

1.GİRİŞ

Alopesi areata (AA), saçlı deri, yüz ve diğer vücut kıllarının, subjektif belirti olmaksızın, nonskatrisyel şekilde dökülmesiyle karakterize olan bir hastalıktır¹⁻⁶.

Çevresel faktörlerin ve genetik predispozisyonun hastalığı başlattığı şeklinde görüşler olmasına rağmen etyopatogenez hala bilinmemektedir¹⁻⁵. Hastanın genetik yapısı, atopik durumu, non-spesifik immün ve organa özgü otoimmün reaksiyonlar ile muhtemelen psikolojik faktörler olaya karışmaktadır. Ayrıca enfeksiyonlar ve nöropeptitler de etyolojide rolü olan faktörlerden sayılabilir^{1-5,7}.

Bu çalışmada başta otoimmün hastalıklar (tiroid hastalıkları, vitiligo, diyabet, pernisiyöz anemi) olmak üzere AA ile birlikteliği olabilen durumların (atopik dermatit, stres, demir eksikliği anemisi) araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Alopesi areata, oval veya yuvarlak, yama şeklinde bir veya birkaç alanda saç yitimi ile karakterize, semptom vermeyen, atrofi ve skatris bırakmayan, kendiliğinden iyileşme ve nüksler gösteren idiyopatik bir hastalıktır¹⁻⁷.

2.1. Kılın Yapısı, Gelişimi, ve Özellikleri

2.1.1. Embriyolojik Gelişim

Primitif saç germeleri dokuzuncu embriyonik haftada epiderminin bazal tabakası boyunca ortaya çıkar⁴. İnsanda kıl folikülleri, önce kaş bölgesinde sonra üst dudak ve çenede görünürler. Diğer bölgelerde ise dördüncü ayda gelişirler⁸. Doğumdan sonra, yeni folikül oluşumu gözlenmez⁴.

2.1.2. Saç ve Kıl Foliküllerinin Anatomisi

Kıl folikülü, epidermal hücrelerin dermis veya subkutan dokuya doğru oblik veya kıvrık bir şekilde uzamasıyla gelişir⁹. Erektör pili kası, folikül duvarının orta kısmından papillar dermise kadar uzanır. Kasın üstünde bir veya daha fazla sayıda sebace gland bulunur. Vücudun bazı yerlerinde ise apokrin glandlar da foliküle açılırlar^{2,8}. Her bir kıl folikülü epitelyal ve mezenkimal parçalara sahiptir. Epitelyal kısım iki parçaya ayrılır. Bunlar üst kalıcı bölge ve erektör pili kasının distalinde bulunan, kıl bulbusunu da içeren ve siklus boyunca kendini yenileyen bir alt bölgeden oluşur⁸. En önemli epitelyal komponent dermal papilla ile yakın temasta olan saç matriksidir⁴. Kıl bulbusundaki matriks keratinositleri, vücutta en yüksek proliferasyon oranına sahip hücre topluluğudur^{8,10}. Bunlar; trikositlere veya kökün iç kılıf hücrelerine farklılaşabilirler. Kökün dış kılıfı, kıl matriksi ve kıl shaftı, bulbus bölgesindeki epitelyal kök hücrelerinden gelişir⁸. Matriks aynı zamanda saça rengini veren melanositleri içerir. Mezenkimal komponent dermal papilla, dermal kılıf, damar ve sinir yapılarını içerir. Siklik kıl büyümesinin sağlanabilmesi için epitelyal ve mezenkimal kısımlar arasında sıkı bir koordinasyon gerekir^{4,8}.

İnfundibulum, epidermis ile sebace duktusun açıldığı yer olan istmusa kadar uzanır.

İstmus, sebace glandın açıldığı yerden erektör pili kasının yapışma yerine kadar uzanır. Çok katlı bir dış kök kılıfı içerir.

Kıl bulbusu ve dermal papilla; bulbus folikülün en dip kısmı olup, subkutan yağ dokusunda bulunur ve dermal papillaya invagine olmuştur⁸. Dermal papilla, damardan zengin olup, hem miyelinli hem de miyelinsiz olmak üzere bol miktarda sinir ucu içerir⁹. Dermal papillayı çevreleyen epitelyal hücreler germinativ epitel olarak bilinir. Bu hücreler, kemik iliği ile benzerlik gösterir ve yüksek mitotik özelliklere sahiptir. Dermal papillanın volümü saç folikülünün büyüklüğünü belirler⁸. Papillanın tahribatı kalıcı saç kaybına neden olur⁴.

İç kök kılıf; üç tabakadan oluşur. Dıştan içe doğru; Henle tabakası, Huxley tabakası ve iç kök kütikül tabakasıdır⁸.

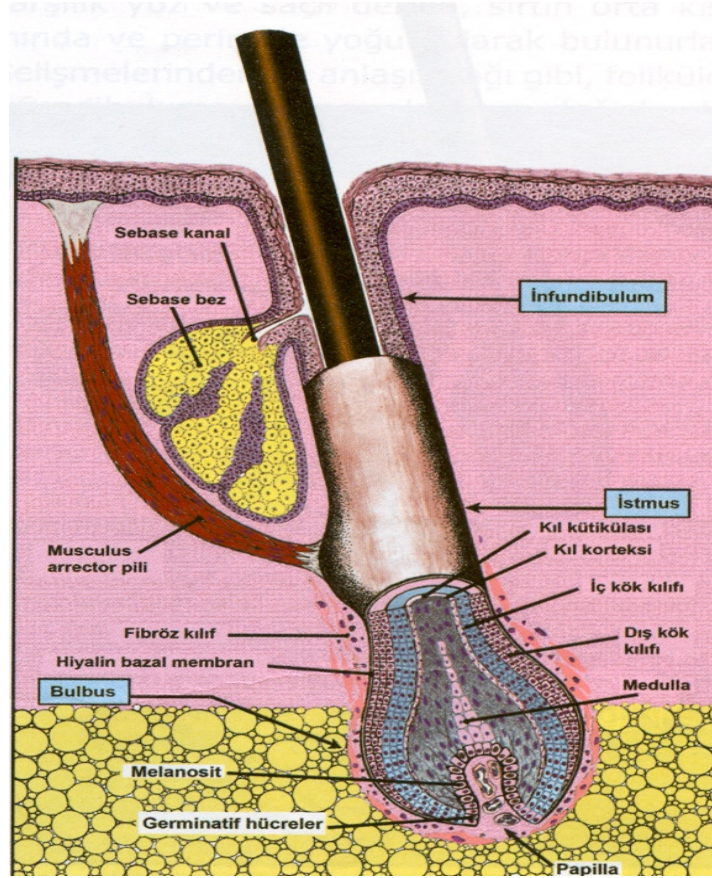
Dış kök kılıf; bazal hücrelerin büyümesinden gelişir ve folikülün en dış epitelyal tabakasını oluşturur^{2,8}. Dış kök kılıfın en önemli görevi kök hücre rezervuarı olmasıdır⁸.

Kıl gövdesi kütikula, korteks ve medulladan oluşur⁹.

Kütikula, başlangıçta tek hücre tabakası halinde iken perifere doğru ilerledikçe üst üste binerek kıl gövdesinde 5-10 hücre tabakasına ulaşır, fiziksel ve kimyasal zararlara karşı koruyucu bir görev yapar⁸.

Korteks; kıl gövdesinin en önemli yapısal komponentidir. Yapıtışını sert a-keratin filamanları oluşturur^{2,4,8}. Keratin lifler, sülfürden zengin bir matriks içinde paketlenmiş durumdadırlar ve böylece kıl gövdesinin mekanik streslere karşı dayanıklılığını sağlarlar^{4,8}.

Medulla; değişken bir yapıdır. Devamlı olabilir, kesintili olabilir veya hiç olmayabilir. Kalın kıllarda medulla bulunur, ancak kıl çapı ile medulla varlığı arasında net bir ilişki olup olmadığı saptanamamıştır^{2,8}.



Şekil 2.1. Kılın Anatomik Yapısı⁹.

2.1.3. Kıl Tipleri

Üç tip kıl vardır: Lanugo, vellus ve terminal.

Lanugo; medullasız, ince, pigmente olmayan, fetusun vücudunda bulunan kıl tipidir. Bu kıllar doğumdan sonra yerlerini vellus ve terminal kıllara bırakır. Vellus kıllar, medullasız, ince, kısa, genelde açık renkli veya pigmentsizdir. Terminal kıllar, medullalı, pigmente, kaba, kalın, uzun kıllardır. İnsanda saçlı deride, kaşlarda ve kirpiklerde terminal kıllar, vücutta ise vellus kıllar bulunur. Puberte sırasında, aksilla ve genital bölge gibi hormon duyarlı vücut bölgelerindeki vellus kıllar yerine, erkeklerde sakal, göğüs ve ekstremiteler dahil, terminal kıllar gelir^{3-5,8}.

