

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALOPESİ AREATALI HASTALARDA SERUM SİTOKİN  
DÜZEYLERİ, ANKSİYETE ve DEPRESYON İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Arzu ATASEVEN**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Yunus SARAL**

**ELAZIĞ 2005**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

---

Yrd. Doç. Dr Yunus SARAL

Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr Yunus SARAL

Danışman

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalında alıŐtıđım süre içerisinde yakın ilgilerini gördüğüm, başta bölüm başkanı ve tez danıŐmanım Yrd. Doç. Dr Yunus SARAL olmak üzere, đretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. İbrahim KÖKÇAM, Yrd. Doç. Dr. BaŐak KANDİ COŐKUN'a, tez çalıŐmam sırasındaki destek ve katkılarından dolayı eŐim Dr. Hüseyn ATASEVEN'e, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıŐtıđım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım, hemŐireler ve personellere teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Teşekkür .....	iii
İçindekiler .....	iv
Tablo Listesi .....	vi
Şekil Listesi .....	vii
Kısaltmalar .....	viii
1. Özet .....	1
2. Abstract .....	3
3. Giriş .....	5
3.1. Kılın Anatomik Yapısı Ve Kıl Siklusu.....	5
3.2. Alopesiler:.....	6
3.3. Alopesi Areata.....	8
3.3.1. Tarihçe. ....	8
3.3.2.Epidemiyoloji.. ....	9
3.3.3.Etyoloji.....	10
3.3.4.Histopatoloji.....	15
3.3.5.Klinik.....	16
3.3.6.Prognoz.....	19
3.3.7.Laboratuvar.....	20
3.3.8.Tanı.....	20
3.3.9.Ayırıcı tanı.....	20
3.3.10.Tedavi.....	21
4. Gereç ve Yöntem.....	28

5. Bulgular .....	29
6. Tartışma .....	38
7. Kaynaklar .....	44
8. Ekler.....	53
9. Özgeçmiş .....	62

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Alopesi Areatada Sık Kullanılan Ajanlar .....	21
<b>Tablo 2:</b> Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Özellikleri .....	29
<b>Tablo 3:</b> Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı.....	29
<b>Tablo 4:</b> Hastaların Tutulan Bölgelere Göre Dağılımı .....	30
<b>Tablo 5:</b> Yerleşim Yerlerine Göre Hastalık süresi.....	31
<b>Tablo 6:</b> Hasta ve Kontrol Gruplarında Sitokin Düzeyleri.....	32
<b>Tablo 7:</b> Hasta ve Kontrol Gruplarında Depresyon ve Anksiete Değerlendirmesi.....	33
<b>Tablo 8:</b> Lokalize ve Şiddetli Alopesi Areata Gruplarının Demografik, Laboratuar ve Psikiatrik Karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 9:</b> Hamilton Depresyon Sklalasına Göre Hasta Yaşları.....	35
<b>Tablo 10:</b> Hastalığın Şiddeti ile Depresyon Arasındaki İlişki.....	36

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Alopesi Areatanın Tedavi Planı .....	27
<b>Şekil 2:</b> Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı.....	30
<b>Şekil 3:</b> Hastalık Süresi İle Yerleşim Yeri Arasındaki İlişki.....	31
<b>Şekil 4:</b> 16 Yaş Üstü Sağlıklı Kontrol ve Alopesi Areatalı Hastaların Depresyon Değerlendirmesi.....	33
<b>Şekil 5:</b> Hamilton Depresyon Skoru İle Hasta Yaşı Arasındaki İlişki.....	35
<b>Şekil 6:</b> Depresyon Olan ve Olmayan Hastaların Hastalık Süreleri.....	36
<b>Şekil 7:</b> Depresyon Skoru ile Hastalık Süreleri Arasındaki İlişki.....	37

## KISALTMALAR

AA: Alopesi areata

AT: Alopesi totalis

AU: Alopesi universalis

CD 4: Cluster Diferantation 4

CD 8: Cluster Diferantation 8

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

DNCB: Dinitroklorobenzen

DPCP: Difenilsiklopropenon

ELISA: Enzim linked immün sorbant assay

GMCSF: Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör

HLA: Human lökosit antijen

ICAM: İntersellüler adhezyon molekülü

IL: İnterlökin

İv: İntravenöz

KS: Kortikosteroid

MHC: Major histokompatibilite antijeni

PUVA: Psörolen ultraviyole-A

SADBE: Skuarikasit dibutil ester

SP: P maddesi

Th: T helper

TNF: Tümör nekrozis faktör

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B



## 1.ÖZET

Alopesi areata (AA) saçlı deri, sakal bölgesi, kaş kirpik ve aksilladaki kılların subjektif belirti olmaksızın odaklar şeklinde dökülmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bazen spontan olarak gerileyebilirse de bazen de progresyon göstererek tüm saçlı deriyi ve diğer vücut kıllarını tutabilir.

AA etyopatogenezi hala belirsiz olmakla birlikte immün fonksiyon bozukluğu, ve stres gibi faktörler üzerinde durulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı AA ile depresyon, anksiyete ve serum sitokinlerinden interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10 arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya çıkarmak ve aralarında korelasyon olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmaya kliniğimizde AA tanısı alan 43 hasta prospektif olarak alındı. Yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık lokalizasyonu, şiddeti ve eşlik eden hastalıklar not edildi. 16 yaş üstü erişkin hasta ve kontrol grubuna Hamilton depresyon-anksiyete değerlendirme ölçekleri; 7-16 yaş arası çocuk hastalara çocuklar için depresyon ölçeği anketleri dolduruldu. Hasta ve kontrol grubunda serumda IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 düzeyleri ELISA yöntemiyle bakıldı.

Hastaların 31'i erkek, 12'si kadın olup yaş ortalaması  $23.42 \pm 11.41$  idi. Ortalama hastalık süresi  $15.54 \pm 36.37$  ay idi. Hasta ve kontrol grubu arasında serum sitokinlerinden IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi ( $P > 0.05$ ). AA'lı hastaların %50'sinde, kontrol grubunun %30'unda depresyon; AA'lı hastaların %63'ünde, kontrol grubunun %23.3'ünde anksiyete mevcuttu (her ikisi için  $P < 0.05$ )

Sonuç olarak AA'lı hastalarda depresyon ve anksiyete sağlıklı kişilere göre daha sık görülmektedir. Bu hastaların tedavi planında psikiyatrik tedavi yönünden de

değerlendirilmeleri düşünölmelidir. AA'lı hastalar ile sağlıklı kişiler arasında serum interlökin düzeyleri açısından fark gözlenmedi. Bu açıdan doku sitokin düzeylerine bakmak faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Alopesi Areata, Sitokin, Depresyon, Anksiete

## 2. ABSTRACT

Alopecia areata (AA) is a disease characterized by loss of hair affecting scalp, beard, eyebrow and eyelash. Though AA may spontaneously resolve, occasionally it may show progression and involve all the entire scalp and the other body hairs.

Although the etiopathogenesis of AA is still not clear, the factors such as dysfunction of the immune system and stress are accused.

The aim of this study was to evaluate the possible association between AA and depression, anxiety, serum cytokines interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10 and to investigate whether there is a correlation among these.

43 patients with AA diagnosed in our clinic was enrolled to the study. Age and sex matched 30 healthy individuals served as control group. The age, sex, duration, localization and severity of the disease and other accompanying disorders were noted. Hamilton depression-anxiety scale were used with the age over 16 years old. For the children between 7-16 years old children's depression questionnaire were filled. In addition serum cytokines IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 levels were analyzed by ELISA method in both groups.

31 of the patients were male and 12 female with a mean age of  $23.42 \pm 11.41$ . Mean duration of the disease was  $15.54 \pm 36.37$  months. No significant difference was observed between patient and the control groups with respect to serum cytokines IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ( $P > 0.05$ ). Depression was found 50% of the AA patient while in the control group 30%, similarly anxiety was more in the AA patients as 63% but in the control group 23.3% ( $P < 0.05$  for both).

In conclusion depression and anxiety are seen more in AA patients than the healthy individuals. Hence during consideration of the management therapy an entire psychiatric evaluation should be performed. However serum IL levels did not show any

difference between patient and the control groups, in this context it could be useful to analyse the cytokines levels in the tissue.

**Key words:** Alopecia Areata, Cytokines, Depression, Anxiety

### 3. GİRİŞ

AA skalp, yüz ve vücut kıllarının kaybolmasına neden olarak belirgin kozmetik deformiteye ve psikolojik morbiditeye neden olan bir hastalıktır. Tanısı kolaydır ancak patogenezinin izahı ve tedavisi oldukça güçtür. Değişik etyolojiler, patogenetik mekanizmalar ve tedavi seçenekleri ileri sürülmektedir (1).

AA tüm dünyada sık görülür. Normal populasyonda %0.1 oranında gözlenirken, dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %1-2'sinde gözlenir. Rochester ve Minnesota'da yapılan 25 yıllık epidemiyolojik taramaya göre yıllık insidensi 17.2/100000 olarak tespit edilmiş ve 50 yaş civarında nüfusun 1/100'ünün bir AA yamasına sahip olacağı ortaya çıkarılmıştır (1-4).

#### 3.1. Kılın Anatomik Yapısı Ve Kıl Siklusu

Kıl folikülü, epidermal hücrelerin dermis veya subkutan dokuya doğru uzamasıyla gelişir. Epidermal komponentten oluşan bu kısım "dış kılıf", dış kılıfla kıl gövdesi arasındaki kısım ise "iç kılıf" adını alır. İç kılıf ile kıl arasında "kütikula" bulunur.

Bu katmanlar dermis içlerine bir topuz şeklinde uzanarak bulbusu oluştururlar. Bulbus alt ucu bir oyuk yapar. Bu bölgede kılın dermal komponenti olan "papilla" bulunur. Papilla sınırından itibaren bulbusta germinatif hücrelerden oluşan "matriks" bölümü vardır. Kılın bulbusun dışındaki bölümü olan korpus kütikula, korteks ve medulladan oluşur (5).

Kılın büyüme periyotları siklik dönemler halinde olup, üç faza ayrılır:

- Anagen veya büyüme fazı (ortalama 1000 gün)
- Katagen veya geçiş fazı (birkaç gün)
- Telogen veya dinlenme fazı (ortalama 100 gün)

Vücuttaki her kıllın bağımsız bir siklusu vardır. Bu siklusun her döneminin süresi yaşa ve bölgelere göre değişiklik gösterir. Kıl foliküllerinin sayısı doğumda maksimumdur, yaşla birlikte bir miktar azalır. Saçlı deride ortalama 100000 saç teli vardır. Her gün ortalama 100 saç teli normalde dökülür (4-6).

Kıllarla ilgili hastalıklar başlıca üç grup altında toplanabilir:

1. Aşırı kıllanma (hirsutismus, hipertrikoz)
2. Saç tellerindeki deformiteler
3. Saç dökülmeleri (alopesiler)

### **3.2. Alopesiler:**

Alopesi vücutta herhangi bir yerdeki özellikle saçlı derideki kıl kaybına verilen genel bir isimdir (1-3).

Alopesilerin skatris olup olmamasına göre sınıflandırılması

#### **I-Skatrisli Alopesiler (1)**

##### **1. Gelişimsel defektler ve herediter hastalıklar**

Aplazia kutis

Fasial hemiatrofi

Epidermal nevus

Kıl folikül hamartomları

İnkontinensia pigmenti

Goltz'un fokal dermal hipoplazisi

Porokeratozis Mibelli

Skatrisli foliküler keratoz

İktiyoz

Darier hastalığı

Epidermolizis bülloza

Poliostatik fibröz displazi

Conradi sendromu

2. **Fiziksel hasarlar** (mekanik travma, yanık, radyodermatit)
3. **Fungal enfeksiyonlar** (kerion, favus)
4. **Bakteriyel enfeksiyonlar** (tüberküloz, sifiliz)
5. **Piyojenik enfeksiyonlar** (karbonkül, fronkül, follikülit, akne nekrotik)
6. **Protozoal enfeksiyon** (leşmaniyazis)
7. **Viral enfeksiyon** (herpes zoster)
8. **Tümörler** (bazal hücreli kanser, skuamöz hücreli kanser, siringoma, metastatik tümörler, lenfomalar, adneksal tümörler)
9. **Etyolojisi belli olmayan dermatozlar**

Liken planus

Lupus eritematosus

Dermatomiyozit

Skleroderma; morfea

Nekrobiyozis lipoidika

Piyoderma gangrenosum

Liken sklerozis

Sarkoidoz

Mastositoz

Skatrisyel pemfigoid

Foliküler müsinozis

Eroziv püstüler dermatoz

Eozinofilik sellülit

## 10. Klinik sendromlar

Skalpın dissekan sellülit

Psödopelad

Folikülitis dekalvans

## II-Skatrissiz Alopesiler (2)

### A) Diffüz Alopesiler

1. **Siklus anomalileri** (telogen alopesi, anagen alopesi, alopesi areata)
2. **Kıl üretim anomalisi** (konjenital hipotrikoz veya atriş)
3. **Primer kıl gövdesi anomalileri**

### B) Bölgesel Alopesiler

1. **Kıl üretim anomalisi** (triangular alopesi, androjenik alopesi)
2. **Kırık saçla seyredenler** (trikotillomani, traksiyon alopesi, tinea kapitis)
3. **Siklus anomalisi** (alopesi areata, sifiliz)

## 3.3. Alopesi Areata

AA, sık görülen skatrissiz saç kaybı ile seyreden genellikle skalp, sakal, kaş, kirpikte nadiren tüm vücutta ani olarak ortaya çıkan oval veya yuvarlak bir veya birkaç adet yama şeklinde lezyon ile karakterize bir hastalıktır (1-3,7). Bazı hastalarda yama tarzı dökülmeler saçlı derideki tüm saçların kaybına kadar sürer, bu durumda olay “alopesi totalis” (AT) adını alır. Eğer tüm vücut kıllarında kayıp varsa “alopesi üniversalis” (AU)’den bahsedilir. Saçlı deri sınırı boyunca lezyon gelişimiyle karakterize AA formuna ise “ofiazis” denir (8-10).

