir döneminde AA geçirmemiş ve dışlama kriterlerine uygun sağlıklı olma koşulu arandı.

Çalışmadan önceki son 1 ay içinde herhangi bir topikal veya sistemik ilaç kullanmak, sistemik veya otoimmün hastalığa sahip olmak, malignite tanısı almak, aktif enfeksiyon geçirmek, immun yetmezlik, immünosupresif durum taşımak, klinik veya öyküde atopi (geçmiş veya güncel atopik dermatit, astım ve/veya alerjik rinokonjunktivit) tanısı almış olmak, sigara ve alkol kullanmak, hamile ve emziren kadınlar hasta ve kontrol grubu için dışlama kriterleriydi. Ayrıca AA grubunda son 3 ayda minoksidil, diferensipron, steroid, siklosporin gibi topikal veya sistemik ilaç kullanımı ve son 6 ayda fototerapi kullanımı da dışlama kriterleri arasındaydı.

Hastalık tanısı ayrıntılı bir tıbbi öykü, klinik muayene ve dermoskopik muayeneye dayandırılarak konuldu. Tüm hastaların dermoskopik muayene bulguları ve tırnak bulguları kaydedildi. Dermoskopik muayenede 15 mm’lik 10x büyütme, 8 beyaz LED özellikleri olan (3GEN DermLite DL 100) el dermatoskop cihazı kullanılmıştır. Saç dökülmesinin tutulum yüzdesi ve tutulum skoru (SALT skoru) , Amerikan

Ulusal Alopesi Areata Derneği skorlama sistemi kullanılarak hesaplandı (Şekil 1), (Tablo 1).[132]

SALT skorlama sistemi; kafa derisi saç dökülmesinin kapsamı ve yoğunluğunun kombinasyonuna dayanan küresel bir alopesi areata şiddetini belirleme ölçeğidir. Bu skorlama, kafa derisinin dört görünümünün (sol taraf %18, sağ taraf %18, tepe %40, arka %24) her birinde terminal saç dökülmesi miktarını görsel olarak belirleyerek hesaplanır ve o kadranda belirtilen toplam kafa derisi alanı ile çarpılır. Her bir alandan elde edilen sayılar toplanır ve total kafa derisi saç kaybı yüzdesi hesaplanır (Şekil 1). Saçlı derideki toplam alopesik alana göre SALT skorlaması yapılır (Tablo1).



Şekil 1: Hastalık yüzdesi hesaplaması (SALT yüzdesi hesaplaması)

**Tablo 1: Hastalık yüzdesi ve SALT skorlaması**

<u>Alopesi Yüzdesi</u>	<u>SALT skoru</u>
<u>%&lt;25 saç kaybı</u>	1
<u>%26 -%50 saç kaybı</u>	2
<u>%51 -%75 saç kaybı</u>	3
<u>%76 -%95 saç kaybı</u>	4
<u>%96 -%99 saç kaybı</u>	5

Hasta ve kontrol grubunda; Metabolik Sendrom tanısı için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) kriterleri ((Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88), Hipertrigliseridemi ( $\geq 150$  mg/dL), HDL düşüklüğü (erkeklerde <50 mg/dL, kadınlarda <40 mg/dL), Hipertansiyon ( $\geq 130/85$  mmHg), Açlık kan glukozu ( $\geq 110$  mg/dl veya Tip 2 diyabet) olarak beş kriter bulunmaktadır. Bu beş kriterden üçünün varlığında Metabolik Sendrom tanısı konulmaktadır.)) kullanıldı.

Bir sosyodemografik veri formu hazırlanarak katılımcıların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, iletişim bilgileri gibi demografik veriler ile boy, kilo, bel çevresi, tansiyon ve vücut kitle indeksi (VKİ;  $\text{ağırlık (kg) / boy}^2$  (m)) verileri kaydedildi. Ayrıca hasta grubunda; hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsünün varlığı, hastalığın yerleşim yeri ve SALT skoru veri formuna kaydedildi.

### **SERUM ÖRNEKLERİNİN ANALİZİ**

Tüm hasta ve kontrol gruplarından serum Leptin, Hemogram, TG, HDL, Açlık Glukoz, Kolesterol, LDL, Demir, Ferritin, Folat, Vitamin B12, serbest T4 (fT4), TSH, Anti Tg, 25-(OH)D, HOMA-IR ve Total IgE düzeyleri için kanlar 12 saat açlık sonrası sabah 8-10 arasında alındı.

Total IgE, Ferritin, Folik asit, vitamin B12, serbest T4, TSH, anti-Tg, Vit D, insülin Roche COBAS e801 modülünde Elektrokemilüminesans yöntemiyle, HgB MINDRAY BC 6800 cihazında fotometrik yöntemle ölçüldü. HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, demir ise Roche COBAS c702 modülünde spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Parametrelerin referans aralığı; Hgb için 11-16 g/ dL (kadın) 12-18 g/ dL (erkek), TG: 0-200 mg/dL, HDL >35mg/Dl (erkek), > 45mg/Dl (kadın), Glukoz:74-106 mg/dL, LDL: 0-100 mg/dL, Kolesterol:0-200 mg/dL, Demir: 33-193 ug/dL, Ferritin: 30-400 ug/L, Folat: 4.6-18.7 ug/L, B12: 197-771 ng/L, fT4: 0,99-1,65 ng/dL, TSH: 0,27-4,2 mU/L, Anti Tg: 0-115, Vit D:30-70 ug/L, yetişkinler için Total Ig E 20,4-87 IU/ml, İnsulin 2,6-24,9 mIU/L, Homa-IR: 0-2,5 idi.

Çalışmamızın laboratuvar bulguları, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapılan incelemeler sonucunda elde edildi.

### **SERUMDA LEPTİN DÜZEYİNİN ELISA İLE ÖLÇÜMÜ**

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen kişilerden, 12 saatlik açlık sonrasında antekübital venden 10 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınmış örnekler yaklaşık 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 10 dakika boyunca 3500 devirde santrifüj edilmiş ve elde edilen serum örnekleri leptin düzeyi için analiz yapılana kadar -80 °C' de saklanmıştır.

Human leptin (201-12-1560) testi Sunred (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, China) ticari kiti kullanılarak çalışılmıştır. Analiz öncesi toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikropalakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenmiştir. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450

nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikroplaka okuyucu (BioTek Instruments Inc., USA) kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okunmuştur. Gen5 data analiz programı ile serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar (ng/ml) hesaplanmıştır.

### **İSTATİSTİK ANALİZ**

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin ve laboratuvar parametrelerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılığının incelenmesinde normal dağılım gösteren verilerde t Test, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare / Fisher's Exact test kullanıldı. Sürekli verilerle leptin değerleri arasındaki ilişki Spearman's Korelasyon Katsayısı ile incelendi. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya Alopesi Areata tanısı almış 35 hasta ve sağlıklı bireylerden 31 kişi olmak üzere toplam 66 kişi alındı.

Hasta grubu kadın erkek oranı 15/20=3/4 idi. Hasta grubunda yaş aralığı 20-60 olup, yaş ortalaması ve standart sapması  $30,31 \pm 9.85$  idi. Kontrol grubunda kadın erkek yüzdesi yakın oranda dağılmaktaydı. Kontrol grubunda yaş aralığı 20-47 olup, bireylerin yaş ortalaması  $31.94 \pm 7.39$  idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından yapılan değerlendirmede anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo2).

**Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri (yaş, cinsiyet)**

	HASTA (n=35)		KONTROL (n=31)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS		Ort ± SS			
	Ortanca (Min-Maks)		Ortanca (Min-Maks)			
Yaş (yıl)	30.31±9.85 26 (20-60)		31.94±7.39 30 (20-47)		U=428.0	0.141
Cinsiyet	n	%	n	%	$\chi^2 = 0.703$	0.402
• Kadın	15	42,9	15	48,4		
• Erkek	20	57,1	16	51,6		

Hasta ve kontrol gruplarında leptin düzeylerinin karşılaştırılmasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunda leptin düzeylerinin karşılaştırılması.**

	HASTA (n=35)		KONTROL (n=31)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS		Ort ± SS			
	Ortanca (Min-Maks)		Ortanca (Min-Maks)			
Leptin	24.78±19.93 13.89 (6-67)		20.37±14.66 12.53 (6.5-67)		U=487.5	0.480



Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ortalaması  $28.60 \pm 10.45$  yıl olup, hastalık başlangıç yaşı 12-59 yaş aralığındaydı. Hastalık başlangıç yaşı ve leptin düzeyi arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ( $p=0,007$ ) (Tablo 4).