2.1.4. Kıl Rengi

Kılın rengi, bulbusdaki melanositler tarafından sentezlenen melanin pigmenti tarafından sağlanır¹⁰. Pigment bir aminoasit olan tirozinden sentez edilir ve dopadan dopakinona çevrilir. Dopakinon spontan transformasyon ile indolkinona çevrilir. İndolkinonun polimerizasyonu ile de koyu pigment melanin sentezlenir. Farklı

ırlarda eklenmiş olan sistein ile indolkinon ve dopakinonun polimerizasyonu sonucu sarı pigment feomelanin oluşur⁸. Çok sayıda işaret verici moleküller, yapısal proteinler, enzimler, ko-faktörler ve transkripsiyonel regülatörler kıl pigmentasyonunu kontrol eder¹⁰.

2.1.5. Kıl Siklüsü

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

- Anagen (büyüme fazı)
- Katagen (geçiş fazı)
- Telogen (dinlenme fazı)

Normal olarak, skalptaki saçların %85-90'ı anagen saçlar, %10-15'i telogen saçlardır. Katagen saçlar saçlı derinin %1'den azını oluştururlar. Anagen saçlar iki ve altı yıl arası ortalama üç yıl (1000 gün) süreyle büyür. Foliküler matriks hücresi, büyür, bölünür ve keratinize olarak uzayan saçları oluşturur^{4,5}. Anagen kıl saç köküne iyice bağlıdır ve sadece acı verecek bir kuvvetle koparılabilir⁴. Katagen saçlar 1-2 hafta süren geçiş fazındaki saçlardır, bu fazda telogen saçları oluşturmak üzere tüm büyüme aktiviteleri duraklar. Saçın involüsyonu sırasında katagen saçın dış kök kılıfında birçok apoptotik hücre bulunur⁵. Katagen faz sırasında, dermal papilla yoğunlaşır ve yukarı doğru hareket eder. Regresyon sonrasında kıl folikülü telogen faza girer⁸. Telogen çomak saçlar, dökülmelerinden önce durumları 3-5 ay (yaklaşık 100 gün) süren dinlenme fazındaki saçlardır⁵. Telogen fazın sonunda, saç tararken ya da spontan olarak kaybedilir⁴. Saçlı deride normalde 100.000 kadar saç bulunduğu ve bunların günde ortalama 100-150 tanesinin döküldüğü tahmin edilmektedir. Terminal saçların uzama hızı günde 0,37 mm kadardır. Saç hiç kesilmez ise 25-100 cm, nadiren 170 cm'e kadar uzayabilir⁵.

2.2. Alopesi Areata

Alopesi areata, saçlı deri, sakal bölgesi, kaşlar, kirpikler veya vücudun diğer bölgelerindeki kılların, alttaki deride görünür herhangi bir kızarıklık, skuam olmaksızın odaklar şeklinde dökülmesi ile karakterizedir. Klinik olarak; oval veya yuvarlak, net sınırlı, skarsız saç kaybı mevcuttur. Bazen spontan olarak gerileyebilir, bazen de progresyon göstererek tüm saçlı deri ve diğer vücut kıllarının kaybına neden olarak belirgin kozmetik deformite ve psikolojik morbiditeye neden olabilir¹⁻⁶.

2.2.1. Tarihçe

Alopesi areata, tarihin bilinen en eski dermatolojik hastalıklarından biridir. Milattan önce 1500-2500 yıllarındaki papirüs zamanına kadar gider. Hipokrat alopesi terimini ilk olarak kullanmış ve milattan sonra otuzlu yıllarda Cornelius zamanında morfolojik tanımlaması yapılmıştır. Daha sonra 1708'de Sauvages alopesi areata ismini belirlemiştir. Hebra ve Kaposi, 1874'de klinik özelliklerini tanımlamış ve AA'nın başlangıcının emosyonel veya fiziksel bir stres ya da travma ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. 1903'de Crocker AA'nın muhtemel sebebinin parazitik bir enfeksiyon olduğunu ifade etmiştir. Beaker ve Obermayer 1947'de AA'yı nörodermatozlar arasında sınıflandırmışlardır. AA'nın otoimmün tiroid hastalıklarıyla olan ilişkisi erken yirminci yüzyıllarda ortaya çıkmıştır. İmmünsüpresif tedavilere AA'nın cevabı üzerine immünolojik mekanizma tartışılmaya başlanmıştır⁷.

2.2.2. Epidemiyoloji

AA sık görülen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de hekime başvuran dermatolojik olguların %2'sini oluşturduğu bildirilmektedir¹. İnsidansı %0,1-0,2, yaşam boyu alopesi areata ortaya çıkma riski %1.7'dir^{2,3,8}. Herhangi bir yaşta başlayabilir, yirmili ve kırklı yaşlar arasında pik yapar². Her iki cinsiyet eşit olarak etkilenir^{2,3,8}. Hastaların %60'ı ilk atağı 20 yaş altında geçirirler¹. AA çocuklardaki dermatozların yaklaşık %6,7'sini oluşturarak en sık görülen deri hastalıkları içerisinde üçüncü sırada görülmektedir¹¹. Edinsel hastalıklar arasında kabul edilmesine karşın, konjenital AA'lı olgu bildirimleri de bulunmaktadır¹².

2.2.3 Etyoloji ve Patogenez

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastanın genetik yapısı, atopik durum, non-spesifik immün ve organa özgü otoimmün reaksiyonlar ile muhtemelen emosyonel stres ve enfeksiyöz faktörler suçlanan sebepler arasındadır¹⁻⁴.

Genetik

a- Aile Anamnezi. AA'da aile anamnezi %3-42 arasındadır^{1,13,14}. Çoğu olguda bu oran %10 ile %20 arasında değişmektedir^{2,3,8}. Aile öyküsü, AA'nın erken başladığı dönemlerdeki olgularda daha belirgindir¹³. Aile öyküsü pozitif olanlarda

hastalığın daha sık olarak 30 yaşından önce başladığı öne sürülmüştür^{2,8}. İlk alopesi plağı 30 yaşından önce oluşan olgularda ailesel insidans %37 iken, 30 yaşından sonra başlayanlarda bu oran %7,1 olarak saptanmıştır^{2,13,14}. Multifaktöryel kalıtıldığı düşünülmektedir^{2,8}. İkiz bireylerde AA'nın aynı anda başladığı gözlenmiştir^{1,2,13,14}. İkizlerdeki AA vakaları ile ilgili birçok rapor olmasına rağmen monozigotik ve dizigotik ikizlerdeki uyuşma oranlarını inceleyen tek bir çalışma vardır. Bu çalışmada, monozigotik ikizlerde %55'lik AA uyuşma oranı bulunmuş iken, dizigotik ikizlerde herhangi bir uyuşma saptanmamıştır^{2,3}.

b. HLA Antijenleri. AA'da Human Lökosit Antijen (HLA) ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Ancak bu çalışmalar tartışmalı sonuçlar göstermiştir¹. İlk çalışmalarda HLA klas I antijenlerle AA arasında bir ilişki gösterilmiş, ancak bu çalışmaların hiçbirisi destek bulamamıştır. Daha sonraları AA'nın aslında HLA klas II antijenleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle HLA DR4, DR5, DQ3'de artış tespit edilmiştir^{1,2,13-15}. HLA DR ve HLA DQ gibi klas II antijenlerle olan ilişki AA'da CD4+ T hücrelerin rolünü göstermektedir^{16,17}. AA'da erken başlangıç, hastalığın şiddeti, artmış ailesel insidans ile HLA DR4, DR11 (DR5), DQ7 arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir⁵. Colombe ve arkadaşları HLA ilişkilerinin hastalığın kronik formlarında daha belirgin olduğunu, uzun süreli plak tip AA'da DQ3 ile, uzun süreli alopesi totalis (AT) ve alopesi universalis (AU) olgularında ise ek olarak DR4, DR5 (DR11), ve DQ7 ile ilişki olduğunu belirtmişlerdir^{2,18}.

Nanda ve arkadaşları, Kuveyt'te yaptıkları bir çalışmada 12 yaş altı 50 AA'lı çocuk hastada HLA B21, B40 ve B12 ile ilişkili sonuç elde etmişler ve diğer çalışmaları farklı etnik varyasyonlara bağlamışlardır¹⁹.

Kavak ve arkadaşları ise, 88 hasta ve 100 sağlıklı bireyden meydana gelen kontrol grubunda HLA tiplerini araştırmışlar ve HLA A1, HLA B62, HLA DQ1 ve HLA DQ3 sıklığını hasta grubunda daha yüksek saptamışlardır²⁰.

Koçak ve arkadaşları, 40 hastada ve 60 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda HLA klas II antijenlerini araştırmışlar ve HLA DR16 sıklığını hasta grubunda artmış şekilde bulmuşlardır²¹.

Akar ve arkadaşları ise, AA'lı Türk hastalarda HLA klas II DR ve DQ antijenlerini araştırmışlar ve DQB1*03'ün AA'ya genel yatkınlıkla ilişkili olduğunu

ve Türk toplumunda bu antijenin daha şiddetli AA formlarıyla ilgili olduğunu belirtmişlerdir²².

c. Down Sendromu. Down sendromunda AA artmış sıklıkta olup %8,8 oranında görülmektedir^{1,2,14}. Bir çalışmada 1000 Down sendromlu olguda 60 AA olgusu gözlenirken, 1000 mental retarde kontrol hastasında sadece 1 olguda AA gözleendiği bildirilmektedir¹³. AA'nın Down sendromunda görülme sıklığının yüksek oluşu ve otozomal resesif bir bozukluk olan otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ile ilişkisinin güçlü olması sorumlu genlerin kromozom 21 üzerinde olduğunu düşündürmüştür^{2,3,8}.

