



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



ALOPESİ AREATA OLGULARINDA SERUM GRANULİZİN DEĞERLERİNİN KLİNİK AKTİVİTE İLE KORELASYONU

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. MUAZZEZ ÇİĞDEM OBA KAYMAZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SERVER SERDAROĞLU

İSTANBUL – 2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALOPEŞİ AREATA OLGULARINDA SERUM GRANULİZİN
DEĞERLERİNİN KLİNİK AKTİVİTE İLE KORELASYONU

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. MUAZZEZ ÇİĞDEM OBA KAYMAZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SERVER SERDAROĞLU

İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yarattığı güzel çalışma ortamında bana dermatolojiyi öğreten ve sevdiren, her koşulda bana destek olan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. *Server SERDAROĞLU* olmak üzere sayın hocalarım Prof. Dr. *Yalçın TÜZÜN*, Prof. Dr. *Ertuğrul Hasbi AYDEMİR*, Prof. Dr. *Burhan ENGİN*, Doç. Dr. *Zekayi KUTLUBAY* ve Uz. Dr. *Özge AŞKIN*'a ve Uz. Dr. *Kevser UZUNÇAKMAK*'a teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Tecrübeleriyle üzerimde emekleri büyük olan sevgili kıdemlilerim Uz. Dr. *Emine ERKAN*, Uz. Dr. *Uğur ÇELİK* ve Uz. Dr. *Güllü GENCEBAY*'a ayrıca teşekkür etmek istiyorum.

Asistanlığım süresince birçok anıyı paylaştığım, birlikte sevinip, birlikte üzüldüğüm, her zaman desteklerini hissettiğim başta Dr. *Defne ÖZKOCA*, Dr. *Sera YÜCESOY*, Dr. *Dursun Dorukhan ALTINIŞIK*, Dr. *Neval ALTUNKALEM* olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve mesai arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Son olarak tüm yaşamım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen ve bu noktaya gelmemde en büyük pay sahibi değerli aileme ve beni her koşulda destekleyen sevgili eşime sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Patogenez	3
2.3.1. Genetik faktörler	3
2.3.2. İmmün yanıt	4
2.3.3. Çevresel tetikleyiciler.....	5
2.3.4. Granulizin.....	5
2.4. Klinik.....	6
2.5. Tanı.....	7
2.6. Histopatoloji	7
2.7. Ayırıcı tanı	8
2.8. Komorbiditeler	8
2.9. Prognoz	9
2.10. Tedavi.....	9
2.10.1. Topikal tedaviler	9
2.10.1.1. Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler	9
2.10.1.2. Minoksidil	10

2.10.1.3. Prostaglandin analogları.....	11
2.10.1.4. Antralin	11
2.10.1.5. Topikal immünoterapi.....	12
2.10.2. Sistemik tedaviler.....	14
2.10.2.1. Sistemik kortikosteroidler	14
2.10.2.2. Siklosporin	14
2.10.2.3. Metotreksat.....	14
2.10.2.4. Fototerapi	15
2.10.2.5. JAK inhibitörleri	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ.....	28
7. KAYNAKLAR	29
8. EKLER.....	42
EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	42
9. ÖZGEÇMİŞ.....	45

SİMGE VE KISALTMALAR

MHC : Major doku uyum kompleksi

IFN γ : İnterferon gamma

PUVA : Psoralen ultraviyole A

IL : İnterlökin

TNF α : Tümör nekrotizan faktör alfa

NKG2D : Doğal katil grup 2D

VIP : Vazoaktif intestinal peptid

JAK : Janus Kinaz

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

DPCP : Difenil siklopropanon

SADBE : skuarik asit dibutil ester

DNCB : Dinitroklorobenzen

VZV : Varicella zoster virüs

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Konsantrasyon-absorbans eğrisi	19
Şekil 2: Hastaların cinsiyet dağılımı	21
Şekil 3: Hastaların daha önce kullandıkları tedavilerin dağılımı	22
Şekil 4: Alopesi şiddetine göre hastaların dağılımı.....	22



ÖZET

Amaçlar: Alopesi areata yama tarzında veya yaygın olarak non-sikatrisyel saç kaybına neden olabilen sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Alopesi areata gelişiminde anagen kıl folikülünün sitotoksik T hücreleri tarafından hasara uğratılması suçlanmaktadır. Granulizin, sitotoksik T hücrelerinden salgılanan sitolitik bir protein olup bu hücrelerin aktivitesi arttığında kanda yüksek oranlarda bulunur. Bu çalışmada granulizin proteininin alopesi areata patogenezindeki rolü değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2018 ve Ocak 2019 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları saç polikliniğine başvuran alopesi areata hastalarında tedavi başlanan olgularda serum granulizin değerlerinin değişimi değerlendirilmiştir. Hastalardan ilk başvuruda ve uygun tedavinin 6. ayında serum granulizin seviyeleri not edilmiştir.

Bulgular: Klinik olarak alopesi areata tanısı konan 16'sı kadın, 22'si erkek 38 hasta çalışmayı tamamladı. Ortalama yaş 27.13 ± 8.53 olarak saptandı. Ortalama SALT skoru 81.42 ± 25.59 idi. Alopesi areata tanılı hastalar ile alopesi totalis/universalis tanılı hastalar karşılaştırıldığında tedavi öncesi serum granulizin değerleri arasında anlamlı fark ($p=0.004$, $Z=2.778$) tespit edildi. Otuz üç hastaya tofasitinib, 5 hastaya topikal immünoterapi tedavisi başlanmıştı. Tofasitinib tedavisi verilen hastaların 20'sinde, topikal immünoterapi uygulanan hastaların 3'ünde 6. ayda SALT skorunda en az % 50 düzelme saptandı. Tedavi edilen 38 hastanın tedavi öncesi ortalama serum granulizin değeri 1.27 ± 0.64 ng/ml iken tedavinin 6. ayında ortalama granulizin değeri 0.87 ± 0.47 ng/ml idi. Wilcoxon testi ile tedavi öncesi ve sonrası serum granulizin değerleri arasında ileri derecede anlamlılık tespit edildi ($p<0.001$).
Sonuç: Verilerimiz ışığında granulizinin alopesi areata patogenezindeki inflamatuvar T hücre hasarının oluşmasında rolü olduğu söylenebilir.

Anahtar sözcükler: alopesi areata, granulizin, otoimmünite, tofasitinib

ABSTRACT

Aim: Alopecia areata is a common autoimmune condition characterized by patchy or sometimes diffuse non-scarring alopecia. Cytotoxic T cells attacking anagen hair follicles are implicated in the development of alopecia areata. Granulysin is a cytolytic protein expressed by cytotoxic T cells and its serum levels correlate with activity of these cells. In this study, we investigated the role of granulysin protein in the pathogenesis of alopecia areata.

Material and method: We evaluated the change in serum granulysin levels in alopecia areata patients who applied to Cerrahpasa Medical Faculty Dermatology and Venereology Department Hair Diseases Unit between June 2018 and January 2019. Serum granulysin levels were noted in first visit and after 6 months of appropriate therapy.

Results: Thirty-eight patients, including 16 females and 22 males, clinically diagnosed with alopecia areata completed the study. Mean patient age was 27.13 ± 8.53 . Mean SALT score was 81.42 ± 25.59 . Pre-treatment serum granulysin levels showed significant difference between patients with alopecia areata and patients with alopecia totalis/universalis ($p=0.004$, $Z=2.778$). Thirty-three patients were treated with tofacitinib and 5 patients were treated with topical immunotherapy. Twenty patients treated with tofacitinib and three patients treated with topical immunotherapy had at least %50 improvement in their SALT scores after 6 months of treatment. Pre-treatment mean serum granulysin value of 38 patients was 1.27 ± 0.64 ng/ml, whereas mean granulysin level was 0.87 ± 0.47 ng/ml at 6th month of therapy. Wilcoxon test revealed highly significant difference between pre and post treatment serum granulysin levels. ($p<0.001$).

Conclusion: Our data suggest that granulysin plays a role in the formation of inflammatory T cell damage implicated in the pathogenesis of alopecia areata.

Keywords: alopecia areata, autoimmunity, granulysin, tofacitinib

1. GİRİŞ

Alopesi areata kıl foliküllerini hedef alan organa özgü T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. Hastalık yama tarzında veya yaygın olarak non-sikatrisyel saç kaybına bazen ise tüm vücutta kıllarda kayba neden olabilir ve nökslerle seyredebilir [1,2]. Yaşam boyu alopesi areata insidansı %2.1 olarak bildirilmiştir [3]. Alopesi areata hastalarda yaşam kalitesinde azalmaya, depresyon, sosyal fobi ve intihar düşüncesi gibi çeşitli psikiyatrik morbiditelerin artmasına neden olabilmektedir[4]. Hastalığın tanısı çoğunlukla klinik olarak konmakta ve tedavisinde topikal ve sistemik steroidler, kontakt immünoterapi, immünomodülatör ajanlar, fototerapi ve biyolojik ajanlar gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bununla birlikte tedavi yanıtları değişken oranlarda gözlenmekte ve hastalığın küratif bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır [5]. Son yıllarda JAK inhibitörleri alopesi areatada yüksek tedavi başarıları ve güvenilir yan etki profilleri ile umut verici tedavi alternatifleri olarak dikkat çekmektedir. JAK inhibitörlerinin etkinliğinin otoreaktif T hücrelerinin proliferasyon ve aktivasyonlarının engellenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Alopesi areatanın patogenezi günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır. Oysa ki inflamatuvar ve immünolojik hastalıklarda patogenezin daha iyi anlaşılması ile yeni, hedefe yönelik tedavi ajanları geliştirilebilmektedir. Tek nükleotid polimorfizmleri ve genom boyu ilişkilendirme çalışmaları gibi genetik çalışmaların verileri ışığında alopesi areatanın doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin etkilendiği poligenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir [6]. Alopesi areata gelişiminde anagen kıl folikülünün sitotoksik T hücreleri tarafından hasara uğratılması suçlanmaktadır [7,8]. Anagen kıl folikülleri, normal şartlarda MHC sınıf I antijenlerinin ekspresyonunun az oluşu ve çeşitli lokal immünsüpresif faktörlerin üretimi nedeniyle “immün ayrıcalıklı” bir anatomik bölge olarak kabul edilmektedir. Bu immün ayrıcalığın bozulması ile anagen foliküller hücresel aracılı sitotoksositeye açık hale gelir [9]. Dermal perifoliküler inflamatuvar infiltrat içinde temel olarak CD4⁺ T hücreleri, CD8⁺ T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler bulunmaktadır. CD8⁺ T hücreleri intrafoliküler alana penetre olurken, CD4⁺ T hücreleri perifoliküler yerleşim göstermektedir. İmmünolojik olarak hücre hasarının lenfositler ile hedef doku arasında yakın ilişki gerektirmesi sitotoksik T hücrelerinin intrafoliküler

yerleşimlerini açıklamaktadır. Sitotoksik T hücrelerinin alopesi areata gelişimindeki temel rolünü çeşitli hayvan deneylerinin sonuçları da desteklemiştir. Alopesi areata fare modelinde subkutan CD8⁺ T hücre enjeksiyonu lokalize kıl kaybına neden olmuştur [10]. Bir başka çalışmada farelerde intravenöz yolla verilen monoklonal CD8⁺ T hücrelerinin tek başına alopesi areata gelişimini tetiklediği gösterilmiştir [11].

İnflamatuvar T hücre hasarının hangi yolla saç kaybına neden olduğu ise günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Proinflamatuvar mediyatörler olan IFN- γ ve IL-6 ailesi sitokinlerinin artışı kıl siklusunun bozulmasından sorumlu olabilir [12]. Ayrıca, aktive sitotoksik T hücrelerinden salınan perforin, granzim, Fas ligand ve granulizin gibi çeşitli faktörler alopesi areatada etkilenen kıl foliküllerinde yüksek oranda saptanmıştır [7,13,14].

Granulizin, sitotoksik T hücrelerinden salgılanan sitolitik bir protein olup bu hücrelerin aktivitesi arttığında kanda yüksek oranlarda bulunur [15]. Perforin ile sinerjik etki göstererek insan hücrelerinde apoptoza neden olduğu gösterilmiştir [16]. Yapılan bir çalışmada alopesi areata hastalarında serum granulizin değerlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğu saptanmış ve granulizinin hastalık aktivite belirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür [17]. Başka bir çalışmada ise lezyonel deride immünohistokimyasal incelemede granulizin içeren hücrelerin az sayıda olduğu bildirilmiştir [18].

Günümüzde alopesi areatada hastalık aktivasyonunu göstererek nükslerin habercisi olacak veya tedaviye yanıtı ön görmeyi sağlayacak laboratuvar bir belirteç bulunmamaktadır. Bu çalışmada daha önce literatürde çelişkili sonuçları bulunan granulizin proteininin alopesi areata patogenezindeki rolü değerlendirilmiştir. Bu hipotezi incelemek için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran alopesi areata hastalarında tedavi başlanan olgularda serum granulizin değerlerinin değişimi değerlendirilmiştir. Temel amaç alopesi areata tanılı hastalarda serum granulizin değerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesidir. Alt amaçlar serum granulizin değerleri ile yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasındaki olası ilişkilerin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Alopesi areata hastalığı ilk kez Cornelius Celsus tarafından “alopekia ve ofiazis” adıyla MS. 30 yılında tanımlanmıştır. Celsus’a göre saçlı deri veya sakalı etkileyebilen ve yayılım alanları öngörülemeyen alopesi ve enseden başlayarak her iki kulağa doğru uzanan ofiyazik tip olmak üzere iki tip alopesi areata tipi mevcuttur. “Alopesi areata” terimi ise ilk defa Sauvages tarafından 1768 yılında kullanılmıştır. Bugüne kadar hastalığın patogenezinde infeksiyöz, nöropatik, vasküler ve metabolik teoriler öne sürülmüştür. İlk defa Rothman tarafından otoimmün hastalık hipotezi ortaya atılmıştır [19].