### 3.3.1.Tarihçe

AA, tarihin bilinen en eski hastalıklarından biridir. Milattan önce 1500-2500 yıllarındaki papirus zamanına kadar gider. Hipokrat alopesi terimini ilk olarak



kullanmış ve milattan sonra 30'lu yıllarda Cornelius zamanında morfolojik tanımlaması yapılmıştır. 1708'de Sauvages alopecia areata ismini belirlemiştir.

Hebra ve Kaposi AA'nın başlangıcının emosyonel veya fiziksel bir stres veya travma ile ilişkili olabileceğini düşündükleri "trophoneurotic hipotez"i bildirmişler. 1903'te Crocker AA'nın muhtemel sebebinin parazitik bir enfeksiyon olduğunu ifade etmiş. Beaker ve Obermayer 1947'de AA'yı nörodermatozlar arasında sınıflandırmışlar.

AA'nın otoimmün tiroid hastalıklarıyla olan ilişkisi erken yirminci yüzyıllarda ortaya çıkmış. İmmünsüpresif tedavilere AA'nın cevabı üzerine immünolojik mekanizma tartışılmaya başlanmış (11).

### **3.3.2. Epidemiyoloji**

AA tüm dünyada sık görülür. Normal popülasyonda %0.1 oranında gözlenirken, dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %1-2'sinde görülür (1-4). İnsanlar yaşamları boyunca %1.7 oranında AA geçirme riskine sahiptirler (2,7,12).

Kadın ve erkek eşit oranda tutulur (1-4,12-14). AA, ırk, cins, yaş ayrımı yapmadan herkeste görülebilir. Ancak hastalar çoğunlukla genç erişkinlerdir. Hastaların %60'ı ilk atağı 20 yaş altında geçirirler (1-4). Mayo kliniğinde yapılan bir seriye göre çocuklar vakaların %20'sini oluşturmaktadır, %89'u 50 yaşın altındadır ve ortalama yaş 31.9 olarak bulunmuştur (15). Prediktif epidemiyolojik veriler 50 yaşına kadar olan popülasyonun en az bir defa AA epizodu geliştireceğini ileri sürmektedir (2,8). AA çocuklardaki dermatozların yaklaşık %6.7'sini oluşturarak en sık görülen deri hastalıkları içinde 3. sırada görülmektedir (16). AA'lı hastaların çoğu sporadiktir ancak pozitif aile anamnezi %4-28 civarındadır. 30 yaştan önce AA gelişenlerde aile anamnezi daha sıktır (13).

### 3.3.3. Etyoloji

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir (2-4,7). Hücrel immünite bozukluğu, herediter-genetik faktörler, artmış familyal insidens, enfeksiyöz faktörler ve psikolojik faktörler suçlanan sebepler arasındadır (17). Hastalık relatif olarak sık görülen emosyonel stresin tetiklediği inflammatuar bir durumdur (7).

İlk araştırmacılar vasküler bozukluklar, fokal enfeksiyonlar, psikosomatik bozukluklar, otonomik sinir dejenerasyonu ve diğer patofizyolojik mekanizmalardan şüphelenmişlerdir (14). Ikeda (18), dört hastanın bacaklarına stafilokok aşısı enjekte ederek AA oluşturmuş ve sebebin stafilokok olduğunu savunmuştur, bu teoriyi destekleyen bulgular çok az olmuştur. Sistemik enfeksiyon bir başka popüler teoridir. Williams ve Reigert (19) 60 petrol rafineri işçisinin 11'inde AA yayınlamışlar, enfeksiyöz bir etyolojiden şüphelenmekle birlikte sebep bulamamışlardır. Stankler (20) iki kardeşte eş zamanlı olarak tekrarlayan AA atağı yayınlamış ve viral bir etyolojiden şüphelenmiştir. Bu çalışmalarda sistemik bir enfeksiyon bulunamamıştır. Sebep olarak metabolik anormallikler de aranmış fakat bulunamamıştır. Kortikosteroid metabolizması (21), protein sentezi ve krebs siklusu (22) ve magnezyum metabolizması (10) normal olarak bulunmuştur.

### GENETİK

**Aile anamnezi:** AA'da aile anamnezi %3-42 arasındadır (23,24). İlk alopesik plağı 30 yaştan önce başlayanlarda aile anamnezi %37 iken 30 yaştan sonra başlayanlarda %7.1 olarak saptanmıştır (23-25). İkizlerde aynı anda AA başlangıcı tespit edilmiştir (1,13,23,24,26,27).

**HLA antijenleri** ile AA arasında güçlü bir ilişki vardır. Önceleri human lökosit antijen (HLA) klas I antijenleriyle birliktelik olduğu düşünülmüşse de sonraları AA'nın aslında HLA klas II genleriyle olan ilişkisi gösterilmiştir. Özellikle HLA DR4, DR5, DQ3' te

artış tespit edilmiştir (13,23,24,28). AA'da erken başlangıç, hastalığın şiddeti, artmış ailesel insidens ile HLA DR4, DR11, DQ7 arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (3). Colombe ve ark. HLA ilişkilerinin hastalığın kronik formlarında daha belirgin olduğunu, uzun süreli plak tipi AA'da DQ3 ile, uzun süreli AT ve AU olgularında ise ek olarak DR4, DR5, DR11 ve DQ7 ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (1,25). Nanda ve ark. (29) Kuveyt'te yaptıkları bir çalışmada 12 yaş altı 50 AA'lı çocuk hastada HLAB21, B40 ve B12 ile ilişkili sonuç elde etmişler. Ülkemizden Utaş ve ark. (30) serolojik yöntemle HLA klas I ve II antijenlerini araştırmışlar, AA ile HLA klas I antijenleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamamışlardır. Ancak HLA klas II antijenleri arasında HLA DR14 sıklığını hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulmuşlardır Kavak ve ark. (31) AA'lı hasta grubunda HLA A1, B62, DQ1, DQ3 sıklıklarında artış; erken başlayan grupta HLA CW7'de artış; AT/AU'lilerde HLA DR1'de artış tespit etmişler.

**Down sendromu:** AA artmış sıklıkta olup %8.8 oranında görülmektedir (13,24). Bir çalışmada 1000 Down sendromlu olguda 60 AA olgusu gözlenirken, 1000 mental retarde kontrol hastasında sadece 1 olguda AA gözlendiği bildirilmektedir. Down sendromlu olguların otoimmüniteye yatkın oldukları bilinmektedir (1,23,32). Bu bulgular AA patogenezinde kromozom 21'in rolünü göstermektedir (13).

## **ATOPI**

AA'lı hastalarda atopi oranı %1 kadar düşük (33); %52'ler gibi yüksek (34) oranda olabilir. AA'lı hastalarda atopi oranı çocukta ve şiddetli formlarda daha yüksektir. Atopi bulunan AA'lı olgularda hastalık daha şiddetli olabilmekte ve prognoz kötü olmaktadır (23). Bir çalışmada hasta olmayan bireylerde %3 olan atopik dermatit insidensi AA'lı olgularda %13, AT/AU ve yaygın, şiddetli olgularda %27 şeklinde bildirilmiştir (35).

## **OTOİMMÜNİTE**

AA organ spesifik otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. AA'lı hastalar sistemik kortikosteroidlerin immünsüpresif dozlarına ve kontakt duyarlandırııcılarla immünoterapiye cevap verir. Başta tiroid hastalığı ve vitiligo olmak üzere birçok otoimmün hastalıkla birliktelik gösterir. AA HLA immünregülatör genler ile genetik bir ilişkiye sahiptir. AA'lı hastaların lezyonlu skalp kesitleri fareye ekildiğinde greftten lenfosit infiltrasyonunun kaybı ile birlikte yeni saç çıkışı söz konusudur. Tüm bunlar otoimmün etyopatogenezi desteklemektedir (36).

Bir çalışmada kontrol grubunda %2 olan tiroid hastalığı sıklığı, 736 AA'lı hastada %8 olarak bulunmuştur. Aynı araştırmacılar yaklaşık %1 olan vitiligo insidensini %3-8 arasında saptamışlardır (37). AA'nın otoimmün glandüler sendrom, pernisiyoz anemi, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, ülseratif kolit, liken planus, myastenia gravis ve poliendokrinopati sendromu gibi otoimmün hastalıklar ile birlikteliği gösterilmiştir (23). Bu klinik birliktelik bu hastalarda otoantikörlerin araştırılmasına neden olmuştur. Bazı yazarlar AA ile otoantikörler arasında pozitif bir birliktelik bildirirlerken (38,39) diğerleri böyle bir birliktelik gösterememişlerdir (40,41). AA'lı hastalarda kıl folikülüne antikor cevabı heterojendir. En sık hedef yapı dış kılıftır (24). Foliküler yapılara karşı otoantikörler, muhtemelen kıl folikülünü CD 4<sup>+</sup> T hücrelerinin tanınması için bir belirleyici niteliğindedir; otoantikörlerin patogeneizde direk rolü yoktur (36).

### **Hücresel İmmünite**

AA'da hücresel immünite ile ilgili çalışmalar birbirleriyle çelişkilidir. Dolaşımdaki total T lenfositler azalmış veya normaldir ve bu azalma hastalığın şiddeti ile ilgilidir. Süpressör T hücre sayısı azalmış (42), normal yada artmış olarak değişken bir şekilde bildirilmiştir (43,44).

Otoimmünite ile ilgili en güçlü direk bulgu anagen kıl folliküllerinin intrafolliküler ve peribulbar bölgelerinde gözlenebilen T lenfositler, makrofajlar ve Langerhans hücreleridir **(24,45)**.

Sitokinler, hücre proliferasyonunu regüle eden ve inflamasyonu düzenleyen immünomodülatörlerdir. Epidermal keratinositlerden üretilen IL-1 alfa ve IL-1 beta ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), kıl folliküllerinin büyümesini inhibe ederler ve in vitro olarak AA'da görülene benzer değişiklik yaparlar. T hepler (Th) hücreler de sitokin üretirler ve buna göre de iki alt gruba ayrılırlar. Th1 hücreler interferon gamma (IFN-  $\gamma$ ) ve IL-2, Th2 hücreler ise IL-4 ve IL-5 üretirler. AA'da interferon gamma, IL-2 ve IL-1 beta yüksek bulunmuştur. Th1 hücreler hastalığın patogeneğinde etkili olabilir **(36,46)**.

AA'lı hastalarda herediter yatkınlık, organ spesifik antikorların ve pigmente kıl folliküllerine karşı antikorların artmış sıklıkları, anagen kıl folliküllerindeki çeşitli yapılarla karşı yüksek seviyede otoantikorlar, T helper/T süpressör oranının artması ve SCID farelerinde T lenfosit kültürlerinin SCID farelere transferi ile AA'nın oluşması, AA'nın organa spesifik otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir **(47)**.

## **EMOSYONEL STRES**

Birçok araştırmacılar AA etyolojisinde emosyonel stresin rolü olduğunu düşünmüşler ancak bu konuda temel bir kriter verilememiştir. Objektif psikiyatrik bir test olan Rorschach testi, AA'lı hastaların yaklaşık %90'ının psikolojik olarak normal olmadığını ortaya koymuştur **(1)**. Psikososyal stres ve yaşam olaylarının AA'nın tetiklenmesinde rolü olduğunu gösteren birçok çalışma vardır **(48)**. Gupta ve ark. **(49)** AA'yı da içeren bazı dermatolojik hastalıklarda depresyon oranının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Picardi ve ark. **(7)** kişisel ve sosyal faktörler, aleksitimi, kötü sosyal bakımın AA'da etyolojik bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Doblado ve ark. **(50)**

AA'da yüksek psikiyatrik komorbiditenin olduğunu bundan dolayı hastaların daha sistematik psikiyatrik değerlendirmeye ihtiyaçları olduklarını vurgulamışlardır. AA'lı olgularda hastalığın şiddetli bir psikolojik stresten sonra başlaması sık gözlenen bir bulgudur (7). Ayrıca anksiyete ve depresyon da yüksek orandadır (51). 114 AA hastasını içeren bir çalışmada mental şok ve akut anksiyetenin en sık alopesi nedenlerinden olduğu bildirilmiştir (52). Diğer bir çalışmada AA'lı vakaların %30'unda emosyonel stresin öncülük ettiği bulunmuştur (53). AA'nın kendisi de görüntüyü bozan bir antite olduğu için sıklıkla kişisel bir bunalım yaratmakta, sebebiyet verdiği anksiyete ve depresyon mevcut durumu daha da agra ve etmektedir (54). Buna karşın emosyonel stresin AA patogenezinde önemli rolü olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (55). MacAlphine (56) 125 AA'lı hastanın yalnızca %4.8'inde AA atağının nedeni olarak mental travma ya da stresin neden olduğunu bildirmiştir. Gupta ve ark. (57) da benzer sonuçları sunmuşlardır.

## **NÖROPEPTİTLER**

AA'da iki nöropeptit yoğun bir şekilde çalışılmıştır: substans P (SP) ve kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) (37). Bir çalışmada AA' da etkilenen folliküllerde ve AT'li hastaların serumlarında CGRP' de azalma bildirilmiştir (58-60). Toyoda ve ark. (61) patch AA'lı hastalarda perifolliküler infiltratta artmış SP'yi göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada AA'lı skalpte SP ve CGRP' de azalma tespit edilmiştir. CGRP deri vaskülaritesini arttırıp vazodilatasyona neden olur. CGRP eksikliğinde immün cevapsızlık ve vazokonstriksiyon meydana gelir. Her iki olay da AA patogenezinde rol oynar (36).

## **İNTRİNSİK ANORMAL MELANOSİT VEYA KERATİNOSİTLER**

Aktif AA lezyonlarındaki folliküllerin morfolojik analizi anagen kıl folliküllerinin bulbusundaki prekortikal keratinosit dejenerasyonu gibi regresif

değişiklikleri göstermektedir **(62,63)**. Anormal melanogenez ve melanositler sık bulgulardır. Ayrıca AA'da pigmente kıllara karşı antikorlar mevcuttur **(38)**.

## **ENFEKSİYON**

AA'da sitomegalovirus olasılığı hakkında hem pozitif hem de negatif sonuçlar bildirilmiştir **(1,24)**.