Hasta grubundaki bireylerin hastalık süreleri ortalaması  $20.97 \pm 33.98$  ay olup minimum hastalık süresi 6 ay maksimum 133 ay idi. Hastalık süresi ile leptin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

Hastaların %28.6'sında aile öyküsü saptandı. Aile öyküsü olan AA ve aile öyküsü olmayan AA hastalarının leptin düzeyi karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

SALT skoru ve leptin düzeyi arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

Dört hastada tırnak tutulumu mevcuttu. Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

Saçlı deri tutulumunun olduğu (%80) hasta grubu ile sadece sakal ve/veya kaş tutulumunun olduğu (%20) iki grubun leptin düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

Dermoskopik bulgular ile leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ( $p>0,05$ ) Ancak siyah nokta görülenlerde leptin düzeyleri siyah nokta görülmeyenlerin leptin düzeylerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek ve p değeri 0.05'e yakın saptandı ( $p=0,068$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4: Hasta grubunun hastalık özellikleri ve bu özelliklerin leptin ile ilişkisinin değerlendirilmesi**

	HASTA (n=35)		Leptin	
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		r	p
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	28.60±10.45 26 (12-59)		-0,449	<b>0,007</b>
Hastalık süresi (ay)	20.97±33.98 6 (1-133)		0,189	0,278
	n	%		
Aile öyküsü				
Yok	25	71.4	U=102	p= 0,401
Var	10	28.6		
Klinik tip				
Yama	34	97.1	-	
Üniversalis	1	2.9		
Salt Skoru			r	p
S1 (0-%25)	32	91.3	-0,108	0,538
S2 (%26-%49)	1	2.9		
S3 (%50-%74)	1	2.9		
S5 (%100)	1	2.9		
Tutulum yeri bulguları			Yerleşim yeri saçlı deri ve diğerleri (u,p)	
Saç	24	68,6	U=122,	p=0,722
Sakal	6	17,1		
Saç+sakal	1	2,9		
Saç+kaş	2	5,7		
Universal	1	2,9		
Kaş	1	2,9		
Tırnak Tutulumu	4	11,4	Tırnak tutulumu var-yok (u, p)	
Pitting	4	11.4	U=91	p=0,504
Trakionişi	2	5.7		
Benekli lunula	1	2.9		
Noktalı lökonişi	1	2.9		
Dermoskopi Bulguları				
Sarı nokta	31	88.6	U=60	p=0,917
Siyah nokta	10	28.6	U=75	p=0,068*
Ünlem işareti kıllar	14	40	U=125	p:0,459
Konik kıllar	1	2.9	-	-
Kırık saçlar	5	14.3	U=72	p=0,888
Kısa vellus kılları	26	74.3	U=87	p=0,257
Dik yeniden uzayan tüyler	17	48.6	U=147,	p=0,843
Pigtail kıllar	1	2.9	-	-

Hasta grubunda Metabolik Sendrom (MS) tanısı alan 4 hasta bulunurken, kontrol grubunda MS tanısı alan hasta bulunmamaktaydı. İki grup arasında MS sıklığı açısından yapılan değerlendirmede anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

İki grubun BMI değerleri karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin açlık glukozu, vitamin B12 ve vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,011$ ,  $p=0,036$ ,  $p<0,001$ ). Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda açlık glukoz değerleri yüksek, vitamin B12 ve vitamin D değerleri düşük olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunda kolesterol, LDL, hemoglobin, ferritin, folat, serbest T4, TSH, anti Tg, total IgE değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5: Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda metabolik sendrom, VKİ, leptin ve diğer laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

	HASTA (n=35)		KONTROL (n=31)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)			
MS	n	%	n	%	Fishers exact test	0.116
Var	4	11,4	0	0		
Yok	31	88,6	31	100		
BMI	25.62±3.27 25.2 (14.8-29.8)		25.26±3.68 24.9 (18.1-29.2)		t=0.363	0.718
İnsulin	10.34±10.46 7.63 (2.43-64.40)		11.09±5.38 9.70 (3.02-27.40)		U=405.0	0.077
HOMA-IR	2.32±2.74 1.6 (0.5-16.8)		2.36±1.16 1.9 (0.7-5.7)		U=420.0	0.115
Trigliserid	111.03±60.11 96 (23-271)		93.74±30.05 89 (41-171)		U=468.5	0.342
HDL	50.00±11.16 47 (32-77)		52.81±11.82 51 (32-90)		U=449.5	0.232
Açlık Glukozu	89.26±7.57 90 (73-103)		84.03±8.55 84 (67-101)		t=2.632	<b>0.011</b>
Kolesterol	170.43±37.18 163 (108-262)		170.58±35.50 163 (127-259)		t=-0.017	0.987
LDL	98.31±32.44 98 (26-190)		100.61±30.98 101 (55-184)		t=-0.293	0.770
Hemoglobin	14.74±1.93 15 (11-17.7)		15.19±1.64 15.4 (12.5-18)		t=-0.995	0.323
Demir	96.43±31.35 99 (36-157)		89.63±39.46 83 (31-191)		U=444.5	0.208
Ferritin	81.25±63.71 68 (6.7-254)		81.81±73.58 59.7 (5.0-298)		U=515.0	0.724
Folat	7.72±3.36 7.5 (2.03-14.2)		7.16±3.70 6 (2.15-20)		U=483.5	0.448
Vitamin B12	316.57±116.44 303 (155-769)		358.03±96.36 361 (188-591)		U=379.0	<b>0.036</b>
Serbest T4	1.25±0.18 1.25 (0.85-1.73)		1.22±0.21 1.21 (0.80-1.71)		t=0.555	0.581
TSH	2.00±1.30 1.64 (0.71-5.84)		1.93±1.65 1.51 (0.46-8.39)		U=521.5	0.787
Anti Tg	42.16±112.41 12 (8.8-639)		56.89±120.29 11 (10-494)		U=534.0	0.913
Vitamin D	15.87±12.96 12.7 (4.67-60.70)		23.12±5.72 23.8 (6.40-37.80)		U=202.0	<b>&lt;0.001</b>

Hasta grubunda MS tanısı konulan 4 hastanın leptin düzeylerinin MS tanısı almayan hastaların leptin düzeyleriyle karşılaştırılmasında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6: Hasta grubunda MS tanısı alan ve almayan iki alt grubun leptin düzeylerinin karşılaştırılması.**

		<b>Leptin</b>		
		Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Test İstatistiği	P
Metabolik Sendrom	var (n:4)	11,99 $\pm$ 4,14 13,28 (6-15,39)	U:43	0,328
	yok (n:31)	26,44 $\pm$ 20,59 14,43 (8,51-67)		

Kontrol grubunda yer alan kadın ve erkek alt grupların leptin düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

Hasta grubunda yer alan kadın ve erkek alt gruplarının leptin düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre leptin düzeyinin değerlendirilmesi**

		<b>Leptin</b>		
		Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Test İstatistiği	P
Kontrol (n:31)	kadın	19,73 $\pm$ 15,51 12,34 (7,39-67)	U:108	0,635
	erkek	20,99 $\pm$ 14,31 17,99 (6,55-63,71)		
Hasta (n:35)	kadın	21,83 $\pm$ 18,09 12,64 (8,95-67)	U:131	0,526
	erkek	27 $\pm$ 21,4 14,64 (6-67)		

Hasta grubunda leptin düzeyleri ile kolesterol düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ( $p < 0,042$ ). Kolesterol düzeyleri artarken leptin düzeyleri azalmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunda diğer laboratuvar değerleri ile leptin değerleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarında leptin'in diğer laboratuvar değerleri ile korelasyonu**

		İnsulin	HOMA-IR	TRİGLİSERİD	HDL	AÇLIK GLUKOZ	Kolesterol	LDL	Hb
Kontrol	r	-0,111	-0,202	-0,259	0,02	-0,335	0,046	0,154	0,129
	p	0,551	0,275	0,16	0,914	0,065	0,804	0,408	0,49
Hasta	r	0,072	0,108	-0,062	-0,148	0,023	-,346*	-0,296	0,149
	p	0,68	0,536	0,722	0,397	0,895	0,042	0,084	0,392
		Demir	Ferritin	Folat	B12	TSH	Anti Tg	Vitamin D	Total IgE
Kontrol	r	0,085	-0,12	-0,045	0,135	-0,215	-0,284	0,004	0,019
	p	0,648	0,52	0,809	0,467	0,245	0,122	0,985	0,918
Hasta	r	0,064	0,263	-0,142	-0,019	-0,075	-0,055	0,173	-0,04
	p	0,716	0,128	0,415	0,915	0,668	0,753	0,321	0,819

## TARTIŞMA

AA, en sık saçlı deride tutulumun görüldüğü vücutta kıl olan tüm alanlarda görülebilen ani kıl kaybının görüldüğü kronik enflamatuvar otoimmün bir hastalıktır [24].

AA genellikle her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler. Hastaların %10-20 'sini çocuk hastalar oluşturmaktadır [23]. Hastaların çoğunda ilk atak, 40 yaşından öncedir ve en yüksek başlangıç yaşı, ikinci ve dördüncü dekatlar arasındadır [14].

AA klinikte dört ana form ile prezente olmaktadır. Bunlar yuvarlak veya oval saç dökülmesi alanları ile karakterize 'yama', tüm kafa derisi saçlarının kaybının olduğu 'alopesi totalis', tüm vücut kıllarının kaybı ile sonuçlanan 'alopesia universalis', bant benzeri temporal ve oksipital deri çevresi boyunca saç dökülmesi paterni ile karakterize 'ofiazis' paternleridir [14].

AA'nın etyopatogenezi ile ilgili olarak çevresel bir tetikleyiciden T hücreleri kaynaklı otoimmüniteye genetik bir yatkınlığa kadar değişen çok sayıda hipotez olmasına rağmen halen hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır [8],[133].