Atopi

AA'lı hastalarda artmış atopi sıklığını bildiren birçok çalışma vardır. AA'nın atopik kişilerde daha erken yaşta başladığı ve atopik olmayanlara göre daha şiddetli seyredip kötü prognoza sahip olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir^{2,8,13}. Yapılan bir çalışmada, hasta olmayan bireylerde %3 olan atopik dermatit insidansı AA'lı olgularda %13, AT /AU ve yaygın, şiddetli olgularda %27 şeklinde bildirilmiştir¹⁶.

Otoimmünite

AA organ spesifik otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bunun doğrudan bulgusu, erken dönemlerde kıl foliküllerinin alt uçları etrafındaki lenfosit infiltrasyonudur. İlave olarak özellikle hastalığın erken evrelerinde gerek lokal, gerekse sistemik yolla verilen kortikosteroidler ile saç kaybı geriye döndürülebilmektedir. Ayrıca birçok organ spesifik otoimmün hastalık bir diğeri ile birlikte bulunabilmekte, AA'lı hastalarda ve akrabalarında bu hastalıklara artan sıklıkta rastlanabilmektedir^{17,23,24}. AA'lı hastaların lezyonlu skalp kesitleri fareye ekildiğinde greften lenfosit infiltrasyonunun kaybı ile birlikte yeni saç çıkışı söz konusudur. Tüm bunlar otoimmün etyopatogenezi desteklemektedir¹⁷.

AA'nın, otoimmün glandüler sendrom, tiroid hastalıkları, vitiligo, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ülseratif kolit, liken planus, myastenia gravis, poliendokrinopati sendromu ile birlikteliği gösterilmiştir. Bu klinik birliktelik bu hastalarda otoantikörlerin araştırılmasına neden olmuştur. Tiroid hastalığı, AA ile birlikteliği en sık tanımlanan hastalıktır^{13,15}.

AA'lı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada kontrol grubunda %2 olan tiroid hastalığı sıklığı, 736 AA'lı hastada %8 olarak bulunmuştur. Aynı araştırmacılar, kontrol grubunda %1 olan vitiligo insidansını AA'lı hastalarda %3-8 arasında saptamışlardır^{15,23}.

Nanda ve arkadaşları 80 AA'lı 12 yaş altı çocuklarda %17,5 oranından tiroid anormalliği saptamışlardır¹⁹.

Vitiligo ile AA arasındaki belirgin ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır ve bir çalışmada bu oran %4 olarak belirtilmiştir¹³.

AA'lı hastalar ile onların akrabalarında diyabet sıklığında artma gözlenmiştir. Özellikle tip 1 diabetes mellitus (DM), AA'lı olguların kendilerinde değil de akrabalarında daha sık görülmektedir. AA'daki ekspresyonun, DM gelişmesini engelleyen genetik bir ilişki ile ilgili olduğunu düşündürmektedir^{2,15}.

AA'nın etyolojisinde hem hümmoral immünite hem de hüccresel immüniteden bahsedilmektedir¹.

a. Hümmoral İmmünite. AA'ya otoimmün hastalıklar eşlik edebildiği için otoantikorlar araştırılmıştır. Olguların büyük bir bölümünde tiroide, testiküler dokuya, gastrik paryetal hüccrelere, adrenal bezlere, pankreasa ve düz kaslara karşı otoantikorlar saptanmıştır¹³. 40 AA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada, indirekt immünfloresan yöntemle hastaların serumlarında dolaşan otoantikorlar araştırılmış ve hastaların 4'ünde (%10) antiparietal antikor, 1'inde ise antinükleer antikor saptanmıştır²⁵.

Alopesi areata hastalarının kanında, kıl folikülüne karşı dolanan antikorlar normal kişilere göre daha sık ve daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bununla birlikte in vivo çalışmalarda antikor bağlanması gösterilememiştir ve patogenezdeki rolü netlik kazanmamıştır^{2,8}. Direk immünfloresan yöntem kullanılarak yapılan bir çalışmada kıl folikülü çevresinde immünglobulin depolanması araştırılmış ve AA'lı hastaların hem lezyonlu hem de saçlı derilerinde kıl folikülü çevresinde önemli miktarda immünglobulin depolanması gösterilmiştir²⁶.

b. Hüccresel İmmünite. Hüccresel immünite ile ilgili araştırmalar periferik kandaki bulguların üzerine yoğunlaşmıştır. Birçok çalışma, dolaşan T-süpresör /

baskılayıcı (CD8+) hücre sayısında azalma, total (CD3+) lenfosit ile T-helper / yardımcı (CD4+) sayısının normal olduğunu saptamışlardır^{1,15,17,23,27}.

Otoimmünite ile ilgili en güçlü direkt bulgu; anagen kıl foliküllerinin intrafoliküler ve peribulbar bölgelerinde gözlenebilen T lenfositler, makrofajlar ve Langerhans hücreleridir¹. Ayrıca dermal papilla hücrelerinde ve suprabulbar matriks epitelinde, majör histokompatibilite kompleks klas I ve II artış göstermektedir. Lezyonlu deride otoreaktif T hücrelerinin varlığı, T hücre sel immün mekanizmanın AA'nın patogenezinde rol oynadığına işaret eder^{1,2,17,28}.

İnterferon gamma (IFN- γ) gibi T hücre sitokinlerinin AA'nın patogenezinde kritik rolleri vardır. Sitokinler, hücre proliferasyonunu regüle eden ve inflamasyonu düzenleyen immünomodülatörlerdir. Epidermal keratinositlerden üretilen interlökin (IL)-1 α ve IL-1 β ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α , kıl foliküllerinin büyümesini inhibe ederler ve in vitro olarak AA'da görülene benzer folikül morfolojisinde değişiklik yaparlar. T yardımcı hücreler de sitokin üretirler ve buna göre de iki alt gruba ayrılırlar. T helper-1 (TH1) hücreler IFN- γ ve IL-2, T helper-2 (TH2) hücreler ise IL-4 ve IL-5 üretirler. AA'da IFN- γ , IL-2 ve IL-1 β yüksek bulunmuştur^{1,13,17}. Bazı çalışmalarda in vivo olarak AA patogenezindeki IFN- γ , IL-5, IL-6 ve IL-16'nın ilişkisi de gösterilmiştir⁸. Şiddetli AA ile IL-1 reseptör antagonisti (IL1RN) ve bunun homoloğu IL1F5'deki polimorfizmin ayrıca başka bir çalışmada TNF- α polimorfizminin ilişkili olduğu bildirilmiştir^{2,8}.

AA'da kıl folikülü çevresinde bir inflamatuvar hücre infiltratı olması ve bu infiltratın da kıl folikülüne hasar verdiği düşüncesi ile AA'da oksidatif stres enzimleri araştırılmıştır. AA'lı olguların kanlarında lipit peroksidasyonu göstergesi olan tiyobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) seviyesi artmış, antioksidasyonun belirtisi olan süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim düzeyleri azalmış olarak saptanmıştır²⁹. Yapılan bir başka çalışmada ise; AA'lı olgular ve kontrol grubunda saçlı deriden biyopsi yapılmış ve hasta grubunda TBARS, SOD ve GSH-Px seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır³⁰. Lipit peroksidasyonu ve antioksidan enzimler AA'nın patogenezinde rol oynayabilmektedir.

AA'lı hastalarda herediter yatkınlık, organ spesifik antikorların ve pigmente kıl foliküllerine karşı antikorların artmış sıklıkları, anagen kıl foliküllerindeki çeşitli

yapılara karşı yüksek seviyede otoantikorlar, helper T hücre / süpresör T hücre oranının artması ve T lenfosit kültürlerinin farelere transferi ile AA'nın oluşması, AA'nın organa özgü otoimmün bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir^{27,31}.

Emosyonel Stres, Travma, Enfeksiyon

AA'lı olgularda, hastalığın şiddetli bir psikolojik stresten sonra başlaması sık gözlenen bir bulgudur¹. İstatistiksel olarak bu ilişki belirlenmemesine rağmen olguların bir kısmında, özellikle çocuklarda bu durum geçerlidir. Ayrıca, AA ile depresyon ve anksiyete hastalıklarının artmış insidansı arasında bir ilişki vardır¹⁷.

Gupta ve arkadaşları AA'yı da içeren bazı dermatolojik hastalıklarda depresyon oranının yüksek olduğunu belirtmişlerdir³².

Doblado ve arkadaşları AA'da yüksek psikiyatrik komorbiditenin olduğunu bundan dolayı hastaların daha sistemik psikiyatrik değerlendirmeye ihtiyaçları olduklarını vurgulamışlardır³³. Bununla birlikte emosyonel stresin AA'nın patogenezinde belirgin bir rolü olmadığı görüşünde yayınlar da mevcuttur^{34,35}.