2.2. Epidemiyoloji

Alopesi areata androjenetik alopesiden sonra nonsikatrissiyel alopesilerin en sık ikinci sebebidir [20]. Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre hastalık genel toplumun %2’sini etkilemektedir [21,22]. Hastalığın kümülatif insidansı yaşla artmaktadır ve yaşam boyu alopesi areata insidansı %2.1 olarak bildirilmiştir [3]. Hastalık cinsiyet farkı gözetmez ve tüm yaş gruplarını etkileyebilir. Başlangıç her yaşta olabilmekle beraber en sık 25-36 yaşları arasındaki erişkinler etkilenir [23]. Ailede alopesi areata öyküsü çocuk olgularda %10 ile %51.6 arasında bildirilirken erişkin olgularda %8.4’e varan oranlarda aile öyküsü bulunur [24–26].

2.3. Patogenez

Güncel veriler ışığında alopesi areatanın genetik olarak yatkın bireylerde T hücre aracılı otoimmün mekanizmalar ile meydana geldiği düşünülmektedir. Çevresel faktörler tetikleyici rol oynayabilir [27].

2.3.1. Genetik faktörler

Alopesi areatanın patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığını destekleyen birçok veri bulunmaktadır. Gözlemsel çalışmalarda alopesi areatalı olguların birinci derece akrabalarında %10 ila 42 oranında yüksek insidans oranları saptanmıştır. Monozigotik ikiz çalışmalarına bakıldığında konkordans oranı %55’tir. Yine atopik

ve otoimmün hastalığı olanlarda alopesi areata riskinin artmış olması genetik yatkınlığı desteklemektir [6].

Başlangıçtaki genetik çalışmalar daha çok immün sistem regülasyonundan sorumlu MHC moleküllerini kodlayan HLA bölgesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Metaanaliz sonuçlarına göre en yüksek oranda ilişkisi bulunan HLA-DRB1 bölgesidir [28]. Son dönemde yapılan çeşitli genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında alopesi areata ile ilişkisi olan, çoğu immün fonksiyonlar üzerinde etkili olan 14 genetik lokus belirlenmiştir. Özellikle NK hücre reseptör 2D (NKG2D)'nin ligandlarını kodlayan genleri içeren bir lokus alopesi areataya özgün olup diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisiz bulunmuştur. Nitekim aşağıda bahsedileceği üzere alopesi areata patogenezindeki majör efektör hücreler NKG2D⁺CD8⁺T hücreleridir [20].

NKG2D⁺CD8⁺T hücreleri tarafından üretilen interferon gamma foliküler keratinositlerden IL-15 ve IL-15R α salınımını uyarak CD8⁺ T hücre otoreaktivitesinin sürdürülmesini sağlar. İnterferon gamma ve γ -C sitokinlerinin (IL-2, IL-7, IL-15, IL-21) sinyal iletiminin Janus kinazlar (JAK) üzerinden olması tedavi bölümünde bahsedileceği gibi JAK inhibitörlerinin alopesi areatadaki tedavi başarılarını açıklamaktadır [29].

2.3.2. İmmün yanıt

Alopesi areatanın otoimmün bir hastalık olduğunu destekleyen veriler şu şekilde sıralanabilir: Aşağıda komorbiditeler başlığında bahsedileceği gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı alopesi areatada artmıştır. Hastaların serumunda kıl folikülüne karşı gelişmiş otoantikolar saptanmıştır. Histopatolojide kıl bulbusunu çevreleyen aktive T hücre infiltratları bulunur. Alopesi areata hayvan modellerinde CD4 ve CD8 T hücrelerinin yok edilmesi ile saç çıkışı gözlenmiştir [5,20].

Fizyolojik koşullarda saçların büyük kısmı anagen fazda bulunur. Alopesi areatada ise kıl foliküllerinde anagen fazdan hızla katagen ve telogen fazlara geçiş olur. Yapılan çalışmalarda anagen foliküllerin anagen III/IV fazından ileriye gidemedikleri gösterilmiştir. Evre III/IV anagen foliküller prematür olarak telogen faza döner ve bu şekilde kıl folikül döngüsü kısalmış olur [20].

Normal koşullarda kıl foliküllerinde MHC sınıf 1 proteinleri (HLA-A, HLA-B, HLA-C) eksprese edilmez ve foliküllerden NK-hücreleri ve T hücrelerinin

aktivasyonunu engelleyecek TGF- β 1, ACTH ve α -MSH gibi çeşitli immünsupresan moleküller salgılanır. Alopesi areatada fizyolojik koşullarda kıl foliküllerinde otoimmün yanıtların oluşumunu engelleyen bu immün ayrıcalık bozulmuş durumdadır [30,31]. Genetik olarak yatkın bireylerde interferon gamma gibi proinflamatuvar sitokinler ile foliküllerin MHC protein ekspresyonu artarak immün ayrıcalık bozular. Ayrıca MICA ve ULBP3 gibi NKG2D+ T hücreleri ve NK hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan ligandların ekspresyonlarında artış gözlenir [29]. Alopesi areatalı olguların kıl foliküllerinde anormal MHC sınıf I ve II proteinlerinin ekspresyonu ve VIP reseptörlerinin ekspresyonunda azalma folikülleri sitotoksik hasara açık hale getirir [20,32]. Histopatolojik olarak anagen folikülün peribulbar bölgesinde inflamatuvar infiltrat görülür. Erken kortikal farklılaşmaya giden bulbus matriks epitelinin immün saldırının ana hedefi olduğu düşünülmektedir [20]. Ayrıca keratinosit ve melanosit kaynaklı otoantijen epitoplara karşı gelişen immün yanıtların alopesi areata patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir. Yapısal bir protein olan trikohiyalin ve tirozinaz-ilişkili-protein 2 antijenlerinin sitotoksik T hücre yanıtını indüklediği belirlenmiştir [33]

2.3.3. Çevresel tetikleyiciler

Alopesi areata gelişiminde yas ve kaza gibi psikolojik ve fiziksel stresler en sık bildirilen çevresel tetikleyiciler arasındadır. Aşılar (HBV, HPV, herpes zoster) ve ilaçların tetikleyici olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur[5,20]. Güncel bir çalışmada HBV aşısı, HAV aşısı, CMV enfeksiyonu ve interferon tedavisi ile alopesi areata arasında korelasyon bildirilmiştir [34].

2.3.4. Granulizin

Doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T lenfositler tümörler ve intraselüler bakteri ve virüslere karşı hücre sel aracılı bağışıklığın ana hücreleridir. Bu hücreler aynı zamanda otoimmün hastalıklardaki doku hasarından da sorumlu olan hücrelerdir. Granulizin doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T lenfositler tarafından üretilen sitolitik etkilere sahip bir proteindir [15].

Yapılan çalışmalarda granulizinin perforin ile sinerjistik rol oynayarak intraselüler Mycobacterium tuberculosis'e karşı bakterisidal etkisi olduğu gösterilmiştir [35,36]. AIDS hastalarında sıklıkla oportunistik enfeksiyonlara neden olan Cryptococcus

neoformans'a karşı gelişen sitotoksik T hücre yanıtında da granulizin temel rol oynamaktadır [37]. Granulizin VZV ile infekte hücrelerin apoptoza uğratılmasında da etkilidir [38]. Bu geniş spektrumlu antimikrobiyal etkilerinin yanında tumorisidal etkileri de bildirilmiştir [39].

Serum granulizin değeri hücreyel aracılı immünitenin bir belirteçidir. Doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T lenfositlerin aktivitesi arttığında granulizin kanda yüksek değerlerde bulunur. Perforin ve granzim B'den farklı olarak, granulizin periferik kandaki doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T lenfositlerden sürekli olarak üretilir ve sağlıklı bireylerde periferik kanda tespit edilebilir. Sağlıklı bireylerde serum granulizin değerinin yaşla (2 ila 99 yaş) tedrici arttığı gösterilmiştir. Bununla beraber cinsiyetler arasında serum granulizin değeri farklılık göstermemiştir. Akut viral enfeksiyonlar sırasında, hücreyel bağışıklık yanıtını yansıtacak şekilde, serum granulizin değerlerinde artış gözlenir. Benzer şekilde, immün yetmezlikli hastalarda hücreyel tedaviler yapıldığında, diğer immünolojik parametreler düzelerken serum granulizin değerleri de yükselir. Bu veriler ışığında, serum granulizin değerlerinin çeşitli klinik tablolar sırasında in vivo hücreyel immün yanıtların takibinde değerli bir belirteç olduğu söylenebilir [15]. Nitekim klinik çalışmalarda preeklampsi ve graft versus host reaksiyonu gibi çeşitli hastalıkları ön görmede serum granulizin yararlı bir belirteç olarak bildirilmiştir [40,41].

2.4. Klinik

Alopesi areata spontan gerileme gösterebilen küçük yamasal saç kayıpları yapabileceği gibi daha inatçı seyreden ve tüm vücut kıllarında kayba sebep olan şiddetli formlarda da karşımıza çıkabilir. Karakteristik başlangıç lezyonu net sınırlı yuvarlak şekle sahip yamasal kıl kaybı alanlarıdır. Fizik muayenede alopesik deri çoğunlukla normal görünümündedir, nadir olarak hafif eritem saptanabilir. Aktif dönemde lezyon sınırlarında proksimale doğru incelme gösteren ünlem saçlar bulunabilir. Çekme testi pozitifliği hastalık aktivitesinin bir diğer göstergesidir. Çoğu olguda ilk etkilenen bölge saçlı deri olmakla beraber sakal, kaş, kirpik gibi diğer alanlar da tutulabilir [42].

Hastalık ile ilgili çeşitli klinik görünümeler tanımlanmıştır:

- Yamasal alopesi areata: bir veya birkaç bağımsız veya birleşen (retiküler) yamasal saç kaybı ile seyredir.
- Alopesi totalis: saçlı deride tam veya tama yakın kayıp ile karakterizedir.
- Alopesi universalis: vücut kıllarında tam veya tama yakın kayıp gözlenir.
- Alopesi inkognito: çekme testi pozitifliği ile birlikte diffüz saç kaybı gözlenir.
- Ofiazis: Temporal ve oksipital alanlarda bant şeklinde saç kaybı oluşur.
- Sisaipo: Ofiazik paternin aksine yalnızca saçlı deri periferinin korunduğu yaygın saç kaybını tanımlamak için kullanılan terimdir.
- Marie Antoinette sendromu: saçlarda ani beyazlama ile seyreden akut diffüz alopesi atağını tanımlar [20].

Alopesi areata tanılı hastalarda saçlı deride etkilenen yüzey alanının belirlenmesi tedavi seçimi, prognozun öngörülmesi ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi açısından önemlidir. Tutulum şiddeti en sık SALT skoru ile belirtilmektedir [43].

Tedavi sonrası kıllar önce ince ve pigmentsiz olarak geri gelebilir. Çoğunlukla normal çap ve renklerini zamanla almaları beklenir [42].

Alopesi areatalı olguların %10-20'sinde tırnak tutulumu gözlenmektedir. Tipik olarak düzenli pitting ve trakionişi görülür. Lonjitudinal çizgilenme, lunulada kırmızı renk değişikliği ve onikoliz diğer tırnak bulguları arasındadır [44].

2.5. Tanı

Alopesi areata tanısı çoğunlukla klinik bulgular ile konur. Trikoskopik inceleme alopesi areatada noninvazif bir klinik muayene yöntemidir. Trikoskopide ünlem saçların görülmesi alopesi areata için patognomonik olarak kabul edilir. Anagen folikülde mitotik aktivitenin kesintiye uğraması nedeniyle kırık saçlar görülebilir. Sarı ve siyah noktalar alopesi areatada görülebilen diğer bulgulardır [45,46].

2.6. Histopatoloji

Alopesi areatada histopatolojik bulgular hastalık evresine göre farklılık göstermektedir. Akut evrede derin subkutan dokuda bulunan terminal anagen kıl bulbusu çevresinde yoğun temel olarak T lenfositler ve Langerhans hücreleri içeren inflamatuvar infiltrat mevcuttur. Subakut evrede hafif-orta şiddette peribulbar

infiltrat ile katagen kıl sayısında belirgin artış gözlenir. Kronik evrede peribulbar lenfositik infiltrasyon hafif veya yoktur. Kronik evrede minyatürizasyona bağlı olarak terminal/vellüs kıl oranı düşüş gösterir. Tüm evrelerde anagen kıllar azalmıştır, akut ve kronik evrelerde telogen artışı vardır. Fibrozis tipik bir bulgu olmasa da uzun süreli hastalığı olan olguların %10'unda fibrozis gözlenebilir [47–49].

2.7. Ayırıcı tanı

Pediyatrik olgularda tinea kapitis ve trikotilomani alopesi areata ayırıcı tanısında en önemli iki hastalıktır. Tinea kapitiste skuam ve inflamasyon bulgularının varlığı ayırt ettiricidir. Farklı uzunluklarda kırılmış saçlar ve asimetrik artefaktı düşündüren şekillerde saç kaybı trikotilomani lehinedir. Şüpheli durumlarda biyopsi alınması tanıda yardımcı olur [50,51].

Erişkinlerde sikatrisyel alopesilerin erken döneminde yanlış olarak alopesi areata tanısı konabilir. Alopesi areata inkognito olgularında sistemik lupus eritematozus gibi diffüz saç kaybı nedenleri dışlanmalıdır. Sekonder sifilizin diffüz veya yamasal saç kaybı yapabildiği de akılda tutulmalıdır[52].

2.8. Komorbiditeler

Alopesi areata ile çeşitli hastalıkların beraber görülme sıklığı artmıştır. Bu komorbiditeler arasında depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklar, vitiligo, lupus eritematozus, tiroid bozuklukları gibi otoimmün hastalıklar, atopik dermatit, alerjik rinit ve psoriasis bulunmaktadır [4,23,53]. Alopesi areatalı erişkin ve çocuk olguların yanında aile bireylerinin de yaşam kalitesi anlamlı ölçüde bozulmaktadır [54].