AA da temel problem anagen evredeki saç foliküllerinin telogen evreye erken girmesidir. Anagen evreden telogen evreye geçiş mekanizmasının hücre aracılı apoptoz yolu ile olduğu ve bunun sonucunda ani kıl dökülmesi ve tekrar kıl büyümesinin inhibisyonunun olduğu varsayılmaktadır [20].

Sağlıklı anagen evredeki saç köklerinin en çarpıcı özelliklerinden biri, gözün ön odası, testis, kan-beyin bariyerinin arkasındaki merkezi sinir sistemi gibi kıl folikülünün çıkıntı bölgesinden aşağıya saç köküne doğru sergilediği göreceli bağışıklık ayrıcalığıdır. Bu bağışıklık ayrıcalığı, MHC sınıf Ia antijenlerinin çok düşük düzeyde ekspresyonu ve a-MSH ve TGF- $\beta$ 1 gibi güçlü immunsupresif maddelerin lokal üretimi sağlanmaktadır. Bu immün ayrıcalıklı ortamın bozulması sonucunda AA geliştiği gösterilmiştir. Normalde bağışıklık hücrelerinin seyrek olduğu anagen kıl foliküllerinin



peribulbar alanında CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin, dendritik hücrelerin ve NK hücrelerinin varlığı, AA'da immun ayrıcalığın çöküşünün sağlam bir kanıtıdır [28],[29].

Kıl folikülü anagen fazda MHC sınıf I ve II down regülasyonu ile CD4+ CD8+ T lenfositlere azalmış antijen sunumu sağlar. Ektopik olarak eksprese edilen MHC sınıf I molekülleri tarafından anagen kıl folikülü ile ilişkili otoantijenleri tanıyan ve bunlara yanıt veren CD8+ T hücreleri uygun sinyalizasyon ile uyarılır. Sitotoksik CD8+ hücrelerinin AA'daki bu anahtar rolü gösterilmiştir ve yakın zamanda CD8+ hücrelerindeki JAK yolunun farmakolojik müdahale için önemli bir hedef olarak tanımlandığı bir fare AA modelinde doğrulanmıştır. CD4+ T hücrelerinin doğrudan saç dökülmesini tetiklemeyebilirdiği AA patogenezinde klasik "yardımcı" rollerinin önemli olduğu öne sürülmektedir. Bunun yanında NK/NKT hücrelerinin, mast hücrelerinin, başta IFN $\gamma$  olmak üzere substan P gibi proinflamatuar mediatörlerin ve Treg hücrelerinin bu immun ayrıcalıklı ortamın bozulmasında etkisi bilinmektedir [28].

Özetle kıl folikülündeki ayrıcalıklı ortamın bozulması antijenik epitoplara ortaya çıkmasına neden olur. Ortaya çıkan antijenlerin lenfositlere sunumu lenfositlerin aktivasyonuna ve lenfositlerce inflammatuar yanıtın başlatılmasına yol açar. Aktive inflammatuar hücrelerin kıl foliküllerine göçü ile birlikte kıl foliküllerine zarar verilir [18].

Histopatolojik olarak saçlı deri biyopsisi, genel bir minyatürleşmeyi, katagen ve telojen saç foliküllerinde belirgin bir artışı ortaya koymaktadır. AA'nın histopatolojik özellikleri hastalığın aşamasına bağlıdır. Akut fazda, "arı sürüsü" olarak tanımlanan saç kökünün etrafında merkezlenen peribulbar immün infiltrat karakterizedir. Bu infiltrasyon yoğun bir şekilde CD4 ve CD8 T hücreleri, NK hücrelerden oluşur. Her örnekte olmamakla birlikte mast hücresi, plazma hücreleri ve eozinofiller de görülebilir. Hastalığın geç evresinde inflamasyon azalır ve çok sayıda minyatürize kıl folikülü ve telojen folikül bulunur [18],[23],[134].

AA'nın etiopatogeneziyle ilgili çalışmalarda leptin üzerinde de durulmuştur [11].

Leptin'in bir hormon ve bir sitokin olarak ikili bir rolü vardır. Bir hormon olarak temel olarak enerji homeostazı olmak üzere nöroendokrin, üreme ve immün sistemde görevleri vardır. Bir sitokin olarak ise inflamatuvar yanıtları modüle eder [85], [90], [116].

Leptin temel olarak fizyolojik koşullarda gıda alımını sınırlamak, vücut kütleini kontrol etmek ve hipotalamik çekirdeklerde negatif geri besleme ile enerji homeostazının düzenlenmesinde rol alır. Ancak leptin sinyal yollarının işlev bozukluğunun, reseptörlere sınırlı erişimin ve ardından leptin reseptör ekspresyonundaki veya sinyal transdüksiyonundaki değişikliklerin bir sonucu olarak obezite gelişebilir. Ortaya çıkan bu yağlanma, dolaşımdaki leptinde önlenemez bir artışa yol açar [125].

Obez hastalarda yüksek leptin düzeyleri ile psoriasis, akne, melanom, non-melanom deri tümörleri, skin tag, hidradenitis suppurativa (HS) ve androjenetik alopesi gibi cilt hastalıkları arasında anlamlı ilişkiler bildirilmiştir [9].

Fibroblastların ve keratinositlerin de leptin sentezleme ve reseptörlerini eksprese etme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir [122]. Bunun yanında saç folikülünün matriks, iç kök kılıfı ve foliküler dermal papillasında leptin proteini ve leptin mRNA'sının varlığı gösterilmiştir [97].

Sitokin olarak leptin timik homeostazı etkiler ve diğer proinflamatuvar sitokinlere benzer şekilde Th1 hücre farklılaşmasını ve sitokin üretimini desteklerken Th2 hücreleri üzerinde inhibitör etkiler gösterir. Leptin, periferik immün tolerans mekanizmalarına önemli ölçüde katkıda bulunduğu bilinen CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) düzenleyici T hücrelerini inhibe eder. Ayrıca, leptinin tolerojenik bağışıklığı nasıl düzenleyebileceği ve leptinin, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi Th2 sitokinlerinin üretimini inhibe ederek immün baskılamayı modüle edip etmediği de büyük ölçüde belirsizliğini koruyor. Bu bulgular, beslenme eksikliği bağlamında leptin eksikliğinin immün etkilerinin çok geniş kapsamlı olabileceğini ve tersine leptin ekseninin antagonizminin

immünoterapi alanında potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. Düşük leptin seviyeleri, bir Th2 eğriliği ve mikrobiyal enfeksiyon riskinin artmasıyla sonuçlanır ve böylece hastalık indüksiyonu ve/veya hastalık nüksü riskini artırır. Aksine, yüksek leptin seviyeleri ise Th1 immün yanıtlarını destekler ve Treg hücrelerini ve periferik toleransını olumsuz etkiler [12]. AA'da hastalığın Th1 ve Th2 fonksiyonlarında baskılama yapan, T regülatuvar hücrelerden olan CD4+/CD25+ hücrelerde eksiklik ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [36]. Bu yönüyle leptin'in AA etiyopatogenezinde rol alıp almadığı çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

AA'nın etyopatogenezinde leptinin rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Seraslan ve ark. 36 AA ve 34 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, saçlı deri tutulumun olduğu alt grubu (n=25) kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında leptin düzeyinde anlamlı istatistiksel fark (p=0,029) saptamışlardır [10]. Stochmal ve ark. ise 65 AA ve 71 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında gruplar arası leptin değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır [131]. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında leptin düzeyi değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu bunun yanı sıra, alt grup olarak saçlı deri tutulumu olan grup ile kontrol grubu arasında da leptin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Seraslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada saç tutulumu olan alt grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik bildirilmiş ancak saçlı derideki AA ile leptin ilişkisinin neye bağlı olabileceğine dair yorum yapılmamıştır.

AA'nın her iki cinsi eşit etkilediğini bildiren çalışmalar daha fazla olmakla birlikte kadınlarda ya da erkeklerde daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur [135],[136]. Bizim çalışmamızda erkek hasta daha fazlaydı Zaten Türkiye'den bildirilen çalışmalarda AA erkeklerde daha sık olarak bildirilmiştir [136]. Hasta grubumuzda çalışmamızın dışlama kriterlerine uygun olarak çocuk hastaları dahil etmediğimiz çalışmamızda ortalama hastalık başlangıç yaşı literatür ile uyumluydu Hastaların ailelerinde AA öyküsünün olma prevalansı % 10 il a% 42 arasında değişmekle birlikte sıklık %25 olarak bildirilmektedir [43],[137]. Bizim çalışmamızda hastaların ailelerinde pozitif aile öyküsü oranı %28,6 olup

literatür ile benzerdi. Çalışmamızdaki aile öyküsü pozitif olanlardaki leptin değerleri olmayanlardan farklı değildi.

Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ile leptin düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ( $p < 0,05$ ). Seraslan ve ark. ile Stochmal ve ark. leptin ve AA ilişkisini inceledikleri çalışmalarında leptin ve hastalık süreleri ile ilişkili bilgi sunmamışlardır [10],[11]. AA'da leptin ve hastalık süreleri arasında ilişkiyi bildiren literatür verisi olmadığından diğer çalışmalar ile karşılaştıramadık.