AA'nın başlamasında diş enfeksiyonları, tonsillit gibi fokal enfeksiyon odakları da tetikleyici olabilmektedir¹⁵.

AA'da sitomegalovirüs enfeksiyonu olasılı hakkında hem pozitif hem de negatif sonuçlar bildirilmiştir^{1,15}.

Demir

Demirin immün sistemdeki rolünün yanı sıra saç uzamasında da etkili olduğunu gösteren ve eksikliğinde AA patogenezindeki rolünü araştıran çeşitli çalışmalar vardır. Bunlar arasında en destekleyici bulgular White ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilirken³⁶, Atsü ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu ilişki doğrulanamamıştır³⁷.

Nöropeptitler

Kutanöz sinirlerden üretilen nöropeptitlerin, derideki inflamasyonda rolü olduğu gözlenmiştir. Substans-P, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) immünmodülatör nöropeptitlerdir. AA'lı olguların saçlı derisinde ve serumda CGRP ve substans-P düşük bulunmuştur^{1,6}.

Melanosit ve Keratinositler

AA'nın lezyonlarında, melanositlerin normal dağılımı ve yapısal özelliklerinde değişiklikler görülmüştür. Kıl bulbus melanositlerinin aktif olarak tutulduğu çalışmalarda gösterilmiştir. AA'da keratinositlerde intrinsek bozukluklar olduğu ve bilinmeyen bir uyararla kemotaktik ajanlar salgıladıkları, kıl bulbusuna gelen T lenfositlerin de olayları başlattıkları düşünülmektedir²⁴.

AA'da foliküler melanositlerin olası hedef olabileceği hipotezi, beyaz saçların nadiren etkilenmesi ve yeni büyüyen saçların sıklıkla depigmente olmasıyla da desteklenir^{5,8}.

2.2.4. Klinik Bulgular

AA lezyonları, küçük plak şeklinde saç dökülmelerinden tüm vücut kıllarının dökülmesine gidebilen değişik klinik formlarda olabilmektedir³⁸. Ancak çoğunlukla, sınırları belirgin, oval veya yuvarlak plaklar halinde, lokalize saç kayıpları şeklinde görülür. Olguların %60'nda ilk etkilenen bölge saçlı deridir. Plaklar çoğunlukla asemptomatiktir, nadiren kaşıntı, hassasiyet, yanma hissi ve ağrı ile birlikte hafif bir parestezi tanımlanmıştır. Deri düzgün, normal yumuşaklıkta ve normal rengindedir³⁹. Bazen alopesik bölgedeki deride hafif bir eritem görülebilir^{2,8}.

Tüm saçlı deriyi tutarsa alopesi totalis (AT), tüm vücut kıllarını tutarsa alopesi universalis (AU) denir. Ancak AT olgularında diğer vücut kıllarında da dökülme olduğu gibi, AU olgularında da saçlı deride seyrek terminal veya vellüs tipi kıllar bulunabilmektedir³⁸.

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

Plak tipi; En sık görülen, yuvarlak veya oval alopesik alanlarla karakterize tiptir.

Ofiazis tipi; Parieta-temporo-okspital bölgede, saç çizgisi ile derinin birleşim yerinde görülen formdur.

Ofiazis inversus (sisifo) tipi; Fronto-parieto-temporal bölgeyi tutan bant tipi dökülmenin olduğu nadir görülen formdur.

Retiküler tipi; Bu formda retiküler şekilde dökülme görülür.

Diffüz tipi; Tüm saçlı deride saç yoğunluğunda azalma vardır^{1,39}.

Fiziksel muayenede alopesik alanın çevresindeki kılların incelenmesi önemlidir. Eğer kolayca ele geliyorsa, alopesinin progresyon göstereceği beklenir.

Ayrıca çekilen kıl mikroskopta incelendiğinde nokta gibi proksimal uç ve kök kılıfının eksikliği nedeniyle ünlem işaretine benzer şekilde kırılmış, kısa kıllar halinde görülür. İlk olarak 1893 yılında Unna tarafından tanımlanmıştır^{4,7}. Alopesik alanın çevresinde komedonlara benzeyen, ancak nekrotik matriks kalıntısı içeren kıllar da görülebilir⁴. Bu iki bulgunun varlığı, hastalığın aktif olduğunu, ilerleyebileceğini gösterir ve tanı koymada yardımcıdır⁶. Bir diğer bulgu da Renbök fenomenidir. Psöriasis veya seboreik dermatit gibi inflamatuvar hastalığı olan olgularda, inflame plaklarda kılların geliştiği görülür. Buna Köbner'in tersten yazılması ile oluşan Renbök fenomeni denir^{1,4}.

AA'yı çoğu yazar klinikopatolojik bir antite olarak ele almakla birlikte onun bazı hastalıklarla birlikte oluşu ve seyirinin önceden bilinmemesi hastalığın heterojen bir klinik sendrom olması ile daha kolay izah edilebilir. İkedada tek başına alopesiye ilave olarak diğer klinik özellikleri de hesaba katan bir sınıflama getirmiştir. Japonya'da yaklaşık 2000 AA'lı olgunun öykülerini dikkate alarak AA'nın 4 değişik tipinin olduğunu bildirmiştir.

Tip 1: En sık görülen, karakteristik plaklar halinde olan, iyi prognoza sahip, aile hikayesi olmayan tiptir. Başlıca 20-40 yaş arasında görülür. Hastaların %83'nden sorumludur. AT'e dönüşme riski %6'dan azdır.

Tip 2: Bu atopik tipi, hastalıkların %10'ndan sorumludur. Olgularda, astım, allerjik rinit ve atopik dermatit hikayesi vardır. Başlangıç sıklıkla çocukluk çağındadır. Hastalık daha uzun sürer ve mevsimsel özellik gösterebilir. Yuvarlak veya retiküler tarzda dökülme vardır. Olguların yaklaşık %75'nde AT gelişir.

Tip 3 (Prehipertansif tip): Esas olarak genç erişkinlerde görülür, bu olgularda hastalık devamlılık arz eder. Sıklığı %4'dür. AT insidansı %39'dur. Retiküler patern siktir. Ailede hipertansiyon hikayesi %95'dir.

Tip 4 (Kombine tip): %3 oranında görülür. Esas olarak 40 yaşın üzerinde ortaya çıkar, uzun bir seyir gösterir. Lezyonlar, yuvarlak, retiküler ya da ofiazis şeklinde olabilir. Otoimmün ya da endokrin hastalıklarla birliktelik gösterir. Hastaların %10'nda AT gelişir.

İkedada'nın bu klinik sınıflaması bazı yazarlarca kabul görmüş, bazılarınca uygun bulunmamıştır⁴⁰.

Alopesi areatada %10-15 oranında tırnak tutulumu da olmaktadır ve daha çok şiddetli saç kaybı olanlarda ortaya çıkmaktadır^{2,8}. En sık gözlenen bulgu, düzgün, ince veya yaygın şekilde küçük çukurcuklardır (pitting). Diğer tırnak değişiklikleri, Beau çizgisi, longitudinal çizgilenme, koilonişi, onikoreksis, onikomadezis, lökonşi, kırmızı lekeli lunula ve kaba, kalın, opak görünümlü tırnaklardır^{1,6,8,39}.

AA sadece pigmente kılları etkilerken beyaz kılları tutmaz. Aniden diffüz bir şekilde AA gelişen hastalarda birkaç gün içinde saçlar bembeyaz olabilir. Yeniden çıkan saçlar sıklıkla geçici olarak pigmentsizdir^{2,6,8}.

2.2.5. Histopatoloji

AA'nın histopatolojisi dört farklı dönemden oluşur:

- Akut saç kaybı
- Dirençli AA (persistan alopesi)
- Telogenin anagene kısmi dönüşümü
- İyileşme

AA'da tanıyı koyduran ve dört döneminde de görülen esas bulgu peribulbar lenfositik infiltrattır (arı kovani görüntüsü). Perifoliküler ve intrafoliküler inflamatuvar hücre infiltratı AA'nın karakteristiğidir. Akut dönemde anagen kıl bulbusu civarında infiltrat gelişir. Bu infiltrat başlıca aktive T lenfositlerinden oluşur; ayrıca daha az olarak makrofajlar, Langerhans hücreleri ve eozinofiller bulunur. Lenfositler içinde CD4+ hücre baskınlığı vardır²⁸.

AA'da erken histolojik değişiklikler prekortikal matriks ve korteksteki keratinositlerde oluşmakta ve diğer lezyonel değişiklikler görülmeden önce bu hücrelerde vakuolizasyon meydana gelmektedir. AA lezyonunun sınırından alınan biyopside çok sayıda katagen ve erken telogen folikül gözlenmektedir^{23,28}. En erken bulgu, çoğunlukla fokal olarak telogen dökülmenin artmasıdır. Bu telogen saçlar sıklıkla deformedir ve katagen evredeki saçlar da anormaldir. Bu saçlara histopatolojik olarak nanogen denir¹⁵.