### **3.3.4. Histopatoloji**

AA'nın histopatolojisi dört farklı dönemden oluşur:

1. Akut saç kaybı
2. Kalıcı alopesi
3. Telogenin anagene kısmi dönüşümü
4. Düzelmeye

AA'da tanıyı koyduran ve dört döneminde de görülen esas bulgu peribulbar lenfositik inflamasyondur **(64-66)**. Lenfositik infiltrat T helper'dan zengindir bu da otoimmün süreci destekler **(67)**. Akut dönemde anagen kıl bulbusu civarında infiltrat gelişir. Bu infiltrat lenfositler, Langerhans hücreleri, eozinofil ve plazma hücrelerini içerir **(68)**. İnflamasyon dermal papillada ödem, mikrovezikülasyon, apoptozis, nekroz ve yabancı cisim dev hücrelerinin oluşumuna neden olur **(69)**. Aynı zamanda bu dönemde matriks hücre ve matriks melanosit kaybı ile karakterize displastik kıl gövdesi bildirilmiştir **(70)**. Bundan dolayı anagen sonlanır veya inhibe olur. Kıl büyüme evresi olan anagen kısa sürünce kıl gövdesinin alt kısmı inceler, otomatik olarak katagene geçilir ve kılda trikoreksis nodosa benzeri kırık oluşur. Tipik "ünlem işareti" saç oluşur **(1)**. Yani distal segment proksimal uçtan daha kalındır ve bu telogen saçtır. Bu dönemde azalmış anagen/telogen oranı dolayısıyla artmış telogen ve katagen kıl follikülü gözlenir **(70)**. Ünlem işareti saçlar AA'da patognomoniktir fakat değişmez bir şekilde

bulunmayabilir. Bunların normal çap ve pigmentasyonda fakat distal uçları yıpranmış ve bozulmuş kıllar olduğu düşünülür (71).

Telogenin sonunda birkaç ay sonra yeni bir kıl büyümeye başlar. İNFLAMASYON yoksa normal kıl gelir. İNFLAMASYON hala devam ediyorsa kıl minyatürize kalır. Minyatürize kıllar inflamasyon yatıştıktan sonra siklusa girer ve normal terminal kıl büyümesi olur (72).

Eozinofiller de AA'nın tüm dönemlerinde tespit edilir. Bu bulgu özellikle peribulbar lenfositik infiltrat olmayan biyopsi örneklerinde tanıda yardımcıdır (68).

AA'da histopatolojik olarak belirlenen değişiklik klinik olarak görülenden daha fazladır. Bu değişiklikler normal görünümlü saçlı deride de bulunmaktadır. Saçlı derisinde AA plağı bulunan hastaların normal görünen st kol derisinden alınan örneklerde folliküller çevresinde ve yağ bezlerinin lobları arasında hücre infiltrasyonu gözlenilmiştir (70).

Kıl folliküllerinin elektron mikroskopik muayenesinde hem lezyonel hem normal kıl folliküllerinin dermal papillasında ultrastrüktürel anomaliler gösterilmiştir (73). AA rneklerinin immünohistokimyasal çalışmalarında matriks ve dış kılıf keratinositleri ve dermal papillada bariz ICAM-1 artışı tespit edilmiştir (74).

### **3.3.5. Klinik**

AA sıklıkla saçlı deride daha az olarak da sakal, kaş, kirpik ve diğer tüm vücut kıllarında görülen; keskin sınırlı, yuvarlak veya oval plaklar şeklindeki kıl dökülmesidir (1,24,75,76). Olguların %60'ında ilk etkilenen bölge saçlı deridir. Plaklar çoğunlukla asemptomatiktir nadiren kaşıntı, hassasiyet, parestezi tanımlanmıştır. Deri düzgün, normal yumuşaklıkta ve normal rengindedir (75).

Tüm saçlı deriyi tutarsa AT, tüm vücut kıllarını tutarsa AU denir. Ancak AT olgularında diğer vücut kıllarında da dökülme olduğu gibi, AU olgularında da saçlı



deride seyrek terminal veya vellüs tipi kıllar bulunabilmektedir. Bu nedenle tanımlar kalitatif değil kantitatifdir (77).

AA'nın klinik görünümüleri saç kaybının şiddetine göre kategorize edilmiştir:

1. Plak tipi; en sık görülen, yuvarlak veya oval alopesik plaklarla karakterize tiptir (24).
2. Ofiazis tipi; parieto-temporo-okspital bölgede, saç çizgisi ile derinin birleşim yerinde görülen formdur (1).
3. Ofiazis inversus (sisafö) tipi; fronto-parieto-temporal bölgeyi tutan bant tipi dökülmenin olduğu nadir görülen formdur (75).
4. Retiküler tipi; retiküler şekilde dökülme görülür.
5. Diffüz tipi; tüm saçlı deride saç yoğunluğunda azalma vardır.
6. Trianguler tipi; üçgen şekilde dökülme vardır (78).

Fizik muayenede alopesik alanın çevresindeki kılların incelenmesi önemlidir. Eğer kolayca ele geliyorsa, alopesinin progresyon göstereceği beklenir. Ayrıca çekilen kıl mikroskopta incelendiğinde nokta gibi bir proksimal uç ve kök kılıfının eksikliği nedeniyle ünlem işaretine benzeri kırılmış kısa kıllar şeklinde görülür. Alopesik alanın çevresinde komedonlara benzeyen ancak nekrotik matriks kalıntısı içeren kadük kıllar da görülebilir (4). Bu iki bulgunun varlığı hastalığın aktif olduğunu, ilerleyebileceğini gösterir ve tanı koymada yardımcıdır (76).

AA'yı çoğu yazar klinikopatolojik bir antite olarak ele almakla birlikte onun bazı hastalıklarla birlikte oluşu ve seyri önceden bilinmemesi hastalığın heterojen bir klinik sendrom olması ile daha kolay izah edilebilir (79). Ikeda (80) tek başına alopesiye ilave olarak diğer klinik özellikleri de hesaba katan bir sınıflama getirmiştir:

**Tip 1:** En sık tiptir. Hastaların %83'ünden sorumludur. Esas olarak 20-40 yaş arasında görülür ve sıklıkla 3 yıldan daha az total seyir gösterir. Alopesik plaklar 6 aydan daha az sürede yeniden kıllanmaya meyillidir ve AT sadece %6'sında gelişir. Başka bir hastalıkla birlikteliği ve aile anamnezi yoktur, diğer tiplere göre daha iyi prognoza sahiptir.

**Tip 2:** Bu atopik tip hastaların %10'undan sorumludur. Başlangıç sıklıkla çocukluk çağındadır ve hastalık 10 yılı aşan bir sürede seyir gösterir. Ayrı ayrı plaklar bir yıl süreyle kalmaya eğilim gösterir ve %75'inde AT gelişir.

**Tip 3:** Prehipertansif tip esas olarak genç erişkinlerde görülür, hızlı ve sıklıkla dalgalı bir seyir gösterir. Sıklığı %4'tür. AT insidensi %39'dur. Retiküler patern sıktır. Ailede hipertansiyon hikayesi %95'tir.

**Tip 4:** Kombine tip %5 oranında görülür. Esas olarak 40 yaşın üzerinde ortaya çıkar, uzun bir seyir gösterir fakat hastaların %10'unda AT gelişir. Otoimmün ya da endokrin hastalıklarla birliktelik gösterir.

AA'da tırnak değişiklikleri %10-66 arasında görülür. Değişiklikler tek, multipl veya tüm tırnaklarda olabilir **(81,82)**. En sık gözlenen bulgu düzgün, ince ve yaygın şekilde küçük çukurcuklardır (pitting). Diğer tırnak değişiklikleri Beau çizgisi, longitudinal çizgilenme, koilonişi, onikoreksis, onikomadezis, lökonişya, kırmızı lekeli lunula ve kaba, kalın, opak görünümlü tırnaklardır **(24,76)**. Bu değişiklikler saç dökülmesinden önce veya birlikte olabilir ve saç problemi çözüldükten sonra düzelebilir veya kalıcı olabilir **(1)**.

AA'da tırnak dışındaki diğer ektodermal eklerde de farklılıklar gözlenmiştir. Ter bezi sayı ve fonksiyonunda azalma bildirilmiştir. Yağ bezi hacminde azalma, epidermal kalınlaşma görülmüştür. AA'da kıl pigmenti sıklıkla etkilenir. AA sadece pigmente kılları etkilerken beyaz kılları tutmaz **(76)**. Aniden diffüz bir şekilde AA gelişen

hastalarda birkaç gün içinde saçlar bembeyaz olabilir. Yeniden çıkan saçlar sıklıkla geçici olarak pigmentsizdir (1).

AA tiroidit, atopik dermatit, vitiligo ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilidir (76). Ayrıca çeşitli endokrin bozukluklar, testislerin geç olgunlaşması, inmemiş testis, hipogonadizm, polinörit ve sol fasial hemiatrofi de görülebilir.

Bazı AT olgularında katarakt bildirilmiştir. Ancak semptomsuz punktat lens opasiteleri normal popülasyonda da AA olgularıyla aynı sıklıkta gözlenmiştir. Horner sendromu, pupil ektopisi, iris atrofisi veya fundus damarlarında tortuosite de bildirilmiştir (1).

### 3.3.6. Prognoz

AA'nın prognozu hakkında söylenebilecek en önemli konu klinik seyrinin bilinmemesidir. Hastalar genellikle yaşamları boyunca birkaç saç kaybı epizodu geçirir. Olguların büyük bir kısmında tedavisiz bir yıl içinde kıllar yerine gelir. %7-10'unda ise şiddetli kronik forma dönüşür. Bir kez AA geçiren kişilerde tekrar görülme sıklığı değişik çalışmalarda farklı bulunmuştur. 230 hasta ile yapılan bir çalışmada tekrarlama oranı %86 olarak bulunmuş. Bu hastaların 20 yıllık takiplerinde tümünde tekrarlama olduğu gözlenmiştir (1). Mayo klinik tarafından yapılan bir çalışmada AA'nın AT'e dönüşme sıklığı puberteden önceki çocuklarda %1, puberte sonrasında %10 olarak bulunmuştur. Bu hastaların tümünde saçlar yeniden gelmiştir (15). Bir başka çalışmada ise puberteden önceki grupta AA'nın %50'si AT'e dönüşmüş, puberteden sonraki grupta ise bu oran %25 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada puberte öncesi çocukların hiçbirisi tam iyileşme göstermemiş, yetişkinlerin ise %5.3'ünde saçların yeniden geldiği görülmüştür. Schmitt 50 AU'li hastanın sadece 10'unda tam düzelme bildirmiş. Bunlardan prepubertal başlangıçlı vakalarda prognoz daha kötüymüş (1). AA'da kötü prognoz kriterleri; atopi, diğer otoimmün hastalıklarla

birliktelik, pozitif aile hikayesi, çocukluk döneminde başlaması, tırnak distrofisi, yaygın tutulum veya ofiazis tipi ve 5 yıldan daha uzun sürekliliğidir (1,24,76).

### **3.3.7. Laboratuvar**

AA'ya spesifik bir test yoktur. Çekme testi, trikogram uygulanabilir. Etyolojiye yönelik testlerden fungal kültür, deri biyopsisi, lupus eritematosus serolojisi ve sifiliz serolojisi yapılabilir. Etyopatogeneze ışık tutabilecek araştırmalar yapılabilir (83).

### **3.3.8. Tanı**

AA'nın tanısı klinik görünümle konur. Anamnezde plaklarda duyu kaybı olmayışı, hastalığın semptomsuz seyredişi, saçların birden dökülmüş olması AA tanısını destekleyen bulgulardır. Fizik muayenede alopesik plağın kenarından hafif çekme ile ünlem işareti veya distrofik kılların gösterilmesi tanıyı doğrular. Çekilen kıllar direkt mikroskop ile bakılabilir. Trikogram uygulanabilir. Tanıda hala şüphe varsa biyopsi ile kesin tanı konulabilir.

### **3.3.9. Ayırıcı Tanı**

Klinik olarak ayırıcı tanıda sıklıkla telogen efluvium, androjenetik alopesi ve trikotillomani akla gelmelidir (24). Ayrıca tinea kapitis süperfisyalis, lupus eritematosus, sifiliz, anagen efluvium, travmatik alopesi ve traksiyon alopesi ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır (83).

Telogen efluviumda saç kaybı tüm saçlı deride yaygındır ve dökülen kılların tümü telogendir. Androjenetik alopeside tipik paternde dökülme olur, dökülme yoğun değildir, hastalık kroniktir ve çekme testi negatiftir. Trikotillomanide alopesik alanda kıvrılmış, kırık ve çeşitli uzunlukta kıllar görülür (77).

Histopatolojik ayırıcı tanıda ise androjenetik alopesi, telogen efluvium, trikotillomani ve sifilitik alopesi akla gelmelidir. Androjenetik alopeside fibröz trabeküllerde pigment inkontinensi olmadan ve infundibulum seviyesinde lenfosit

infiltrasyonu olmadan kılların minyatürizasyonu vardır. Telogen effluviumda minyatürizasyon olmadan normal sayıda follikül vardır ve anagen/telogen oranında hafif bir azalma vardır. Trikotillomanide ise boş anagen folliküller, çok sayıda katagen kıllar, trikomalazi ve folliküler infundibulumda pigment kılları görülür. Sifilitik alopeside histopatolojik ayırım zordur. Peribulbar eozinofillerin olmaması veya çok az olması ile birlikte plazma hücrelerinin olması ya da peribulbar alanda yoğun lenfositlerin olması sifilitik alopesi lehinedir (1).

### 3.3.10. Tedavi

AA benign bir durumdur, tekrarlama eğilimi gösterir. Günümüzdeki tüm tedaviler sadece hastalığı kontrol ederek palyatif etki gösterirler, tamamen düzeltmezler. Tüm lokal tedaviler tedavi alanına etki ederler ancak hastalığın yayılmasını engelleyemezler. Tedavi ajanlarının uzun süre kullanılması gerekmektedir. Saçlı deri tutulumu %40'dan az plak tipi AA'da hastaların büyük bir kısmında tedaviyle veya tedavisiz bir yıl içinde saçların gelmesi beklenir. Bu nedenle bu tip vakalar spontan remisyona bırakılabilir (84).

Tedavi genellikle hatanın yaşı ve saç kaybının şiddeti göz önüne alınarak planlanır (24,84).

