

**Güvenç GÖKALP**<sup>1,a</sup>  
**Akın KIRBAŞ**<sup>1,b</sup><sup>1</sup> Yozgat Bozok Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Yozgat, TÜRKİYE<sup>a</sup> ORCID: 0000-0001-9249-3567<sup>b</sup> ORCID: 0000-0001-9159-3240

## Köpeklerin Atipik Endokrinal Dermatozu, Alopesi X

Alopesi X, köpeklerin genç yetişkin dönemlerinde görülen, yüksek progesteron, düşük androjen, değişken östrojen ve kortizolde hafif artışla seyreden, yangı ve kaşıntının gözlenmediği kıl döngüsünün durması ile karakterize bir dermatozdur. Alaska Malamutu, Çov-Çov, Keeshond, Norveç Elkhound, Pomeryan ve Samoyed ırkları hastalığa daha yatkınlık ve duyarlılık göstermektedir. Klinik bulgular dermatolojik bulguların yanısıra psikojenik olarak da ortaya çıkabilmektedir. Baş ve distal ekstremitelerde dışındaki bölgelerde alopesi, simetrik bilateral alopesi, hiperpigmentasyon ve travma sonrası kılların yeniden uzaması önemli klinik bulgulardır. Tanıda anamnez, biyokimyasal parametreler ve dermatohistopatolojik bulgular temeldir. Ayırıcı tanıda, hiperadrenokortisizm, hipotroidizm ve kongenital alopesi gözönünde bulundurulmalıdır. Tedavide kastrasyon, melatonin, mitotan ve trilostan uygulamalarını kapsamaktadır. Son yıllarda, beşerî hekimlikte ve kozmetik endüstrisinde kullanılan mikroigneleme yöntemi önem arz etmektedir. Sonuç olarak, hastalığın seyrine göre uygulanabilecek tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından daha etkin tanısal yaklaşımlara ihtiyacın olduğu dikkati çekmektedir

**Anahtar Kelimeler:** Alopesi X, köpek, semptom, tanı, tedavi

### Atypical Endocrinal Dermatitis of Dogs, Alopecia X

Alopecia X is a type of dermatosis seen in young adult dogs and characterized by cessation of hair cycle, high progesterone, low androgen, variable estrogen and mild increase in cortisol, without inflammation and itching. Alaskan Malamute, Chow-Cow, Keeshond, Norwegian Elkhound, Pomeranian and Samoyed breeds show more susceptibility and susceptibility to the disease. Clinical findings may occur as psychogenic as well as dermatological findings. Alopecia in areas other than head and distal extremities, bilateral symmetrical alopecia, hyperpigmentation, and post-traumatic hair regrowth are important clinical findings. Anamnesis, biochemical parameters and dermatohistopathological findings are basics for diagnosis. In the differential diagnosis, hyperadrenocorticism, hypothyroidism and congenital alopecia should be considered. The treatment includes castration, melatonin, mitotane and trilostane applications. In recent years, microneedling method used in human medicine and cosmetics industry is important. In conclusion, it is noteworthy that more effective diagnostic approaches are needed in order to develop treatment options that can be applied according to the course of the disease.

**Key Words:** Alopecia X, dog, symptom, diagnosis, treatment

### 1. Giriş

Köpeklerde Alopesi X, ilk olarak 1977'de Siegel tarafından tanımlanmıştır. Biyokimyasal serum, idrar, tiroid ve adrenal fonksiyon testlerinin normal çıkması ve dermatolojik bulguların, hiperadrenokortisizmdeki dermatolojik bulgulara benzediği için "yalancı-cushing sendromu" olarak adlandırılmıştır (1). Hastalık, Alopesi X ismini ise 1990'da Schmeitzel tarafından tanımlanan, Pomeryan ırkı köpeklerde simetrik alopesi ve hiperpigmentasyonun görüldüğü ilk vaka raporundan almaktadır (2). Enflamatuvar alopesiler, kıl folikülünün doğrudan veya dolaylı olarak hasar görmesinden kaynaklanabildiği gibi enflamatuvar olmayan alopesiler, genellikle anormal kıl oluşumundan veya hipotroidizm ve hiperadrenokortisizm gibi endokrin kökenli hastalıklardan kaynaklanabilmektedir (3). Alopesi X, hayvanın kıllarını şiddetli kaşındığı, sıkça yaladığı, normal dökülmeyi takiben kılların yeniden uzayamadığı ve travmatik olarak indüklenemediği bir hastalıktır. Hastalık; şiddetine, süresine ve kıl dökülmesinin nedenine bağlı olarak lokal, generalize, fokal, düzensiz veya yaygın olarak sınıflandırılmaktadır (4). Alopesi X, sık kıllı ırklarda kaşıntılı olmayan alopesi ve hiperpigmentasyon ile karakterize bir kıl döngüsü bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (5). Alopesi X, kongenital olmayan, simetrik yaygın alopesi ve foliküler displazilerin görüldüğü ancak kıl rengine bağlı değişikliklerin görülmediği bir dermatoz olarak bilinmektedir (6). Alopesi X, hastalığın patolojik mekanizmasının tam anlamıyla bilinmemesinden dolayı bu ismi aldığı düşünülmektedir (7). Hastalık tipik olarak 2 ila 5 yaş arasındaki erkek köpeklerin etkilendiği ve sekonder enfeksiyonların geliştiği bir alopesi olarak ifade edilmektedir (8). Yalancı cushing, kongenital adrenal hiperplazi sendromu, büyüme hormonuna yanıt veren alopesi (hiposomatotropizm), kastrasyona yanıt veren dermatoz ve biyopsiye yanıt veren alopesi hastalığının diğer isimleri olarak bildirilmiştir (9). Biyopsi ve cerrahi müdahale sonrası kılların yeniden uzaması hastalığın önemli özelliklerinden biri olarak görülmektedir (4). Ayrıca hastalık, yalnızca kutanöz belirtilere sahip persistent hiperadrenokortisizimli köpeklerin hastalığı olarak da