Uzun süreli lezyonlarda minyatürize anagen foliküller oluşmaktadır. Erken evrede alopesik alandaki folikül sayısında görülen bir azalma yokken, uzun süreli olgularda folikül yoğunluğunda azalma görülür^{1,4,28}.

2.2.6. Laboratuvar

AA'ya spesifik bir test yoktur. Çekme testi, trikogram uygulanabilir. Etyolojiye yönelik testlerden fungal kültür, deri biyopsisi, lupus eritematozus serolojisi ve sifiliz serolojisi yapılabilir. Etyopatogeneze ışık tutacak araştırmalar yapılabilir⁴¹.

2.2.7. Tanı

AA'nın tanısı klinik görünüm ile konur. Çevresinde ünlem işareti saçlar olan keskin sınırlı alopesik yama ve skar olmaması alopesi areatayı işaret eder⁵. Trikogramda; yavaş ilerleyen hastalık durumunda normal ya da artmış telogen saçlar, daha hızlı ilerleyen hastalık durumunda ise distrofik anagen saçlar bulunabilir⁴. Tanıda şüphe varsa biyopsi ile kesin tanı konulabilir^{2,8}.

2.2.8. Ayırıcı Tanı

Klinik olarak ayırıcı tanıda sıklıkla telogen effluvium, androjenetik alopesi (AGA) ve trikotillomani akla gelmelidir¹. Ayrıca tinea kapitis süperfisyalis, lupus eritematozus, sifiliz, anagen effluvium, travmatik alopesi ve traksiyon alopesi ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır⁴¹.

Çocuklarda, zorluğun temel kaynağı tinea kapitis ve trikotillomanidir. Yama şeklinde saç kaybı olan çocuklarda mutlaka tinea kapitis değerlendirilmelidir. Genelde skalp inflamasyonu ile ilgili kanıt vardır, ancak bu hafif derece ile sınırlı olabilir². Tinea kapitis KOH muayenesi ve kültür ile ayırt edilebilir⁴. Trikotillomanideki saç kayıpları asimetrik ya da artifisyonel şekillerde olabilir². Trikotillomanide alopesik alanda kıvrılmış, kırık ve çeşitli uzunlukta kıllar görülür. Telogen effluviumda saç kaybı tüm saçlı deride yaygındır. Ayrıca dökülen kılların tamamı telogendir. AGA'da hastalarda tipik paternde dökülme görülür, dökülme yoğun değildir, hastalık kroniktir ve çekme testi negatiftir³⁸.

Nadiren sikatrisyel alopesilerin erken evrelerinde de alopesi areataya benzer görünüm ortaya çıkabilir. Sekonder sifilizde bazen diffüz veya yamasal tipte alopesi oluşabilir^{2,8}. Sifiliz serolojik test ile ayırt edilebilir⁴. Genellikle biyopsi ve klinik muayene ile diğer hastalıklardan ayırım sağlanır^{2,8}.

Histopatolojik olarak ayırıcı tanıda ise; androjenetik alopesi, telogen effluvium, trikotillomani ve sifilitik alopesi akla gelmelidir. AGA'da, fibröz

trabeküllerde pigment inkontinensi olmadan ve infundibulum seviyesinde lenfosit infiltrasyonu olmadan kılların minyatürizasyonu vardır. Telogen effluviumda minyatürizasyon olmadan normal sayıda folikül vardır ve anagen / telogen oranında hafif bir azalma vardır. Trikotillomanide ise, boş anagen foliküller, çok sayıda katagen kıllar, trikomalazi ve foliküler 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 lehinedir¹.

2.2.9. Prognoz

AA' nın prognozu hakkında söylenebilecek en önemli konu, klinik seyirinin bilinmemesidir. Olguların yaklaşık üçte birinde altı ay, diğer üçte birinde ise bir yıl içinde kıllar yerine gelir. Kalan üçte bir olguda bir yılsonunda bile alopesinin devam ettiği gözlenir. Olguların yarısından fazlasında beş yıl içinde nüks ortaya çıkar^{4,6,39}. Alopesi areata kıl foliküllerine hasar vermemektedir ve yeniden büyüme potansiyeli yıllarca devam etmektedir. Bazı hastalarda saç dökülmesi çok seyrek aralıklarla ortaya çıkar, bazılarında ise daha persistandır, yeni çıkan saçları başka alanlardaki dökülmeler izler. Daha az sayıda hastada, saç kayıpları tüm skalpı (alopesi totalis) ya da tüm vücudu (alopesi üniversalis) saracak şekilde ilerler; bu iki durumda da spontan iyileşme ve tedaviye cevap verme insidansı daha az tutulumu olanlara göre daha düşüktür^{2,8}. Saç kayıplarının küçük yamalar şeklinde olduğu hastalarda muhtemelen bir yıl içerisinde %80 spontan remisyona beklenebilir, bununla birlikte çoğu hastada nüks gözlenir^{2,3}.

Alopesi areatada prognozun kötü olacağını gösteren bazı faktörler mevcuttur. Bunlar; atopik dermatitin varlığı, çocukluk döneminde başlaması, yaygın tutulum, pozitif aile öyküsü, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik, ofiyazis, hastalığın beş yıldan daha uzun sürmesi, oksipital bölgeye yerleşen nevus flammeusun bulunması ve onikodistrofidir^{1-6,38,39,42}.

2.2.10. Tedavi

AA'da saç büyümesini birden fazla sayıda tedavi indükleyebilir, ancak hiçbirisinin hastalığın gidişatını değiştirdiği gösterilmemiştir². Günümüzde tüm tedaviler, sadece hastalığı kontrol ederek palyatif etki gösterirler, durumu tamamen

düzeltilmezler. Tüm lokal tedaviler, tedavi alanına etki ederler, ancak hastalığın yayılmasını engelleyemezler. Ayrıca AA'nın kronik yapısından dolayı tedavi ajanlarının uzun süreli kullanılma ihtiyacı vardır. Saçlı deri tutulumu %40'dan az olan plak tipi AA genellikle sınırlıdır ve olguların büyük çoğunluğunda tedavi ile veya tedavisiz saçların gelmesi beklenir⁴³. Tedavi genellikle hastanın yaşı ve saç kaybının şiddeti göz önüne alınarak planlanır^{1,43}.

Kortikosteroidler

Alopesi areatada inflamatuvar sürecin etkisinden dolayı kortikosteroidler en popüler tedavi ajanlarıdır. Kortikosteroid uygulaması birçok yöntemle kullanılmıştır. Bunlar arasında özellikle intralezyonel enjeksiyon, topikal ve sistemik tedaviler bulunmaktadır⁸.

a. İntralezyonel Kortikosteroidler. Saçlı deri tutulumu %50'den az olan genç-erişkin hastalarda ilk tercihlerdendir. Etki mekanizması immünsüpresyon yapmasıdır¹. Triamsinolon asetonid en sık kullanılan ajandır^{1,41}. Yan etkisi geçici minimal atrofidir⁸. On yaş altı çocuklara, enjeksiyon yerinde ağrı olması nedeniyle pek uygulanmaz^{8,43}.

b. Topikal Steroidler. AA tedavisinde topikal steroidlerin etkileri üzerine çok az çalışma vardır ve etkisi hala tartışmalıdır⁴³. Özellikle çocuklar ve lezyonlu alanı az olan erişkinlerde, betametazon dipropionat ve flusinolon asetonid tercih edilmektedir. Uzun süreli topikal uygulamalarda folikülit, telenjiektazi ve atrofi gelişebileceği unutulmamalıdır^{1,44}.

c. Sistemik Steroidler. AA'da tedavide kullanılmaları tartışmalıdır. Sıklıkla etkilidir, ancak yan etki profili, ilacın kesilmesi ile nökslerin sıklığı ve uzun süreli ilaç kullanımı gerekmesi nedenleri ile kullanımları kısıtlı kalmıştır. Erişkinlerde %50'den fazla tutulumu olan AA olgularında kullanılabilir¹. Etkinliği %27-89 arasındadır⁴³. Özellikle çok odaklı, aktif dökülmesi olan şiddetli AA olgularında intravenöz veya oral pulse steroid kullanımı tavsiye edilmektedir⁴⁵. Yan etki olarak; DM, kilo alma, hipertansiyon, osteoporoz, adrenal supresyon, stria, akne, hipertrikoz ve purpura görülebilir⁴³.

Topikal İmmünoterapi

Kronik, şiddetli AA olgularının tedavisinde en etkili ve en kabul gören tedavi metodudur. Güçlü kontakt allerjenlerin topikal uygulanması ile bir allerjik kontakt dermatit oluşturma esasına dayanır.

Tedavide iki ajan kullanılır; difenilsiklopropenon (DPCP) ve skuarik asit dibutilester (SADBE). Daha önceleri kullanılan dinitroklorabenzen (DNCEB) karsinogenik olduğundan pek kullanılmamaktadır⁴⁶.