Geniş çaplı epidemiyolojik bir çalışmada alopesi areata olgularının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla 3 yıl içindeki herpes zoster infeksiyonu sıklığının arttığı gösterilmiştir [55].

Son yıllarda yapılan çalışmaların ışığında, psoriasisteki kadar net bir ilişki henüz kanıtlanmış olmasa da, alopesi areata olgularında kardiyovasküler hastalık ve inme riskinde artış olabileceği düşünülmektedir. Alopesi areatalı olguların 3 yıllık takiplerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla inme riskinde anlamlı artış saptanmıştır

[56]. Başka bir çalışmada ise alopesi areatalı olgularda plazma kardiyak troponin I seviyeleri androjenetik alopesi tanılı olgular ve saç kaybı olmayan bireylerle karşılaştırıldığında yüksek olarak bulunmuştur. Bunun yanında alopesi areatalı olguların plazmaları ile kültüre edilen insan kardiyak miyositlerinin apoptoza gittiği gösterilmiştir [57].

2.9. Prognoz

Alopesi areatada hastalığın seyri öngörülemez. Bazı hastalarda yaşam boyu yalnızca tek bir atak olurken, bazı hastalarda çok sayıda rekürrens görülebilir. Bununla beraber çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda prognoz ile ilişkili faktörler tanımlanmıştır. Yaygın saç kaybı, eşlik eden atopik dermatit ve otoimmün hastalık varlığı, aile öyküsü, çocukluk çağında başlangıç, ofiazis ve tırnak tutulumu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [58–61].

Az sayıda sınırlı alopesik plakları olan hastalarda 1 yıl içinde %80 spontan remisyon oranları bildirilmiştir [22]. Alopesi areatalı hastaların %14-25'i alopesi totalis veya universalise ilerleyebilir. Bu durumda spontan remisyon oranları %10'un altındadır [62].

2.10. Tedavi

Alopesi areatanın tedavisinde kullanılan yöntemlerin hiçbiri küratif değildir. Kesin bir fikir birliği olmasa da hastanın yaşına ve alopesinin şiddetine göre oluşturulmuş tedavi algoritmaları bulunmaktadır [63]. Özellikle şiddetli seyreden olgularda medikal tedaviler son yıllarda biyolojik tedavilerin kullanımının başlamasına kadar oldukça yetersiz kalmaktadır [64].

2.10.1. Topikal tedaviler

2.10.1.1. Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler

Yamasal alopesi areatada topikal steroidler yaygın olarak kullanılmaktadır [63]. Topikal steroidlerin yalnızca tedavi uygulanan baş yarısında saç çıkışı sağlamaları etkilerini sistemik yolla değil lokal olarak sağladıklarını gösterir [65]. Erişkinlerde klobetazol propionat en sık tercih edilen topikal steroid iken 10 yaş altı çocuklarda mometazon ilk tercih edilen preparattır [63]. Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 34 orta ila şiddetli alopesi areata tanılı hastada 12 haftalık tedavi ile

klobetazol propionat uygulanan tarafta %89 oranında saç çıkışı sağlanırken plasebo uygulanan tarafta bu oran %11 olarak bildirilmiştir [66]. Etkinin gözlenebilmesi için tedavinin en az 3 ay boyunca sürdürülmesi gerekir, 6.ayda yanıt yoksa tedavi kesilmelidir [20]. Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri arasında folikülit, telanjiektazi ve deri atrofisi bulunmaktadır [67].

İntralezyonel steroidlerin topikal steroidlere kıyasla daha etkili oldukları gösterilmiştir [68,69]. İntralezyonel steroidler genellikle %50'den az saç kaybı olan hastalarda ilk tercih tedavi yöntemidir. Lokalize hastalığı olan 127 alopesi areatalı olguda üç aylık tedavi sonunda hastaların %82'sinde en az %50 yanıt elde edilmiştir [70]. Bununla beraber intralezyonel steroidler yaygın hastalıkta da kullanılabilir. Triamsinolon asetonid 5 mg/ml konsantrasyonda 4-6 haftada bir 1 cm aralıklarla intradermal olarak 0.1ml hacimde injekte edilir. Tüm saçlı deriye toplam en fazla 3 ila 4 ml uygulama yapılır [71]. Güncel bir çalışmada triamsinolon asetonidin 2.5mg/ml konsantrasyonda kullanımının 5 ve 10mg/ml ile aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Düşük doz triamsinolon asetonid ile daha geniş alanlara uygulama yapılırken atrofi ve telanjiektazi yan etkileri de en aza indirilmiş olmaktadır [72]. En sık görülen yan etkiler saçlı deride atrofi ve hipopigmentasyondur [71]. Atrofi injeksiyona ara verildiğinde birkaç ayda geriler [63]. Göz çevresine yapılan intralezyonel steroid uygulamaları nadiren katarakt ve glokom ile ilişkilendirilmiştir [73].

2.10.1.2. Minoksidil

Topikal minoksidil androjenetik alopeside FDA tarafından onaylı bir tedavi ajanıdır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber anagen fazı uzatmakta, vasküler endotelial büyüme faktörü ve reseptörlerinin uyarılmasıyla anjiogenezi tetiklemekte ve anagen bulbusta direkt olarak hücre proliferasyonunu uyarmaktadır [74]. Minoksidilin alopesi areatada lokal immünsüpresif etkileri ile etkili olabileceği düşünülmektedir. İn vitro olarak minoksidil insan lenfositlerinde DNA sentezini inhibe etmiş ve lökosit inhibitör faktörü baskılamıştır [75].

Alopesi areata tedavisinde minoksidil monoterapi olarak az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Altmış dört hafta boyunca %3 topikal minoksidil günde 2 kez uygulandığında alopesi totalis tanılı olgularda hiç yanıt alınmazken, daha az saç kaybı olan 20 olgunun %45'inde kozmetik olarak kabul edilebilir saç çıkışı

gözlenmiştir [76]. Çift kör plasebo kontrollü bir diğer çalışmada 1 yıl boyunca topikal %3 minoksidil kullanan hastalarda %63.6 oranında saç yanıtı gözlenirken plasebo grubunda %35.7 yanıt alınmıştır [77].

Alopesi areatada minoksidil diğer tedavilere destek olarak kullanılabilir. Randomize kontrollü bir çalışmada sistemik steroid verilen hastalarda tedavi kesildiğinde 14 hafta boyunca topikal %2 minoksidil veya plasebo uygulanmıştır. Minoksidil kullanılan grupta plasebo kullanılan hastalarla karşılaştırıldığında poststeroid saç kaybının daha az olduğunu gösterilmiştir [78]. Bununla beraber Shapiro ve arkadaşları 24 hafta boyunca uygulanan DPCP tedavisine topikal %5 minoksidil eklenen hastalarda yalnızca DPCP tedavisi alan hastalara kıyasla anlamlı klinik fark gözlememişlerdir [79].

Topikal minoksidil ile tedavi yanıtları yavaş olup en az 3-6 aylık tedavi sonrası yanıt beklenmektedir. Yan etkileri lokal irritasyon, allerjik kontakt dermatit ve nadiren yüzde tüylenme olarak sayılabilir [80].

2.10.1.3. Prostaglandin analogları

Latanoprost ve bimatoprost glokom tedavisinde kullanılan prostaglandin F 2 alfa analoglarıdır. Hipertrikoz yan etkileri nedeniyle, son yıllarda alopesi areatada tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedirler. Her ikisi de alopesi areatada kirpik çıkışını arttırmak için başarılı ajanlar olarak bildirilmiştir [81,82]. Zaher ve arkadaşlarının yaptığı pilot çalışmada erişkin alopesi areata tedavisinde topikal mometazon furoat ve bimatoprost tedavilerinin her ikisi de saç çıkışında etkili bulunmuştur. Bimatoprost %0,03 uygulanan alopesik plaklarda yanıt hızı ve miktarı mometazon furoata kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur[83]. Tek başına etkinliğinin yanında latanoprostun topikal steroide eklenmesinin ek fayda sağladığı gösterilmiştir [84].

2.10.1.4. Antralin

Antralin iritan kontakt dermatit etkisi ile saç çıkışını uyardığı düşünülen bir sentetik katran benzeri bileşiktir [85]. Antralin tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmese de proinflamatuvar sitokinler üzerinde etki ettiği düşünülmektedir. Alopesi areata fare modelinde, antralin tedavisine yanıt alınan farelerin çoğunda tedavi uygulanan tarafta TNF seviyelerinin azalmış olduğu gösterilmiştir [86,87]. Antralin

alopeci areata tedavisinde %0.1 ila %3 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Düşük konsantrasyonlarda (%0.1-%0.4) gece boyu tedavi uygulanırken, yüksek konsantrasyonlarda (%1-3) kısa kontakt tedavi rejimi uygulanır. Kısa kontakt tedavide alopesik alanlara antralin günde 20 dakika ile başlanarak, hafif eritem ve kaşıntı görülene dek süre uzatılmak suretiyle uygulanır [88]. Altmış sekiz hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %0.5 ve %1 antralin krem ile hastaların %25'inde kozmetik iyilik bildirilmiştir [89]. Daha güncel karşılaştırmalı bir çalışmada ise %0.25 antralin, tretinoin, topikal steroid ve plasebo ile sırasıyla hastaların %35, %55, %70 ve %20'sinde en az %60 oranında sa çıkışı gözlenmiştir [90]. Sistemik toksisitesinin bulunmaması nedeniyle antralin pediyatrik alopeci areata tedavisinde iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 30 çocuk hastada 12 aylık %1 antralin tedavisi ile hastaların %33.4'ünde tam yanıt ve %36.6'sında kısmi yanıt elde edilmiştir [91]. Başka bir retrospektif çalışmada ise hastaların %68'inde %50'den fazla sa yanıtı elde edilmiştir [92].

DPCP ile topikal immünoterapiye yanıt vermeyen hastalarda tedaviye antralin eklenmesi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir [93,94]. Diğer taraftan tek başına DPCP tedavisinin DPCP ve antralin kombinasyonuna etkinlik açısından üstün olduğunu ve kombinasyon tedavisi ile yan etkilerin daha sık görüldüğünü belirten bir çalışma da mevcuttur [95].

Hastalar ilacın giysileri boyama ihtimali açısından bilgilendirilmelidir. Yan etkiler arasında şiddetli irritasyon, folikülit ve bölgesel lenfadenopati bulunmaktadır [96].

2.10.1.5. Topikal immünoterapi

Topikal immünoterapi kanıt düzeyi yüksek ve etkili bir tedavi yöntemidir. Potent allerjenlerin saçlı deride hafif kontakt dermatit oluşturmaları esasına dayanır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Alopeci areata hastalarında peribulber CD4/CD8 oranı 4:1 iken topikal immünoterapi sonrası alınan biyopsilerde bu oranın CD8⁺ T hücreleri lehine artarak normal saçlı derideki oranlara yakın değerlere ulaştığı gösterilmiştir [97,98]. CD8⁺ T lenfositlerin alopeci areatadaki hasardan sorumlu olan hücreler olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu hücrelerin tedavi sonrası sayılarında artışa rağmen hastalarda sa çıkışı olması DPCP tedavisi ile CD8⁺ T hücrelerinin sa antijenlerine karşı normal reaktivitesinin tekrar kazandığını

düşündürmektedir[99]. DPCP tedavisi sonrası gelişen alerjik kontakt dermatit tablosunda IL-2, IL-8, IL-10 ve TNF-a sitokinlerinde artış olduğu tespit edilmiştir [100]. Bu sitokinlerin etkisiyle folikül keratinositlerinden VEGF artışına bağlı anjiyogenez tetiklenmektedir [98].

Topikal immünoterapi amacıyla kullanılmış olan kontakt allerjenler 1-chloro,2,4,dinitrobenzene (DNCB), skuarik asit dibütil ester (SADBE) ve 2,3-difenilsiklopropenon (DPCP)'dur. Dinitroklorobenzen mutajenik etkileri nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır [101].

Kontakt immünoterapide hastaya ilk olarak saçlı deride sınırlı bir bölgeye %2 konsantrasyonda allerjen uygulanarak hasta duyarlandırılır. İki hafta sonra en düşük konsantrasyondan (DPCP için %0.001, SADBE için %0.1) başlayarak tüm saçlı deriye haftalık uygulamalar yapılır. Allerjen konsantrasyonu hafif dermatit tablosu gözlenene kadar her hafta artırılır. Klinik yanıt alındıktan sonra tedavi sıklığı azaltılarak kesilebilir. Çoğu çalışmada 6 ayın sonunda yanıt alınamadığında tedavi kesilmiştir [62]. Çalışmalarda %9 ila %87 arasında yanıt oranları bildirilse de genel olarak hastaların %50-60'ı topikal immünoterapi ile kabul edilebilir yanıtlar elde etmektedir [102]. Geniş çaplı retrospektif bir çalışmada kötü prognostik faktörler arasında yaygın hastalık, uzun hastalık süresi ve atopi varlığı bildirilirken, erken alerjik reaksiyon gözlenen hastalarda ise klinik yanıtlar daha olumlu seyretmiştir [103]. Başka bir çalışmada ise yaygın hastalık, uzun hastalık süresinin yanında tırnak değişiklikleri kötü prognostik faktör olarak raporlanırken atopi varlığının tedavi yanıtlarına etkisinin anlamlı olmadığı bildirilmiştir [102].