**Geliş Tarihi** : 01.04.2021  
**Kabul Tarihi** : 09.06.2021

#### Yazışma Adresi Correspondence

#### Güvenç GÖKALP

Yozgat Bozok Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Yozgat – TÜRKİYE

güvenc.gokalp@yobu.edu.tr

tanımlanabilmektedir (2). Kıl döngüsü bozukluğundan kaynaklı bu alopeside tanıya ulaşmak için anamnez, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve histopatolojik muayene gibi kriterlerin bilinmesi gerekmektedir (10).

## 2. Etiyoloji

Minyatür poodle, Pomeryan, Çov-Çov, Akita, Samoyed, Keeshonden, Alaska malamutu ve Sibiry kurdu gibi köpek ırkları hastalığa karşı predispozisyon göstermektedir (Tablo 1) (11).

**Tablo 1.** İnflamatuvar olmayan alopesik sendromlar ve görüldüğü köpek ırkları (4)

Alopesi X	Patern alopesi	Döngüsel foliküler alopesi	Renk seyreltme alopesisi
Çov Çov	Amerikan spanyeli	Airedale teriyeri	Mavi Çivava
Keeshond	Boston Teriyer	Boksör	Mavi Dakhund
Malamut	Dakhund	İngiliz Buldog	Doberman
Pomeryan	Tazı	Fransız Buldog	Weimaraner
Samoyed	İrlanda spanyeli		Yorkshire teriyeri
Sibiry Kurdu	Portekiz su köpeği		
Minyatür Poodle			

Hormonal anormallik nedeniyle ortaya çıkan ve hormonal anormalliğin oluşumunda androjen hormonlarının rol oynadığı bir kıl döngüsü bozukluğu olarak bilinmektedir. Bu durumun dolaşımında olan hormonlardan veya kıl folikülündeki hormon reseptörlerinden meydana gelebileceği varsayılmaktadır (5). Büyüme hormonu eksikliğine bağlı oluşabilen Alopesi X'de dermal ve epidermal yapılarda atrofilere ve kıl uzamasında gecikmelere rastlanıldığı bildirilmiştir (1). Yüksek progesteron ve androjen seviyeleri büyüme hormonu üretimindeki azalmaya doğrudan etki gösterebilmektedir. Böylelikle, Alopesi X'de büyüme hormonunun üretiminde azalmaya rastlanılmaktadır (11). Hastalıkta kılların telojende kalması ve yeni bir anajen döngüsünün başlatılamaması görülebilmektedir. Telojen kılların dökülmesi ve yerine yeni kılların gelememesinden dolayı simetrik alopesi oluşabilmektedir (4). Yüksek glukokortikoid ve östrojen seviyeleri anajenin başlamasını geciktirerek telojenin durmasına neden olabilmektedir. Daha sonra telojen kılların foliküllerden dökülmesi ve bunların yerini alacak yeni kıl büyümesinin olmamasına bağlı olarak alopesi şekillenmektedir (12). Doğrudan kıl folikülü ile ilişkili genlerdeki değişiklikler ile cinsiyet hormonlarının, D vitamini ve melatonin metabolizmasının sentezinde yer alan genlerdeki değişikliklere hastalıkta rastlanılmaktadır. Bunun yanı sıra köpeklerin derisinde lokal değişiklikler de meydana gelebilmektedir (13). Östrojenin kıl döngüsünün kontrolünde rol oynadığı ve köpeklerde kıl büyüme inhibitörü özelliğine sahip olduğu kabul edilmektedir. Ovariehistektomi

komplasyonlarından olan üriner inkontinans'ın tedavisinde kullanılan östrojenin, köpeklerde östrojen kaynaklı alopesiyi tetikleyebileceği düşünülmektedir (14). Hastalığın gelişmesindeki nedenleri temel alan teoriler hem sistemik hem de lokal hormonal değişiklikleri içermektedir. Lokal olarak, kıl döngüsünü kontrol eden hormon reseptörlerindeki yapısal değişiklikler hastalığın gelişmesinde etkili olabilmektedir (13). Kıl foliküllerindeki hormon reseptörlerine karşı oluşan duyarlılıktaki değişikliklerle kalıtsal bir durumun ilişkili olduğuna rastlanılmamaktadır. Hastalığın sadece anormal adrenal steroidojenezden ve büyüme hormonu eksikliğinden kaynaklanabileceğinin öne sürülmesi etiopatogenez açısından yetersiz olabilmektedir (9).