Topikal immünoterapi ile ilgili yapılan çalışmalarda %50-60 oranlarında iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir fakat cevap oranları (%9-87) çok geniş bir aralıktadır^{2,41}. Topikal immünoterapinin uzun dönem ciddi yan etkisi yoktur. En sık yan etki, hafif allerjik kontakt dermatittir. Diğerleri; vezikül, hiperpigmentasyon, otoekzematizasyon, hipopigmentasyon, servikal lenfadenopati 'dir⁴³.

Minoksidil

Foliküler deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini stimüle ederek, folikül farklılaşmasına ve proliferasyonuna etki eden antihipertansif bir ilaçtır^{1,43}. Dermatolojide kullanılan minoksidil %2 ve %5'lik solüsyon şeklinde olup, fasiyal kılınma yan etkisi nedeniyle çocuklar ve kadınlarda %2'lik formun kullanımı önerilmektedir^{1,44}. En iyi sonuçlar hafif olgulardan alınmaktadır¹. Topikal minoksidil, AT ve AU'de etkisizdir². Antralin veya betametazon dipropiyonat krem ile kombine edilirse etkisi artabilir. Yan etki nadirdir, lokal irritasyon, allerjik kontakt dermatit ve hipertrikoz gözlenebilir¹.

Antralin (Ditranol)

Antralinin iritan kontakt özellikleri aracılığıyla saç büyümesini sağladığı tahmin edilmektedir. Gerçek etki mekanizması bilinmemektedir fakat serbest radikaller üretilmesiyle oluşan immünosüpresif ve antiinflamatuvar özellikleri ile ortaya çıktığına inanılmaktadır⁸.

Özellikle steroidlerin ve topikal immünoterapinin uygulanmadığı çocuklarda iyi bir seçenektir³. Yan etkisi; iritan kontakt dermatit, folikülit, kepeklenme ve bölgesel lenfadenopatidir^{1,43}.

Fototerapi (PUVA)

İmmünmodölatör etkiyle kıl folikülü çevresindeki mononükleer hücre infiltrasyonunu yok eder; antijen sunumunu, T hücrelerinin ve Langerhans hücrelerinin fonksiyonlarını azaltır, immünoşüpresif etki gösterir. Haftada 2-3 kez, topikal veya oral psoralen verilmesinden bir veya iki saat sonra ultraviyole A (UVA) uygulanır. Hastalığın erken yaşta başlaması, uzun süreli hastalığın olması ve AT/AU olması prognozu kötü etkilemektedir. Yan etkileri; yanma ve tedavinin uzun süreli olması nedeniyle deri kanseri gelişme riskinin artmasıdır^{1,43}.

Diğer Tedaviler

a. Siklosporin A. Etkisini immünoşüpresif aktivite ile yapmaktadır⁴³. Perifoliküler lenfositik infiltratları özellikle yardımcı T hücre sayısını azaltır⁸. Topikal ve sistemik olarak AA tedavisinde kullanılmıştır⁴³.

b. Takrolimus. T hücre aktivasyonunu takiben interlökin-2, interferon γ ve tümör nekrozis faktör α gibi bazı sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eden bir topikal kalsinörin inhibitörüdür. Çalışmalarda genel olarak etkili bulunmamıştır⁸.

c. Kriyoterapi. Kriyoterapi özellikle akut başlangıçlı, 6 aydan fazla öykü vermeyen, lokalize olgularda kolay uygulanışlı alternatif bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir⁴⁷.

Bu tedavilerin dışında dapson, interferon, nitrojen mustart, izoprinozin, masaj uygulaması, akupunktur ve aromaterapi denenmiş tedavi metotlarıdır⁴³.

AA'da tüm tedavilerin başarısız olduğu durumlarda yapılabilecek diğer tedavi seçenekleri saç transplantasyonu ve mikropigmentasyondur⁸.

Tedaviye dirençli yaygın AA'lı hastalarda peruk, başlık veya diğer saçlı deriyi örtme yöntemleri kullanılabilir^{3,8}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2008 ile Ocak 2009 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için 31.12.2007 tarihli 41 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılım için onayları alındı.

Çalışmaya, polikliniğimize başvuran alopesi areatalı 26'sı kadın, 24'ü erkek toplam 50 hasta ile yaş ve cinsiyet dağılımı uygun 13'ü kadın, 12'si erkek toplam 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. Alopesi areata tanısı, anamnez ve klinik muayene bulgularına dayanılarak konuldu. Lezyonların yaygınlığına göre; saçlı derinin %75'ine kadar tutulum yama tipi AA, %75'den fazla olan tutulum alopesi totalis ve tüm vücut kılları etkilenmiş ise alopesi universalis olarak kabul edildi.

Olguların cinsiyeti, yaşı, hastalığın başlama yaşı, hastalık süresi, AA ve diğer otoimmün hastalıklar (diyabet, tiroid hastalıkları, vitiligo) açısından aile hikayesi, özgeçmişinde daha önce benzer yakınmalarının ve emosyonel stres öykülerinin olup olmadığı, eşlik eden hastalıklar, atopi varlığı, hastalığın klinik tipi, hastalığın lokalizasyonu (saç, kaş, kirpik, sakal, vücut), ofiyazis, nevus flammeus, tırnak bulguları sorgulandı ve kaydedildi. Her bir olgu için hasta bilgilerinin ve çalışma için yapılan incelemelerin sonuçlarının yer aldığı 'Hasta Takip Formu' dolduruldu.

Atopi varlığı için Hanifin-Rajka kriterleri sorgulandı. Tanı koymada en az 3 major ve 3 minör kriterin eşlik ediyor olması arandı.

3.1. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışma ve kontrol grubuna, sabah alınan açlık kanında aşağıdaki laboratuvar incelemeleri yapıldı.

Bunlar; hemoglobin (Hb), ferritin, vitamin B12, folik asit, glikoz, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest triiyodotironin (FrT3), serbest tiroksin (FrT4), antitiroglobulin antikor (anti-TG), tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), antinükleer antikor (ANA), Total immünglobulin (Ig) E düzeyleridir.

Alınan kan örnekleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji ve biyokimya laboratuvarında analiz edildi. Hb düzeyi Beckman-Coulter otomatik analizör prensip VCS ile, ferritin, vitamin B12, folik asit, total IgE elektro immunoassay ile, ANA immünflorasan yöntemi ile (ANA/Hep-2

cell culture IFA test system) çalışıldı. TSH, FrT3, FrT4, anti-TG, anti-TPO Roche Modular Analytics E170 cihazıyla, elektrokemilüminesan immunoassay yöntemiyle çalışıldı. Glikoz Roche Modular analizöründe enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

3.2. İstatistik

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde yöntem olarak nümerik değerlerin ortalama ve standart sapmaları, nonparametrik değerlerin frekansları alındı. Grupların birbiri ile karşılaştırılmasında Ki kare testi ve bağımsız çift örneklem t testinden faydalanıldı. Yapılan değerlendirmeler sonucunda, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

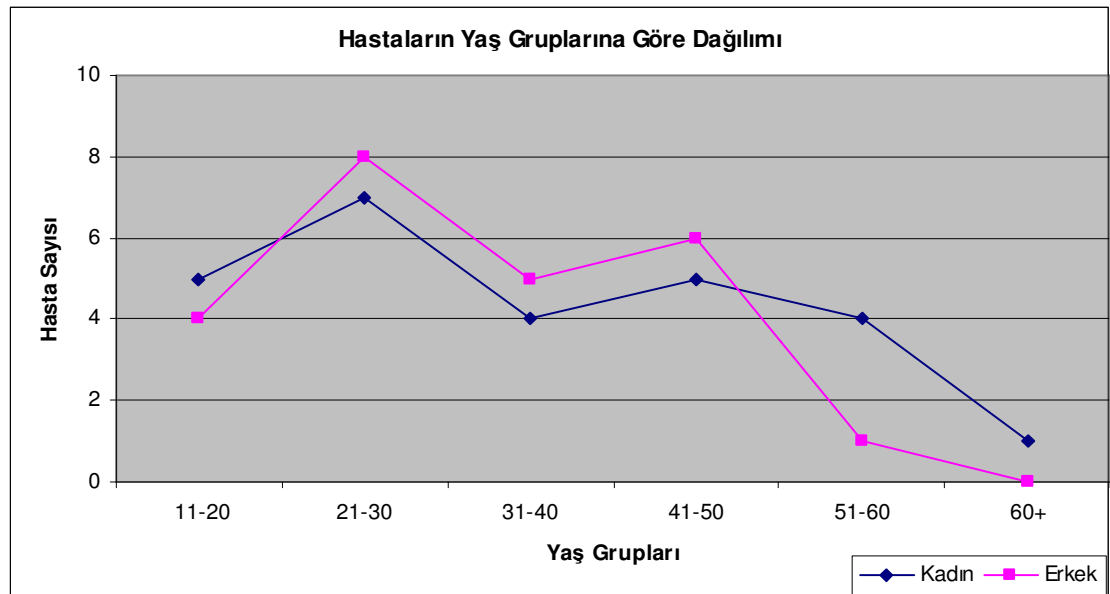
Bu çalışma; alopesi areata tanısı alan 26'sı kadın, 24'ü erkek toplam 50 hasta ile yaş ve cinsiyet dağılımı uygun 13'ü kadın, 12'si erkek toplam 25 sağlıklı kontrol ile yapıldı. Alopesi areatalı hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı.