Otuz yılı aşkındır kullanılan kontakt immünoterapi ile uzun dönem yan etki görülmemiştir. Oksipital ve servikal lenfadenopati sık görülen ve genellikle geçici bir yan etkidir [62]. Nadir yan etkiler arasında ürtiker, vitiligo ve hip-hiperpigmentasyon bulunmaktadır [104–108]. Ürtikeryan reaksiyonlar sistemik steroid tedavisi veya hospitalizasyon gerektirecek kadar şiddetli olabilir [104]. Ürtikeryan reaksiyon geriledikten sonra düşük konsantrasyonlar kullanılarak tedaviye devam edilmesi denenebilir [105].

2.10.2. Sistemik tedaviler

2.10.2.1. Sistemik kortikosteroidler

Yaygın tutulumlu veya hızla ilerleme gösteren alopesi areata olgularında sistemik steroidler kullanılabilir. Altı haftalık oral prednizolon tedavisi ile hastaların %30 ila 47'sinde en az %25 oranında saç çıkışı gözlenmiştir [78]. Başka bir çalışmada topikal immünoterapiye yanıt vermeyen multifokal veya ofiazik alopesi areata olgularında intravenöz yüksek doz pulse sistemik steroid (Üç gün üst üste 500 mg metilprednizolon) tedavisi etkili bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir [109]. Çoğu hastada yanıtın sürdürülebilmesi için idame tedavinin gerekli olmasına rağmen sistemik steroidler bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılamazlar[62].

2.10.2.2. Siklosporin

Siklosporin immünsüpresif ve hipertrikotik etkileri nedeniyle alopesi areata tedavisinde kullanılmıştır [62]. Siklosporin alopesi areata patogenezinde rolü olan CD4⁺ T lenfositlerinin spesifik inhibitörüdür. Tedavi sonrası alınan biyopsilerde siklosporinin kıl foliküllerindeki immün infiltrasyonu azalttığı, CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranını anlamlı olarak düşürdüğü ve regülatuvar lenfosit dengesini düzelttiği gösterilmiştir [110]. Bunun yanı sıra siklosporin kıl siklusunun anagen fazını uzatmaktadır [111]. Siklosporin tedavisi steroidden koruyucu etkisi ile alopesi areata hastalarında çeşitli olgu serilerinde değişen oranlarda başarılı bulunarak kullanılmıştır [110,112,113]. Güncel bir çalışmada, siklosporinin orta ila şiddetli alopesi areatada etkinliği ilk kez randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre siklosporin ile SALT50 yanıtı hastaların %31.3'ünde, plasebo ile %6.3'ünde elde edilmiştir. Siklosporin plasebodan daha etkili olmakla beraber istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır [114]. Siklosporine düşük doz prednizon eklenmesi ile yanıtın arttırılabileceği düşünülse de bu kombinasyonun etkinliği arttırmadığı, hatta yan etkileri arttırdığı bildirilmiştir [115]. Siklosporin tedavisi yan etki riskleri ve düşük etkinlik verileri göz önünde bulundurulduğunda alopesi areata tedavisinde geri plandadır [20,62].

2.10.2.3. Metotreksat

Alopesi areatada metotreksat tedavisi ile hem çocuk hem de erişkin hastalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Alopesi totalis veya universalis tanılı 33 hastanın

dahil edildiği bir çalışmada 15-25 mg/hafta metotreksat tek başına veya oral kortikosteroidlerle (10-20mg/gün prednizon) kombine olarak verildiğinde kombinasyon grubunda hastaların %63'ünde, tek başına metotreksat verilen grupta ise hastaların %57'sinde tam yanıt alınmıştır [116]. Başka bir çalışmada konvansiyonel tedaviye yanıtız 14 şiddetli alopesi areatalı ocuk hastada 15-25 mg/hafta metotreksat tek başına veya oral kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılmıştır. Değerlendirmeye dahil edilebilen on  hastanın beşinde %50'nin üzerinde yanıt elde edilmiştir [117]. Metotreksat tedavi süresi net olmamakla beraber genellikle 18-24 ay süreyle kullanılmakta ardından doz düşülmektedir. Doz azaltılmasının ardından rekürens gelişimi sık gözlenen bir sorundur. Metotreksat ile en sık görülen yan etkiler hematolojik ve hepatik yan etkilerdir [118].

2.10.2.4. Fototerapi

Alopesi areata tedavisinde geniş bant UVB, dar bant UVB, topikal PUVA ve UVA-1 gibi çeşitli fototerapi yöntemleri kullanılmıştır. Fototerapi Langerhans hücre aktivitesini ve IL-12, interferon gamma, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltarak immünsüpresif etki gösterir [119].

Dar bant UVB ile tedavi edilen 25 şiddetli alopesi areata tanılı hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada, çoğu hastada eř zamanlı aylık intramüsküler triamsinolon asetonid injeksiyonları da yapılmasına rağmen mkemmел yanıt oranı %20 olarak saptanmış ve dar bant UVB'nin alopesi areata tedavisinde etkisiz olduğu belirtilmiştir [120]. Başka bir çalışmada ise dar bant UVB tedavisi uygulanan 6 ocuk hastanın yalnızca birinde iyileşme gözlenmiştir [121].

Topikal PUVA etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 149 alopesi areata tanılı hastaya %0.1 8-metoksipsoralen topikal olarak uygulandıktan 20 dakika sonra UVA ışınlaması üç ayda bir ortalama üç seans yapılmıştır. Alopesi totalis/universalis tanılı hastaların %56'sı, alopesi areata tanılı hastaların ise %85'inde %50'den fazla sa çıkışı saptanmıştır [122]. Otuz beş hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada da topikal PUVA ile tedavi sonrası %40 tam yanıt ve %17 kısmi yanıt elde edilmiştir [123].

Bir diğer fototerapi yöntemi olan UVA1 derin dermise penetre olarak perifoliküler inflamasyonun baskılanmasını sağlamada etkili olabilir. Konvansiyonel tedavilere

dirençli dört alopesi areata tanılı hastaya altı ay boyunca uygulanan UVA1 fototerapisi ile üç hastada tam yanıt, bir hastada kısmi yanıt gözlenmiştir [124].

2.10.2.5. JAK inhibitörleri

Alopesi areata patogenezinin aydınlatılması ile janus kinaz (JAK) inhibitörlerinin tedavide umut verici ajanlar olabileceği düşünülmüştür [29]. Alopesi areata fare modelinde doğal öldürücü gen 2D-eksprese eden CD8⁺ T hücrelerinin alopesi areata gelişiminde temel rol oynadığı ve JAK inhibitörlerinin bu hücrelerden üretilen ve kıl folikülünü hedef alan interferon gamma ve IL-15'in etkilerini bloke ederek hastalığın düzelmesini sağladığı gösterilmiştir [29]. JAK 1/2 inhibitörü olan ruksolitininib hem oral hem topikal formda alopesi areata tedavisinde etkilidir. Orta-şiddetli alopesi areata tanılı 12 olguda üç ila altı aylık oral ruksolitininib tedavisi ile dokuz olguda en az %50 yanıt alınmıştır. Tedaviye yanıt alınan hastalarda başlangıca göre saçlarda %92 artış gözlenmiştir [125]. Alopesi universalis tanılı bir olguda topikal ruksolitininib %0.6 günde iki kez saçlı deri ve kaşlara uygulandığında 12 haftalık tedavi sonunda kaşlarda tam yanıt saçlı deride ise %10 yanıt alınmıştır [126]. Diğer bir JAK 1/2 inhibitörü olan oral barisitininib ile iki olgu bildirisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir [127,128].

Günümüzde JAK inhibitörleri arasında alopesi areata tedavisinde en çok klinik verisi olan ajan tofasitininibdir. JAK 1/3 inhibitörü olan tofasitininib iki açık-etiketli klinik çalışmada tedavi etkinliği açısından değerlendirilmiştir [129,130]. İlk çalışmada 10 mg/gün dozunda tofasitininib ile tedavi edilen 66 hastanın %32'sinde en az %50 yanıt alınmıştır. Alopesi areata ve ofiazis tanılı hastalarda tedavi başarısı alopesi totalis ve alopesi universalis tanılı hastalara göre yüksek bulunmuştur. Kısa süreli hastalıkta ve tedavi öncesi biyopside peribulber inflamasyon görülen hastalarda da SALT skorlarındaki düzelmeye daha fazla olduğu bildirilmiştir [129]. Diğer çalışmada ise on iki alopesi areatalı olguya altı ila on sekiz ay boyunca tofasitininib tedavisi uygulanmış ve hastaların sekizinde tedaviye en az %50 yanıt alınmıştır. Hastalık süresi veya şiddeti ile tedavi yanıtları arasında ilişki bulunmamıştır, hastaların çoğunluğunda etkin doz 20 mg/gün olarak bildirilmiştir [130]. Retrospektif çalışmalara bakıldığında Liu ve arkadaşları 90 şiddetli alopesi areata tanılı erişkin hastada tofasitininib tedavisinin uzun dönem etkinliğini değerlendirmişlerdir. İki veya üç aylık 10 mg/gün tofasitininib tedavisine yanıt

vermeyen hastalarda tedaviye adjuvan olarak sistemik steroid eklenmiş veya tofasitinib dozu 20 mg/gün dozuna kadar arttırılmıştır. Doksan hasta içinde son atak süresi on yıldan kısa olan 65 hastanın %58'inde dört ila on sekiz aylık tedavi ile en az %50 yanıt bildirilmiştir [131]. Başlangıç SALT skor ortalaması %93 olan 13 hasta içeren başka bir seride SALT skorunda ortalama %44.3 artış gözlenirken hastaların %53.8'inde en az %50 artış gözlenmiştir [132]. Craiglow ve arkadaşları adolesan grupta tofasitinibin etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmiştir. On iki ila on yedi yaş arasında 13 hastada ortalama altı aylık tedavi ile SALT skorunda medyan değişim %93 olarak bildirilmiştir [133]. Serdaroğlu ve arkadaşları 6 ila 30 ay boyunca tofasitinib monoterapisi ile tedavi edilen 63 hastanın retrospektif değerlendirmesinde 25 hastada tam yanıt, 27 hastada % 50'nin üzerinde yanıt, sekiz hastada % 10 ila %50 arasında yanıt ve yalnızca üç hastada yanıtızlık bildirmişlerdir. Tofasitinib tedavi süresi arttıkça tedaviye yanıt oranları da artmaktadır [134,135]. Tedavi kesildikten sonra yanıt kaybı beklenmektedir. İlaç bırakıldıktan ortalama 8,5 hafta sonra relaps gözlenmiştir [129]. Tofasitinib ile en sık bildirilen yan etkiler üst solunum yolu infeksiyonları, baş ağrısı, hipersebore, akne ve halsizliktir [131,135]. Laboratuvar parameterlerinde geçici lökopeni, transaminaz yüksekliği ve serum trigliserid, kolesterol ve LDL değerlerinde artış görülebilir [131]. Tofasitinibin FDA onaylı endikasyonları olan romatoid artrit ve ülseratif kolitli hastalarda kullanıldığında bildirilen yan etkiler arasında olan malignitelerde artış ve gastrointestinal perforasyonlar alopesi areata ile yapılan çalışmalarda bildirilmemiştir [136,137].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2018 ve Ocak 2019 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı saç polikliniğine başvuran hastalar arasından klinik olarak alopesi areata tanısı alan 40 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

- 1- 18 yaş altındaki hastalar
- 2- Eşlik eden kronik inflamatuvar hastalık (romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriasis, psoriatik artrit vb.) varlığı
- 3- Başka bir hastalık için ek ilaç kullanımı olması
- 4- Gebelik, laktasyon, emzirme döneminde olması
- 5- Alopesi areata için son 3 ayda sistemik tedavi almış olması

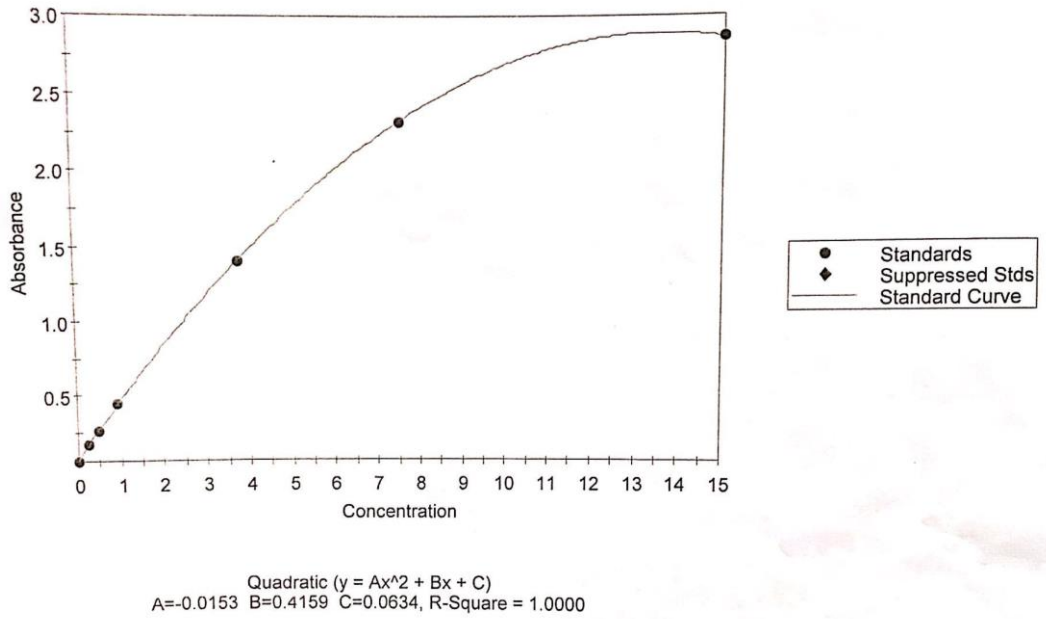
Hasta değerlendirme

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların ismi, yaşı, cinsiyeti, hastalık şiddeti, hastalık süresi, alopesi areata için daha önce kullandıkları tedaviler ve iletişim bilgileri kaydedildi. Hastalık şiddeti SALT skoru kullanılarak değerlendirildi. SALT skoru saçlı derinin verteks (%40), sağ yan (%18), sol yan (%18) ve posterior (%24) olmak üzere dört bölgesindeki kayıpların değerlendirilmesi ile hesaplandı. Alopesi areata ilişkili tırnak tutulumu varlığı not edildi. Hastalardan ilk başvuruda serum granulizin değerini kantitatif olarak değerlendirmek üzere sarı kapaklı jelli tüpe 5 ml periferik kan alındı. Hastalara bağımsız bir dermatolog tarafından uygun görülerek başlanan tedavinin 6. ayında ikinci kez periferik kan alınarak serum granulizin seviyeleri not edildi.