## 3. Genetik Faktörler

Alopesi X'de tanımlanmamış hormon dengesizlikleri, genetik yatkınlık, kıl büyüme döngüsündeki primer bozukluk, gonadal veya adrenal hormonların dengesizliği gibi nedenleri akla getirmektedir (15). Genetik faktörler ile kıl folikülü reseptörlerinin yapısı hastalığın patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Hastalığın kıl büyümesini kontrol eden bazı genlerdeki kusurların oluşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (1). Hastalığın tedavi seçeneklerinden olan mikroigneleme tekniğinin mikrotravmalar yardımıyla derideki kıl çıkma bölgelerindeki kök hücrelerinin kıl büyümesiyle ilgili genlerin aktivasyonunda etkili olduğu bilinmektedir (16). Bununla birlikte, hormon metabolizmasında 7-Hidroksiprogesteronun artmasına bağlı olarak 21-hidroksilaz enzim aktivitesinde, kortizol ve progesteron konsantrasyonlarında, cinsiyet hormonları ve adrenal steroid ara ürünlerinde anormal artışlar ile östrojen reseptörü ekspresyonu gibi durumların gen mutasyonları sonucu meydana geldiği belirtilmektedir (17). Ayrıca, cinsiyet hormonu metabolizmasına doğrudan dahil olan enzimleri kodlayan genlerin Alopesi X'te farklı şekilde dizilmiş olduğu ve bu durumun da cinsiyet hormonu metabolizmasında deregülasyona yol açtığı bilinmektedir (18).

Alopesi X'den etkilenmiş köpeklerden üretilen yavru köpeklerde bu hastalığın görülmemesi üreme yoluyla bu hastalığın yaygınlaşamayacağını göstermektedir. Ayrıca, ebeveyn hastalık açısından kusurlu bir gene sahip ise hem dişi hem de erkek yavruların bu hastalık açısından taşıyıcı olabileceği belirtilmektedir (19).

## 4. Klinik Bulgular

Alopesi X'te kıl kaybının olduğu bölgelerde yoğun deri hiperpigmentasyonu görülmektedir (6). Sekonder yüzeysel pyoderma ve follikülit klinik açıdan Alopesi X olgularında yaygın olarak görülmemektedir (20). Deride mat görünüm dikkati çekmekle birlikte sistemik semptomlara rastlanılmamaktadır (21). Endokrin kökenli dermatozlarda olduğu gibi seboreik dermatit ve yüzeysel pyodermalar Alopesi X'de görülebilmektedir (22). Baş ve distal ekstremitelerin dışındaki kılların dökülmesinin

hastalığa özgü olduğu bilinmektedir. Hastalığa yakalanan bazı ırklarda deride çeşitli renk değişikliklerinin meydana geldiği ve genellikle deride koyu renkli renk değişikliklerinin olduğu görülebilmektedir (23). Foliküler displazi, endokrin kökenli dermatozlar ve Alopesi X olgularında simetrik veya iki taraflı olarak başlayan ve daha sonra generalize olan alopesilere rastlanılmaktadır. Fokal veya multifokal olarak başlayan bu alopesilerde ekto-parazit ve enfeksiyon yönünden araştırmaların da yapılması önerilmektedir (24). Öte yandan, fokal travma veya folikülün mekanik uyarılmasından sonra anajenin indüklenmesi ve birden fazla bölgede kılların uzaması hastalığın karakteristik bir özelliği olarak bilinmektedir (20). Yalancı Cushing sendromu olarak da bilinen Alopesi X hastalığı köpekler nazaran insanlarda da görülmektedir. İnsanlarda bu hastalığın daha çok psikojenik olarak ortaya çıktığı ifade edilmektedir. İnsanlarda, köpeklerdeki gibi klinik ve hormonal değişikliklere neden olmasına karşın köpeklerde ek olarak deri anormallikleri görülmektedir (25). Bunun yanı sıra, Alopesi X, Cushing sendromuna klinik benzerliği açısından hipofiz bağımlı hiperadrenokortizmin hafif seyreden bir varyantı olarak da tanımlanmaktadır (20).

## 5. Tanı

Hastalığın tanısı, klinik bulgular temelinde, diğer tanı yöntemleri, laboratuvar bulguları ve anamnez bilgilerine dayanmaktadır. Irk predispozisyonu, 2-6 yaş aralığı, kıl kaybı ve hiperpigmentasyon, sistemik klinik bulguların olmaması, kan sayımı, serum biyokimyası ve tiroit fonksiyon testlerinin normal olması, ACTH stimülasyonundan önce ve sonra 17-Hidroksiprogesteron konsantrasyonunda ve idrar örneğinde idrar kortizol/kreatinin oranında artışın görülmesi tanısız olarak önem taşımaktadır (26). Endokrin kökenli hastalıklardan olan hipotiroidizm ve hiperadrenokortisizm ile birlikte diğer inflamatuvar olmayan alopesi nedenlerinin eliminasyonu, klinik izlenim ve dermato-histopatolojik incelemelerin sonucunda yapılabilmektedir (10). Histopatolojik muayene açısından endokrinopatiler ile Alopesi X'in birbirinden ayırt edilmesinde kıl foliküllerinin yapısındaki değişiklikler dikkati çekmektedir. Her iki olguda çoğunlukla kenojen foliküllerine rastlanılmasına rağmen Alopesi X'de daha fazla telojen kıl folikülü bulunmaktadır (27). Azalmış anajen ve katajen folikülleri, aşırı trikolemmal keratinizasyon, foliküler atrofi veya distrofi gibi diğer histopatolojik bulgular ise Alopesi X ve endokrinopatilerde ortak görülebilmektedir (28). Biyopsi temelli bakı deri kalınlığının tanısız geçerliliğini teyit edebilmektedir. Histopatolojik bakı sonucu anajen foliküllerin azaldığının ve telojen foliküllerin arttığına belirlenmesi dermal kalınlık testinin değerini artırmaktadır (Tablo 2) (23). Deri biyopsileri tipik olarak endokrinopatilerde görülen değişiklikleri göstermektedir. Alopesi X'in histopatolojik bakısında tespit edilebilen alev foliküllerinin diğer dermatopatilere göre daha belirgin ve fazla sayıda görülebilmesi tanıda ayırt edici özellik olarak kabul edilmektedir (29). Ayrıca, kök hücre markırlarının mRNA seviyelerinden elde edilen verilerle Alopesi X veya tekrarlayan alopesi gibi dermatolojik bozuklukların