#### **Tablo 1: Alopesi Areatada Sık Kullanılan Ajanlar (85)**

Kortikosteroidler: İntralezyonel, sistemik, topikal

Allerjik Kontakt Allerjenler: Dinitroklorobenzen (DNCB), Skuarikasit dibutilester (SADBE), Difensipron

İrritan Kontakt Allerjenler: Antralin, Fotokemoterapi, PUVA

Diğer: Minoksidil, Inosiplex

## **Kortikosteroidler**

Kortikosteroid (KS)'lerin T lenfositlerin aktivasyonu üzerine güçlü inhibitör etkileri bilinmektedir. AA'da kıl follikülü üzerindeki immün etkiden dolayı KS'lerin immünsüpresif özellikleri ile hastalığın tedavisinde iyi sonuçlar alınmaktadır (86).

**İntralezyonel kortikosteroidler:** Özellikle erişkin plak tipi AA'da ilk tercihtir (84). Bir kerede maksimum 3 ml. olacak şekilde 5 mg/ml konsantrasyonda, bir insülin enjektörü ile 1 cm aralıklarla her seferinde 0.1 ml olacak dozda intradermal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Sakal ve kaş bölgesine 2.5 mg/ml dozunda uygulanır. Tedavi her 4-6 haftada bir tekrarlanır. İlk enjeksiyondan 4-8 hafta sonra cevap beklenir. 6 aydan sonra cevap yoksa tedavi kesilir. Yan etkisi geçici minimal atrofidir. 10 yaş altı çocuklarda enjeksiyon yerinde lokalize ağrı olabileceğinden intralezyonel KS'ler pek tercih edilmezler (24). Sıklıkla triamsinolon asetonid ve hidrokortizon asetat kullanılır (83). 84 olguluk bir çalışmada plak tip AA'lı olguların %92'sinde, AT'li olguların %61'inde tedavide başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (84). Bir bildiri AA'lı 11 hastada triamsinolon heksasetonid enjekte edilen 34 alanın 33'ünde; 17 hastada triamsinolon asetonid enjekte edilen 25 alanın 16'sında perçem şeklinde kıl gelmiş ve bu etki 9 ay boyunca sürmüştür (87). İntralezyonel KS'lerin örneğin kaş tedavisinde göze yakın kullanıldığında katarakt ve göziçi basıncı arttırma riskleri vardır. AA'nın triamsinolon ile intralezyonel olarak tedavisi sırasında anafilaksi gelişen tek vaka vardır. İntralezyonel KS'lerin hızlı gelişen progresif ve şiddetli alopesilerde kullanımı uygun değildir (83).

**Topikal kortikosteroidler:** AA tedavisinde topikal KS'lerin etkileri üzerine çok az çalışma vardır ve etkisi hala tartışmalıdır (84). Bir çalışmada 12 hafta, günde iki kez, %0.25'lik dezoksimetazon krem kullanılmış ancak plaseboya üstünlüğü bulunamamıştır (88). Flusinolon asetonid ile yapılan bir çalışmada olguların %61'inde başarılı sonuç

alındığı bildirilmiştir. Çok güçlü KS'ler en az 3 ay kullanılmalı ve etkili ise devam edilmelidir. Follikülit en sık gözlenen yan etkidir. Ayrıca telenjiyektazi ve lokal atrofi de görülebilir. 10 yaş altı çocuklarda bir yıllık tedavi ile iyi sonuçlar alınmaktadır (84).

**Sistemik kortikosteroidler:** AA tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Genellikle etkilidir ancak yan etki profili, ilacın kesilmesi ile nükslerin sıklığı ve uzun süre kullanımı prognozu etkilemesi nedenleri ile kullanımları kısıtlı kalmıştır. Erişkinlerde %50'den fazla tutulumu olan AA olgularında kullanılabilir (24). Etkinliği %27-89 arasındadır. Tedavi rejimlerinden biri; 40-60 mg/gün prednizon dozunda başlayıp her hafta 5 mg azaltarak kullanmaktır. Başka bir uygulama 40 mg/gün dozunda başlayıp 3 günde bir 5 mg azaltma şeklindedir (84). Bir çalışmada 40 mg/gün oral prednizolon 6 hafta verilen hastaların %30-47'sinde %25'ten fazla kıl büyümesi görülmüştür (83). Yapılan bir çalışmada hastalıkları 2 hafta ile 14 yıl arasında değişen 18 şiddetli AA'lı olguya günde 15-40 mg prednizon tedavisi uygulanmıştır. Ortalama 5.8 aylık tedavi sonucunda 7 olguda iyi sonuç alınmış ancak ilaç kesiminde veya azaltılmasında nüks olmuştur (92). Yüksek doz puls oral veya intravenöz (iv) KS tedavileri de denenmiş. Burton ve ark. (89) iv 2 g prednizolon; Friedli ve ark. (90) ve Perriard-Wolfensberger ve ark. (91) metilprednizolon 250 mg günde 2 kez 3 gün; Sharma ve ark. (92) oral metilprednizolon 300 mg ayda 1 kez; yine Sharma ve ark. (93)'nin yaptığı başka bir çalışmada ise deksametazon 5 mg günde 2 kez haftalık şekilde tedaviler uygulanmıştır. Şiddetli sınırlı alopesili hastaların %60'ında puls KS tedavisine kozmetik olarak iyi cevap alınırken AU/AT'lilerde cevap %10'dan azdı. Oral ve iv uygulamanın etkinliği eşitti (83). 45 olguluk bir çalışmada puls tedavi ile 12 ay sonunda hastaların 12'sinde tam iyileşme elde etmişler (90). Ayrıca yaşları 3-18 arasında değişen 16 AA'lı olguya 3-11 yaş arasına 5 mg/kg dozunda oral betametazon sodyum fosfat; 12-18 yaş arasına 300 mg oral prednizolon tedavisi uygulamışlar ve 6 aylık tedavi sonunda 15 olguyu

değerlendirmişler. Dokuz olguda (%60) çok iyi sonuç almışlar ve yan etkinin puls tedavide minimal olduğunu belirtmişlerdir (94). KS'lerin 40-60-80 mg dozlarında triamsinolon asetonid im uygulaması ile iyi sonuç alınabileceği belirtilmiştir (95). Sistemik KS'lerin yan etkileri DM, kilo alma, hipertansiyon, osteoporoz, adrenal süpresyon, stria, akne, hipertrikoz ve purpuradır (84).

**Topikal İmmünoterapi:** İmmünoterapi 1976'da Rosenberg ve Drake tarafından tanıtılmıştır (95). Kronik, şiddetli AA olgularının tedavisinde en etkili ve en kabul gören tedavi metodudur. Güçlü kontakt allerjenlerin topikal uygulanması ile bir alerjik kontakt dermatit oluşturma esasına dayanır (96). Difenilsiklopropenon (DPCP), skuarikasit dibutilester (SADBE), dinitroklorobenzen (DNCB) ile bazı başarılar bildirilmiştir. Primula obconica bitkisi ile başarı bildiren bazı yayınlar da mevcuttur (97).

AA tedavisinde kullanılan en önemli allerjen DPCP'dir. DPCP ucunda pamuk olan bir tahta çubuk ile uygulanır. İlk tedavide asetondaki %2'lik DPCP solüsyonu küçük bir alana uygulanır. Bir hafta sonra şiddetli reaksiyon yoksa %0.001'lik solusyon aynı yarı tarafa uygulanır. Haftalık intervallerle tedavi tekrarlanır. Hafif bir dermatit reaksiyonu elde edilene kadar her bir tedavide konsantrasyon artırılır. Maksimum cevap elde edilince tedavi sıklığı azaltılır. Tam saç gelişiminden sonra tedavi kesilir. DPCP kullanımı küçük plaklar şeklinde hızlı saç kaybında ve kadınlarda daha iyi sonuç alınmıştır (24,98). SADBE ideal bir immünojendir ancak asetonda DPCP kadar stabil değildir. Bu nedenle kullanımı daha azdır (24).

Çalışmalarda topikal immünoterapiyle %50-60 oranlarında iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir fakat cevap oranları çok geniş bir aralıktadır (%9-87). Aşırı saç kaybında, uzun süreden beri oluşmuş lezyonlarda, atopik bünyeli hastalarda, aile öyküsü olan hastalarda ve immünojenik disfonksiyonu olanlarda elde edilen sonuçlar çok iyi değildir. Bir çalışmada 6 aylık tedaviden sonra hastaların %30'unda önemli miktarda saç gelişimi



görülmüştür. Tedavi süresi 32 aya uzatıldığında cevap %78'e yükselmiş. Dolayısıyla tedaviye cevap varsa süre uzatılabilir. Nüks oranı %62 olarak saptanmış. Çocuklarda cevap oranları %32-33 olarak bulunmuş **(83)**.

Topikal immünoterapinin uzun dönem ciddi yan etkisi yoktur. En sık yan etki hafif alerjik kontakt dermatittir. Diğerleri; vezikül (%45), hiperpigmentasyon (%0.75-12), otoekzematizasyon (%10), hipopigmentasyon (%2), servikal lenfadenopati (%2) dir. Nadiren eritema multiforme benzeri erüpsiyon ve ürtiker görülebilir **(84)**.

**Antralin:** %0.25-1'lik konsantrasyonda kullanılır. Antralin (ditanol) krem 30 dakikalık veya tüm gece şeklinde uygulanır. Çocuklar için iyi bir seçenektir. Başarı oranı %20-25 arasındadır. Etkisini irritasyon ve immünomodülatör özellikleri ile göstermektedir **(99)**. Hastalar ilacı gözlerine bulaştırmamalı, ilaç sürülen bölgeler güneş ışığına maruz kalmamalıdır. İlacın elbiseleri boyayabileceği hastalara belirtilmelidir **(24,84)**.

**Fototerapi:** AA'da uygulanan fototerapi yöntemleri; UVB, darbant UVB, PUVA, fotodinamik tedavi ve ekstrakorporal fotokemoterapidir. Bu tedavilerin etki mekanizması T süpressör hücre popülasyonunu uyarma, dokuda ve çevresel kanda antijen sunan dendritik hücreleri baskılama, MHCII alloantijen sunumunu baskılama ve TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'yı baskılama şeklindedir **(100)**.

PUVA tedavisinde topikal veya oral psoralen verilmesinden bir veya iki saat sonra UVA uygulanır. Haftada 2-3 kez tekrarlanır ve 20-40 tedavi seansı gerekmektedir. En büyük sorun yüksek relaps hızıdır. PUVA ile ilgili çalışmalarda yanıt oranı %20-73 arasında değişirken; nüks hızı %50-88 gibi yüksek olabilir. En sık yan etkisi bulantıdır **(101)**.

**Minoksidil:** Folliküler DNA sentezini stimüle eder ve follikül keratinositlerin proliferasyonu ve differansiasyonuna etki eden antihipertansif bir ilaçtır. AA'da etki mekanizması tam olarak bilinmiyor. Etkinliği %20-45 arasındadır. %5'lik solüsyonu

günde iki kez topikal olarak uygulanır. AT/AU'de etkisizdir. Nadir yan etkileri lokal irritasyon, alerjik kontakt dermatit ve yüzde kıllanma şeklindedir (24,84).

### **Diğer Tedaviler:**

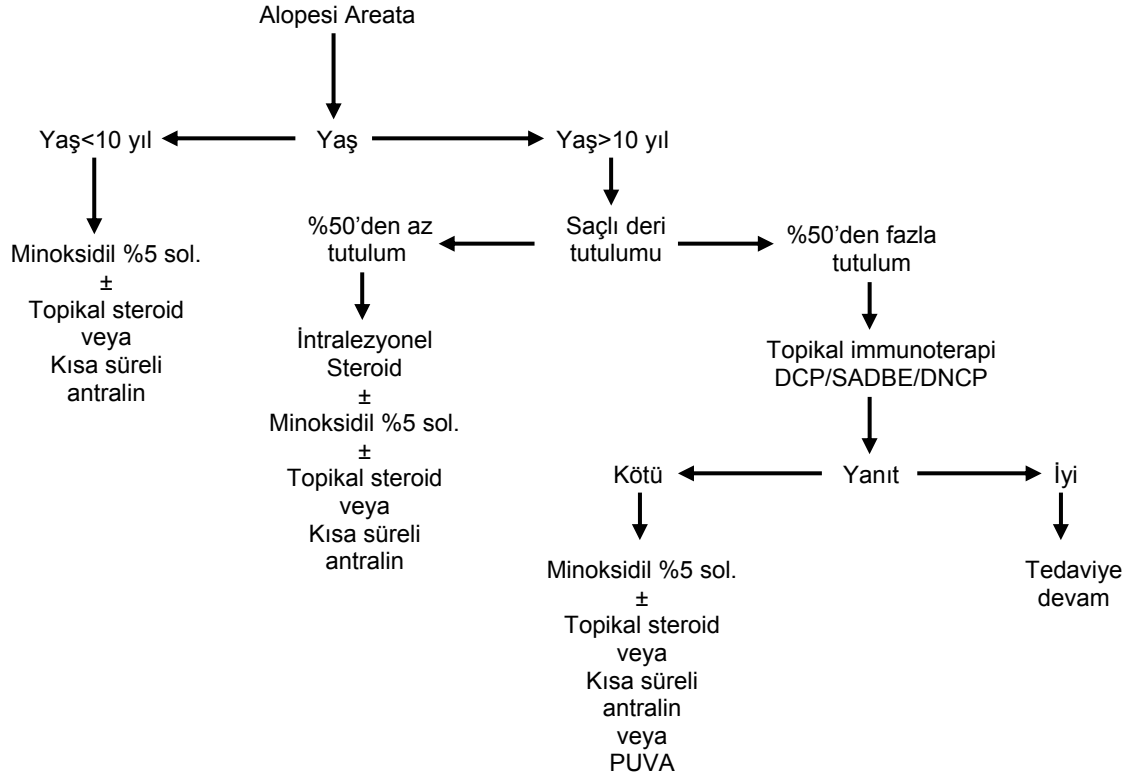
**Siklosporin**, hem oral hem de topikal olarak AA tedavisinde kullanılmıştır. Topikal tedavinin etkinliği sınırlıdır. Oral yoldan 6 mg/kg/gün dozunda 3 aylık tedavi etkili olmuş ancak tedavi bırakıldıktan 3 ay sonra nüks gözlenmiştir (102). Diğer bir çalışmada oral prednizon (5 mg/gün) ile oral siklosporin (5 mg/kg/gün) kombinasyonu ile 6 aylık tedavi uygulanmış. 8 olgudan 2'sinde iyi sonuç elde edilmiş ancak ikisi de tedavi kesildikten sonra nüks göstermişlerdir. Yan etki nedeni ile 3 hasta tedaviyi bırakmıştır (103). Etkisini immünsüpresif aktivite ile yapmaktadır ancak hipertrikoza da neden olur.