Serum granulizin ölçümü

Kan örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 4000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj sonrası pipet yardımıyla serum ayrılarak örnekler çalışılacakları güne kadar -20°C'de saklandı.

Elabsience marka granulizin kiti kullanılarak ELISA inceleme yapıldı. Optik dansite spektrofotometrik olarak $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ dalga boyunda okundu. Optik dansite değerleri granulizin konsantrasyonu ile orantılı olduğundan örneklerdeki granulizin konsantrasyonu standart eğri ile karşılaştırma yapılarak hesaplandı. Şekil 1’de konsantrasyon-absorbans eğrisi görülmektedir.



Şekil 1: Konsantrasyon-absorbans eğrisi

İstatistiksel yöntemler

Normallik denetimi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. İki grup arasındaki farkın normal dağılmaması nedeniyle Wilcoxon testi kullanıldı. Çeşitli değişkenler (örneğin cinsiyet) ile serum granulizin değerleri arasındaki farkın anlamlılık değerlendirmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kantitatif değişkenler (örneğin SALT skoru, serum granulizin) arasındaki ilişkinin araştırılması için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS versiyon 21.0 kullanıldı.

Mali Kaynak

Çalışmanın finansal kaynağı araştırmacı tarafından sağlandı.

Etik kurul onayı

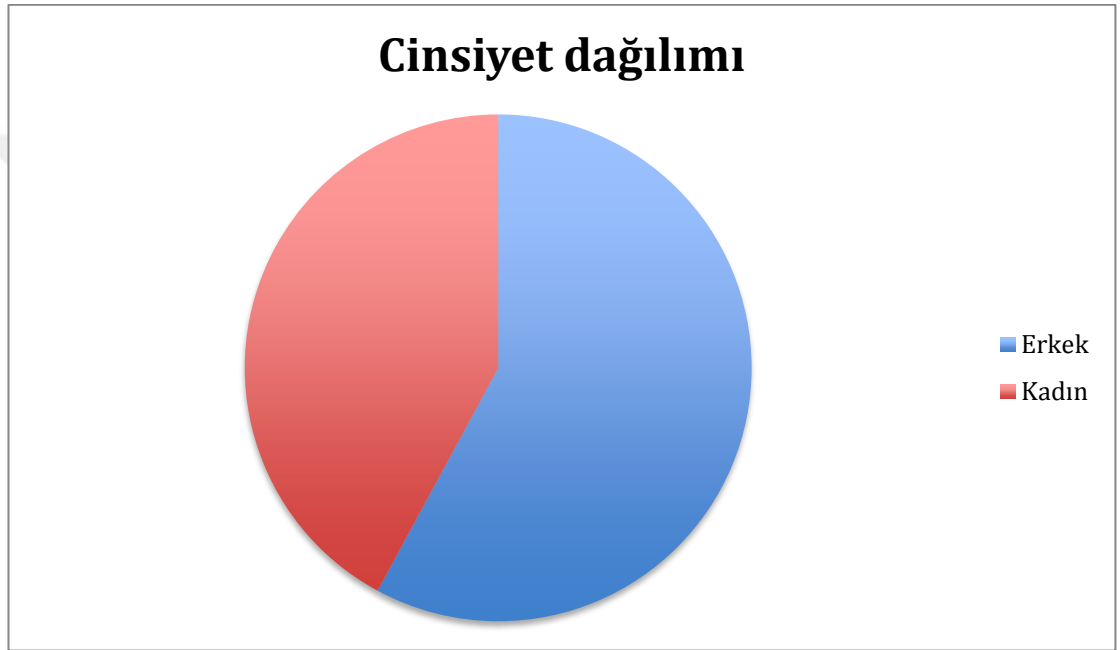
Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 16.05.2018 tarihli, 39122051-604.01.01-178615 sayılı yazı ile onay alındı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formu hasta ve araştırıcı tarafından imzalandı (Ek 1).



4. BULGULAR

Çalışmaya 01.06.2018-01.01.2019 tarihleri arasında yukarıdaki kriterlere uyan 40 alopesi areata tanılı hasta alındı. Otuz sekiz hasta çalışmayı tamamladı. Bir hastada gebelik olması nedeniyle, diğer hastada immünoterapiye bağlı ciddi allerjik reaksiyon görülmesi nedeniyle tedavi erken sonlandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın 16'sı kadın, 22'si erkekti. Çalışmamızda kontrol grubu kullanılmadı. Hastaların cinsiyete göre dağılımları Şekil 2'de belirtildi.

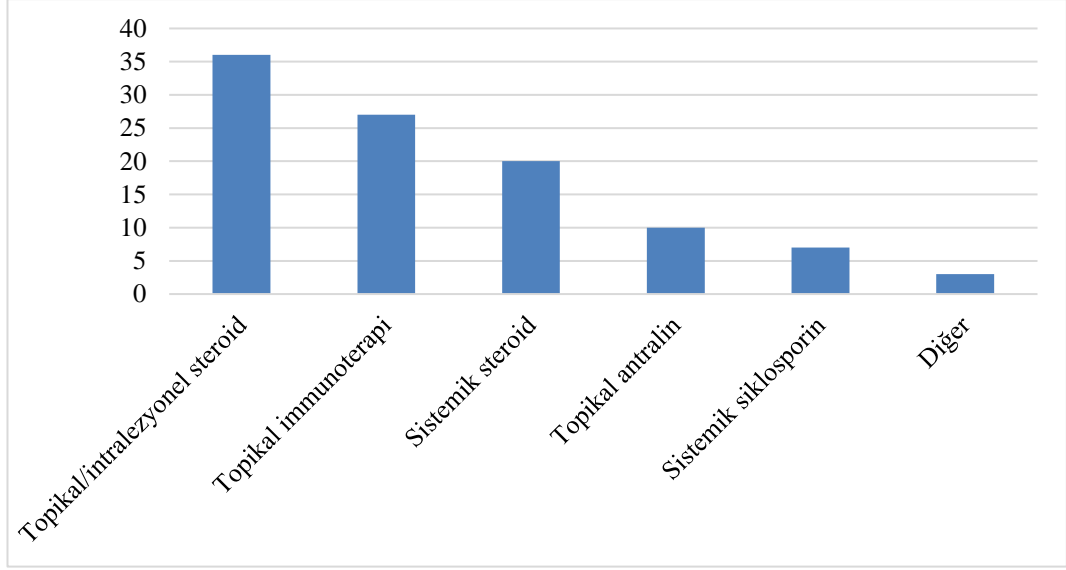


Şekil 2: Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların yaşları 18-45 arasında değişiyordu. Ortalama yaş 27.13 ± 8.53 olarak saptandı.

Hastalık süresi 1 ila 20 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 5.84 ± 4.53 yıl idi.

Hastalardan 36'sı daha önce topikal veya intralezyonel steroid, 27'si topikal immünoterapi, 20'si sistemik steroid, 10'u topikal antralin, 7'si sistemik siklosporin tedavilerini kullanmıştı. Üç hastaya fototerapi, bir hastaya Er-YAG lazer, bir hastaya da mezoterapi uygulanmıştı. Hastaların daha önce kullandıkları tedaviler Şekil 3'te izlenmektedir.



Şekil 3: Hastaların daha önce kullandıkları tedavilerin dağılımı

Hastaların 12'sinde alopesi areata, 3'ünde alopesi totalis, 23'ünde alopesi universalis mevcuttu. Alopesi areatalı hastaların SALT skorları 25 ila 100 arasında idi. Ortalama SALT skoru 81.42 ± 25.59 idi. Hastaların alopesi şiddetine göre dağılımları Şekil 4'te izlenmektedir.



Şekil 4: Alopesi şiddetine göre hastaların dağılımı

Pearson korelasyon testi uygulandığında SALT skoru ile hastaların yaşı arasında ($r=0.134$, $P=0.424$) ve SALT skoru ile hastalık süresi arasında ($r=0.085$, $P=0.0611$) ilişki saptanmadı.

Otuz üç hastaya tofasitinib, beş hastaya topikal immünoterapi tedavisi başlanmıştı. Topikal immünoterapi uygulanan hastaların üçünde 6. ayda tedaviye en az SALT50 yanıtı elde edildi. Tofasitinib tedavisi ile hastaların 20'sinde (%60) 6. ayda SALT50 yanıtı gözlemlendi.

Yan etkilere bakıldığında tofasitinib tedavisi alan 33 hastanın onunda hipersebore (%30.3), dördünde akneiform erüpsiyon (%12.1), ikisinde nazofarenjit, bir hastada ise herpes zoster infeksiyonu gözlemlendi. Topikal immünoterapi uygulanan beş hastadan ikisinde servikal lenfadenopati gelişti.

Tedavi öncesi serum granülizin değerleri ile hastaların yaşı ($r=0.159$, $p=0.341$) arasında bir ilişki saptanmadı. Kadın hastalarda tedavi öncesi serum granülizin değeri 1.28 ± 0.64 ng/mL iken erkek hastalarda bu değer 1.26 ± 0.66 ng/mL olarak hesaplandı. Her iki cinsiyet arasında tedavi öncesi serum granülizin değerleri arasında fark saptanmadı ($p=0.723$). Tedavi öncesi serum granülizin değerleri ile hastalık süresi ($r=0.043$, $p=0.817$) ve hastalık başlangıç yaşı ($r=0.066$, $p=0.720$) arasında herhangi bir bağlantı yoktu. Alopesi areata tanılı hastalar ile alopesi totalis/universalis tanılı hastalar karşılaştırıldığında tedavi öncesi serum granülizin değerleri arasında anlamlı fark ($p=0.004$, $Z=2.778$) tespit edildi. Tedavi öncesi serum granülizin değerleri ile SALT skoru arasında çok zayıf derecede bağlantı ($r=0.378$, $P=0.019$) tespit edildi. Tedavi sonrası serum granülizin değerleri ile SALT skoru arasında ilişki saptanmadı ($r=0.270$, $P=0.102$).

Tedavi öncesi ortalama serum granülizin değeri 1.27 ± 0.64 iken tedavinin 6. ayında ortalama granülizin değeri 0.87 ± 0.47 idi. Wilcoxon testi ile tedavi öncesi ve sonrası serum granülizin değerleri arasında ileri derecede anlamlılık tespit edildi ($p=0.001$).

5. TARTIŞMA

Alopesi areata yaşam boyu prevalansı %2.1 olan sık görülen bir otoimmün hastalıktır. Günümüzde hastalığın özellikle şiddetli formlarında tedavi başarıları düşüktür. Alopesi areatada patogenezin daha iyi anlaşılması ile umut verici tedaviler geliştirilebilir. Çalışmamızda alopesi areata olgularında serum granulizin seviyelerinin tedavi ile değişimi değerlendirilerek granulizin proteininin alopesi areata patogenezindeki rolünün netleştirilmesi amaçlanmıştır.

Demografik veriler değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu şekilde çalışmamızda erkek kadın oranı (E:K: 1.4:1) her iki cinsiyette birbirine yakın sıklıkta gözlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar 18 ila 45 yaş arasında idi. Nitekim alopesi areata her yaşta görülebilse de çoğunlukla 40 yaş altında başlamaktadır [20,138]. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Saç Hastalıkları birimi referans merkezi olduğu için hastaların büyük çoğunluğunu (%68.4) alopesi totalis/universalis olguları oluşturmaktaydı. Çalışmamızda granulizin değerlerini etkileyebileceği için eşlik eden otoimmün hastalıkları olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemişti.

Tedavi etkinliğine bakıldığında topikal immünoterapi ile beş hastadan üçü, tofasitinib tedavisi ile 33 hastadan 20'sinde en az SALT50 yanıtı elde edilmişti. Tofasitinib tedavisinin konvansiyonel tedavilerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, 74 hastanın 6. ayda yapılan değerlendirmesinde SALT50 yanıtı tofasitinib grubunda hastaların %44.4'ünde, konvansiyonel tedavi grubunda (sistemik steroid ve siklosporin) hastaların %37.5'inde, topikal immünoterapi grubunda hastaların %11.1'inde elde edilmiştir. Yan etki sıklığı tofasitinib ve topikal immünoterapi tedavileri ile %33 oranında gözlenirken, konvansiyonel tedavi grubunda %73.1 olarak raporlanmıştır. Bu veriler ışığında tofasitinibin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir [134]. Bizim çalışmamızda subgrup sayıları yeterli olmadığından sağlıklı bir istatistiksel etkinlik karşılaştırması yapılamamaktadır. Bununla beraber tofasitinib tedavisi alan hastaların büyük çoğunluğu tedavi öncesinde uygulanan topikal immünoterapi ve konvansiyonel tedavilere yanıtız olmasına rağmen tofasitinib ile başarılı tedavi sonuçları gözleendiğinden, klinik

gözlem olarak tofasitinib tedavisinin diğer tedavi seçeneklerine üstün olduğu söylenebilir.