AA sınıflandırılması tutulma paterni ve yaygınlığına göre çeşitli şekillerde yapılmıştır Buna göre bir veya birden çok, ayrı veya birleşik (retiküler) yamaların görüldüğü yama tipi, saçların tamamının kaybolduğu alopesi totalis, saç ve vücut kıllarının kaybolduğu alopesi universalis, temporal ve oksipital saçlı derinin periferinde bant tarzı saç kaybının olduğu ofiyazis, akut,yaygın saç dökülmesinin görüldüğü telogen efluvium ve androjenetik alopesi ile karışabilen diffuz (incognito), ofiyazisin tam tersi, temporal ve oksipital bölgelerin korunduğu diğer saçlı deri alanlarında dökülmenin görüldüğü sisaphio tipleri bulunur [26]. Bu sınıflandırmaya göre çalışmamızın hasta grubundaki AA tip dağılımı; yama AA %97,1 ve AU %2,9 idi. Ofiazis, AT, incognito ve sisaphio tipleri ise hasta grubumuzda bulunmamaktaydı. Seraslan ve ark. çalışmalarında leptin ve AA paterni arasındaki ilişkiye değinmemişlerdir. Ancak kontrol grubuna kıyasla leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik bildirdikleri alt grupta 25 hastadan 4'ü AT/AU'dan oluşmaktaydı [10]. Bizim çalışmamızda şiddetli (AT/AU) oranı düşük olduğundan AA paternleri ve leptin ilişkisini değerlendiremedik.

Literatürde AA tutulma alanlarının oranı sıklık sırasına göre sırasıyla , saçlı deri %66,8-%95, sakal %28, kaş %3,8, ekstremiteler %1,3 olarak bildirilmiştir [138]. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık saçlı deri tutulumu (%68.6) saptandı. Diğer tutulum alanlarının oranları; sakal %17,1, saç-sakal %2,9, saç-kaş %5,7, kaş %2,9, tüm vücut tüylerinin tutulumu (AU) %2,9 idi.

Çalışmamızda hasta grubunun leptin düzeyleri ve SALT skoru arasında negatif veya pozitif korelasyon bulunmamaktaydı.

AA'da kesin tanı koydurucu laboratuvar testi olmayıp, hastalığa eşlik eden diğer morbiditeler açısından tiroid, serum demir ve vitamin eksikliklerini ortaya koyabilecek testlere de başvurulabilmektedir [23]. Özellikle anemi sıklığının yüksek olduğu AA çalışmalarında demir eksikliği belirgin olarak bildirilmiştir [139]. Mikrobeyinlerden vitamin B12, folik asit, çinko, bakır, selenyum, magnezyum, biotin ve vitamin A eksikliğini çelişkili sonuçlar olmakla birlikte AA ile ilişkilendiren yayınlar mevcuttur. [140] Çalışmamızın hasta ve kontrol grubunda anemi tanısı koyduğumuz birey bulunmamaktaydı. İki grup arasında hb, demir, ferritin ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptamadık ( $p>0,05$ ) ve bu laboratuvar değerleri leptin düzeyleri ile korelasyon göstermemekteydi. Bununla birlikte kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda vitamin B12 düzeyleri daha düşük ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptadık ( $p=0,036$ ). Hasta ve kontrol grubunda vitamin B12 değerleri ile leptin düzeyi arasında korelasyon bulunmamaktaydı. İki grup arasındaki vitamin B12 vitamin düzeyi farklı olmasına rağmen leptin düzeyi ile vitamin B12 vitamini arasında korelasyon olmaması vitamin B12 ile leptin arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

AA'lı hastalarda otoimmün tiroid hastalığı, vitiligo, çocuklarda çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıkların insidansında artış görülebilmektedir [61]. AA'lı hastalarda tiroid hastalıkları sıklığı %13,9, tiroid disfonksiyon sıklığı ise %12,5 olarak genel topluma göre anlamlı yüksek olarak bildirilmiştir.[139] Leptinin birçok otoimmün hastalık gelişiminde etkisi gösterilmiş ve bunların arasında otoimmün tiroid hastalığı da bulunmaktadır [116],[141]. AA'ya eşlik eden herhangi bir hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldığından çalışmamızda eşlik edebilecek otoimmün durumlarla ve bu grup hastaların leptin ile ilişkisine yönelik değerlendirme yapılmamıştır. Ancak çalışmamızda TSH düzeyini ve otoimmün tiroid hastalıklarının bir bulgusu olabilen Anti Tg düzeyini değerlendirdik. Çalışmamızda gruplar arası TSH ve Anti Tg düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktaydı. Çalışmamızda TSH

yüksekliğini; hasta ve kontrol grubunda ikişer katılımcıda, Anti Tg yüksekliğini ise hasta grubunda üç, kontrol grubunda dört bireyde yüksek olarak saptadık. Hasta ve kontrol grubunda TSH ve Anti Tg düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamaktaydı.

Lee. S ve ark. 2018 yaptıkları metaanalizde önceki çalışmalarda bildirilen çelişkili sonuçlara rağmen, AA ve D vitamini eksikliği arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedirler [142]. Lin ve Ark AA hastalarında serum D vitamin düzeyini düşük bulmuşlardır [143]. Biz de benzer şekilde çalışmamızın hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulduk ve literatür ile uyumluydu.

Obez hastalarda yüksek leptin düzeyleri ve düşük 25(OH) vitamin D) düzeyleri bildirilmiştir [144]. Sivakumar J. ve ark. 2020 yılında tıp öğrencilerini kapsayan çalışmalarında serum leptin (yükselirken) ve vitamin D (düşmekte) düzeylerinin ters ilişki içinde olduğunu raporlamışlardır [145]. Biz çalışmamızda leptin ve vitamin D düzeyleri arasında negatif veya pozitif korelasyon ilişkisi saptamadık. AA'lı hastalarda leptin ve vitamin D ilişkisine yönelik literatür bulunmadığından literatür ile değerlendiremedik.

AA hastalarında metabolik sendrom varlığının incelendiği, Abdollahimajd, Karadağ, Nasimi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda metabolik sendrom sıklığı sırasıyla %11,67, %37,3, %40 olarak bildirilmiştir [42],[146],[147]. Bizim çalışmamızdaki AA hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı %11.4 oranındaydı, kontrol grubunda MS tanısı alan hastamız bulunmamaktaydı. Hasta ve kontrol grubunun MS görülme sıklığı açısından karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca MS'u olan hasta alt grubu ile MS'u olmayan hasta alt grubunun leptin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktaydı.

Literatürde leptinin metabolik sendromun patofizyolojisindeki rolü hakkında veriler yer almaktadır [148]. Leptin, glukoz kullanımının artırılması, insülin hipersekresyonunun önlenmesi gibi çeşitli süreçlerde yer alır ve yağ metabolizmasında rol oynar [149]. MS'da da hiperleptinemik bir durum olduğu, serum leptin düzeyinin yağ doku kitlesi ve insülin direnci ile

pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir [150]. MS' de oksidan/antioksidan dengenin oksidasyon yönünde bozulması, inflamasyon ve dislipideminin varlığı söz konusudur. HDL düzeyindeki düşüklük ve buna bağlı koruyucu mekanizmalarda yetersizlik, hipertrigliseridemi, HT ve obezite de gösterilmiş olan NADPH oksidaz yolunun MS'da uyarılmış olmasının oksidan stresi artırdığı ileri sürülmektedir [151]. Oksidatif hasarın belirteci olan lipid peroksidasyonun ürünlerinden malondialdehit ve süperoksit dismutazın antioksidan aktivite düzeylerinin AA hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır [152]. Ayrıca hasta grubunda malondialdehit, nitrit oksit, ksantin oksidaz değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve süper oksit dismutaz ise düşük izlenmiştir Bu sonuçlar AA'daki oksidatif hasarın göstergesi olarak kabul edilmiştir [153]. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla metabolik sendrom tanı kriterlerinden açlık glukozu istatistiksel olarak anlamlı yüksek, TG düzeyi ortalaması daha yüksek ve HDL ortalaması daha düşük idi. Bu veriler AA ile metabolik sendrom arasında ilişkinin potansiyel olarak var olabileceğini, AA etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü göz önüne alındığında bu ilişkinin lipid metabolizması bozulmuş MS 'de daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek leptinin oksidatif stresi tetiklediği bilinmektedir [154]. Ancak leptinin bu mekanizmadaki rolünün ne olduğunu belirleyecek büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Shahidi-Dadras ve ark. ile Karadağ ve ark. kontrollere kıyasla AA'lı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek insülin ve HOMA-IR bildirmiştir [146],[155]. İnsulin direncinin patogenezi tam anlaşılmamakla birlikte proinflamatuvar sitokinlerin insülin reseptör substrat-1 üzerinden insülin sinyalini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu mekanizma ilk olarak proinflamatuvar sitokin TNF- $\alpha$  ile daha sonra IFNy, IL-1 $\beta$  ile bildirilmiştir. Benzer şekilde AA'da artan serum sitokinlerinin (TNF- $\alpha$ , IFNy, IL-1, IL-6, IL-15 gibi) insülin reseptör işlevlerine ve sinyal yollarına etki ederek insülin direnci gelişmesine yol açabileceği öne sürülmüştür [146],[155]. Ayrıca hastalığın şiddetli formlarında (AT/AU) HOMA-IR skorlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [146]. Seraslan ve ark. çalışmasında insülin, HOMA-IR ile AA arasında ilişki anlamlı bulunmamıştır [10]. Çalışmamızda