varlığı araştırılan köpeklerin kıl foliküllerinin kök hücrelerindeki patolojik değişikliklerden tespit edilebileceği bildirilmektedir (30). Alopesi X açısından, deri kalınlığının tanısız değerinin araştırıldığı bir çalışmada, kontrol grubunda ortalama deri kalınlığının 0.96 mm, hastalık grubunda ise 1.45 mm olarak ölçüldüğü bildirilmiştir (23). Alopesi X, atipik cushing sendromu olarak da adlandırılmaktadır (11). Alopesi X, atipik hiperadrenokortizm ismini hiperkortizoleminin klinik belirtilerinin görülmesi, cinsiyet hormonu salgılayan adrenal tümörünün olmaması ve hiperadrenokortizm tarama testi sonuçlarının normal referans aralığında olmasından dolayı aldığı bilinmektedir (31).

**Tablo 2.** Alopesik bozuklukların görüldüğü köpeklerde kıl döngüsü evrelerinin hastalıklara göre yüzde dağılımı (17)

Kıl döngüsü evreleri (%)	Kontrol grubu n(38)	Alopesi X n(21)	Hiperadrenokortisizm n (15)	Hipotroidizm n(12)	Hiperöstrojenizm n(3)
Anajen	40	0.8	6	9.5	2.5
Katojen	2.3	0.1	0.3	0.8	-
Telojen	16.5	31	15.3	14.5	31.5
Kenojen	14	43	65	51	43
Tanımlanmamış	27.4	24.9	13.4	24	23

## 6. Ayırıcı Tanı

Köpeklerde güncel bir sorun olarak bilinen inflamatuvar olmayan alopesilerin patogenezi açısından belirsizliğini koruması tanıyı zorlaştırmaktadır (32). Demodikozis, dermatofitozis, sebasöz adenit, cushing sendromu, hipopituitarizm, hipotiroidizm, hiperöstrojenizm ve Alopesi X generalize diffuz alopesilerin ayırıcı tanısında gösterilmektedir (33).

Lentigo, kronik travma, kronik yangı, alerji, cushing sendromu ve melanoma gibi olgularda ise Alopesi X'de olduğu gibi hiperpigmentasyon şekillenebilmektedir (20). Alopesik hastalıkların tanısında yer alan hematolojik, biyokimyasal, parazitolojik deri kazıma, histopatolojik inceleme, düşük doz deksametazon supresyon testi, mantar kültürü ve deri biyopsisi gibi uygulamalar ayırıcı tanıdaki hastalıkların eliminasyonu için önemli arz etmektedir (7). Fonksiyonel gonadal neoplazmalar, telojenik efluvium ve foliküler displaziler gibi alopesinin geliştiği olgular ayırıcı tanı açısından Alopesi X ile karışabilmektedir. Klinik tanı açısından ise ırk, yaş, alopesik alanların lokalizasyonu, kaşıntının olmaması ve sistemik klinik belirtilerin yokluğu gibi faktörler etkili olabilmektedir (9). Endokrinopatiler, tekrarlayan alopesi, doksorubisin kaynaklı alopesi, kırpma sonrası alopesi ve Alopesi X ayırıcı tanıda kıl döngüsünde durmanın görüldüğü olgular olarak bilinmektedir (17). Özellikle İskandinav köpek ırklarında yaygın görülen kırpma sonrası alopesi bu ırka ait köpeklerdeki kıl folikülü döngüsünün diğer ırklara göre daha uzun sürmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, kırpma sonrası kılların yeniden uzamaması durumu ayırıcı tanıda hipotiroidizm, hiperadrenokortisizm ve Alopesi X ile karışabilmektedir. (34). Ayırıcı tanısında kıl döngüsü bozuklukları görülen olgulardan hiperadrenokortisizmde anajen

indüksiyonunun olmaması, hipotiroidizmde anajen oluşumunun gerçekleşmesi ve Alopesi X'de erken dönem katajen oluşumuna rastlanması tanısal açıdan önem taşımaktadır (35). Alopesiye neden olabilen genetik etkiden şüphelenilen çok faktörlü dermatolojik durumlar göz önüne alındığında Alopesi X, atopik dermatitis, kel uyluk sendromu, foliküler displazi, sebanöz adenit ve simetrik lupoid onikodistrofi gibi olgularla karıştırılabilmektedir (6). Ayrıca, kıl rengine bağlı veya kıl rengine bağlı olmayan alopesi formları göz önüne alındığında, foliküler lipidoz, siyah kıl foliküler displazisi ve renk seyreltme alopesisi kıl rengine bağlı olan alopesiler olarak tanımlanırken, Alopesi X, enfeksiyöz ve paraziter hastalıklar, hipotiroidizm, hiperadrenokortisizm ve cinsiyet hormon dengesizlikleri gibi durumlar ise kıl rengine bağlı olmayan alopesiler olarak tanımlanmaktadır (24). Bu hastalığın non-inflamatuvar alopesik özelliğinden dolayı, iatrojenik cushing sendromu alopesileri ve kedilerde görülen hipertroidizme bağlı alopesiler ile klinik yönden benzerlik göstermektedir (36). İatrojenik Cushing sendromunda eksojen glukokortikoidlerin alımına bağlı olarak somatostatin salınımının artması ve dolayısıyla büyüme hormonu salınımının baskılanması görülmektedir. Edinilmiş büyüme hormonu eksikliği Alopesi X'e benzer klinik belirtiler gösterse bile ACTH stimülasyon testi ve artan steroid konsantrasyonlarına neden olabilen düşük doz deksametazon testlerinin yapılmasının ayırıcı tanı açısından önemli olduğu bildirilmektedir (29). ACTH stimülasyon testi sonucu progesteron konsantrasyonlarındaki artışa sıkça rastlanılmaması ise Alopesi X olgusunun sadece adrenal hormon dengesizliği ve cinsiyet hormon dengesizliğinden kaynaklanmadığını göstermektedir (2).