**Takrolimus**, oral olarak etkisiz bulunmuş. Deneysel hayvan modelleriyle yapılan iki çalışmada topikal takrolimusun kıl büyümesini uyardığı gözlenmiştir.

**İnterferon**, 11 AA hastasında intralezyonel interferon denenmiş ancak faydalı bulunmamıştır.

**Dapson**, 13 AA hastasında 50 mg günde iki kez 6 ay boyunca verilmiş. 7 olgu yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmış. Kalan 6 olgunun 3'ünde iyi sonuç alınmıştır.

Bu tedavilerin dışında nitrojen mustart, masaj uygulaması, izoprinozin, akupunktur ve aromaterapi denenmiş tedavi metodları arasındadır (84).



**Şekil 1:** Alopesi Areatanın Tedavi Planı

#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak-Kasım 2004 tarihlerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak alopesi areata tanısı konan 43 hasta ile yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı, sağlıklı 30 kontrol grubu çalışmaya alındı.

Hastaları seçerken yaş, cins ayrımı gözetilmedi. Lezyonun dağılımı ve alopesinin tipi göz önüne alınmadı. Hastalar ve kontrol grubu alopesi areata, atopi, vitiligo, tiroid hastalığı, diabetes mellitus (DM), pernisiyöz anemi açısından sorgulandı ve muayene edildi. Hastalar ve kontrol grubu aynı zamanda ailelerinde bu hastalıkların varlığı yönünden de sorgulandı ve muayene edildi.

Psikiyatrik değerlendirmeler Hamilton Depresyon Ölçeği ve Hamilton Anksiyete Ölçeği kullanılarak yapıldı (Ek 1, Ek 2, Ek 3). Bu değerlendirmelerde anksiyete ve/veya depresyon skorları yüksek olan hastalar psikiyatrik muayene ve gerekirse tedavi ve takipleri için psikiyatri polikliniğine yönlendirildi. İmmünolojik değerlendirmede sitokin düzeyleri için hastalardan K<sub>3</sub>EDTA' lı tüpe 6 cc kan örneği alınıp 1500 g'de 5 dakika santrifüj sonrası plazması ayrılarak ependorf tüplerde -80 C'ta saklandı. Sitokin ölçümü Biosource IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 human kitleri kullanılarak ELİSA yöntemi ile bakıldı.

Verilerin analizi SPSS 10.0 For Windows bilgisayar paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma ve % olarak belirlendi. Parametrik değerlerin karşılaştırılmasında student t testi, non-parametrik değerlerin karşılaştırılmasında Ki kare ve Mann-Whitney U testi, korelasyonda spearman testleri kullanıldı.

## 5. BULGULAR

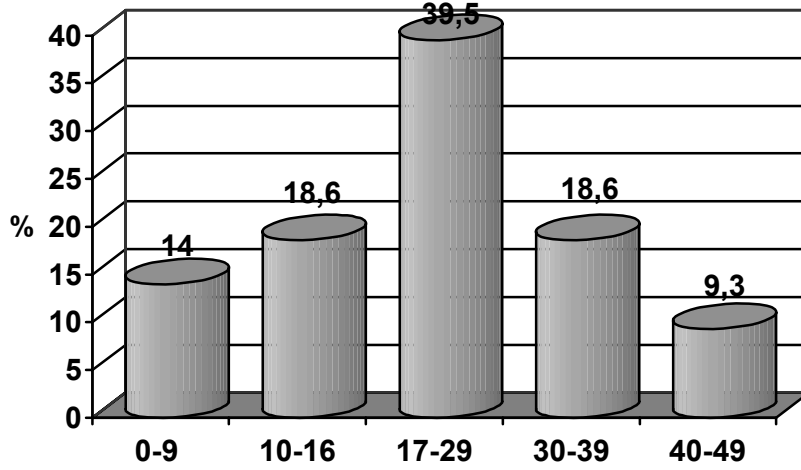
Hastaların 31'i erkek 12'si kadın idi. Olguların yaşları 5-47 arasında olup yaş ortalaması  $23.42 \pm 11.41$  idi. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler tablo 2'de görülmektedir. Hastaların 6'sı 0-9, 8'i 10-16, 17'si 17-29, 8'i 30-39 ve 4'ü 40-49 yaşlarındaydı. Hastaların yaşa göre dağılımı tablo 3 ve şekil 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Özellikleri

	<b>Kontrol</b>	<b>Alopesi Areatata</b>	<b>P</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>	
n:	30	43	
Yaş:	26.73±4.70	23.42±11.41	0.141
Cinsiyet			
Erkek	%63.3 (19)	%72.1 (31)	0.453
Kadın	%36.7 (11)	%27.9 (12)	

**Tablo 3:** Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı

<b>Yaş:</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>%</b>
0-9	6	14
10-16	8	18.6
17-29	17	39.5
30-39	8	18.6
40-49	4	9.3



**Şekil 2:** Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı

AA'lı olguların 4'ünde (%9.3) aile öyküsü, 12'sinde (%27.9) birden fazla AA geçirme öyküsü mevcuttu. AA'ya eşlik eden hastalıklar sırası ile 6'sında (%13.9) atopi, 2'sinde (%4.6) vitiligo, 1'inde (%2.2) pernisiyöz anemi, 1'inde (%2.2) kronik ürtiker, 1'inde (%2.2) liken planus, 1'inde (%2.2) psöriazis, 1'inde (%2,2) nevus flammeus, 1'inde (%2.2) kronik böbrek yetmezliği vardı.

Hastalık süresi 1 hafta ile 19 yıl arasında değişiyordu (ortalama:  $15.54 \pm 36.37$  ay). AA'lı hastaların 25'inde sadece saçlı deride, 9'unda sadece sakalda, 1'inde sadece kaşda, 1'inde sadece kirpikde, 1'inde saçlı deri ve sakalda, 6'sında yaygın tutulum vardı. Hastaların tutulan bölgelere göre dağılımı tablo 4'de gösterilmiştir.

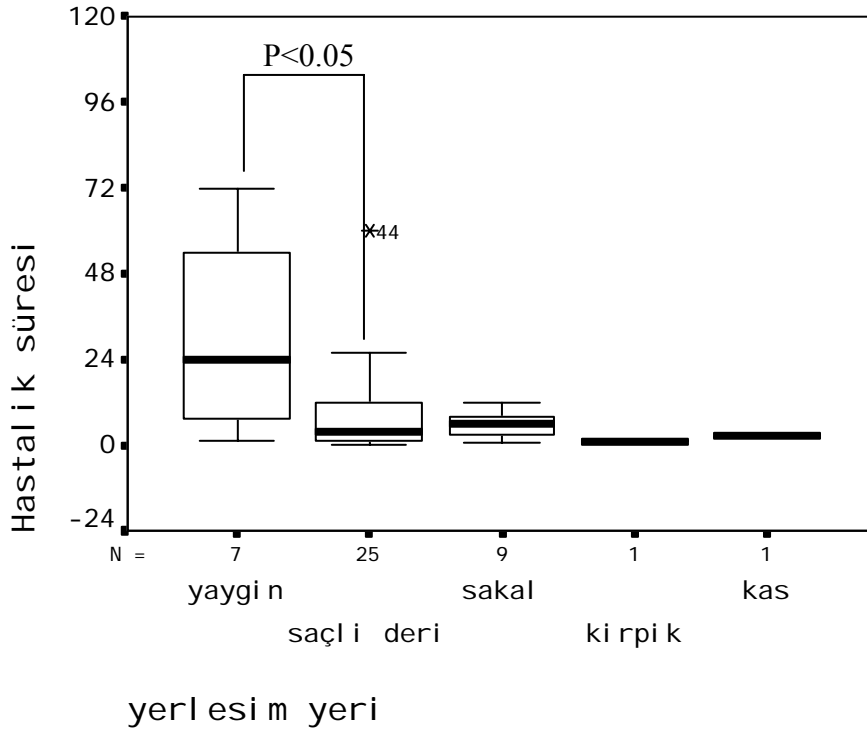
**Tablo 4:** Hastaların Tutulan Bölgelere Göre Dağılımı

Tutulan Bölge	Hasta Sayısı	%
Yaygın	7	16.3
Yalnızca saçlı deri	25	58.1
Yalnızca sakal	9	20.9
Yalnızca kirpik	1	2.3
Yalnızca kaş	1	2.3

Yaygın tutulum olan AA'lı hastalarda ortalama hastalık süresi  $53.71 \pm 80.61$  ay, Yalnızca saçlı deri tutulumu olanlarda  $9.41 \pm 13.03$  ay, yalnızca sakal tutulumu olanlarda  $5.94 \pm 4.20$  aydı. Yaygın tutulumu olan AA'lı hastalar ile yalnızca saçlı deri tutulumu olan hastalar arasındaki hastalık süre farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P < 0.05$ ). Yerleşim yerine göre hastalık süreleri tablo 5 ve şekil 3'de verilmiştir.

**Tablo 5:** Yerleşim Yerlerine Göre Hastalık süresi

Tutulan Bölge	Hastalık süresi (ay)
Yaygın	$53.71 \pm 80.61$
Yalnızca saçlı deri	$9.41 \pm 13.03$
Yalnızca sakal	$5.94 \pm 4.20$
Yalnızca kirpik	1
Yalnızca kaş	2.5



**Şekil 3:** Hastalık Süresi İle Yerleşim Yeri Arasındaki İlişki

AA'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) seviyeleri tablo 6'da gösterilmiştir. Her iki grup arasında serum sitokin düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktur (sırası ile P değeri: 0.626, 0.549, 0.918, 0.127)

**Tablo 6:** Hasta ve Kontrol Gruplarında Sitokin Düzeyleri

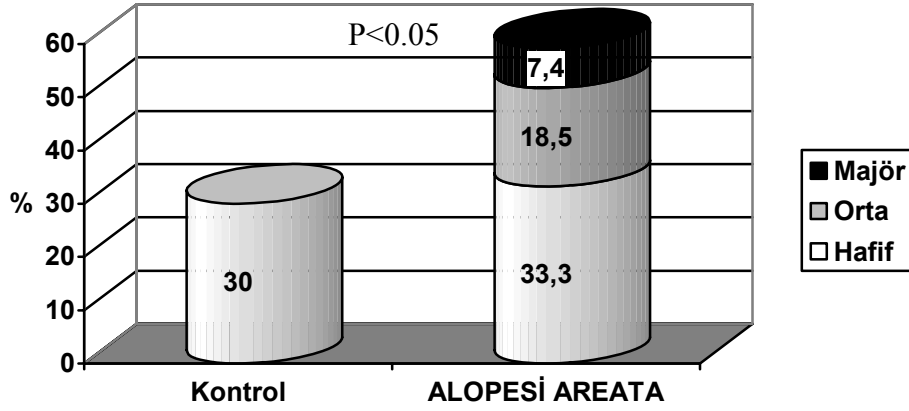
	<b>Kontrol</b>	<b>Alopesi Areatata</b>	<b>P</b>
n:	30	43	
İL-1	0.255±0.867	0.345±0.686	0.626
İL-6	1.438±0.563	1.358±0.389	0.549
İL-8	20.83±30.55	19.754±50.623	0.918
İL-10	6.322±0.849	5.936±1.167	0.127

AA'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun depresyon ve anksiyete değerlendirmesi tablo 5'de verilmiştir. Kontrol grubunda 30 kişi içerisinde 21'inde (%70) depresyon gözlenmedi, 9'unda (%30) Hamilton depresyon skalasına göre hafif düzeyde depresyon mevcuttu. AA'lı 43 hastadan yaşı 16 ve üstü olan 27 hasta Hamilton depresyon skalasına göre değerlendirildi. 16 yaş üstü AA'lı hastaların 11'inde (%40.7) depresyon gözlenmedi. 9'unda (%33.3) hafif, 5'inde (%18.5) orta, 2'sinde (%7.4) majör depresyon tespit edildi. AA'lı 16 yaş altında 9 hastada çocuk depresyon ölçeği kullanıldı. 2'sinde depresyon saptandı. 7 yaş altındaki 2 hastaya test uygulanamadı. 5 hasta da testi sağlıklı tamamlayamadığı için değerlendirilmedi. Kontrol grubunun %30'unda, AA'lı hastaların ise %50'sinde depresyon gözlendi, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P<0.05$ ). Kontrol grubunun 7'sinde %23.3, 16 yaş üstü AA'lı hastaların ise 17'sinde %63 anksiyete gözlendi, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P<0.05$ ). 16 yaş üstü sağlıklı kontrol grubu ve AA'lı hastaların depresyon değerlendirmesi şekil 3'de verilmiştir.