hasta ve kontrol gruplarında insülin, HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. AA ve HOMA-IR arasında ilişki bildiren Shahidi-Dadras ve ark. çalışmasında şiddetli hastalık (AT/AU) % 56,66 iken bizim çalışmamızda yalnızca bir hasta %2,9 (AT/AU) şiddetli gruptaydı [155]. Karadağ ve ark. çalışmasında alt grup özelliklerini belirtmemişlerdi. AA ile HOMA-IR arasında ilişki bildirmeyen Seraslan ve ark. çalışmasında şiddetli AA oranı (%11,2) iken leptinle ilişki bildiren Shahidi-Dadras ve ark. çalışmasında bu grup (%56,66) idi [146],[10],[155]. Leptin'in aşırı insülin sekresyonunu ve insülin direncini azaltıcı etkisinin yanı sıra seviyesinin HOMA-IR indeksi ile pozitif yönde ve iyi derecede korele olduğu bildirilmiştir [156]. AA'lı hastalarda leptin ve HOMA-IR ilişkisine yönelik Seraslan. ve ark. ilişki bulamamışlardır [10]. Bizde çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun leptin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında korelasyon bulamadık.

AA'da yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti, etki alanı veya ailede AA öyküsü ile ilişkiden bağımsız olarak IgE'nin yükseldiğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte AA'lı hastalarda kontrollere kıyasla IgE düzeylerinde anlamlı yükseklik bildirmeyen literatür verileri de bulunmaktadır [157],[158]. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında IgE düzey karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı istatistiksel fark saptanamadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca IgE değeri yüksek olan hasta grubunda da leptin değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Literatürde AA-IgE-leptin ilişkisine dair çalışmaya rastlamadık. Ancak Seo. ve arkadaşlarının yaptığı atopik dermatitle ilgili çalışmada leptin, AD'deki IgE aracılı inflamasyon ile ilişkili görülmemiştir [159].

Sonuç olarak; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte çalışmamızda serum leptin düzeyini, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulduk. Ancak bu durum AA ile leptin arasında ilişki olup olmadığına dair kesin bir kanaat oluşturamaz. Bunun nedeni hasta sayımızın kısıtlı olması dolayısı ile AA ile leptin ilişkisinin; tutulum yeri, şiddeti, süresi, başlangıç yaşı gibi özelliklere göre yeterli düzeyde değerlendirilememiş olması olabilir. Bu nedenle etiyopatogenezinde birçok faktörün rol aldığı bir hastalık olan AA'da; multifonksiyonel bir hormon



olan leptinin rolünü belirlemek için, daha yüksek hasta popülasyonlu ve daha spesifik özellikleri taşıyan AA hasta gruplarında yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanı sıra leptin seviyesini ve/veya leptinin reseptör düzeyinde direncini etkileyen faktörler ile ilgili yapılacak çalışmalar ışığı altında yapılacak çalışmaların leptinin AA patogenezindeki yerinin ne olduğunu doğru ve tam olarak belirlenmesine katkıda bulunacağı kanaatindeyiz.

## 8. SONUÇLAR

1-Hasta ve kontrol grubunda serum leptin düzeyi açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 3)

2-Hasta grubunda leptin düzeyleri hastalık başlangıç yaşı ile negatif korelasyon göstermekteydi ( $p=0,007$ ) (Tablo 4).

3-Hasta grubunda 4 hastaya (%11,4) Metabolik sendrom tanısı konuldu, kontrol grubunda MS tanısı alan birey olmadı. Gruplar arası MS karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,04$ ) (Tablo 5).

4-Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda açlık glukozu normal aralıkta ancak daha yüksek bulundu ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel fark saptandı (Tablo 5).

5-Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda vitamin B12 ve vitamin D değerleri daha düşük ve bu değerlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,036$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 5).

6- Biyokimyasal değişkenler ile leptin arasında sadece hasta grubunda kolesterol ile leptin arasında anlamlı negatif korelasyon ilişkisi saptandı ( $r=-0,346$   $p= 0,042$ )(Tablo 8).

## 9.KAYNAKLAR

- [1] Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int. J. Dermatol.*, vol. 46, no. 2, pp. 121–131, Feb. 2007, doi: 10.1111/J.1365-4632.2007.03193.X.
- [2] Türkay A, Uzunçakmak TK, Engin B, Serdaroğlu S. Alopecia Areata: Current Review. *Dermatoz*, vol. 11, no. 4, pp. 39–51, Mar. 2021, doi: 10.4274/DERMATOZ.GALENOS.2021.88598.
- [3] Shapiro J, Otberg N. Alopecia Areata. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, eds Fitzpatrick's Dermatology. 9th. Ed. Volume 1. Mc Graw Hill, New York, 2019. 1517- 1523.
- [4] Ye´sica PG, Julieta LM, Antonio PP, Jose´ LD, Vi´ctor SM, Juan CC, Cecilia L V. 17Beta-estradiol enhances leptin expression in human placental cells through genomic and nongenomic actions. *Biol. Reprod.*, vol. 83, no. 1, pp. 42–51, 2010, doi: 10.1095/BIOLREPROD.110.083535.
- [5] Procaccini C, Jirillo E, Matarese, G. Leptin as an immunomodulator. *Mol. Aspects Med.*, vol. 33, no. 1, pp. 35–45, Feb. 2012, doi: 10.1016/J.MAM.2011.10.012.
- [6] Castracane VD, Henson CM. Leptin. New York; Springer Science: 2006: 1-247.
- [7] Fuchs E, “Skin stem cells: Rising to the surface,” *Journal of Cell Biology*, vol. 180, no. 2. J Cell Biol, pp. 273–284, Jan. 28, 2008, doi: 10.1083/jcb.200708185.
- [8] Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, Bodó E, Tiede S, Lehnert H, Paus R. “Leptin and the skin: a new frontier,” *Exp. Dermatol.*, vol. 19, no. 1, pp. 12–18, Jan. 2010, doi: 10.1111/J.1600-0625.2009.00930.X.
- [9] Dinçer D, Gürler A., “Dermatolojide leptinin yeri,” *Turk Dermatoloji Derg.*, vol. 9, no. 4, pp. 190–194, Dec. 2015, doi: 10.4274/TDD.2696.
- [10] Serarslan G, Özcan Ö, Okyay E, Ünlü B, Karadağ M. “Role of adiponectin and leptin in patients with alopecia areata with scalp hair loss,” *Tr. J. Med. Sci.*, vol. 190, no. 3, pp. 1015–1020, Aug. 2021, doi: 10.1007/S11845-020-02410-4.
- [11] Stochmal A, Wa´skiel-Burnat A, Chrostowska S, Zaremba M, Rakowska A, Czuwara J, Rudnicka L. “Adiponectin as a novel biomarker of disease severity in alopecia areata,” *Sci. Reports 2021 111*, vol. 11, no. 1, pp. 1–7, Jul. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-92853-1.
- [12] Cojocar M, Cojocar Im, Siloşu I, Rogoz S. “Role of Leptin in Autoimmune Diseases,” *Mædica*, vol. 8, no. 1, p. 68, Mar. 2013, Accessed: Oct. 17, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC3749767/.
- [13] “Tüzün, Y. Derinin yapısı ve gelişmesi & Atakan, N. İmmün sistem ve işleyişi & Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç hastalıkları. İç: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2008.s.17-33.” .
- [14] Brownell I, Loomis CA, Koss T. Skin development and maintenance & Sperling LC, Sinclair RD, El Shabrawi-Caelen L. Alopecias. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 4rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2018:73-83, 1328-1354
- [15] Grubbs H, Nassereddin A, Morrison M, “Embryology, Hair,” *StatPearls*, May 2021, Accessed: Oct. 24, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534794/>.
- [16] Singh I. Formation of tissues of the body. In: Singh I, eds. *Human embryology*. 10th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014. p. 95.” .
- [17] Sadler TW. Integumentary system: Hair. In: Sadler TW, eds. *Langman’s Medical Embryology*. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 341-3.” .
- [18] McGrath JA. The structure and functions of skin & Restrepo R, Calonje E. Diseases of the hair. In: Calonje E, Brenn T, Lazar A. *McKee’s pathology of the skin*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-

Saunders;2012.p.15-51. 967-1050.” .