Yan etkiler değerlendirildiğinde çalışmamızda tofasitinib tedavisi alan hastaların %30.3'ünde hipersebore, %12.1'inde akneiform erüpsiyon, %9'unda infeksiyonlar gözlenmiştir. Hipersebore ve akne yan etkileri literatür ile karşılaştırıldığında benzer oranlarda gözlenmiştir [131,135]. Bununla beraber infeksiyöz yan etkiler 6 aylık kısa takip süresi nedeniyle çalışmamızda daha az sıklıkta gözlenmiştir. Liu ve arkadaşları, medyan tedavi süresi 12 ay olan çalışmalarında tofasitinib ile üst solunum yolu infeksiyonları (%28.9) başta olmak üzere hastaların %38.9'unda infeksiyonlar bildirmiştir [131]. Benzer şekilde Serdaroğlu ve arkadaşları, üst solunum yolu infeksiyonlarının oranını % 15.9 olarak raporlamıştır [135]. Çalışmamızda topikal immünoterapi alan beş hastada yan etki gözlenmemiştir.

Güncel immünojenik araştırmaların sonuçlarına göre alopesi areata CD8⁺ T hücrelerin neden olduğu anagen folikül hasarı ile oluşmaktadır. İnflamatuvar T hücre hasarının hangi yolla saç kaybına neden olduğu ise günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Proinflamatuvar mediyatörler olan IFN- γ ve IL-6 ailesi sitokinlerinin artışı kıl siklusunun bozulmasından sorumlu olabilir [12]. Alopesi areatada IL-2, IFN γ , TNF α gibi birçok serum sitokin değeri sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur [139–141]. Ayrıca, aktive sitotoksik T hücrelerinden salınan perforin, granzim, Fas ligand ve granulizin gibi çeşitli faktörler alopesi areatada etkilenen kıl foliküllerinde yüksek oranda saptanmıştır [7,13,14]. Alopesi areatada serum granulizin düzeyleri ile ilgili olarak literatürde yalnızca bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada 16 akut alopesi areata, 18 kronik alopesi areata ve 14 sağlıklı bireyin serum granulizin değerleri incelenmiştir. Serum granulizin değerleri akut olgularda en yüksek sağlıklı bireylerde en düşük olacak şekilde klinik aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada immünohistokimyasal olarak granulizin içeren CD8⁺ T hücreleri akut alopesi areatada perifoliküler alanda yoğun olarak tespit edilmiştir. Ayrıca serum granulizin değerleri akut alopesi areatada hastalık şiddeti ile orantılı olarak yaygın saç kaybı olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında serum granulizin seviyelerinin alopesi areatada hastalık aktivitesinin belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [17]. Lezyonel granulizin Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) hastalarında keratinosit ölümü ve bül oluşumundan sorumludur. SJS-TEN hastalarında ölçülen serum

granulizin değerleri akut alopesi areata hastalarında saptanan değerler ile benzer düzeylerde dir [17,142,143]. Bununla beraber SJS-TEN’de hasarın hedefi keratinositler iken alopesi areatada hedef kıl folikülleridir. Alopesi areatanın akut ve ilerleyici döneminde perifoliküler “arı kovarı” görünümü oluşturan yoğun lenfositik infiltratta granulizin içeren CD8⁺ T hücreleri mevcuttur [17]. Başka bir çalışmada ise lezyonel deride immünohistokimyasal incelemede granulizin içeren hücrelerin az sayıda olduğu bildirilmiştir [18].

Alopesi areatada anagen kıl foliküllerini hedef alan sitotoksik T hücreleri hastalık patogenezinde ana rol oynamaktadır. T hücre reseptör (TCR) sekanslama yöntemi ile hem alopesi areata fare modelinde hem de insanlarda lezyonel deride klonal CD8⁺ hücrelerin varlığı tespit edilmiştir. Lezyonel derideki TCR repetuvarının lenf nodlarındaki CD8⁺NKG2D⁺ T hücreleri ile benzerlikler göstermesi bu sitotoksik T hücre popülasyonunun efektör hücreler olduğunu desteklemektedir. Bu hücrelerin alopesi areata fare modelinde hastalığın tetiklenmesine neden oldukları gösterilmiştir [29]. Tofasitinib tedavisi sonrası saçlı deride klonal CD8⁺ T hücrelerinin sayılarının azaldığı fakat deride ve kanda tamamen kaybolmadıkları bildirilmiştir [144]. Başka bir çalışmada saçlı deriden alınan biyopsilerde CD8⁺ T hücrelerinin yoğunluğunun hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği raporlanmıştır [145]. Bu veriler ile uyumlu olarak çalışmamızda alopesi totalis/universalis tanılı hastaların tedavi öncesi serum granulizin değerleri alopesi areata tanılı hastalara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi sonrasında gerileme gösteren serum granulizin seviyeleri sitotoksik T hücreler dışında NK hücreleri aktivitelerinin de baskılanmasından kaynaklı olabilir. Alopesi areatada immün ayrıcalığın bozulması ile anagen kıl folikülleri etrafında NK hücreleri tespit edilebilmektedir [9]. NK hücre reseptörleri NK hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve ligandları ile bağlandıklarında hücre içi sinyal yollarını aktive veya inhibe edebilen reseptörlerdir. Bu reseptörler arasında en sık rastlanan reseptörler NKG2D, NKG2A ve KIR3DL1’dir [146]. NKG2D antijen spesifik T hücre aracılı sitotoksikite gibi T hücre reseptörü (TCR) aracılı fonksiyonların güçlü bir kostimülatördür [147]. KIR3DL1 reseptörü ise spesifik HLA-B ve HLA-A allotiplerine bağlanarak inhibitör sinyaller iletir [148]. Hepatit B aşısının alopesi areata gelişiminde tetikleyici rolü olduğunu öne süren bir çalışmada hepatit B aşısı ile KIR3DL1 ve KIR3DL2 reseptörlerinin benzer peptit sekanslarına sahip oldukları gösterilmiştir. Hepatit B enfeksiyonu veya aşısının NK

veya CD8⁺ T hücrelerindeki KIR3DL1/2 fonksiyonlarını inhibe ederek alopesi areata oluşumuna neden olduğu öne sürülmüştür [34].

Patogenez çalışmalarında sağlıklı bireyler ile hastaların karşılaştırılmasının yanında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeler de çok önemlidir. Nitekim, Morsy ve arkadaşları, alopesi areatalı 20 hastada 24 seans dar bant UVB tedavisi sonrasında serum IL-17A düzeylerinde tedavi öncesi düzeylere kıyasla anlamlı düşüş bildirmişlerdir [149]. Literatürde bir olgu sunumunda tofasitinib tedavisi öncesi alınan saçlı deri biyopsisinde saptanan yüksek interferon seviyeleri ve sitotoksik T hücre belirteçlerinin tedavinin 4. haftasında alınan kontrol biyopside azaldığı gözlenmiştir [150]. Çalışmamızda alopesi areatalı hastaların serum granulizin değerlerinde topikal immünoterapi ve JAK inhibitörü tedavilerinin sonrasında başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p<0.001$). Verilerimiz ışığında granulizinin alopesi areata patogenezindeki inflamatuvar T hücre hasarının oluşmasında rolü olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ

Son yıllarda inflamatuvar ve immünolojik hastalıkların patogenezi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. İnflamatuvar sitokin ve büyüme faktörlerinin kullandıkları sinyal yollarının aydınlatılması ile yeni tedavi hedefleri belirlenebilmektedir. Bu tedavi hedefleri arasında en önemlilerinden biri JAK-STAT yolağıdır. JAK inhibitörlerinin alopesi areatadaki etkinliğinin JAK-STAT bağımlı sitokinler olan IFN γ ve IL-15'in etkilerinin bloke edilerek otoreaktif T hücrelerinin proliferasyon ve aktivasyonlarının engellenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Serum granulizin değeri hücre sel aracılı immünitenin bir belirteçidir. Doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T lenfositlerin aktivitesi arttığında granulizin kanda yüksek değerlerde bulunur. Çalışmamızda alopesi areatalı hastaların serum granulizin değerlerinde topikal immünoterapi ve JAK inhibitörü tedavilerinin sonrasında başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p<0.001$). JAK inhibitörlerinin alopesi areatadaki inflamatuvar kaskadı baskılayıcı etkilerinin serum granulizin değerlerinde azalmaya sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları kontrol grubunun olmaması ve örneklem grubunun subgrup analizleri yapmaya olanak vermemesidir. İleri çalışmalarda çok sayıda olguda tedavi öncesi ve sonrası lezyonel deriden alınan biyopsilerdeki immünohistokimyasal değişikliklerin incelenmesi granulizinin alopesi areata patogenezindeki rolünü daha da netleştirecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia Areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun. Rev.*2006;5:64–9.
2. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366:1515–25.
3. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J. Invest. Dermatol.* 2014;134:1141–2.
4. Kutty-Pachecka M. Psychological and psychopathological factors in alopecia areata. *Psychiatr. Pol.* 2015;49:955–64.
5. Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*2018;54:68–87.
6. Biran R, Zlotogorski A, Ramot Y. The genetics of alopecia areata: New approaches, new findings, new treatments. *J. Dermatol. Sci.*2015;78:11–20.
7. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitag S, Chatenoud L, Brousse N, De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J. Invest. Dermatol.* 2000;114:112–6.
8. Ito T. Hair follicle is a target of stress hormone and autoimmune reactions. *J. Dermatol. Sci.*2010;60:67–73.
9. Ito T, Ito N, Saatoff M, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff BJ, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J. Invest. Dermatol.* 2008;128:1196–206.
10. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, et al. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(-) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J. Invest. Dermatol.* 2005;124:947–57.
11. Alli R, Nguyen P, Boyd K, Sundberg JP, Geiger TL. A mouse model of clonal CD8+ T lymphocyte-mediated alopecia areata progressing to alopecia universalis. *J. Immunol.* 2012;188:477–86.
12. Yu M, Kissling S, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Shapiro J, McElwee KJ.

- Interleukin-6 cytokine family member oncostatin M is a hair-follicle-expressed factor with hair growth inhibitory properties. *Exp. Dermatol.* 2008;17:12–9.
13. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Botchkarev V, Kissling S, Wenzel E, Sundberg JP, et al. Fas-deficient C3.MRL-Tnfrsf6lpr mice and Fas ligand-deficient C3H/HeJ-Tnfsf6gld mice are relatively resistant to the induction of alopecia areata by grafting of alopecia areata-affected skin from C3H/HeJ mice. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Blackwell Publishing Inc.; 2003. page 104–8.
 14. Guo H, Cheng Y, Shapiro J, McElwee K. The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015;11:1335–51.
 15. Ogawa K, Takamori Y, Suzuki K, Nagasawa M, Takano S, Kasahara Y, et al. Granulysin in human serum as a marker of cell-mediated immunity. *Eur. J. Immunol.* 2003;33:1925–33.
 16. Gamen S, Hanson DA, Kaspar A, Naval J, Krensky AM, Anel A. Granulysin-induced apoptosis. I. Involvement of at least two distinct pathways. *J. Immunol.* 1998;161:1758–64.
 17. Ono S, Otsuka A, Yamamoto Y, Kataoka TR, Koyanagi I, Miyachi Y, et al. Serum granulysin as a possible key marker of the activity of alopecia areata. *J. Dermatol. Sci.* 2014;73:74–9.
 18. Tojo G, Fujimura T, Kawano M, Ogasawara K, Kambayashi Y, Furudate S, et al. Comparison of interleukin-17- producing cells in different clinical types of alopecia areata. *Dermatology* 2013;227:78–82.
 19. MacBeth AE, Lee KYC, Levell NJ. A brush with danger: Historical review of topical immunotherapy for alopecia areata. *Clin. Exp. Dermatol.* 2013;38:960–1.
 20. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017;3:17011.
 21. Gip L, Lodin A, Molin L. Alopecia areata. A follow-up investigation of outpatient material. *Acta Derm. Venereol.* 1969;49:180–8.
 22. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 1965;131:421–45.
 23. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata:

- a systematic review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015;8:397–403.
24. Rocha J, Ventura F, Vieira AP, Pinheiro AR, Fernandes S, Brito C. [Alopecia areata: a retrospective study of the paediatric dermatology department (2000-2008)]. *Acta Med. Port.* 2011;24:207–14.
 25. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr. Dermatol.* 19:482–5.
 26. Yang S, Yang J, Liu JB, Wang HY, Yang Q, Gao M, et al. The genetic epidemiology of alopecia areata in China. *Br. J. Dermatol.* 2004;151:16–23.
 27. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78:1–12.
 28. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, Huang H, Menelaou A, Redler S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat. Commun.* 2015;6.
 29. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat. Med.* 2014;20:1043–9.
 30. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, et al. The human hair follicle immune system: Cellular composition and immune privilege. *Br. J. Dermatol.* 2000;142:862–73.
 31. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The hair follicle and immune privilege. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Blackwell Publishing Inc.; 2003. page 188–94.
 32. Bertolini M, Pretzlaff M, Sulk M, Bähr M, Gherardini J, Uchida Y, et al. Vasoactive intestinal peptide, whose receptor-mediated signalling may be defective in alopecia areata, provides protection from hair follicle immune privilege collapse. *Br. J. Dermatol.* 2016;175:531–41.
 33. Wang EHC, Yu M, Breitkopf T, Akhoundsadegh N, Wang X, Shi F-T, et al. Identification of Autoantigen Epitopes in Alopecia Areata. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136:1617–26.
 34. Richardson CT, Hayden MS, Gilmore ES, Poligone B. Evaluation of the Relationship between Alopecia Areata and Viral Antigen Exposure. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018;19:119–26.
 35. Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich CJ, et al.