## 7. Tedavi

Hipofiz veya adrenal fonksiyonu etkileyen ajanlarla uygulanacak olan tedavi prosedürünün hastalığındaki klinik belirtilerin geriletilmesinde etkili olabileceği belirtilmektedir (29). Melatonin, mitotan, trilostan, androjenler, mikroigneleme, lazer tedavisi ve cerrahi kastrasyon dahil olmak üzere uygulanan çoklu tedaviler farklı köpek ırklarında ve farklı cinsiyete sahip köpeklerde değişken sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (10). Günümüzde en çok kullanılan tedavilerden kastrasyon, melatonin ve trilostan kılıkların yeniden çıkmasında %40-85 oranlarında etkili iken bu oran mikroigneleme yöntemi ile % 90'a kadar çıkabilmektedir (26). Sığır büyüme hormonu (GH) ile hastalığındaki klinik belirtilerinin gerilemesi ve kılıkların yeniden çıkabilmesinden dolayı hastalığa büyüme hormonuna yanıt veren dermatoz ismi de verilmektedir (1). Tedavide büyüme hormonunun haricen uygulanmasının zorluğundan dolayı sentetik progesterinler kullanılmaktadır. Sentetik progesterinler hipofiz ve hipotalamik kontrolden bağımsız olarak köpeklerin meme bezlerinden büyüme hormonu salgılanmasını indükleyebilmektedir (37). Kastrasyon sonrası klinik yönden düzelmeye hormon düzeylerindeki göreceli değişikliklerden kaynaklanabileceği ancak alınan yanıtın tek başına kalıcı etki yaratamayacağı belirtilmektedir (11). Böylelikle, kastrasyonun yanında uygulanacak olan

ilaç tedavilerinin tamamlayıcı etki gösterdiği ve tedaviye verilen yanıtta göre hastalıkta kesin tanının koyulabileceği bildirilmektedir (9). İlaç tedavilerinden olan trilostan hipofiz bağımlı veya adrenal bağımlı hiperadrenokortizm olgularına sahip birçok köpekte güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Bu preparatın aynı zamanda Alopesi X'in tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir (38). Trilostan tedavisi sonucu kılıkların yeniden uzaması adrenal steroidlerin regülasyonundan ve kıl folikülü seviyesinde östrojen reseptörlerinin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır (17). Trilostan aşırı duyarlılığı olan hayvanlarda, gebe hayvanlarda, böbrek ve karaciğer hastalığı olan ve yüksek potasyum konsantrasyonlarına sahip hayvanlarda önerilmemektedir. Aynı zamanda, spironolaktan veya diğer aldosteron antagonistleri ile kullanımının endike olmadığı bildirilmektedir (8). Trilostan tedavisi için önerilen dozlar yüksektir ve büyük ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir. Hiperadrenokortisizm tedavisinde de kullanılan 12 saatte bir 0.5-1 mg/kg gibi düşük trilostan dozlarının hastalığın tedavisinde uygulanması önerilmektedir. Tedaviye alınan yanıt ve hastalığın seyrine göre doz ayarlaması yapılabilmektedir (21). Cerundolo ve ark. tedavide trilostanı 10,85 mg/kg peros (PO) günde bir kez uyguladığını ve kılıkların yeniden uzamasının ise 4-8 haftalık tedaviden sonra gerçekleşebildiğini bildirmişlerdir (Tablo 3) (8).

**Tablo 3.** Alopesi X'in tedavi seçenekleri (33)

Tedavi seçenekleri	Tedavi prosedürleri	Dikkat edilmesi gereken hususlar
Melatonin	3 mg PO günde iki kez (Küçük ırklarda) 6-12 mg PO günde iki kez (Büyük ırklarda)	4-6 hafta boyunca uygulanmalıdır. Yaklaşık 3 ay içinde tüylerin uzaması beklenir. Yüksek dozları insülin direnci oluşturabilir. Diyabetli hayvanlarda kullanılmamalıdır.
Mitotan	15-25 mg/kg PO günde bir kez (indüksiyon dozu)	İndüksiyon dozunun ardından haftada iki kez aynı doz uygulanmalıdır. Etken madde bağımlılık krizine yol açabilir. ACTH stimülasyon testi ve elektrolit ölçümleri düzenli yapılmalıdır.
Trilostan	0.5-1 mg/kg PO günde bir kez (Cushing sendromu tedavisinde kullanılan doz)	4-6 hafta boyunca uygulanmalıdır. Etken madde bağımlılık krizine yol açabilir. ACTH stimülasyon testi ve elektrolit ölçümleri düzenli yapılmalıdır.
Deslorelin	6 ayda bir 4.7 mg	Yılda iki kez, önerilen dozda ve implant şeklinde uygulanır.
Mikroigneleme	Dermaroller eşliğinde deride uygulanır	Kıl büyümesini teşvik etmek için küçük noktasal delikler açarak uygulanır. Ağrılı uygulama olduğundan sedasyon veya genel anestezi gerekir.