Grup	Kadın		Erkek		Toplam
	n	%	n	%	
Hasta	26	52	24	48	50
Kontrol	13	52	12	48	25

Hastaların yaşları 12 ile 71 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $34,22 \pm 1,96$ olarak saptandı. Kontrol grubunun yaşları 16 ile 52 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $33,96 \pm 1,77$ olarak saptandı. Bağımsız çift örneklem t testine göre çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastaların %18'i 11-20 yaş arasında, %30'u 21-30 yaş arasında, %18'i 31-40 yaş arasında, %22'si 41-50 yaş arasında %10'u 51-60, %2'si 60 yaş üstü grupta yer aldı. Hastaların en sık 21-30 yaş grubunda görüldüğü saptandı (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılım grafiği.

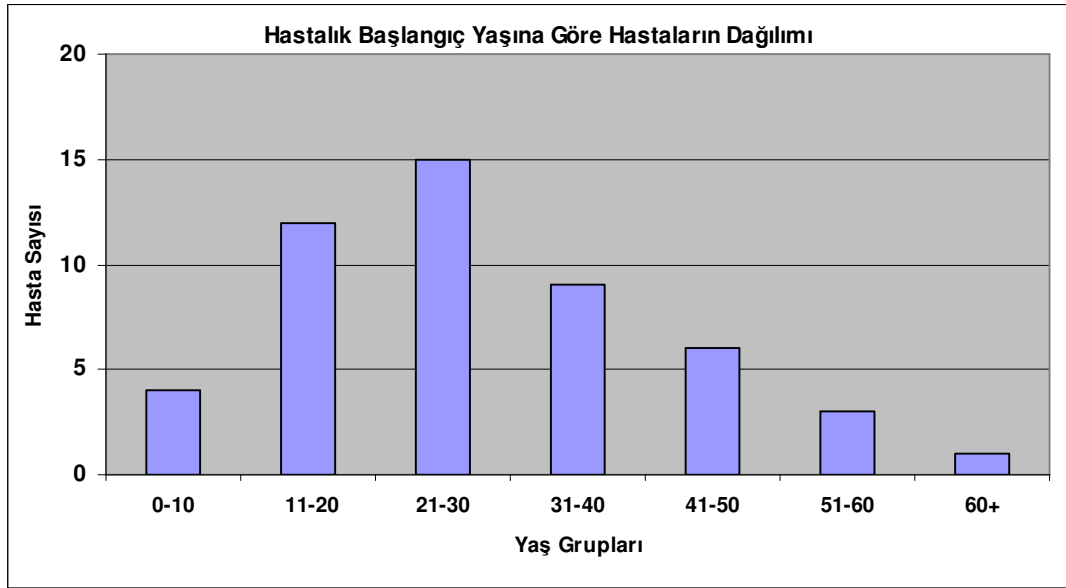
Alopesi areatalı hastaların 39'unda (%78) plak tipi AA, 2'sinde (%4) AT, 9'unda (%18) ise AU saptandı. Plak tipi AA, en sık saptanan klinik tip oldu. Alopesi areatalı kadın hastaların %69,2'sinde AA, %7,7'sinde AT ve %23,1'inde AU saptandı. Erkek hastaların ise %87,5'inde AA, %12,5'inde AU saptanırken hiçbir hastada AT saptanmadı. Kadın hastalar ile erkek hastalar arasında hastalığın klinik tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastalık klinik tiplerinin cinsiyet göre dağılımları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı.

Tip	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
AA	18	69,2	21	87,5	39	78,0
AT	2	7,7	0	0,0	2	4,0
AU	6	23,1	3	12,5	9	18,0
Toplam	26	100,0	24	100,0	50	100,0

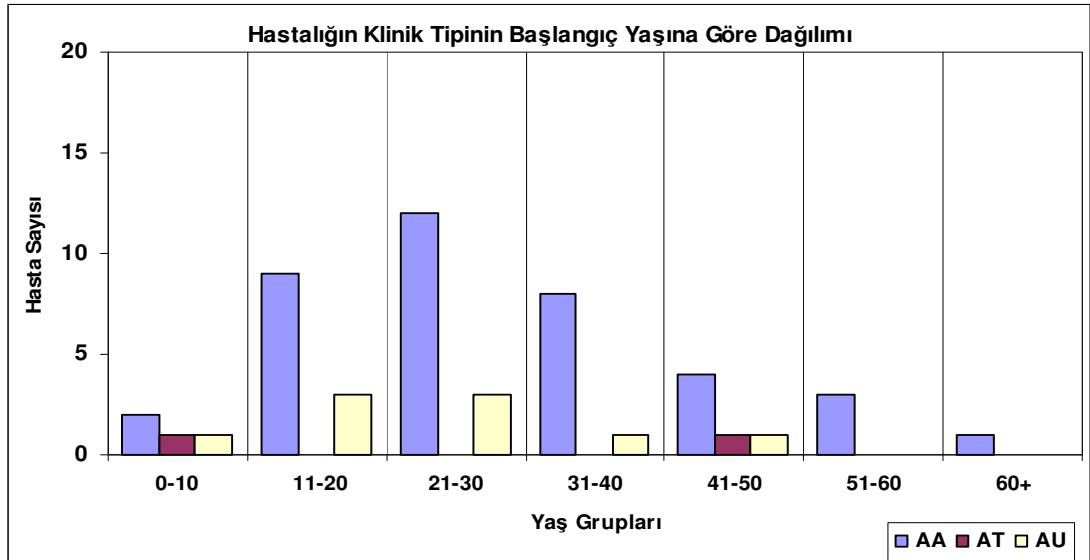
Alopesi areatalı hastalardan kadınların hastalık başlangıç yaşı ortalaması $29,92\pm 3,38$, erkeklerin ise $26,79\pm 2,33$ olarak saptandı. Her iki grup arasında bağımsız çift örneklem t testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastalık başlangıç yaşının cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. AA'nın hastalarımızda en sık 21-30 yaş arasında (%30) başlangıç gösterdiği saptandı. Kadın ve erkek hastalar arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak ki-kare testi ile değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.2. Hastalık başlangıç yaşına göre hasta sayılarının dağılımı.

Hastalarımızda hastalık başlangıç yaşı ile hastalığın klinik tipi açısından ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastalığın klinik tipinin başlangıç yaşına göre dağılımı Şekil 4.3.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hastalığın klinik tipinin hastalık başlangıç yaşına göre dağılım grafiği.

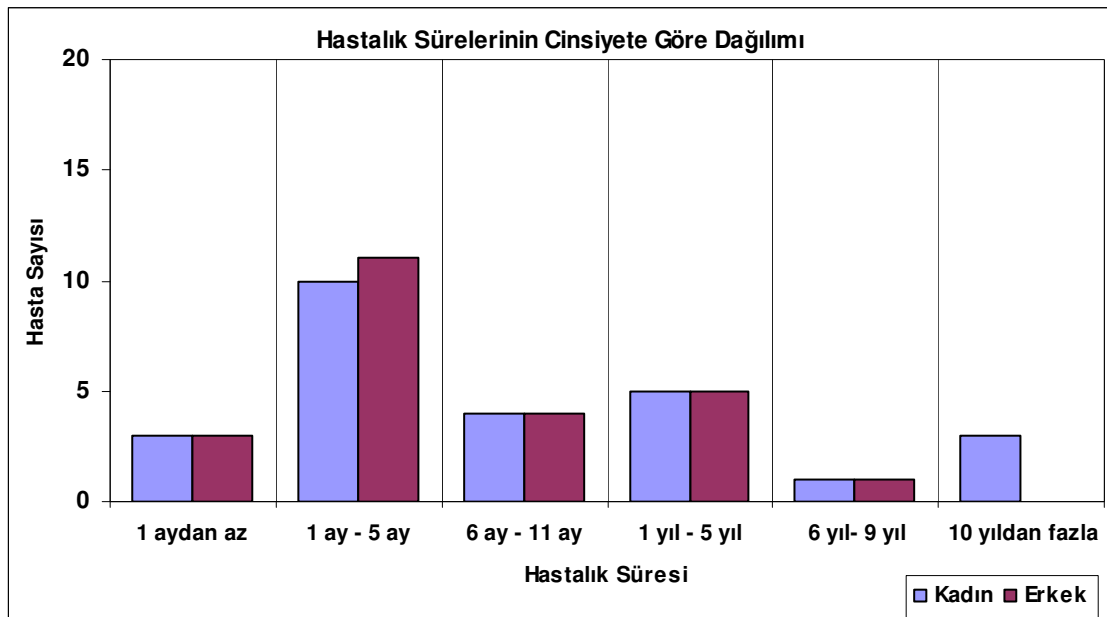
Hastaların 31'inde (%62) yalnızca saçlı deri tutulumu, 6'sında (%12) yalnızca sakal, 3'ünde (%6) saçlı deri ve sakal, 1'inde (%2) saçlı deri ve kaş/kirpik, 9'unda

(%18) ise yaygın tutulum vardı. Hastalarımızda en sık saçlı deri tutulumu mevcuttu. Hastaların tutulan bölgelere göre dağılımı Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların tutulan bölgelere göre dağılımı.