- [19] Mescher AL. Skin. In: Mescher AL. *Basic Histology Junqueira*. 14th ed. Mc Graw Hill Education. 2016.383-392
- [20] Patterson, JW. Diseases of cutaneous appendages. In: Patterson JW, editor. *Weedon's skin pathology*. 4th ed. London: Churchill Livingstone- Elsevier;2016.p.397-424.
- [21] Grymowicz M, Rudnicka E, Podfigurna A, Napierala P, Smolarczyk R, Smolarczyk K, Meczekalski B. Hormonal Effects on Hair Follicles,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 15, pp. 1–13, Aug. 2020, doi: 10.3390/IJMS21155342.
- [22] James WD, Berger TG, Elston DM, Rosenbach MA, Neuhaus IM, Qiong W. Skin: Basic structure and function. In: James WD, Berger TG, Elston DM, editors. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 13th ed. Elseiver:2019:p. 1-11
- [23] Shapiro J, Otberg N. Alopecia Areata. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, Mcmichael AJ, Orringer JS, eds *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th. Ed. Volume 1. Mc Graw Hill, New York, 2019. 1517- 1523.
- [24] Andrew GM, Rodney DS, Paul F, David ARB. Acquired Disorders of Hair. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Robert C, Daniel C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Oxford: Wiley- Blackwell; 2016:p.2267-2341
- [25] Villasante Fricke AC, Miteva M. “Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review,” *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, vol. 8, pp. 397–403, Jul. 2015, doi: 10.2147/CCID.S53985.
- [26] Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 42, no. 4, pp. 549–566, Apr. 2000, doi: 10.1067/MJD.2000.103909.
- [27] Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 62, no. 2, pp. 177–188, Feb. 2010, doi: 10.1016/J.JAAD.2009.10.032.
- [28] Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp. Dermatol.*, vol. 29, no. 8, pp. 703–725, Aug. 2020, doi: 10.1111/EXD.14155.
- [29] Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br. J. Dermatol.*, vol. 179, no. 5, pp. 1033–1048, Nov. 2018, doi: 10.1111/BJD.16808.
30. Bhat, Latif I, Malik R, et al. Vitamin D level in alopecia areata. *Indian J Dermatol.* 2017;62(4):407. doi:10.4103/IJD.IJD\_677\_16
- [31] Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JI. Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA),” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 51, no. 3, pp. 234–239, 1994, doi: 10.1002/AJMG.1320510313
- [32] Chang YJ, Lee YH, Leong PY, Wang YH, Wei JC. Impact of Rheumatoid Arthritis on Alopecia: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan,” *Front. Med.*, vol. 7, Apr. 2020, doi: 10.3389/FMED.2020.00150.
- [33] McDonagh AJ, Messenger AG. Alopecia areata. *Clin. Dermatol.*, vol. 19, no. 2, pp. 141–147, 2001, doi: 10.1016/S0738-081X(00)00134-6.
- [34] Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun. Rev.*, vol. 5, no. 1, pp. 64–69, Jan. 2006, doi: 10.1016/J.AUTREV.2005.07.001.
- [35] Giordano CN, Sinha AA. Cytokine pathways and interactions in alopecia areata. *Eur. J. Dermatology*, vol. 23, no. 3, pp. 308–318, May 2013, doi: 10.1684/EJD.2013.2042.

- [36] Costantino CM, Baecher-Allan CM, Hafler DA. Human regulatory T cells and autoimmunity. *Eur. J. Immunol.*, vol. 38, no. 4, pp. 921–924, Apr. 2008, doi: 10.1002/EJL.200738104.
- [37] James WD, Berger TG, Elston DM. Diseases of the skin appendages. In: James WD, Berger TG, Elston DM, editors. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 13th ed. Elsevier:2019:p. 750-793
- [38] Rodriguez TA, Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 59, no. 1, pp. 137–139, Jul. 2008, doi: 10.1016/J.JAAD.2008.02.005.
- [39] Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, Atopic, and Mental Health Comorbid Conditions Associated With Alopecia Areata in the United States. *JAMA Dermatology*, vol. 149, no. 7, pp. 789–794, Jul. 2013, doi: 10.1001/JAMADERMATOL.2013.3049.
- [40] Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D, Haentjens P. Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 60, no. 3, pp. 388–393, Mar. 2009, doi: 10.1016/J.JAAD.2008.09.049.
- [41] Atay İM, Kılıç F. Alopesi Areata ve Psikiyatrik Değerlendirme. *Türkiye Klin. Dermatoloji - Özel Konular*, vol. 11, no. 1, pp. 56–60, 2018, Accessed: Oct. 27, 2021. [Online]. Available: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-alopesi-areata-ve-psikiyatrik-degerlendirme-80911.html>.
- [42] Abdollahimajd F, Niknezhad N, Bahreini N, Younespour S, Namazi N. Metabolic syndrome in patients with Alopecia Areata: A case-control study. *Dermatol. Ther.*, vol. 34, no. 4, Jul. 2021, doi: 10.1111/DTH.14979.
- [43] Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. *Int. J. Dermatol.*, vol. 57, no. 7, pp. 776–783, Jul. 2018, doi: 10.1111/IJD.13866.
- [44] Lauren CS, Eddy Hsi Chun W, Lorena A, Kristen LS, Nooshin B, Angela MC, Jerry S. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 78, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.JAAD.2017.04.1141.
- [45] Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 23, no. 2, pp. 240–241, Feb. 2009, doi: 10.1111/J.1468-3083.2008.02830.X.
- [46] Waškiel A, Rakowska A, Sikora M, Olszewska M, Rudnicka L. Trichoscopy of alopecia areata: An updat. *J. Dermatol.*, vol. 45, no. 6, pp. 692–700, Jun. 2018, doi: 10.1111/1346-8138.14283.
- [47] Atış G, Ferhatoğlu ZA. Trichoscopic clues for the diagnosis of alopecia areata. *Turkderm Turkish Arch. Dermatology Venereol.*, vol. 54, no. 2, pp. 76–78, 2019, doi: 10.4274/TURKDERM.GALENOS.2020.00344.
- [48] Lacarrubba F, Dall'Oglio F, Rita Nascia M, Micali G. Videodermatoscopy enhances diagnostic capability in some forms of hair loss. *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 5, no. 3, pp. 205–208, 2004, doi: 10.2165/00128071-200405030-00009.
- [49] Tosti A. *Dermoscopy of the Hair and Nails*. 2th.ed. Newyork 2015. p: 34-40
- [50] Rakowska A, Rudnicka L. Hair disorders (trichoscopy). In: Lallas A, Errichetti E, Ioannides D. *Dermoscopy in general dermatology*. Newyork. 2019. p:229-241
- [51] Paulo Müller R, Alessandra A, Bruna DE, Daniel FM, Flavia S, Leopoldo D, Nogueira S, et.al. Consensus on the treatment of alopecia areata – Brazilian Society of Dermatology,” 2020 doi: 10.1016/j.abd.2020.05.006.
- [52] Güleç AT. Alopesilerde Trikoskopi İç. Özdemir F, Arca E, Karaaslan I, Şahin MT. *Dermoskopi Atlası. Dünya Tıp Kitabevi. Ankara 2017 p: 373-407*

- [53] Lady CDY, Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: Why is it important to the clinician?. *Dermatol. Ther.*, vol. 24, no. 3, pp. 369–374, May 2011, doi: 10.1111/J.1529-8019.2011.01414.X.
- [54] Ö. Dicle, “Saç mikroskopisi ve trikogram. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arsivi*. 2014;48(1):13-18 doi: 10.4274/turkderm.48.s4.
- [55] Serrano-Falcón C, Fernández-Pugnaire MA, Serrano-Ortega S. Hair and scalp evaluation: the trichogram. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Dec;104(10):867-76. doi: 10.1016/j.ad.2013.03.004.
- [56] Bozca BC, Dicle Ö. Alopesi Areatada Tanı Yöntemleri ve Laboratuvar Değerlendirme. *Türkiye Klin. Dermatoloji - Özel Konular*, vol. 11, no. 1, pp. 15–21, 2018, Accessed: Oct. 26, 2021. [Online]. Available: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-alopesi-areatada-tani-yontemleri-ve-laboratuvar-degerlendirme-80904.html>.
- [57] “Baykal C. Saç ve kıl hastalıkları. İç: Baykal, C, editör. *Dermatoloji atlası*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2012.s.676-692.” .
- [58] Perera E, Yip L, Sinclair R. Alopecia areata. *Curr Probl Dermatol*. 2015;47:67-75. doi: 10.1159/000369406. Epub 2015 Feb 20. PMID: 26370645.
- [59] Asz-Sigall D, González-de-Cossio-Hernández AC, Rodríguez-Lobato E, Ortega-Springall MF, Vega-Memije ME, Arenas Guzmán R. Differential Diagnosis of Female-Pattern Hair Loss. *Skin Appendage Disord*. 2016 Sep;2(1-2):18-21. doi: 10.1159/000445806.
- [60] Zhang X., McElwee KJ. Allergy promotes alopecia areata in a subset of patients. *Exp. Dermatol.*, vol. 29, no. 3, pp. 239–242, Mar. 2020, doi: 10.1111/EXD.14027.
- [61] Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):68-87. doi: 10.1007/s12016-017-8620-9. PMID: 28717940.
- [62] De Andrade FA, Giavedoni P, Keller J, Sainz-de-la-Maza MT, Ferrando J. Ocular findings in patients with alopecia areata: role of ultra-wide-field retinal imaging. *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2-3):356-60. doi: 10.1007/s12026-014-8602-4.
- [63] Erdoğan HK, Acer E, Hakkı A, et al. Evaluation of hearing with pure-tone audiometry in alopecia areata patients. *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol*. 2019;53(1):19-23. doi:10.4274/TURKDERM.GALENOS.2018.9814
- [64] Türkay A, Uzunçakmak TK, Engin B, Serdaroğlu S. Alopecia Areata: Current Review. *Dermatoz*, vol. 11, no. 4, pp. 39–51, 2021, doi: 10.4274/dermatoz.galenos.2021.88598.
- [65] Sehgal VN, Verma P, Khurana A. Anthralin/dithranol in dermatology. *Int J Dermatol*. 2014 Oct;53(10):e449-60. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05611.x. Epub 2014 Sep 10.
- [66] Stoehr JR, Choi JN, Colavincenzo M, Vanderweil S. Off-Label Use of Topical Minoxidil in Alopecia: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Apr;20(2):237-250. doi: 10.1007/s40257-018-0409-y
- [67] Korkmaz S. Alopesi Areatada Topikal Medikal Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klin. Dermatoloji - Özel Konular*, vol. 11, no. 1, pp. 22–27, 2018, Accessed: Sep. 18, 2021.
- [68] Kumaresan M. Intralesional steroids for alopecia areata. *Int J Trichology*. 2010;2(1):63-65. doi:10.4103/0974-7753.66920
- [69] Aktaş E, Akyol D. Alopesi Areatada Tedavi Yaklaşımları. *Türkderm*. 2005 vol. 39, no. 1, pp. 20–27.
- [70] Erturan İ. Alopesi Areatada Topikal İmmünomodülatör Tedaviler. *Türkiye Klin. Dermatoloji - Özel Konular*, vol. 11, no. 1, pp. 28–34, 2018.
- [71] Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioğlu SB. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2012 Dec;23(6):410-20. doi: 10.3109/09546634.2011.590788.