Leone ve ark. ise trilostanı 3-3.6 mg/kg PO günde iki kez uyguladığını ve 4-6 aylık tedaviden sonra kılların tamamen yeniden uzadığını belirtmişlerdir (39). Tedavide trilostana göre daha düşük yan etkilere sahip olabilmemesinden dolayı mitotanın kullanımı önerilmektedir. Mitotan, kortizol üretiminin kontrolünde etkili olabilmektedir (25). Tedavide kullanılan mitotan günde 15-25 mg/kg haftada iki kez aynı doz olarak uygulanabilmektedir. Bu tedavi yöntemi agresif ve potansiyel toksik etki taşıyabileceğinden kontrollü uygulanması önerilmektedir (40). Bunun yanı sıra mitotanın uzun süreli kullanılması durumlarında adrenal kortekste nekroz ve atrofi oluşmasına bağlı olarak böbrek üstü bezi yetmezliğinin görülebileceği ve potansiyel açıdan ciddi bir komplikasyona neden olabileceği belirtilmektedir (7). Hastalıkta görülebilen komedonların ve bakteriyel folikülitin azaltılmasında antibiyotiklerin kullanılması ve sekonder bakteriyel folikülit için ise uygun antibiyotiklerle tedavi önerilmektedir (33). Tedavide kullanılabilen melatonin, veteriner hekimlikte eksojen takviyeler ile evcil hayvanlarda uyku ve anksiyete bozukluklarının yönetiminde ve alopesi görülen köpeklerde ise kılların uzamasının uyarılmasında kullanılmaktadır (41). Alopesi X ile birlikte tekrarlayan yan alopesi ve patern kellik hastalıklarında kullanılmaktadır. Ayrıca, büyüme hormonu eksikliğinden kaynaklı olan Alopesi X'de kullanıldığında klinik iyileşmeler gözlemlenmiştir (42). Melatonin'in ilk etapta Alopesi X vakalarının % 50'sinde olumlu etki gösterebildiği ve etkilerin fark edilmesinin ise 3-4 ay sürebildiği belirtilmektedir (4). Melatonin, östrojen reseptörlerinin blokajı nedeniyle oluşan Alopesi X'in tedavisinde kullanılmaktadır. Alopesi X'li köpeklerde melatonin uygulamasının, kılların yeniden çıktığı köpeklerde kıl köklerindeki östrojen reseptörlerine olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır (43). Ayrıca, sekonder kıl foliküllerinin büyümesinde, anajen fazın indüklenmesinde ve kıl döngüsünün devamlılığının sağlanmasında olumlu etkilere sahiptir (42). Tedavide kullanılan melatoninin tedaviden önce ve üç ay sonraki östrojen reseptörleri üzerindeki etkisi immünohistokimyasal analiz ile değerlendirildiğinde östrojen reseptörlerine, telojen fazda (kıl döngüsünün durgun fazı), yağ bezlerinin tüm bazal hücrelerinde ve kıl foliküllerinin epitelinde rastlanılmasına karşın anajen fazda minimum seviyede rastlanıldığı belirtilmektedir (13). Talarico ve ark. melatonin, banyo ve prednisolon'dan oluşan bir tedavi yöntemini uyguladıkları çalışmada, 20.günde hayvanın genel dermatolojik durumunda düzelmeler ve alopesik alanlarda kıllanmalara rastlanıldığı ve prednisolonun dozlarının azaltılarak uygulandığını belirtmektedirler (22).

## 8. Mikroiğneleme Yöntemi

Mikroiğneleme yöntemi ince iğneler içeren bir aparat yardımıyla deride kontrollü ve yüzeysel mikro travmalar oluşturan minimal düzeyde invaziv özelliğe sahip deri yenileme prosedürü olarak bilinmektedir (16). Bu yöntemde 3 mm derinliğe ayarlanmış, 3 mm iğneleri olan ve hayvanın derisine birkaç kez uygulanabilen

dermal kalem olarak bilinen bir araç kullanılmaktadır (26). Mikroiğneleme yöntemi epidermal keratinositlerin uyarılması sonucu kıl üretme kapasitesine sahip hücrelerde artışa ve foliküler rejenerasyonun indüklenmesine yol açabilmektedir (13). Bu yöntemin terapötik yanıt göstermeyen alopesik hayvanlarda fiziksel uyarıya dayalı olarak uygulanan bir teknik olduğu bilinmektedir (26). Hormonal tedaviye dirençli köpeklerde kılların yeniden büyümesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Trilostan veya melatonin kullanımından sonra birçok köpekte kılların yeniden uzamasına rağmen hastalığın aylar hatta yıllar sonra nüks edebilmesi düşünüldüğünde tam iyileşme açısından mikroiğneleme yönteminin tedavide tamamlayıcı role sahip olabileceği belirtilmektedir (13). Bu hastalığın biyopsiye yanıt veren alopesi özelliğine sahip olmasından dolayı mikroiğneleme yönteminin kullanıldığı ve bu teknikle kıl köklerindeki kök hücrelerini aktive ederek yeni bir kıl döngüsünü başlatılabileceği öngörülmektedir (7). Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün salınması, trombosit aktivasyonu ile epidermal büyüme faktörlerinin, doku onarım mekanizmalarının ve lokal mikro-travma faktörlerinin aktivasyonları bu yöntemle gerçekleştirilmektedir. Ayrıca, bu yöntemin kıl kök hücreleri ile kıl uzama genleri üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (22). Mikroiğneleme yöntemi ile kılların uzamasında etkili olan topikal mikofenolik asidin aktivasyonu gerçekleştirilmektedir. Topikal mikofenolik asit ise anajen foliküller üzerinde etkili olmaktadır. Uygulama esnasında oluşan mikro travmaların kollajen sentezini ve neo-anjiyogenezi indüklediği, kullanılan mikroiğnelerin ise kök hücrelerini uyardığı ve böylelikle büyüme faktörlerinin aktivasyonuna öncülük ettiği bildirilmektedir (44). Beşeri hekimlikte ve kozmetik endüstrisinde mikroiğneleme yıllardır kullanılmaktadır. Cilt sıkılaştırmada ve cilt yüzeyini iyileştirmede kullanılacak güvenli bir yöntem olarak bilinmektedir. Ayrıca, mikroiğneleme yöntemi yara onarımını teşvik etmek için perkütan kollajen yenilenmesini indüklenmesinde, pigment anormalliklerinin iyileştirilmesinde ve yara dokusunun tedavisinde kullanılabilmektedir (45).