**Tablo 7:** Hasta ve Kontrol Gruplarında Depresyon ve Anksiyete Değerlendirmesi

	Kontrol	Alopesi Areata	P
n:	30	43	
Depresyon (+)	%30	%50 (18/36)	<0.05
Hamilton Depresyon (16 yaş üstü)	Yok	%40.7 (11)	
	Hafif	%33.3 (9)	
	Orta	-	%18.5 (5)
	Majör	-	%7.4 (2)
Anksiyete (+)	%23.3 (7)	%63 (17/27)	<0.05
Çocuk depresyon		%22.2 (2/9)	



**Şekil 4:** 16 Yaş Üstü Sağlıklı Kontrol ve Alopesi Areatalı Hastaların Depresyon Değerlendirmesi

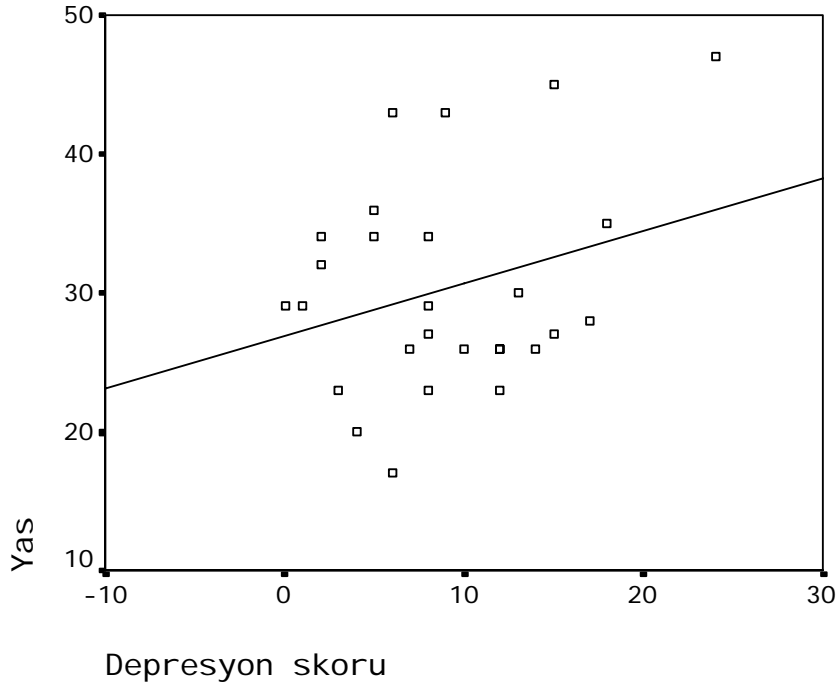
**Tablo 8:** Lokalize ve Şiddetli Alopesi Areata Gruplarının Demografik, Laboratuvar ve Psikiyatrik Karşılaştırılması

	Lokalize Alopesi Areata	Şiddetli Alopesi Areata	P	
n:	36	7		
Yaş:	25.22±11.07 (5-47)	14.14±9.67 (5-27)	<b>0.013</b>	
Erkek cinsiyet :	%72.2 (26)	%71.4 (5)		
İL-1	0.255±0.521	0.794±1.183	0.275	
İL-6	1.396±0.416	1.208±0.225	0.336	
İL-8	22.397±55.196	6.540±1.731	0.843	
İL-10	5.985±1.261	5.691±0.465	0.817	
Depresyon (+)	%48.5	%50		
Hamilton Depresyon ölçeği	Yok	%41.7(10)	%50 (1)	
	Hafif	%33.3(8)	%50 (1)	
	Orta	%16.7(4)	-	
	Majör	%8.3(2)	-	
Anksite (+)	%66.7 (16/24)	%33.3 (1/3)		
Aile anamnezi	%11.1	%0	0.360	
Atopi	%8.3	%0	0.434	
Nüks	%30.6	%14.3	0.385	
Tırnak tutulumu	%36.1	%57.1	0.303	
Yerleşim yeri	Saçlı deri	%68.6	%14.3	
	Sakal	%25.7	-	
	Kirpik	%2.9	-	<b>0.000</b>
	Kaş	%2.9	-	
	Yaygın	-	%85.7	

Depresyonu gözlenen 18 hastada yaş ortalaması  $28.83 \pm 9.49$  iken depresyon olmayanlarda yaş ortalaması  $22.50 \pm 10.68$  idi ( $P:0.132$ ). 16 yaş üstü bakılan Hamilton depresyon skalasına göre depresyon olmayan hastaların yaş ortalaması  $29.36 \pm 7.57$ , hafif depresyon olanların  $28.56 \pm 6.35$ , orta düzeyde depresyon olanların  $31.20 \pm 7.85$  ve majör depresyon olanların  $41.0 \pm 8.49$  idi. Hamilton depresyon skalasına göre hasta yaşları tablo 9 ve şekil 5’de verildi. Hasta yaşları ile depresyon skoru arasında ilişki saptanmadı ( $r: 0.289$ ,  $P:0.144$ )

**Tablo 9:** Hamilton Depresyon Skalasına Göre Hasta Yaşları

Hamilton Depresyon Skoru	n:	Yaş ortalaması
0-7 (Depresyon yok)	11	$29.36 \pm 7.57$
8-12 (Hafif depresyon)	9	$28.56 \pm 6.35$
13-17 (Orta düzeyde depresyon)	5	$31.20 \pm 7.85$
18-29 (Majör depresyon)	2	$41.0 \pm 8.49$



**Şekil 5:** Hamilton Depresyon Skoru İle Hasta Yaşı Arasındaki İlişki

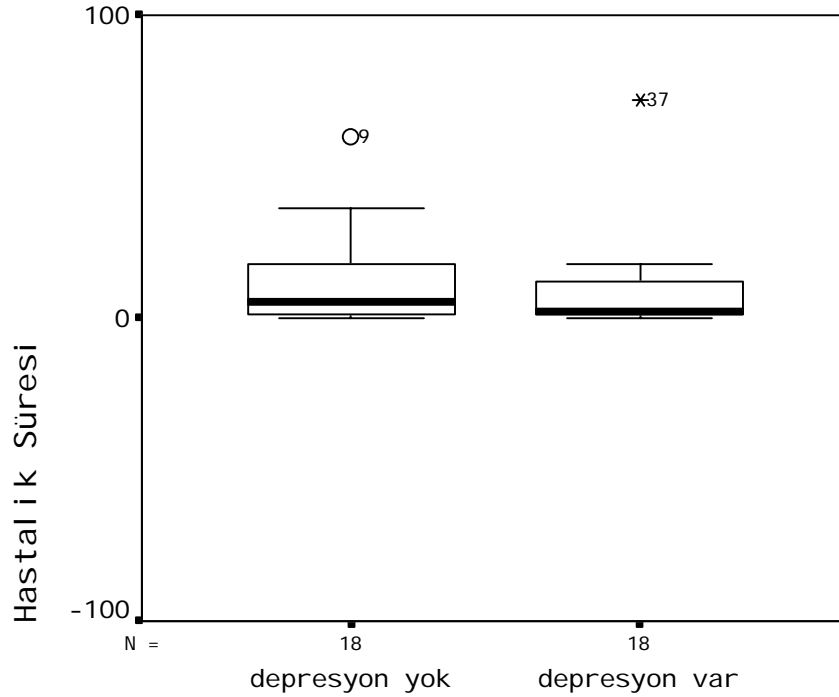
Lokalize AA'lı hastaların %48.5'inde, şiddetli AA'lı hastaların %66.7'sinde depresyon gözlemlendi. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0.05$ ). Hastalığın şiddeti ile depresyon arasındaki ilişki tablo 10'da verildi.

**Tablo 10:** Hastalığın Şiddeti ile Depresyon Arasındaki İlişki

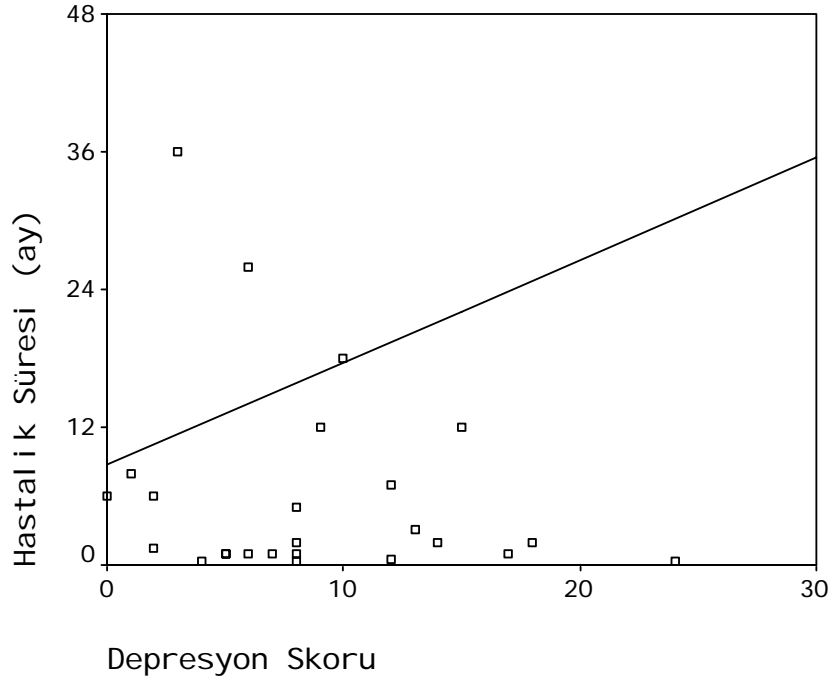
	Depresyon olan	Depresyon olmayan
Lokelize Alopesi Areata	16 (%48.5)	17 (%51.5)
Şiddetli Alopesi Areata	2 (%66.7)	1 (%33.3)

\* $P>0.05$

Depresyonu gözlenen 18 hastada hastalık süresi ortalama  $21.05\pm 54.25$  ay iken depresyon olmayanlarda hastalık süresi ortalaması  $11.79\pm 15.89$  idi ( $P>0.05$ ). Depresyon değerlendirmesi ve hastalık süreleri arasındaki ilişki şekil 6 ve 7'de verildi.



**Şekil 6:** Depresyon Olan ve Olmayan Hastaların Hastalık Süreleri



**Şekil 7:** Depresyon Skoru ile Hastalık Süreleri Arasındaki İlişki

## 6. TARTIŞMA

Bu çalışma 31'i erkek, 12'si kadın toplam 43 hastadan oluşan bir grup AA'lı hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapıldı. Bizim çalışmamızda erkek hastalar çoğunlukta olmasına rağmen literatürde her iki cinsiyetin eşit tutulduğu bildirilmiştir **(12-14)**. Olguların yaşları 5-47 arasında olup yaş ortalaması  $23.42 \pm 11.41$  idi. 17-29 yaş arasında hasta yoğunluğu daha fazla idi. 14 hasta (%32.55), 16 yaş altı çocuk yaş grubuydu. Literatüre göre hastaların %60'ı ilk atağı 20 yaş altında geçirirler **(1-4)**. Mayo kliniğinde yapılan bir seriye göre ise çocuklar vakaların %20'sini oluşturmaktadır, hastaların %89'u 50 yaşın altındadır ve ortalama yaş 31.9 olarak bulunmuştur **(15)**.

Hastaları AA ile birlikte olabilen hastalıklar açısından değerlendirdiğimizde; bir hastada pernisiyoz anemi tespit edildi. Daha önce yapılmış çalışmalarda da AA ile birlikte pernisiyoz aneminin görülebileceği belirtilmektedir **(1)**. Bir hasta kronik ürtiker tanısı almış olup tedavisi devam ediyordu. Bir hastanın liken planus geçirme öyküsü mevcuttu. Bir hastanın kronik böbrek yetmezliği, diğer bir hastanın ise psöriasisi mevcuttu. Literatürde AA ile birlikte %4 oranında vitiligo saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 43 hastadan 2'sinde (%4,6) vitiligo tespit edildi **(1)**.

Literatürde AA'nın etyolojik faktörleri arasında olan aile hikayesinden söz edilmektedir. AA'lı hastalarda aile anamnezi %10-27 arasında bildirilmektedir **(104)**. Müller ve Winkelmann'ın 1963 anket analizinde aile insidansı sadece %10 olarak bulunmuştur **(15)**. Başka bir çalışmada 98 hasta içinde bu insidansı %27 oranında bulmuşlardır **(105)**. Cunliffe ve ark. **(106)**'nın çalışmasında da bu oran %25'tir. Bizim hastalarımızın 4'ünde (%9,3) aile anamnezi mevcuttur. Kontrol grubunda ise aile anamnezi oranı %5'tir. Bu rakam Müller ve Winkelmann'ın çalışmasıyla uyumluluk göstermektedir.

Tırnak değişiklikleri 15 (%34,8) hastamızda tespit edildi. Bu tırnak değişiklikleri 6 hastada yüksük tırnak, 7 hastada longitudinal çizgilenme, 2 hastada onikofajiye bağlı tırnak değişiklikleri şeklindeydi. Literatürde AA ile birlikte olan çeşitli tırnak değişiklikleri %10-66 arasında görülür. Değişiklikler tek, multipl veya tüm tırnaklarda olabilir **(81,82)**.

AA'yı birden fazla sayıda geçirme oldukça sık görülen bir durumdur. Literatürde %86'ya kadar ulaşan oranlarda tekrarlar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada hastalar 20 yıl süreyle izlenmiş ve tekrarların görülme oranları %100'e kadar yükselmiştir **(107)**. 230 hasta ile yapılan bir çalışmada tekrarlama oranı %86 olarak bulunmuştur **(1)**. Bizim çalışmamızda hastaların 12'sinin (%27,9) daha önce AA geçirmiş olduğu anlaşıldı. Epidemiyolojik veriler 50 yaşa kadar olan populasyonun en az bir defa AA epizodu geliştireceğini ileri sürmektedirler **(2,8)**.

AA ile atopi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Kullanılan kriterlere bağlı olarak AA'lı hastaların %20-50'sinde atopi vardır **(80)**. Müller ve Winkelmann **(15)** birlikte olan astma ve atopik dermatit insidansını %11 olarak bulmuşlardır. Ikeda **(80)** 1989 hasta arasından yaklaşık %10'unu "atopik tip" olarak belirtmiştir. Bizim hastalarımızın 6'sında (13,9) atopi mevcuttu. Bu oran literatur ile uyumludur.

Bir çalışmada nevus flammeusun prognozu belirleyen bir bulgu olabileceği belirtilmiş ise de genellikle rastlantı sonucu nevus flammeusun AA ile birlikte görülebileceğine inanılmaktadır **(108)**. Bizim hastalarımızdan sadece birinde nevus flammeus tespit edilmiştir. Biz de bunun bir rastlantı olabileceğine inanmaktayız.

Anderson **(109)** 1950'de akut anksiyete ve mental şokun alopesi areata için en sık presipitan faktörler olduklarını ileri sürmüştür. 1953'te Irwin **(109)** 1963'te Müller ve Winkelmann AA'lı erişkinlerde sırasıyla %23 ve %12 oranlarında akut emosyonel stresin hastalığı tetikleyici olduğunu tespit ettiler **(15)**. 1980'lerde, Gürler ve ark. **(110)**

erişkin çalışma gruplarında AA'luların %60 oranında hastalık öncesinde baskı yaratan bir deneyimden söz ettiklerini; aile, iş ve okul hayatındaki olumsuzlukların önemli yer tuttuğunu bildirmişlerdir.