- [72] “Serdaroğlu S, Gürkan A. Alopesi areata. İç: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S, editörler. Dermatolojide Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2010.s.58-62.” .
- [73] Bayazit S, Engin B, Kutlubay Z, Aşkın Ö, Serdaroğlu S. Sistemik Steoridlerin Yan Etkileri ve Takibi Side Effects of Systemic Steroids and Management DERLEME / REVIEW,” *Dermatoz*, vol. 11, no. 1, pp. 1–6, 2020, doi: 10.4274/dermatoz.galenos.2019.76486.
- [74] Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of 308-nm excimer laser therapy for alopecia areata. *J Dermatolog Treat.* 2021 Aug;32(5):526-529. doi: 10.1080/09546634.2019.1687819.
- [75] Aydın F, Şahin G. JAK-STAT İnhibitörleri ve Dermatolojide Kullanımları,” *Dermatoz*, pp. 1–10, 2018, [Online]. Available: [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_36599/Dermatoz-9-0.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_36599/Dermatoz-9-0.pdf).
- [76] Gilhar A, Keren A, Paus R. JAK inhibitors and alopecia areata. *Lancet*, vol. 393, no. 10169, pp. 318–319, Jan. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32987-8.
- [77] Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jan;76(1):22-28. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.007.
- [78] Dillon KL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021 Jun 25;14:691-714. doi: 10.2147/CCID.S309215.
- [79] Hamilton CE, Craiglow BG. JAK Inhibitors for the Treatment of Pediatric Alopecia Areata. *J. Investig. Dermatology Symp. Proc.*, vol. 20, no. 1, pp. S31–S36, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.JISP.2020.04.005.
- [80] Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, Furniss M, Vaughan R, Christiano AM, Clynes R. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight.* 2016 Sep 22;1(15):e89790. doi: 10.1172/jci.insight.89790.
- [81] Paus R, Arck P. Neuroendocrine perspectives in alopecia areata: does stress play a role? *J Invest Dermatol.* 2009 Jun;129(6):1324-6. doi: 10.1038/jid.2009.111.
- [82] Abedini H, Farshi S, Mirabzadeh A, Keshavarz S. Antidepressant effects of citalopram on treatment of alopecia areata in patients with major depressive disorder. *J Dermatolog Treat.* 2014 Apr;25(2):153-5. doi: 10.3109/09546634.2013.768761.
- [83] Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 2: treatment. *Can Fam Physician.* 2015 Sep;61(9):757-61.
- [84] Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician.* 2015 Sep;61(9):751-5.
- [85] Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Turner J. Environmental and Nutritional Disease. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Turner J. Robbins and Cotrans Pathologic Basis of disease.9 ed. Elsevier. p.2015: 418-466
- [86] Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC. Evolution of Leptin Structure and Function. *Neuroendocrinology*, vol. 94, no. 1, pp. 21–38, Jul. 2011, doi: 10.1159/000328435.
- [87] Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm.* 2005;71:345-72. doi: 10.1016/S0083-6729(05)71012-8.
- [88] Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ et.al. TepperIdentification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R,” *Cell*, vol. 83, no. 7, pp. 1263–1271, Dec. 1995, doi: 10.1016/0092-8674(95)90151-5.
- [89] Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004 Sep;50(9):1511-25. doi: 10.1373/clinchem.2004.032482.
- [90] Villanueva EC, Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Int J Obes (Lond).* 2008 Dec;32 Suppl 7(Suppl 7):S8-12. doi: 10.1038/ijo.2008.232.

- [91] Şahinduran, Ş, Kahraman, D. LEPTİN HORMONU . Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University , 2016.1 (1) , 59-64 . DOI: 10.24880/maeuvsd.260792
- [92] Manfredi-Lozano M, Roa J, Ruiz-Pino F, Piet R, Garcia-Galiano D, Pineda R, Zamora A. Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol Metab.* 2016 Aug 11;5(10):844-857. doi: 10.1016/j.molmet.2016.08.003.
- [93] Bacart J, Leloire A, Levoye A, Froguel P, Jockers R, Couturier C. Evidence for leptin receptor isoforms heteromerization at the cell surface. *FEBS Lett.* 2010 Jun 3;584(11):2213-7. doi: 10.1016/j.febslet.2010.03.033.
- [94] Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm.* 2005;71:345-72. doi: 10.1016/S0083-6729(05)71012-8.
- [95] Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest.* 2002 Nov;25(10):855-61. doi: 10.1007/BF03344048.
- [96] Comba A, Mert H, Comba B. Leptin ve Metabolik Etkileri. *Y. Yıl Üniv, V. Fak.* 2014. vol. 25, no. 3, pp. 87–91.
- [97] Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, Ständer M, Sterry W. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303: a population- and family-based study. *J Invest Dermatol.* 1996 Apr;106(4):711-4. doi: 10.1111/1523-1747.ep12345600.
- [98] Langendonk JG, Pijl H, Toornvliet AC, Burggraaf J, Frölich M, Schoemaker RC, Doornbos J, Cohen AF, Meinders AE. Circadian rhythm of plasma leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May;83(5):1706-12. doi: 10.1210/jcem.83.5.4717.
- [99] Keleş A, Büyükgüzel K, Büyükgüzel E. Leptin and Role in Metabolic Regulation. *Turkish J. Diabetes Obes.*, vol. 2, no. 1, 2018, doi: 10.25048/tjdo.2018.24.
- [100] Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011 Mar;25(2):150-63. doi: 10.1111/j.1365-3016.2010.01163.x.
- [101] Pan WW, Myers MG Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Feb;19(2):95-105. doi: 10.1038/nrn.2017.168
- [102] Hellström L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med.* 2000 Apr;247(4):457-62. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00678.x.
- [103] Bell LN, Considine RV. Leptin and Obesity. *Leptin*, pp. 33–51, doi: 10.1007/978-0-387-31416-7\_3.
- [104] Gültürk S, İmir G. Leptin Ve Nöroendokrin Düzenleme. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2006 . 7(3): 49-54
- [105] Wang TN, Chang WT, Chiu YW, Lee CY, Lin KD, Cheng YY, Su YJ, Chung HF, Huang MC. Relationships between changes in leptin and insulin resistance levels in obese individuals following weight loss. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013 Aug;29(8):436-43. doi: 10.1016/j.kjms.2012.08.041.
- [106] Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The Importance of Leptin to Reproduction. *Endocrinology.* 2021 Feb 1;162(2):bqaa204. doi: 10.1210/endocr/bqaa204.
- [107] Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.*, vol. 30, no. 2, pp. 113–118, Jun. 2004, Accessed: Oct. 30, 2021. [Online]. Available: <https://dergipark.org.tr/pub/uutfd/391977>.
- [108] Khan SM, Hamnvik OPR, Brinkoetter M, Mantzoros CS. Leptin as a Modulator of Neuroendocrine Function in Humans. *Yonsei Med. J.*, vol. 53, no. 4, p. 671, Jul. 2012, doi: 10.3349/YMJ.2012.53.4.671.