## 9. Sonuç

Sonuç olarak, Alopesi X'e etiyolojik açıdan netlik kazanmamış bir dermatoz olarak bilinmesinden ve endokrin dermatozlar içinde atipik özellik gösteriyor olmasından dolayı birçok dermatozun ayırıcı tanısında yer verilmelidir. Bunun yanında, Alopesi X'de tam anlamıyla bir iyileşmenin olabilmesi için ilgili Veteriner hekimin hastalığa özgü klinik belirtilere, etkin tanısal yaklaşıma ve farklı tedavi yönlerine hâkim olması gerekmektedir. Ayrıca, Alopesi X'in takibi açısından hastalığın ırk predispozisyonuna ve uygulanan tedaviler sonrası nüksedebilme özelliğine sahip olduğu unutulmamalıdır. Hastalıkla ilgili tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik değerlendirmeleri içeren ileriye dönük çalışmaların yapılmasının gerekliliği önem arz etmektedir.

**Kaynaklar**

1. Venâncio J, Lima RKR, Da Silva RRF, De Holanda R. Alopecia X: The evolution of pathogenesis. *J Con Edu Derm Vet Allergol* 2016; 4: 1-7.
2. Behrend EN. Canine hyperadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, Behrend E, (Editors). *Canine and Feline Endocrinology*. 4th Edition, Missouri: Saunders, 2015: 377-451.
3. Paterson S. Focal alopecia in the dog. *Dermatol* 2017; 22: 436-443.
4. Frank LA. Approach to alopecia. In: Bruyette DS, (Editor). *Clinical Small Animal Internal Medicine*. 1st Edition, Hoboken: Wiley Blackwell 2020: 1433-1439.
5. Heinrich NA. Non-pruritic alopecia. In: Heinrich NA, Eisenschenk M, Harvey RG, Nuttall T, (Editors). *Skin Diseases of the Dog and Cat*. 3rd Edition, Boca Raton: CRC press, 2019: 93-133.
6. Leeb T. Genetic skin diseases in dogs. 8th World Congress of Veterinary Dermatology and the World Association for Veterinary Dermatology, Bordeaux, France, 2016: 36-39.
7. Cunha FKA. Alopecia X Responsive to German Spitz Breed Breeding. Graduation Thesis, Paraíba: Federal University Of Paraíba, Center Of Agrarian Sciences Bachelor's Course In Veterinary Medicine, 2015.
8. Koch NH, Torres SMF, Plumb DC. *Canine and Feline Dermatology Drug Handbook*. 1st Edition, Iowa: Wiley-Blackwell, 2012.
9. Gondim ALDL, Araujo AKL. Alopecia X in dogs: Review. *Pub Vet Med Anim Sci* 2020; 14: 1-8.
10. Layne EA, Richmond RV. Deslorelin implant treatment for hair cycle arrest (Alopecia X) in two intact male Keeshonden. *J Am Anim Hosp Assoc* 2018; 54: 231-234.
11. Rhodes KH, Werner AH. Endocrinopathies, atypical. In: Rhodes KH, Werner AH, (Editors). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Dermatology*. 3rd Edition, Hoboken: Wiley-Blackwell, 2018: 337-350.
12. Coatesworth J. Alopecia. In: Coatesworth J, (Editor). *Small Animal Dermatology: What's Your Diagnosis?* 1st Edition, Hoboken: Wiley-Blackwell, 2019: 1-53.
13. Baptista AB. Evaluation of Micro-Needling in The Therapeutic of Alopecia X in German Spitz Dogs. Master thesis, Santo Amaro: University Santo Amaro - UNISA Postgraduate Program Stricto Sensu, Veterinary Medicine and Animal Welfare, 2018.
14. Wiener DJ, Rufenacht S, Koch HJ, et al. Estradiol-induced alopecia in five dogs after contact with a transdermal gel used for the treatment of postmenopausal symptoms in women. *Vet Dermatol* 2015; 26: 393-396.
15. Souza LB, Paradis M, Zamberlam G, et al. Identification of 5a-reductase isoenzymes in canine skin. *Vet Dermatol* 2015; 26: 363-366.
16. Diamond JC, Schick RO, Savage MY, et al. A small scale study to evaluate the efficacy of microneedling in the presence or absence of platelet-rich plasma in the treatment of post-clipping alopecia in dogs. *Vet Dermatol* 2019; 31: 214-45.
17. Welle M. Pattern Analysis of Skin Biopsies. *British Veterinary Dermatology Study Group*. November, Manchester, England, 2017: 5-36
18. Brunner MAT, Jagannathan V, Waluk DP, et al. Novel insights into the pathways regulating the canine hair cycle and their deregulation in Alopecia X. *PLoS One* 2017; 12: 1-14.
19. Eckford, D. *The Science of Alopecia X: Shedding the Myths*. Pomeranian Club Of Canada, Health and Genetic Seminar. July, Ontario: Canada, 2012: 18-24.
20. Hnilica KA, Patterson AP. Differential diagnoses. In: Hnilica KA, Patterson AP, (Editors). *Small Animal Dermatology: A Color Atlas And Therapeutic Guide*. 4th Edition, Missouri: Elsevier, 2017: 6-29.
21. Ashley P. Alopecia X. In: Coyner K, (Editor). *Clinical Atlas of Canine and Feline Dermatology*. 1st Edition, Hoboken: Wiley-Blackwell, 2020: 309-322.
22. Talarico CP. Alopecia X: Case report. *Res Vet Sci* 2020; 1-18.
23. May ER, Frank LA, Sula MJM. Description and characterization of a hair coat disorder in schipperkes. *Vet Dermatol* 2018; 30: 36-41.
24. Cerundolo R. Investigation of symmetrical alopecia in dogs. In: Mooney CT, Peterson ME, (Editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th Edition, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2012: 265-271.
25. Orsini H, Castellano VBD, Kokubun HS, et al. Stress as cause of signs and symptoms of Pseudo-Cushing's syndrome in buffy-tufted marmosets (*Callithrix aurita*). *J Med Primatol* 2021; 50: 149-153.
26. Adamo ID. Alopecia X: A Literature Review. Graduation Thesis, Santa Amaro: University of Santo Amaro Veterinary Medicine Course, 2018.
27. Linek M, Kuznetsova E. Why biopsy bald patients? In: Torres SMF, Roudebush P, (Editors). *Advances in Veterinary Dermatology*. 1st Edition, Bordeaux: Wiley Blackwell, 2017: 229-234.
28. Scott-Moncrieff JC. Hypothyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, Behrend E, (Editors). *Canine and Feline Endocrinology*. 4th Edition, Missouri: Elsevier Saunders, 2015: 77-135.
29. Reusch CE. Disorders of growth hormone. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, Behrend E, (Editors). *Canine and Feline Endocrinology*. 4th Edition, Missouri: Elsevier Saunders, 2015: 37-76.
30. Gerhards NM, Sayar BS, Origgi FC, et al. Stem cell-associated marker expression in canine hair follicles. *J Histochem Cytochem* 2016; 64: 190-204.
31. Frank LA, Henry GA, Whittemore JC, et al. Serum cortisol concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism and atypical hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 193-199.
32. Costa GM, Araujo SL, Junior FAFX, et al. Dermatological manifestations associated with canine hypothyroidism: A review. *Braz J Anim Hyg and San* 2016; 10: 781-797.