- An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science* 1998;282:121–5.
36. Dieli F, Troye-Blomberg M, Ivanyi J, Fournié JJ, Krensky AM, Bonneville M, et al. Granulysin-dependent killing of intracellular and extracellular *Mycobacterium tuberculosis* by Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes. *J. Infect. Dis.* 2001;184:1082–5.
 37. Ma LL, Spurrell JCL, Wang JF, Neely GG, Epelman S, Krensky AM, et al. CD8 T Cell-Mediated Killing of *Cryptococcus neoformans* Requires Granulysin and Is Dependent on CD4 T Cells and IL-15. *J. Immunol.* 2002;169:5787–95.
 38. Hata A, Zerboni L, Sommer M, Kaspar AA, Clayberger C, Krensky AM, et al. Granulysin blocks replication of varicella-zoster virus and triggers apoptosis of infected cells. *Viral Immunol.* 2001;14:125–33.
 39. Wang Z, Choice E, Kaspar A, Hanson D, Okada S, Lyu SC, et al. Bactericidal and tumoricidal activities of synthetic peptides derived from granulysin. *J. Immunol.* 2000;165:1486–90.
 40. Sakai M, Ogawa K, Shiozaki A, Yoneda S, Sasaki Y, Nagata K, et al. Serum granulysin is a marker for Th1 type immunity in pre-eclampsia. *Clin. Exp. Immunol.* 2004;136:114–9.
 41. Nagasawa M, Isoda T, Itoh S, Kajiwara M, Morio T, Shimizu N, et al. Analysis of serum granulysin in patients with hematopoietic stem-cell transplantation: its usefulness as a marker of graft-versus-host reaction. *Am. J. Hematol.* 2006;81:340–8.
 42. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol. Ther.* 24:348–54.
 43. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51:440–7.
 44. Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. *Int. J. Dermatol.* 2018;57:776–83.
 45. Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006;55:799–806.
 46. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr. Probl. Dermatology* 2015;47:21–32.

47. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch. Dermatol.* 2003;139:1555–9.
48. Ahmed Z, Banik RL, Paul HK, Jaigirdar QH, Begum F, Chowdhury SA. Histopathological changes in different stages of alopecia areata. *Mymensingh Med. J.* 2010;19:100–5.
49. Dy LC, Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: Why is it important to the clinician? *Dermatol. Ther.* 2011;24:369–74.
50. Ekiz O, Sen BB, Rifaioğlu EN, Balta I. Trichoscopy in paediatric patients with tinea capitis: a useful method to differentiate from alopecia areata. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28:1255–8.
51. Shelleh HH, Khan SA, Al-hatiti HS. Trichotillomania or alopecia areata? *Int. J. Dermatol.* 2006;45:1196–8.
52. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 1: Pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can. Fam. Physician* 2015;61:751–5.
53. Chu S-Y, Chen Y-J, Tseng W-C, Lin M-W, Chen T-J, Hwang C-Y, et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011;65:949–56.
54. Liu LY, King BA, Craiglow BG. Alopecia areata is associated with impaired health-related quality of life: A survey of affected adults and children and their families. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;79:556-558.e1.
55. Chen C-H, Wang K-H, Hung S-H, Lin H-C, Tsai M-C, Chung S-D. Association between herpes zoster and alopecia areata: A population-based study. *J. Dermatol.* 2015;42:824–5.
56. Kang J-H, Lin H-C, Kao S, Tsai M-C, Chung S-D. Alopecia Areata Increases the Risk of Stroke: a 3-year Follow-Up Study. *Sci. Rep.* 2015;5:11718.
57. Wang E, Santos L, Li X, Tran A, Kim S, Woo K, et al. Alopecia Areata is Associated with Increased Expression of Heart Disease Biomarker Cardiac Troponin I. *Acta Derm. Venereol.* 2018;98:776–82.
58. Waard-Van Der Spek FB, Oranje AP, Raeymawcker DMJ, Peereboom-Wynia JDR. Juvenile versus maturity-onset alopecia areata- a comparative retrospective clinical study. *Clin. Exp. Dermatol.* 1989;14:429–33.
59. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009;61:581–91.

60. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: Associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2006;20:1055–60.
61. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006;55:438–41.
62. Messenger A, McKillop J, Farrant P, McDonagh A, Sladdenà M, Messenger A. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br. J. Dermatol.* 2012;166:916–26.
63. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78:15–24.
64. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;
65. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;49:96–8.
66. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006;20:1243–7.
67. Takeda K, Arase S, Takahashi S. Side effects of topical corticosteroids and their prevention. *Drugs* 1988;36:15–23.
68. Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *Int. J. Trichology* 2011;3:20–4.
69. Devi M, Rashid A, Ghafoor R. Intralesional Triamcinolone Acetonide Versus Topical Betamethasone Valearate in the Management of Localized Alopecia Areata. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2015;25:860–2.
70. Tan E, Tay YK, Goh CL, Giam YC. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore - A study of 219 Asians. *Int. J. Dermatol.* 2002;41:748–53.
71. Chang KH, Rojhirunsakool S, Goldberg LJ. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. *J. Drugs Dermatol.* 2009;8:909–12.

72. Chu TW, AlJasser M, Alharbi A, Abahussein O, McElwee K, Shapiro J. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;73:338–40.
73. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2000;11:478–83.
74. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019;Volume 13:2777–86.
75. Galbraith GMP, Thiers BH. In Vitro Suppression of Human Lymphocyte Activity by Minoxidil. *Int. J. Dermatol.* 1985;24:249–51.
76. Price VH. Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata, including long-term efficacy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987;16:737–44.
77. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987;16:730–6.
78. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic Steroids with or Without 2% Topical Minoxidil in the Treatment of Alopecia Areata. *Arch. Dermatol.* 1992;128:1467–73.
79. Shapiro J, Tan J, Ho V, Abbott F, Tron V. Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and 5% minoxidil: a clinical and immunopathologic evaluation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993;29:729–35.
80. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 2: treatment. *Can. Fam. Physician* 2015;61:757–61.
81. Vila TO, Camacho Martinez FM. Bimatoprost in the treatment of eyelash universalis alopecia areata. *Int. J. Trichology* 2010;2:86–8.
82. Coronel-Pérez IM, Rodríguez-Rey EM, Camacho-Martínez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010;24:481–5.
83. Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M. Bimatoprost versus Mometasone Furoate in the Treatment of Scalp Alopecia Areata: A Pilot Study. *Dermatology* 2015;230:308–13.
84. El-Ashmawy AA, El-Maadawy IH, El-Maghraby GM. Efficacy of topical latanoprost versus minoxidil and betamethasone valerate on the treatment of alopecia areata. *J. Dermatolog. Treat.* 2018;29:55–64.

85. Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, Braun Falco O. Treatment of Alopecia Areata by Anthralin-Induced Dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1979;115:1254–5.
86. Tang L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J. Old wine in new bottles: reviving old therapies for alopecia areata using rodent models. *J. Investig. dermatology. Symp. Proc.* 2003;8:212–6.
87. Tang L, Cao L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J. Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthralin. *Exp. Dermatol.* 2004;13:5–10.
88. Sehgal VN, Verma P, Khurana A. Anthralin/dithranol in dermatology. *Int. J. Dermatol.* 2014;53:e449-60.
89. Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of Anthralin in the Treatment of Alopecia Areata. *Arch. Dermatol.* 1987;123:1491–3.
90. Das S, Ghorami RC, Chatterjee T, Banerjee G. Comparative assessment of topical steroids, topical tretinoin (0.05%) and dithranol paste in alopecia areata. *Indian J. Dermatol.* 55:148–9.
91. Özdemir M, Balevi A. Bilateral Half-Head Comparison of 1% Anthralin Ointment in Children with Alopecia Areata. *Pediatr. Dermatol.* 2017;34:128–32.
92. Wu SZ, Wang S, Ratnaparkhi R, Bergfeld WF. Treatment of pediatric alopecia areata with anthralin: A retrospective study of 37 patients. *Pediatr. Dermatol.* 2018;35:817–20.
93. Durdu M, Özcan D, Baba M, Seçkin D. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: a retrospective case series. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;72:640–50.
94. Nasimi M, Ghandi N, Abedini R, Mirshamsi A, Shakoei S, Seirafi H. Efficacy and safety of anthralin in combination with diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata: a retrospective case series. *Arch. Dermatol. Res.* 2019;311:607–13.
95. Ibrahim SA, Esawy AM, Abdelshafy AS. Treatment of chronic extensive alopecia areata by diphenylcyclopropenone alone versus in combination with anthralin. *Dermatol. Ther.* 2019;32.
96. Shapiro J. Current treatment of alopecia areata. *J. Investig. dermatology.*

- Symp. Proc. 2013;16:S42-4.
97. Happle R, Klein HM, Macher E. Topical immunotherapy changes the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. *Arch. Dermatol. Res.* 1986;278:214–8.
 98. Simonetti O, Lucarini G, Bernardini ML, Simoncini C, Biagini G, Offidani A. Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphencyprone treatment: an immunohistochemical study. *Br. J. Dermatol.* 2004;150:940–8.
 99. Wasyłyszyn T, Kozłowski W, Zabielski SL. Changes in distribution pattern of CD8 lymphocytes in the scalp in alopecia areata during treatment with diphencyprone. *Arch. Dermatol. Res.* 2007;299:231–7.
 100. Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, van der Steen P, Schäufele M, Henninger HP, et al. Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *J. Invest. Dermatol.* 1994;103:530–3.
 101. Summer KH, Göggelmann W. 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene depletes glutathione in rat skin and is mutagenic in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res. Toxicol.* 1980;77:91–3.
 102. van der Steen PHM, van Baar HMJ, Happle R, Boezeman JBM, Perret CM. Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991;24:227–30.
 103. Zerbinati N, Esposito C, D’Este E, Calligaro A, Valsecchi R. Topical Immunotherapy of Alopecia Areata: A Large Retrospective Study. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2018;8:101–10.
 104. Alam M, Gross EA, Savin RC. Severe urticarial reaction to diphenylcyclopropenone therapy for alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999;40:110–2.
 105. Francomano M, Seidenari S. Urticaria after topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone. *Contact Dermatitis* 2002;47:310–1.
 106. Henderson CA, Ilchyshyn A. Vitiligo complicating diphencyprone sensitization therapy for alopecia universalis. *Br. J. Dermatol.* 1995;133:496–7.
 107. Kutlubay Z, Engin B, Songur A, Serdaroglu S, Tuzun Y. Topical

- immunotherapy with diphenylcyclopropenone-induced vitiligo. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2016;18:245–6.
108. Van Der Steen P, Happle R. ‘Dyschromia in Confetti’ as a Side Effect of Topical Immunotherapy with Diphenylcyclopropenone. *Arch. Dermatol.* 1992;128:518–20.
 109. Luggen P, Hunziker T. High-dose intravenous corticosteroid pulse therapy in alopecia areata: own experience compared with the literature. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2008;6:375–8.
 110. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, Nickoloff BJ, Ho VC, Chan LS, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata: A clinical and immunohistochemical analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990;22:242–50.
 111. Taylor M, Ashcroft AT, Messenger AG. Cyclosporin A prolongs human hair growth in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 1993;100:237–9.
 112. Ferrando J, Grimalt R. Partial response of severe alopecia areata to cyclosporine A. *Dermatology* 1999;199:67–9.
 113. Açıkgöz G, Çalışkan E, Tunca M, Yeniay Y, Akar A. The effect of oral cyclosporine in the treatment of severe alopecia areata. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2014;33:247–52.
 114. Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019;81:694–701.
 115. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: A clinical and immunopathologic evaluation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997;36:114–7.
 116. Chartaux E, Joly P. Évaluation à long terme de l’efficacité du méthotrexate seul ou associé à de faibles doses de corticoïdes dans le traitement des pelades décalvantes totales. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2010;137:507–13.
 117. Royer M, Bodemer C, Vabres P, Pajot C, Barbarot S, Paul C, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br. J. Dermatol.* 2011;165:407–10.
 118. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019;80:120-127.e2.
 119. Leitenberger J, Jacobe HT, Cruz PD. Photoimmunology-illuminating the

- immune system through photobiology. *Semin. Immunopathol.* 2007;29:65–70.
120. Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AŞ, Kiran R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2011;27:325–7.
 121. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilslund D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006;31:196–9.
 122. Mohamed Z, Bhourri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2005;19:552–5.
 123. Kamel MM, Salem SAM, Attia HHM. Successful treatment of resistant alopecia areata with a phototoxic dose of ultraviolet A after topical 8-methoxypsoralen application. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2011;27:45–50.
 124. Herz-Ruelas ME, Welsh O, Gomez-Flores M, Welsh E, Miranda-Maldonado I, Ocampo-Candiani J. Ultraviolet A-1 phototherapy as an alternative for resistant alopecia areata. *Int. J. Dermatol.* 2015;54:e445-7.
 125. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight* 2016;1.
 126. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatology* 2016;152:490–1.
 127. Jabbari A, Dai Z, Xing L, Cerise JE, Ramot Y, Berkun Y, et al. Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine* 2015;2:351–5.
 128. Olamiju B, Friedmann A, King B. Treatment of severe alopecia areata with baricitinib. *JAAD Case Reports* 2019;5:892–4.
 129. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI insight* 2016;1:e89776.
 130. Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J, Chen JC, Bitterman A, Ulerio G, et al. An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch-Type Alopecia Areata, Totalis, and Universalis. *J. Invest. Dermatol.* 2018;138:1539–45.