Mehlman ve Griesemar (111) 1968'de AA'lı çocuklar üzerindeki psikiyatrik irdeleme çalışmalarında tüm hastaların hayatlarında pek çok güçlüklerin var olduğunu, ancak her bir olguda major emosyonel olay ile hastalık semptomlarının gelişmesi arasındaki 2 haftalık zaman diliminin şaşırtıcı düzenine dikkat çekmişler, psişik süreç ile fizyolojik bozukluk arasında bir bağ olabileceği sonucuna varmışlardır.

AA'da stresin yeri tartışmalı görünmekle birlikte varlığı yadsınmamaktadır. Çelişkili sonuçlar, bilgi edinme metodları arasındaki farklılıktan ileri geliyor olabilir. Genellikle hastanın kendisi ya da ailesi bilgi kaynağı olduğu için subjektivite aşılammamaktadır. Çalışmamızda da tespit edildiği gibi AA'lı hastalarda stres ve anksiyete yüksek oranda bulunmaktadır.

Müller ve Winkelmann (15) AA'lı çocukların %22'sinde kişilik bozuklukları ve nörotik davranış taşıyıcılığı saptamış, bu özelliklerin hastalığın başlangıcından yıllar öncesinden beri var olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1993'te Ünal ve Gül'ün (112) AA'lı hastalarda depresif bulgu araştırmaları, hasta grubunda yüksek oranda depresif bulgunun var olduğu şeklinde sonuçlanmış, ancak genel depresyon düzeyi açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır. Colon, Koo ve ark. (109) nın AA'lı hastalarda belirledikleri gibi (sırasıyla %39 ve %23) major depresyon ve jeneralize anksiyete bozukluklarına da rastlanması olasıdır.

Çalışmamızdaki depresyon değerlendirmesine bakıldığında hastalar lehine anlamlı bir yükseklik gözlenirken şiddetli depresyon sadece 2 (%7,4) hastada tespit edildi. Çalışma grubumuzdaki depresif belirtilerin major depresif epizottan ziyade, daha



hafif şiddet derecesine sahip olan distimik bozukluğun belirtileri olduğu sonucu çıkmaktadır.

AA etyopatogenezinde rol alan faktörlerden biri de hücre proliferasyonunu regüle eden ve inflamasyonu düzenleyen immünomodülatörler olan sitokinlerdir. AA'da gözlenen follikül etrafındaki infiltratta IFN- $\gamma$ 'nın varlığı, IFN- $\gamma$ 'nın indüklediği foliküler epitel keratinositlerinde ICAM-1 ve HLA-DR'nin aşırı ekspresyonu, Th1 mRNA seviyelerinin tedavi olmamış AA'lı hastalarda yüksek oranda bulunması, AA'nın patogenezinde Th1 sitokinlerinin de temel rol oynadığını düşündürmektedir. AA'lı olgularda dokuda saptanan Th1 sitokin profili kötü prognostik gösterge olarak kabul edilirken, Th2 sitokinlerinin iyi prognozu gösterdiği belirtilmiştir (74). Th2 hücrelerinin, Th1 hücrelerinin yaptığı doku hasarına karşı koruyucu mekanizma olarak rol oynadığı görüşü hakimdir. AA tedavisinde uygulanan topikal immünoterapi sonrasında IL-2, IL-8, IL-10 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde artış saptanmış, IL-10'un Th1 sitokin yapımını inhibe ettiği ve immün yanıtta modülatör olarak rol aldığı gösterilmiştir (113).

AA'da sitokinlerin rolünü gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Cork ve ark. (114) 90 AA'lı olgudan serumda polimeraz zincir reaksiyonu ile IL-1 reseptör antagonist genini araştırmışlar. AA'nın tüm klinik formlarında genel populasyona göre IL-1 reseptör antagonist geninde anlamlı artış saptamışlardır.

Teraki ve ark. (115) 7 yama tipi AA, 7 AU/AT'li hasta grubunda serumda IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL 2, IL 4, IL 6 seviyelerini araştırmışlar, TNF- $\alpha$  ve IL 6 seviyelerini her iki hasta grubunda da normal seviyelerde bulurlarken, yama tipi AA'da IL-1 $\alpha$  ve IL 4 düzeylerini, AU/AT'te IFN- $\gamma$ , IL 2 değerlerini yüksek bulmuşlar ve yama tipi AA'nın patogenezinde Th1 sitokinlerini, AU/AT'te ise Th2 sitokinlerinin rol oynadığını bildirmişlerdir.

Galbraith ve ark. **(116)** 50 AA'lı hasta ve 64 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda; serumda TNF- $\alpha$ 'nın T1 ve T2 fenotiplerini araştırmışlar, AA'nın klinik formları arasında fenotiplerde anlamlı fark saptamışlardır. Yama tipi AA ile kontrol grubu arasında fenotiplerde fark gözlenmez iken, AU/AT ile kontrol grubu arasında fenotiplerde anlamlı fark görmüşlerdir.

Aktif dönem AA'da bulbus etrafı ve içindeki T lenfosit infiltrasyonuna ilave olarak kıl follikülünün dermal papilla hücrelerinde, intersellüler adhezyon molekülü (ICAM)-1 ve HLA-DR moleküllerinde aşırı ekspresyon saptanmıştır. Saç matriks keratinositlerindeki, hla ekspresyonunun artışının lenfosit infiltrasyonuna sekonder olabileceği ve bu artışın TNF-  $\alpha$ , IFN-  $\gamma$  ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerden kaynaklandığı görüşü hakimdir **(117)**.

Thein ve ark. **(118)** yaygın AA'sı olan, tedavi edilmemiş 3 hastadan lezyonel bölge kenarından aldıkları doku örneğinde, süpernatlardan T hücre klonlarını elde etmişler ve T hücre klonlarının keratinosit proliferasyonunu baskılayan TNF-  $\alpha$  ve/veya IFN-  $\gamma$ 'nın aşırı salınımına neden olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada aktif AA'da lezyonel bölgeden elde edilen T hücrelerinin epitel hücre proliferasyonunu düzenlediği yorumu yapılmıştır.

McDonagh ve ark. **(119)** 8 AA'lı hastada lezyonel bölge doku örneğinde IL-6 seviyesini araştırmışlar, lezyonel bölge etrafındaki dermal papilla hücrelerinde IL-6 seviyelerinde anlamlı artış saptamışlardır. Aynı otörler yaptıkları başka bir çalışmada 9 AA'lı hastada ve 4 kontrol grubunda doku örneklerinde HLA-class I ve II ile ICAM- 1 ekspresyonunu araştırmışlar, lezyonel bölgelerde bu yüzey moleküllerinin ekspresyonunda anlamlı artış saptamışlardır **(117)**.

Bizim çalışmamızda da hastalar ile kontrol grubu arasında IL1, IL4, IL6, IL8 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık mevcut değildi. AA'da immünolojik hasarın

lokal olması nedeniyle, serolojik yöntemle araştırılan sitokinler yanında lezyonel dokuda bakılacak sitokin değerlerinin daha anlamlı olabileceği düşüncesindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ebling FJG, Dawber RPR, Wojnarowska FT. Disorders of hair. In: Rook A, Wilkinson D, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL (Editors). Textbook of Dermatology. 6<sup>th</sup> ed, Oxford: Blackwell Scientific pub, 1998; 2869-2973.
2. Olsen EA. Hair disorders. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in General Medicine. 5. baskı. New York: McGraw-Hill, 1999; 729-751.
3. In: Arnold HL, Odom BR, James WD. Andrew's Diseases of the skin. 9.baskı. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 943-990.
4. Diseases of the hair. In: Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 4. baskı. Berlin: Springer Verlag, 2000; 1099-1140.
5. Baransü O. Saç Hastalıkları. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji. 2. baskı. İstanbul: Nobel, 1994; 519-523.
6. Kemmett D. Diseases of the hair and scalp. Br Med J 1988; 296: 552-555.
7. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Baliva G, Melchi CF ve ark. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. Psychosomatics 2003; 44: 374-381.
8. Hair disorders. In: Moschella SL, Hurley HJ. Dermatology. 3. baskı. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 1545-1546.
9. Friedmann PS. Alopecia areata and autoimmunity. Br Med J 1988; 296: 552-555.
10. Cotton DWK, Porters JE, Spirit D. Magnesium content of the hair in alopecia areata. Dermatologica 1976; 152: 60-62.
11. Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. Int J Dermatol 2002; 41: 189-190.
12. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. Arch Dermatol 2003;139: 1555-1559.
13. McDonagh AJG, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. Clin Dermatol 2002; 27: 405-409.
14. Nelson DA, Spielvogel RL. Alopecia areata: Review. Int J of Derm 1985; 24: 26-34.

15. Müller SA, Winkelman RK. Alopecia areata. *Arch Dermatol* 1963; 88: 290-297.
16. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002; 41: 189-190.
17. Garcia-Hernandez MJ, Ruiz-Doblado S, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999; 26: 625-632.
18. Ikeda T. Produced alopecia areata based on the focal infection theory and mental motive theory. *Dermatologica* 1967; 134: 1-11.
19. Williams N, Reigerrt AL. Epidemic alopecia areata: an outbreak in an industrial setting. *J Occup Med.* 1971; 13: 535-542.
20. Stankler L. Synchronous alopecia areata in two siblings: a possible viral aetiology. *Lancet* 1979; 1: 1303-1304.
21. Owens DW, Simon EL, Brown H, Knox JM. Corticosteroid metabolism of patients with alopecia areata. *Arch Derm* 1966; 93: 413-415.
22. Rothenborg HW, Bohn L. Serum lactate dehydrogenase patterns and argininosuccinic asiduria in ordinary alopecia areata and alopecia diffusa. *Acte Derm Venereol.* 1968; 48: 215-219.
23. Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Austral J Dermatol* 2000; 41: 213-218.
24. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-566.
25. Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II association help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 31: 186-189.
26. Cole G, Herzlinger D. Alopecia universalis in identical twins. *Int J Dermatol.* 1984; 23: 285.
27. Weidmann AI, Zion Ls, Mamelok AE. Alopecia areata occuring simultaneously in identical twins. *Arch Dermatol* 1956; 74: 424-432.
28. Duvic M, Morris D, Christiano A, Hordinsky M, Price V. Alopecia areata registry: an overview. *Investig Dermatol Symp Proc.* 2003; 8: 219-221.
29. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Hasawi F, Al-Muzairai I. Tyroid function, autoantibodies and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 486-491.

30. Utaş S, Patiroğlu T, Özcan H. Alopesi areatalı hastalarda HLA class I ve class II antijenleri. *TÜRKDERM* 1997; 31: 120-123.
31. Kavak A, Baykal C, Ozarmagan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000; 39: 589-592.
32. Du Vivier A, Munro DD: Alopecia areata, autoimmunity and Down's syndrome. *Br Med J* 1975; 1: 191-194.
33. Gip L, Lodin A, Molin L. Alopecia areata: A follow-up investigation of outpatient material. *Acta Derm Venereol.* 1969; 49: 180-188.
34. Penders A. Alopecia areata and atopy. *Dermatologica* 1968; 136:395-9.
35. De Andrade M, Jackow CM, dahm N, Hordinsky M, Duvic M. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 220-223.
36. Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatologic Therapy* 2001; 322-328.
37. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: Alopecia areata. *J Investig Dermatol* 2004; 9: 73-78.
38. Tobin DJ, Bystryń JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104:13-14.
39. Tobin DJ, Hann SK, Song MS, Bystryń JC. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997; 133:57-61.
40. Kern F, Hoffmann WJ, Hambrick GW, Blizzard RM. Alopecia areata: Immunologic studies and treatment with prednisone. *Arch Dermatol* 1973; 107: 407-412.
41. Lewinsky A, Dyla B, Sewerynek E, Melen GZ et al. Abnormalities in structure and function of the thyroid gland in patients with alopecia areata. *J Am Acad Derm* 1990; 23: 768-769.
42. Ledesma GN, York KK. Suppressor cell decrease in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1982; 274:1-8.
43. Hordinsky MK, Hallgre H, Nelson D. Suppressor cell number and function in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1984; 120:188-194.

44. Valsecchi R, Bontempelli M, Vicari O, Frigeni A, Foiadelli L, Cainelli T. Peripheral T cell subsets in patients with alopecia areata in different clinical phases. *Dermatologica* 1985; 171: 170-174.
45. Messenger AG, McDonagh AJG. Alopecia areata: aetiology and pathogenesis. In: Camacho FM, Randall VA, Price VH, eds. *Hair and its disorders; biology, pathology and management*. London: Martin Dunitz, 2000; 177-185.
46. Hoffmann R. The potential role of cytokines and T cells in alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 235-238.
47. Arca E, Kurumlu Z. Alopesi areatada etyopatogenez, klinik ve tanı. *Dermatose* 2003; 2: 83-89.
48. Güleç T, Tanrıverdi N, Dürü Ç, Saray Y. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004; 48: 352-356.
49. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846-850.
50. Doblado-Ruiz S, Carrizaso A, Garcia-Hernandez MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003; 42: 434-437.
51. Baz K, Yazıcı AE, Köktürk A, Yazıcı K, Demirseren DD, Okyay Y ve ark. Increased levels of anxiety and depression correlated with dermatology life quality index scores in dermatology outpatients. *T Klin J Dermatol* 2004; 14: 31-37.
52. Anderson I. Alopecia areata: a clinical study. *Br Med J* 1950; 2: 1250-1252.
53. Garcia-Hernandez MJ, Ruiz-Doblado S, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999; 26: 625-632.
54. Koblenzer CS. Alopecia areata, telogen effluvium and hirsutism. In: *Psycho-cutaneous Diseases*. Grune Stratton inc. Orlando 1987; 248-263.
55. Van der Steen P, Boezeman J, Duller P et al. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 279-280.
56. MacAlphine I. Is alopecia areata psychosomatic?: a psychiatric study. *Br J Dermatol* 1958; 70: 117-131.

57. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 296-298.
58. Rossi R, Del Bianco E, Isolani D, Baccari MC, Cappugi P. Possible involvement of neuropeptidergic sensory nerves in alopecia areata. *Neuroreport* 1997; 8: 1135-1138.
59. Daly TJ. Alopecia areata has low plasma levels of the vasodilator/immunomodulator calcitonin gene-related peptide. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1164-1165.
60. Hordinsky M, Lorimer S, Ericson M, Worel S. Innovation and vasculature of the normal human and alopecia areata hair follicle: an immunohistochemical, laser scanning confocal microscope study. In: Van Netse D, Randall VA, eds. *Hair research for the next millennium*. Amsterdam: Elsevier, 1996; 197-202.
61. Toyoda M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Expression of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 46-54.
62. Tobin SJ. Morphological analysis of hair follicles in alopecia areata. *Microsc Res Tech* 1997; 38: 443-451.
63. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 803-807.
64. Messenger AG, Slatter DN, Bleehen SS. Alopecia areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol* 1986; 114: 337-47.
65. Mitchell AJ, Krull EA. Alopecia areata: pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11: 763-775.
66. Sperling LC, Lupton GP. Histopathology of nonscarring alopecia. *J Cutan Pathol*. 1995; 22: 97-114.
67. McDonagh AJG, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin*. 1996; 14: 661-670. Messenger AG, Bleehen SS. Expression of HLA-DR by anagen hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 569-572.



68. Elston DM, McCollough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 101-106.
69. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Cell degeneration in alopecia areata. *Am J Dermatopathol.* 1991; 13: 248-256.
70. Lever W F, Schaumburg Lever G. *Histopathology of the skin*, S. B. Lippincott Company, 202-203, 1983.
71. Whiting DA, Howsden FL, editors. *Alopecia areata: Color atlas of differential diagnosis of hair loss.* Cedar Grove: Canfield Publishing; 1996; 32-37.
72. Whiting DA. The histopathology of alopecia areata in vertical and horizontal sections. *Dermatol Ther.* 2001; 14: 306-316.
73. Nutbrown M, Hull SPM, Baker TG et al. Ultrastructural abnormalities in the dermal papilla of both lesional and clinically normal follicles from alopecia areata scalps. *Br J Dermatol* 1996; 135: 204-210.
74. McDonagh AJG, Snowden JA, Stierle C. HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines. *Br J Dermatol* 1993; 129: 250-256.
75. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999; 38: 19-24.
76. Hordinsky MK. Clinical presentations of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001; 14: 291-296.
77. Olsen E, Hordinsky MK, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, Stenn K. Alopecia areata investigational assesment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 242-246.
78. Çalikoğlu E, Alpay FB. Pruri universalis, alopesi areata, psoriasis vulgaris ve kronik ürtikerde Beck depresyon, durumluluk ve sürekli kaygı envanterlerinin değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji* 2000; 10: 229-232.
79. Mitchell AJ, Krull EA. Alopecia areata: pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 763-764.

80. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 1965; 131: 421-445.
81. Orecchia G, Douville H, Marelli MA. Nail changes and alopecia areata. *Ital Gen Rev Dermatol* 1988; 25: 179-184.
82. Baden HP. Nail abnormalities associated with cutaneous diseases. In: Baden HP, ed. *Diseases of the hair and nails*. Chicago: Year Book Medical, 1987; 134-143.
83. Hull SPM, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692-699.
84. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001; 14: 306-316.
85. Weitzner JM. Alopecia areata. *Am Fam Physician* 1990; 41: 1197-1201.
86. Freyschmidt-Paul P, Happle R, Mcelwee KJ, Hoffmann R. Alopecia areata: Treatment of today and tomorrow. *JID Symposium Proceedings* 2003; 8: 12-17.
87. Porter D, Burton JL. A comparison of intralesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1971; 85: 272-273.
88. Charuwichitratana S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1276-1277.
89. Burton JL, Shuster S. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1975; 55: 493-496.
90. Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat JH. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 597-602.
91. Perriard-Wolfensberger J, Pasche-Koo F, Mainetti C et al. . Pulse of methylprednisolone in alopecia areata. *Dermatology* 1993; 187: 282-285.
92. Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996; 35: 133-136.
93. Sharma VK, Gupta S. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. *J Dermatol* 1999; 26: 562-565.

94. Sharma VK, Muralidhar S. Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 313.
95. Rosenberg EW, Drake L. In discussion of Dunaway DA. Alopecia areata. *Arch Dermatol* 1976; 112: 256.
96. Buckley DA, DuVivier AWP. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol* 2001; 145: 385-405.
97. Happle R. Topical immunotherapy in alopecia areata. *J Invest Derm* 1991; 71-72.
98. Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 49-52.
99. Wiseman MC, Shapiro J. Therapeutic approach to alopecia. *J Cutan Med Surg* 1999; 3: 31-35.
100. Oğuz O. Alopesi areatada PUVA tedavisi. *Dermatose* 2003; 2: 102-106.
101. Arca E, Kurumlu Z. Alopesi areatada tedavi. *Dermatose* 2003; 3: 151-158.
102. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KO, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 242-250.
103. 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: 114-117.
104. Weert JD, Temmerman L, Kint A. Alopecia areata: A clinical study. *Dermatologica* 1984; 168: 224-229.
105. Shellow WVR, Edwards JE, Koo JYM. Profile of alopecia areata: A questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol* 1992; 31: 186-189.
106. Cunliffe WJ, Hall R, Stevenson CJ, Weightman D. Alopecia areata, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1969; 81: 877-881.
107. Rook A, Dawber R; *Disease of the hair and scalp*. Blackwell Scientific Publication 1982; 272-306.

108. Hatzis J, Kostakis P, Tosca A, Paris N, Nicolis G, Varelzidis A, Stratigos J. Nuchal nevus flammeus as a skin marker in alopecia areata. *Dermatologica* 1988; 177: 149-151.
109. Colon EA, Popkin MK, Callies AL. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Compr Psychiatry* 1991; 32: 245-251.
110. Gürler A, Tuğcu H, Sayıl I. Psoriasis ve alopesi areatalı olgularda psikososyal faktörlerin rolü üzerine kıyaslamalı bir çalışma. *Ulusal Dermatoloji Kongresi* 1982; 535-541.
111. Mehlmal RD, Griesemer RD. Alopecia areata in the very young. *Amer J Psychiat* 1968; 125: 605-614.
112. Ünal S, Gül Ü. Alopesi areatalı hastalarda depresif bulgular. *T Klin Dermatoloji* 1993; 2: 75-77.
113. Happle R, Hoffmann R. Cytokine patterns in alopecia areata before and after topikal immunoterapy. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 14-15.
114. Cork MJ, Tarloww JK, Clay FE, Crane A, Blakemore IF. An allele of the interleukin-1 receptor antagonist as a genetic severity factor in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 15-17.
115. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata. Contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Derm Venereol* 1996; 288: 153-156.
116. Galbraith GL, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha (TNF-  $\alpha$ ) gene polymorphism in alopecia areata. *Hum Genet* 1995; 96: 433-436.
117. McDonagh AJG, Snowden JA, Stierle C, Elliott K, Messenger AG. HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines. *Br J Dermatol* 1993; 129: 250-256.
118. Thein C, Strange P, Hansen ER, Baadsgaard O. Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 384-388.
119. McDonagh AJG, Elliott KR, Messenger AG. Cytokines and dermal papilla function in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 9-10.

## 8. EKLER

### Ek 1: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın adı-soyadı:

Test tarihi:

Testi uygulayan hekim:

#### 1- DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0= Yok

1= Sadece soruları yanıtlarken anlaşılıyor.

2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.

3= Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor.

4= Hasta bu durumlardan birisinin kendisinde olduğunu sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

#### 2- SUÇLULUK DUYGUSU

0= Yok

1= Kendini suçlu bularak insanları üzdüğünü hissediyor.

2= Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.

3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sınırları var.

4= Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanılar görüyor.

#### 3- İNTİHAR

0= Yok

1= Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.

3= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.

4= İntihar girişimi.

#### 4- UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1= Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

2= Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

#### 5- GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0= Yok

1= Son üç gecedен en az birinde gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.

2= Her gece uyanıyor.

#### 6- SABAH ERKEN KALKMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0= Yok

1= Sabahın erken saatlerinde uyanıyor fakat tekrar uyuyor.

2= Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

#### 7- İŞ VE AKTİVİTELER

0= Sorun yok.

1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2= Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması – hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.

3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde eğer hasta en az üç saatini aktivitelere ayırmıyorsa 3 puan verin.

4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa 4 puan ile değerlendirin.

#### 8- RETARDASYON (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0= Normal konuşma ve düşünce

1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.

4= Tam stupor.

#### 9- AJİTASYON

0= Yok

1= Yerinde duramama.

2= Eller, saçlar v.b. ile oynama.

3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.

4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

#### 10- PSİŞİK ANKSİYETE

0= Güçlük yok

- 1= Subjektif gerilim ve irritabilite
- 2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
- 3= Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4= Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

#### 11- SOMATİK ANKSİYETE

- 0= Yok.
- 1= Hafif.
- 2= Orta
- 3= Şiddetli.
- 4= Çok şiddetli.

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.

#### 12- SOMATİK SEMTOMLAR-Gastrointestinal

- 0= Yok.
- 1= İştahsız, ama hastane personelinin ısrarı ile yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor, gastrointestinal semptomlar için veya barsaklar için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

#### 13- SOMATİK SEMPTOMLAR-Genel

- 0= Yok.
- 1= Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda ağrı.
- 2= Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

#### 14- GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar)

- 0= Yok.
- 1= Hafif.
- 2= Şiddetli.

#### 15- HİPOKONDRİAZİS

- 0= Yok
- 1= Evhamlılık.
- 2= Sağlıkla ilgili evhamlar.
- 3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb.
- 4= Hipokondriyak delüzyonlar.

## 16- ZAYIFLAMA

0= Yok.

1= Önceki hastalığına bağlı kilo kaybı.

## 17- DURUMU HAKKINDA GÖRÜŞÜ

0= Hasta ve depresyonda olduğunun farkında.

1= Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahata ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.



## **Ek 2: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği**

0. Yok
  1. Hafif
  2. Orta
  3. Şiddetli
  4. Çok şiddetli
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeli, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite.
  2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.
  3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.
  4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.
  5. ENTELEKTÜEL: Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.
  6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgı yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.
  7. SOMATİK (Müsküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. (Duygusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.
  8. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.
  9. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.
  10. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, barsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.
  11. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, erken boşalma, libido kaybı, empotans.
  12. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.
  13. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kıvrışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma,

yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.

**Ek 3:Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (Children's Depression Inventory-Cdi)**

Adı Soyadı:

Doğum tarihi:

- A) 1- Kendimi arada sırada üzgün hissederim.  
2- Kendimi sık sık üzgün hissederim.  
3- Kendimi her zaman üzgün hissederim.
- B) 1- İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek.  
2- İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.  
3- İşlerim yolunda gidecek.
- C) 1- İşlerimin çoğunu doğru yaparım.  
2- İşlerimin birçoğunu yanlış yaparım.  
3- Her şeyi yanlış yaparım.
- D) 1- Birçok şeyden hoşlanırım.  
2- Bazı şeylerden hoşlanırım.  
3- Hiçbir şeyden hoşlanmam.
- E) 1- Her zaman kötü bir çocuğum.  
2- Çoğu zaman kötü bir çocuğum.  
3- Arada sırada kötü bir çocuğum.
- F) 1- Arada sırada başıma kötü bir şeylerin geleceğini düşünürüm.  
2- Sık sık başıma kötü bir şeylerin geleceğinden endişelenirim.  
3- Başıma çok kötü şeyler geleceğinden eminim.
- G) 1- Kendimden nefret ederim.  
2- Kendimi beğenmem.  
3- Kendimi beğenirim.
- H) 1- Bütün kötü şeyler benim hatam.  
2- Kötü şeylerin bazıları benim hatam.  
3- Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.
- İ) 1- Kendimi öldürmeyi düşünmem.  
2- Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapmam.  
3- Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.
- İ) 1- Her gün içimden ağlamak gelir.  
2- Birçok günler içimden ağlamak gelir.  
3- Arada sırada içimden ağlamak gelir.

- J) 1- Her şey her zaman beni sıkar.  
2- Her şey sık sık beni sıkar.  
3- Her şey arada sırada beni sıkar.
- K) 1- İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.  
2- Çoğu zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.  
3- Hiçbir zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.
- L) 1- Herhangibir şey hakkında karar veremem.  
2- Herhangibir şey hakkında karar vermek zor gelir.  
3- Herhangibir şey hakkında kolayca karar veririm.
- M) 1- Güzel / yakışıklı sayılırım.  
2- Güzel / yakışıklı olmayan yanlarım var.  
3- Çirkinim.
- N) 1- Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım.  
2- Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.  
3- Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.
- O) 1- Her gece uyumakta zorluk çekerim.  
2- Bir çok gece uyumakta zorluk çekerim.  
3- Oldukça iyi uyurum.
- Ö) 1- Arada sırada kendimi yorgun hissederim.  
2- Bir çok gün kendimi yorgun hissederim.  
3- Her zaman kendimi yorgun hissederim.
- P) 1- Hemen her gün canım yemek yemek istemez.  
2- Çoğu gün canım yemek yemek istemez.  
3- Oldukça iyi yemek yerim.
- R) 1-Ağrı ve sızılardan endişe etmem.  
2- Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.  
3- Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
- S) 1- Kendimi yalnız hissetmem.  
2- Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.  
3- Her zaman kendimi yalnız hissederim.
- Ş) 1- Okuldan hiç hoşlanmam.  
2- Arada sırada okuldan hoşlanırım.  
3- Çoğu zaman okuldan hoşlanırım.
- T) 1- Birçok arkadaşım var.

- 2- Birkaç arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterim.  
3- Hiç arkadaşım yok.
- U) 1- Okul başarıml iyi.  
2- Okul başarıml eskisi kadar iyi değil.  
3- Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.
- Ü) 1- Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.  
2- Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum.  
3- Diğer çocuklar kadar iyiyim.
- V) 1- Kimse beni sevmez.  
2- Beni seven insanlar olup olmadığından emin değilim.  
3- Beni seven insanlar olduğundan eminim.
- Y) 1- Bana söyleneni genellikle yaparım.  
2- Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.  
3- Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.
- Z) 1- İnsanlarla iyi geçinirim.  
2- İnsanlarla sık sık kavga ederim.  
3- İnsanlarla her zaman kavga ederim.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Mersin ilinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladığım üniversite tahsilimi 2001 yılında tamamladım. 12 Kasım 2001-18 Şubat 2002 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Dermatoloji ABD'da araştırma görevlisi olarak çalıştım. 13 Haziran 2002 yılında başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD'da halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve 1 çocuk annesiyim.