33. Rhodes KH, Werner AH. Generalized/diffuse alopecia. In: Rhodes KH, Werner AH, (Editors). Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Dermatology. 3th Edition, Hoboken: Wiley Blackwell, 2018: 59-141.
34. Paradis M. Clinical approach to non-inflammatory alopecia. 8th World Congress of Veterinary Dermatology and the World Association for Veterinary Dermatology. June, Bordeaux: France, 2016: 72-76.
35. Vandenaabeele S. New insights in canine recurrent flank alopecia. Doctoral Thesis, Ghent: Ghent University, Faculty of Veterinary Medicine Department of Medicine and Clinical Biology of Small Animals, 2014.
36. Thompson MS. Alopecia. In: Thompson MS, (Editor). Small Animal Medical Differential Diagnosis. 3th Edition, Elsevier Health Saunders, 2018: 1-85.
37. Frank LA, Watson JB. Treatment of Alopecia X with medroxyprogesterone acetate. Vet Dermatol 2013; 24: 624-627.
38. Lemetayer J, Blois S. Update on the use of trilostane in dogs. Can Vet J 2018; 59: 397-407.
39. Leone F, Cerundolo R, Vercelli A, et al. The Use of Trilostane for the Treatment of Alopecia X in Alaskan Malamutes. J Am Anim Hosp Assoc 2005; 41: 336-342.
40. Schick A. Non-glucocorticoid hormones. In: Coyner K. (Editor). Clinical Atlas of Canine and Feline Dermatology. 1st Edition, 2012: 453-478.
41. Visser HE, Dees DD, Millichamp NJ, et al. Effect of orally administered melatonin on intraocular pressure of ophthalmologically normal dogs. Am J Vet Res 2019; 80: 410-415.
42. Oh S, Baek DS, Kim Y, et al. A case of pituitary dwarfism in a dog: Improvement of alopecia with oral melatonin. J Vet Clin 2014; 31: 313-315.
43. Salavati S, Mogheiseh A, Nazifi S, et al. Changes in sexual hormones, serotonin, and cortisol concentrations following oral administration of melatonin in castrated and intact dogs. J Vet Behav 2018; 27-34.
44. Kartal SP, Altunel C, Gencler B. Cosmetic Procedures in the Treatment of Alopecia. In: Kutlubay Z, Serdaroglu S, (Editors). Hair and Scalp Disorders. 1st Edition, 2017: 317-345.
45. Stoll S, Dietlin C, Nett-Mettler CS. Microneedling as a successful treatment for Alopecia X in two Pomeranian siblings. Vet Dermatol 2015; 26: 387-91.