131. 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;76:22–8.
132. Ibrahim O, Bayart CB, Hogan S, Piliang M, Bergfeld WF. Treatment of alopecia areata with tofacitinib. *JAMA Dermatology* 2017;153:600–2.
133. Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76:29–32.
134. Shin JW, Huh CH, Kim MW, Lee JS, Kwon O, Cho S, et al. Comparison of the treatment outcome of oral tofacitinib with other conventional therapies in refractory alopecia totalis and universalis: A retrospective study. *Acta Derm. Venereol.* 2018;99:41–6.
135. Serdaroğlu S, Engin B, Çelik U, Erkan E, Aşkın Ö, Oba Ç, et al. Clinical experiences on alopecia areata treatment with tofacitinib: A study of 63 patients. *Dermatol. Ther.* 2019;32:9–11.
136. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77:1987–2001.
137. Sandborn WJ, Panés J, D’Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;17:1541–50.
138. Kavak A, Yeşildal N, Parlak AH, Gökdemir G, Aydoğan I, Anul H, et al. Alopecia areata in Turkey: Demographic and clinical features. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2008;22:977–81.
139. Kasumagić-Halilovic E, Cavaljuga S, Ovcina-Kurtovic N, Zecevic L. Serum Levels of Interleukin-2 in Patients with Alopecia Areata: Relationship with Clinical Type and Duration of the Disease. *Ski. appendage Disord.* 2018;4:286–90.
140. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Karamehic J. Serum concentrations of interferon-gamma (IFN-g) in patients with alopecia areata: correlation with clinical type and duration of the disease. *Med. Arh.* 2010;64:212–4.
141. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Cavaljuga S. Tumor necrosis factor-alpha in patients with alopecia areata. *Indian J. Dermatol.* 2011;56:494–6.
142. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann. Intern.*

- Med.2009;151:514–5.
143. Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hoshina D, Mae H, et al. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011;65:65–8.
 144. de Jong A, Jabbari A, Dai Z, Xing L, Lee D, Li MM, et al. High-throughput T cell receptor sequencing identifies clonally expanded CD8+ T cell populations in alopecia areata. *JCI insight* 2018;3.
 145. Jabbari A, Cerise JE, Chen JC, Mackay-Wiggan J, Duvic M, Price V, et al. Molecular signatures define alopecia areata subtypes and transcriptional biomarkers. *EBioMedicine* 2016;7:240–7.
 146. Jiang Y, Wu S, Zhou F, Bice T, Zhang Z, Liu J, et al. Alteration of inhibitory and activating natural killer cell receptor expression on T cells in human immunodeficiency virus-infected Chinese. *Microbiol. Immunol.* 2011;55:715–25.
 147. Maasho K, Opoku-Anane J, Marusina AI, Coligan JE, Borrego F. NKG2D Is a Costimulatory Receptor for Human Naive CD8 + T Cells. *J. Immunol.* 2005;174:4480–4.
 148. O'Connor GM, McVicar DW. The Yin-Yang of KIR3DL1/S1: Molecular mechanisms and cellular function. *Crit. Rev. Immunol.*2013;33:203–18.
 149. Morsy H, Maher R, Negm D. Correlation between serum IL-17A level and SALT score in patients with alopecia areata before and after NB-UVB therapy. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018;17:533–7.
 150. Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Ulerio G, de Jong A, Clynes R, et al. Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers. *Exp. Dermatol.*2016;25.

8. EKLER

EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

T.C.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın Bay/Bayan,

Sizi Dr. Muazzez Çiğdem Oba tarafından yürütülen “Alopesi areata olgularında serum granulizin değerlerinin klinik aktivite ile korelasyonu” başlıklı çalışmaya davet ediyoruz.

Bu çalışmanın amacı alopesi areata (saç kıran) hastalığının alevlenme dönemlerinde kanda yükselebilen bir belirteci bulabilmektir. Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz çalışma nedeniyle size herhangi ek bir ilaç verilmeyecektir. Rutin kullandığınız tedavi devam ederken ek olarak başka bir tedavi uygulanmayacaktır. Sizden tedavinin başlangıcında ve 6 ay sonrasında olmak üzere sadece toplam 2 kan tahlili yapılacaktır. Kan tahlili rutin uygulamada olduğu gibi kol içi yüzdeki bir toplardamardan 5 ml olacak şekilde kliniğimizde alınacaktır. Steril şartlarda yapılan bu işlemin hafif ağrı ve bazen morluk dışında bir yan etkisi yoktur. Bu esnada doktorunuzun önerdiği ilacın düzenli kullanımı haricinde sizin bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

Araştırmaya sizin dışınızda 76 kişi katılacaktır. Muayene sırasında saç kaybınızın derecesi, hastalık süreniz ve daha önce kullandığımız tedaviler kaydedilecek ve sizden kan vermeniz istenecektir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına sahipsiniz. Çalışma sırasında kimliğinizi ortaya koyacak kişisel bilgiler gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak ve tıbbi raporlara adınız yansıtılmayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu araştırma için sizden herhangi bir ücret alınmayacak, size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumu(SGK)'dan da herhangi bir ücret alınmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan ulaşım imkanı vardır ancak bu bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcinin söz konusu erişime izin verdiği kabul edilecektir.

Bu çalışmadan tedavinizi düzenli kullanmamanız veya eksik bırakmanız durumunda katılımınız sona erdirilecektir. Araştırmaya devam etmeniz gereken süre 6 aydır ve bu sürede tedavi başlangıcı ve sonrasında değerleriniz kaydedilip değerlendirilmeye alınacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde sizle paylaşılacaktır. Araştırma hakkında veya araştırma ile ilgili yan etkiler hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr. Muazzez Çiğdem Oba'ya muazzez.oba@istanbul.edu.tr e-posta adresi veya 05301426541 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama adı geçen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Adı-Soyadı:.

Telefon:

Tarih:

İmza:

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin

Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Şahidin:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih:

9. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Muazzez Çiğdem OBA KAYMAZ

Doğum yeri ve tarihi: Şişli- 28.06.1990

Uyruğu: Türk

İletişim adresi ve telefonu: Göztepe Mah., Kortanpaşa Sok., İmren Apt, No: 22,

D:21, Kadıköy, 05301426541

E-posta: muazzez.oba@istanbul.edu.tr

Eğitimi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.	2020
Lisans	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa	2015
Lise	Galatasaray Lisesi	2009
İlköğretim	F.M.V Işık İlköğretim Okulu	2004

Mesleki Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
Uzmanlık Doktor	Öğrencisi İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.	2016-2020

Bilimsel Faaliyetleri

- Yayınları

İngilizce Hakemli Dergiler

1. Kutlubay Z, **Oba MC**, Engin B, Ambarcıoğlu P, Serdaroğlu S, Tüzün Y.
Ozone Therapy Versus Topical Hyaluronic Acid- Triamcinolone Acetonide-

- Diclofenac Sodium In Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. J Turk Acad Dermatol 2017; 11 (3): 17113a1.
2. Engin B, **Oba MC**, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Chronic Paronychia. J Turk Acad Dermatol 2018; 12 (1): 18121r1.
 3. Engin B, **Oba MC**, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Emerging Treatments for Psoriasis: What Do Interleukin-17 Antagonists Promise? J Turk Acad Dermatol 2018; 12 (3): 18123r2
 4. **Oba MC**, Askin O, Engin B, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Rituximab Treatment in Dermatology. J Turk Acad Dermatol 2019; 13 (1): 19131r1
 5. **Oba MC**, Engin B. Palmoplantar Pustular Psoriasis Induced by Infliximab in A Patient With Crohn's Disease. J Turk Acad Dermatol 2019; 13 (1): 19131c1
 6. Serdaroğlu S, Engin B, Çelik U, Erkan E, Aşkın Ö, **Oba Ç**, Kutlubay Z. Clinical experiences on alopecia areata treatment with tofacitinib: A study of 63 patients. Dermatol Ther. 2019 Jan 28:e12844. doi: 10.1111/dth.12844. PubMed PMID: 30693634.
 7. Engin B, **Oba MC**. Clinical and Digital Follow-up of Cutaneous Melanoma. J Turk Acad Dermatol 2019; 13 (2): 19132r1.

Uluslararası Bildiri

1. Engin B, Serdaroğlu S, **Oba Ç**, Kutlubay Z. Ustekinumab In The Treatment Of Generalised Pustular Psoriasis: A Case Report. Psoriasis 2016. 7-9 Temmuz 2016. **(Poster)**.
2. Serdaroğlu S, Engin B, **Oba Ç**, Kutlubay Z, Tüzün Y. Ustekinumab In The Treatment Of Psoriasis Unresponsive To Other Biological Agents: A Case Report. Psoriasis 2016. 7-9 Temmuz 2016. **(Poster)**.
3. Engin B, **Oba Ç**, Kutlubay Z. Long term etanercept treatment for a child with pustular psoriasis. 25. EADV Congress. 28 Eylül-2 Ekim 2016; P2022. **(Poster)**.
4. Fenjanchi AR, Engin B, **Oba MÇ**, Yılmaz E, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. HLA Type Determination in Patients Diagnosed with Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. 3rd National Dermatology and Cosmetology Congress with International Participants. 14-17 Mart 2018. 0200. **(Sözlü Bildiri)**.

5. Oba M, Askin O, Kutlubay Z, Engin B, Serdaroglu S. A case of refractory alopecia universalis associated with atopic dermatitis: Experience with oral tofacitinib monotherapy. 24th World Congress of Dermatology. 10-15 Haziran 2019. **(Poster)**
6. Oba M, Askin O, Aydin O, Kutlubay Z, Engin B, Serdaroglu S. Generalized net-like erythema in an adolescent: Only clue to diagnosis of ADA-2 deficiency. 24th World Congress of Dermatology. 10-15 Haziran 2019. **(Poster)**
7. Oba M, Askin O, Aydin O, Serdaroglu S. Localized bullous pemphigoid after cardiac pacemaker implantation. 24th World Congress of Dermatology. 10-15 Haziran 2019. **(Poster)**
8. Oba MC, Askin O, Alis DC, Kocaarslan G, Kutlubay Z, Engin B, Serdaroglu S. Subclinical atherosclerosis in patients with moderate and severe hidradenitis suppurativa. 24th World Congress of Dermatology. 10-15 Haziran 2019. **(Poster)**

Uluslararası Kitap Bölümü

1. Burhan Engin, **Muazzez Çiğdem Oba**, Zekayi Kutlubay, Server Serdaroğlu and Yalçın Tüzün (2017). Acne Rosacea, Acne and Acneiform Eruptions, Dr. Selda Pelin Kartal (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/65636. <http://www.intechopen.com/books/acne-and-acneiform-eruptions/acne-rosacea>
2. Burhan Engin, **Muazzez Çiğdem Oba**, Yalçın Tüzün (2017). Alopecia Areata, Hair and Scalp Disorders, Zekayi Kutlubay and Server Serdaroğlu (Ed.) InTech, DOI: 10.5772/66594. <https://www.intechopen.com/books/hair-and-scalp-disorders/alopecia-areata>
3. Burhan Engin, **Muazzez Çiğdem Oba**, Server Serdaroğlu (2017). Urticaria and Angioedema, A Comprehensive Review of Urticaria and Angioedema, Dr.Selda Pelin Kartal and Zekayi Kutlubay (Ed.) InTech, DOI: 10.5772/65526. <https://www.intechopen.com/books/a-comprehensive-review-of-urticaria-and-angioedema/urticaria-and-angioedema>

Ulusal Toplantı Sunumu

1. Kutlubay Z, **Oba MÇ**, Engin B, Serdaroğlu S, Tüzün Y. Rekürren Aftöz Stomatit Tedavisinde Ozon Uygulamasının Hiyaluronik Asit/Triamsinolon Asetonid/Diklofenak Sodyum ile Karşılaştırılması. 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Antalya, 19-23 Ekim 2016. PS1-068. **(Poster)**
2. **Oba MÇ**, Engin B, Aydın Ö, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Eritrodermik pitriazis rubra pilariste ustekinumab tedavisi ile dramatik yanıt. 3. Ulusal Psoriasis Sempozyumu. 29 Mart-01 Nisan 2018. **(Poster)**.
3. Engin B, **Oba MÇ**, Birben AÖ, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Psoriasis hastalarında ustekinumab kullanımının retrospektif değerlendirilmesi. 3. Ulusal Psoriasis Sempozyumu. 29 Mart-01 Nisan 2018. **(Sözlü Bildiri)**.
4. **Oba MÇ**, Engin B, Aşkın Ö, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Alopesi universalis olgularında topikal immünoterapinin retrospektif değerlendirilmesi. 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 16 –20 Ekim 2018. 0228. **(Sözlü Bildiri)**.
5. **Oba MÇ**, Aşkın Ö, Aydın Ö, Serdaroğlu S. Yabancı cisim granülomunu taklit eden bir asemptomatik sarkoidoz olgusu. 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 16 –20 Ekim 2018. PS-064. **(Poster)**.
6. **Oba MÇ**, Aşkın Ö, Aydın Ö, Serdaroğlu S. Saçlı deride yerleşen bir dev kornu kutane olgusu. 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 16 –20 Ekim 2018. PS-174. **(Poster)**.
7. **Oba MÇ**, Aşkın Ö, Erdoğan M, Fresko İ, Kutlubay Z. Dil ülseri ile tanı konulan dev hücreli arterit. 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 24-28 Eylül 2019. P-0021. **(Poster)**.
8. **Oba MÇ**, Aşkın Ö, Aydın Ö, Serdaroğlu S. Generalize piyoderma gangrenozum. 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 24-28 Eylül 2019. P-0022. **(Poster)**.
9. **Oba MÇ**, Aşkın Ö, Engin B, Serdaroğlu S. Ustekinumaba yanıt veren ve artrit eşlik ettiği akrodermatitis continua Hallopeau olgusu. İnflamatuvar Hastalıklar Kürsüsü. 6-8 Aralık 2019. **(Sözlü bildiri)**

Ulusal Hakemli Dergiler

1. **Oba MÇ**, Kutlubay Z, Engin B, Serdaroğlu S. Kozmetik Dermatolojide Trombositten Zengin Plazmanın Kullanım Alanları. Dermatoz 2017; 8 (3): dermatoz17083d1.

2. **Oba MÇ**, Engin B, Kutlubay Z, Serdaroglu S. Oral Liken Planus. *Dermatoz* 2017; 8 (4): dermatoz17084d1
3. Başaran AR, Engin B, **Oba MÇ**, Yılmaz E, Kutlubay Z, Serdaroglu S. HLA Type Determination in Patients Diagnosed with Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. doi: 10.5336/medsci.2018-62421
4. **Oba MÇ**, Engin B, Kutlubay Z, Serdaroglu S. Aksilla ve İnguinal Kıvrım Hastalıklarında Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Dermatoz* 2018; 9 (4): dermatoz18094d1.