- [109] Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martín-Romero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators of inflammation*. 2010, 568343. <https://doi.org/10.1155/2010/568343>
- [110] Cojocaru M, Cojocaru IM, Siloși I, Rogoz S. Role of leptin in autoimmune diseases. *Maedica (Bucur)*. 2013 Mar;8(1):68-74. PMID: 24023603; PMCID: PMC3749767.
- [111] Hekimoğlu A. Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü. *Cilt*, vol. 4, pp. 259–267, 2006.
- [112] Marroquí L, Gonzalez A, Ñeco P, Caballero-Garrido E, Vieira E, Ripoll C, Nadal A, Quesada I. Role of leptin in the pancreatic  $\beta$ -cell: effects and signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2012 May 29;49(1):R9-17. doi: 10.1530/JME-12-0025
- [113] Procaccini C, Pucino V, Mantzoros CS, Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. *Metabolism*, vol. 64, no. 1, pp. 92–104, Jan. 2015, doi: 10.1016/J.METABOL.2014.10.014.
- [114] Matarese G, Procaccini C, Rosa VD. Leptin And Immune Function, Inflammation And Angiogenesis. In: Castracane VD, Henson CM. *Leptin*. New York; Springer Science: 2006. p:125-139
- [115] Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, Matarese G. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest*. 2003 Jan;111(2):241-50. doi: 10.1172/JCI16721.
- [116] Cava AL. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*, vol. 98, p. 51, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.CYTO.2016.10.011.
- [117] Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):2011-25. doi: 10.1053/gast.2002.33631.
- [118] Matarese G, Sanna V, Lechler RI, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes*. 2002 May;51(5):1356-61. doi: 10.2337/diabetes.51.5.1356.
- [119] Perry RJ, Zhang XM, Zhang D, Kumashiro N, Camporez JP, Cline GW, Rothman DL, Shulman GI. Leptin reverses diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Nat Med*. 2014 Jul;20(7):759-63. doi: 10.1038/nm.3579.
- [120] Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin*. 2018 Jul;39(7):1176-1188. doi: 10.1038/aps.2018.40
- [121] Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 16, pp. 1–24, 2020, doi: 10.3390/ijms21165887.
- [122] Özüğüz P, Özüğüz U, Karaca Ş. Leptin ve deri. *Turkiye Klin. Dermatoloji*, vol. 22, no. 2, pp. 88–96, 2012.
- [123] Tsuboi R, Shi CM, Rifkin DB, Ogawa H. A wound healing model using healing-impaired diabetic mice. *J Dermatol*. 1992 Nov;19(11):673-5. doi: 10.1111/j.1346-8138.1992.tb03757.x. PMID: 1293153.
- [124] Frank S, Stallmeyer B, Kämpfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest*. 2000 Aug;106(4):501-9. doi: 10.1172/JCI9148.
- [125] Dopytalska K, Baranowska-Bik A, Roszkiewicz M, Bik W, Walecka I. The role of leptin in selected skin diseases. *Lipids Health Dis*. 2020 Oct 2;19(1):215. doi: 10.1186/s12944-020-01391-8.
- [126] Chang HC, Lin MH, Huang YC. Association between circulating adipokines and acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2019 Nov;60(4):361-364. doi: 10.1111/ajd.13035.
- [127] Amjadi F, Mehdipoor R, Zarkesh-Esfahani H, Javanmard SH. Leptin serves as angiogenic/mitogenic factor in melanoma tumor growth. *Adv Biomed Res*. 2016;5:127. Published

- [128] Malvi P, Chaube B, Pandey V, Vijayakumar MV, Boreddy PR, Mohammad N, Singh SV, Bhat MK. Obesity induced rapid melanoma progression is reversed by orlistat treatment and dietary intervention: role of adipokines,” *Mol. Oncol.*, vol. 9, no. 3, pp. 689–703, Mar. 2015, doi: 10.1016/J.MOLONC.2014.11.006.
- [129] El Safoury O, Fawzi M, Abdel Hay RM, Hassan AS, El Maadawi Z, Rashed L. Increased tissue leptin hormone level and mast cell count in skin tags: a possible role of adipoimmune in the growth of benign skin growths. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010 Sep-Oct;76(5):538-42. doi: 10.4103/0378-6323.69083.
- [130] Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, Timoney I, *et al.*, “Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 178, no. 3, pp. 792–793, Mar. 2018, doi: 10.1111/BJD.15904.
- [131] Stochmal A, Waškiel-Burnat A, Chrostowska S, Zaremba M, Rakowska A, Czuwara J, Rudnicka L. Adiponectin as a novel biomarker of disease severity in alopecia areata. *Sci Rep.* 2021 Jul 5;11(1):13809. doi: 10.1038/s41598-021-92853-1.
- [132] Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, Duvic M *et al.*, “Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation.” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 51, no. 3, pp. 440–447, 2004, doi: 10.1016/j.jaad.2003.09.032.
- [133] Procaccini C, Jirillo E, Matarese G., “Leptin as an immunomodulator,” *Mol. Aspects Med.*, vol. 33, no. 1, pp. 35–45, Feb. 2012, doi: 10.1016/J.MAM.2011.10.012.
- [134] Dinulos J. *Clinical Dermatology by Habif 7th Ed. J. Chem. Inf. Model.*, vol. 1, pp. 0–1051, 2021.
- [135] Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Oct;20(9):1055-60. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01676.x.
- [136] Kavak A, Yeşildal N, Parlak AH, Gökdemir G, Aydoğan I, Anul H, Baykal C. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Aug;22(8):977-81. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02699.x.
- [137] Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Mar 16;3:17011. doi: 10.1038/nrdp.2017.11.
- [138] Oğuz O. Alopesi areata,” *TÜRKDERM - Deri Hast. ve Frengi Arşivi*, vol. 48, no. Supp:1, pp. 40–44.
- [139] Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):466-477.e16. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.013.
- [140] Thompson JM, Mirza MA, Park MK, Qureshi AA, Cho E. The Role of Micronutrients in Alopecia Areata: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Oct;18(5):663-679. doi: 10.1007/s40257-017-0285-x.
- [141] El Shebini SM, Mohamed MA, Mottawie H, Soliman S, Essa HA. Role of obesity and pro-inflammatory leptin in autoimmune thyroiditis independent on hypothyroidism. *Der Pharma Chem.*, vol. 8, no. 4, pp. 348–356, 2016.
- [141] Lee S, Kim BJ, Lee CH, Lee WS. Increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 32, no. 7, pp. 1214–1221, Jul. 2018, doi: 10.1111/JDV.14987.
142. Lee, S., Kim, B. J., Lee, C. H. & Lee, W. S. Increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **32**, 1214–1221 (2018).

- [143] Lin X, Meng X, Song Z. Vitamin D and alopecia areata: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Am. J. Transl. Res.*, vol. 11, no. 9, p. 5285, 2019, Accessed: Oct. 20, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC6789271/.
- [144] Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Tremblay A, Poirier P, Alméras N, Després JP. Relationships between circulating 25(OH) vitamin D, leptin levels and visceral adipose tissue volume: results from a 1-year lifestyle intervention program in men with visceral obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Feb;44(2):280-288. doi: 10.1038/s41366-019-0347-7.
- [145] Sivakumar J, Sampson, U and Kumar J. Assessment of levels of Vitamin D and Leptin in comparison of BMI among medical students,” *Int. J. Med. Res. Rev.*, vol. 8, no. 1, pp. 51–56, Feb. 2020, doi: 10.17511/IJMRR.2020.I01.08.
- [146] Karadag AS, Ertugrul DT, Bilgili SG, Takci Z, Tural E, Yilmaz H. Insulin resistance is increased in alopecia areata patients. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Jun;32(2):102-6. doi: 10.3109/15569527.2012.713418.
- [147] Nasimi M, Shakoei S, Abedini R, Ghandi N, Faghihi Z. A cross-sectional study of metabolic syndrome in patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021 May-Jun;87(3):427-429. doi: 10.25259/IJDVL\_726\_19.
- [148] Ghadge AA, Khaire AA. Leptin. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome,” *Cytokine*, vol. 121, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.CYTO.2019.154735.
- [149] Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis,” *Front. Neurosci.*, vol. 7, no. 7 APR, 2013, doi: 10.3389/FNINS.2013.00051.
- [150] Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, Kontush A. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;89(10):4963-71. doi: 10.1210/jc.2004-0305.
- [151] Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T, Palicka V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(4):499-505. doi: 10.1515/CCLM.2008.096.
- [152] Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2011;20(4):191-8.
- [153] Koca R, Armutcu F, Altinyazar C, Gürel A. Evaluation of lipid peroxidation, oxidant/antioxidant status, and serum nitric oxide levels in alopecia areata. *Med Sci Monit*. 2005 Jun;11(6):CR296-299.
- [154] Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis*. 2003 Sep;170(1):21-9. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00236-3.
- [155] Shahidi-Dadras M, Bahraini N, Rajabi F, Younespour S. Patients with alopecia areata show signs of insulin resistance. *Arch Dermatol Res*. 2019 Sep;311(7):529-533. doi: 10.1007/s00403-019-01929-6.
- [156] Solakpınar A, Dokuz T. Metabolik Sendromda Leptin, Adiponektin , Okside LDL Düzeyleri ve Paraoksonaz Aktivitesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009; 7(1): 22-29
- [157] Bakry OA, El Shazly RMA, Basha MA, Mostafa H. Total serum immunoglobulin E in patients with alopecia areata,” *Indian Dermatol. Online J.*, vol. 5, no. 2, p. 122, 2014, doi: 10.4103/2229-5178.131076.
- [158] Whitmont KJ, Cooper AJ. PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2003 May;44(2):106-9. doi: 10.1046/j.1440-0960.2003.00654.x.
- [159] Seo S, Yoon WS, Cho Y, Park SH, Choung JT, Yoo Y. Leptin and Atopic Dermatitis in Korean Elementary School Children. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016 Apr;15(2):138-44.