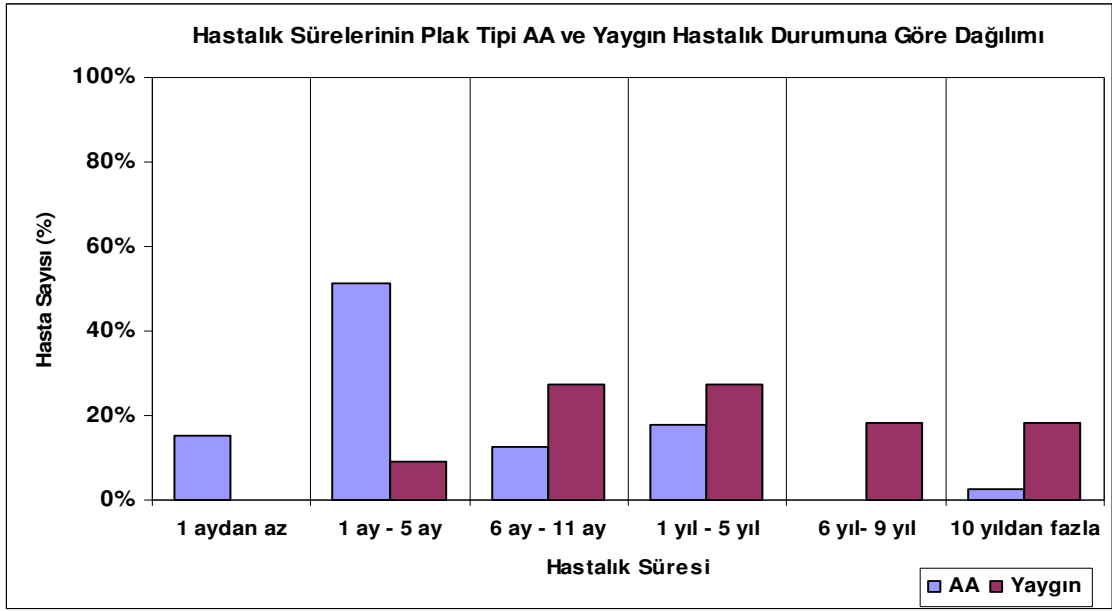
Tip	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Saçlı Deri	19	73,1	12	50,0	31	62,0
Sakal	0	0,0	6	25,0	6	12,0
Saçlı Deri+Sakal	0	0,0	3	12,5	3	6,0
Saçlı Deri+Kaş/Kirpik	1	3,8	0	0,0	1	2,0
Yaygın	6	23,1	3	12,5	9	18,0

Olguların hastalık sürelerinin cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.4.'de gösterilmiştir. Hastalarımızda, hastalık süresi en sık (%42) 1 ay–5 ay olarak saptandı.



Şekil 4.4. Hastalık sürelerinin cinsiyete göre dağılım grafiği.

Yaygın tutulumu olan AA'lı hastalar ile plak şeklinde tutulumu olan hastalar arasında hastalık süreleri açısından ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastalık sürelerinin plak tipi AA ve yaygın hastalık durumuna göre dağılımı Şekil 4.5.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Hastalık sürelerinin plak tipi AA ve yaygın hastalık durumuna göre grafiği.

50 hastanın 4'ünde (3'ü kadın, 1'i erkek) Hb düzeyi düşük, 15'inde (10'u kadın, 5'i erkek) ferritin düzeyi düşük, 8'inde (3'ü kadın, 5'i erkek) vitamin B12 düzeyi düşük, 1'inde (1 kadın) folik asit düzeyi düşük olarak saptandı. 25 kontrolün 1'inde (1 erkek) Hb düzeyi düşük, 2'sinde (2 kadın) ferritin düzeyi düşük olarak saptanırken vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde düşüklük saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun Hb, ferritin, vitamin B12, folik asit değerleri Tablo 4.4.'de görülmektedir.

Tablo 4.4. Hastaların ve kontrol grubunun Hb, ferritin, vitamin B12, folik asit değerleri.

	Hasta Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:25)	
PARAMETRE	X ± SD	X ± SD	P
HB	14,27	14,48	0,602
FERRITIN	39,14	57,50	0,059
VIT.B12	319,65	348,00	0,277
FOLIKASIT	8,70	9,20	0,634

Ki-kare testi kullanılarak yapılan istatistiksel çalışmada çalışma ve kontrol grubunun Hb, ferritin, vitamin B12, folik asit değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

50 AA'lı hastadan 4'ünde (%8) anemi saptandı. Anemisi olan 3 kadın hastanın, ferritin düzeyi de düşük olarak saptandı ve demir eksikliği anemisi (%6) tanısı kondu. Anemisi olan 1 erkek hastada ise ferritin, vitamin B12, folik asit değerleri normaldi. Plak tipi AA'sı olan 39 hastadan 2'sinde (%5,1), AT'i olan 2 hastanın 1'inde (%50), AU'i olan 9 hastanın 1'inde (%11,1) anemi saptandı. Alopesi türü ile anemi arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Plak tipi AA'sı olan 39 hastadan 11'inde (%28,2) (3'ünde diyabet, 5'inde otoimmün tiroid hastalığı, 3'ünde vitiligo), AU'si olan 9 hastadan 4'ünde (%44,4) (4'ünde otoimmün tiroid hastalığı), otoimmün hastalık saptanırken; AT'i olan 2 hastada ise otoimmün hastalık saptanmadı. En fazla otoimmün hastalık AU'li hastalarda (%44,4) saptandı. Toplamda ise; 50 AA'lı hastanın 15'inde (%30) otoimmün hastalık saptanırken 35'inde (%70) saptanmadı. Alopesi türü ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Alopesi türüne göre otoimmün hastalık saptanan hastaların dağılımı Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Alopesi türüne göre otoimmün hastalık saptanan hastaların dağılımı.

	OTOİMMÜN HASTALIK					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
AA	11	28,2	28	71,8	39	100,0
AT	0	0,0	2	100,0	2	100,0
AU	4	44,4	5	55,6	9	100,0
Toplam	15	30,0	35	70,0	50	100,0

50 AA'lı hastanın 3'ünde FrT3 düzeyi düşük, 2'sinde FrT4 düzeyi yüksek, 3'ünde TSH düzeyi yüksek, 11'inde Anti-TG düzeyi yüksek, 10'unda Anti-TPO düzeyi yüksek (8'inde hem Anti-TG hem de Anti-TPO düzeyi yüksek) olarak

saptandı. Kontrol grubunda ise 25 hastanın hiçbirisinde FrT3, FrT4, TSH ve Anti-TG düzeylerinde bozukluk saptanmazken 1 hastada Anti-TPO düzeyi yüksek olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun FrT3, FrT4, TSH, Anti-TG, Anti-TPO değerleri ki-kare testi ile değerlendirildi. FrT3 ve FrT4 düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), TSH, Anti-TG ve Anti-TPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubunda tiroid hormon ve antikorlarının değerleri Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunda tiroid hormon ve antikorlarının değerleri.

	HASTA	KONTROL	
PARAMETRE	X ± SD	X ± SD	P
FrT3	3,09	3,04	0,705
FrT4	1,24	1,15	0,068
TSH	2,16	1,56	0,006
Anti-TG	284,53	12,53	0,030
Anti-TPO	81,27	12,25	0,007

Plak tipi AA'sı olan 39 hastanın 8'inde (%21), AU'i olan 9 hastanın 5'inde (%56) tiroid otoantikor pozitifliği saptanırken; AT'i olan 2 hastada ise tiroid otoantikor pozitifliği saptanmadı. Toplamda ise; 50 hastanın 13'ünde (%26) tiroid otoantikor pozitifliği mevcuttu. Tiroid otoantikor pozitifliği ile hastalığın klinik tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda 1'i kadın, 2'si erkek toplam 3 hastada glikoz düzeyi yüksek olarak saptanırken, kontrol grubunda hiçbir hastanın glikoz düzeyi yüksek olarak saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun ortalama glikoz değerleri sırasıyla $84,22\pm 1,90$ ve $81,72\pm 2,06$ olarak saptandı. Bulgular ki-kare testi ile değerlendirildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Bu çalışmada, 50 kişilik AA'lı hasta grubunda ve 25 kişilik kontrol grubunda ANA pozitifliğine rastlanmadı, hepsi negatif olarak raporlandı.

Elli AA'lı hastanın 9'unda (3'ü kadın, 6'sı erkek) Total IgE düzeyi yüksek olarak saptanırken, 25 kişiden oluşan kontrol grubundan 2 hastada (2 erkek) Total IgE düzeyi yüksek olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun ortalama Total IgE düzeyleri sırasıyla $67,64\pm 15,81$ ve $28,65\pm 6,27$ olarak saptandı. Bulgular ki-kare testi

ile değerlendirildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Hasta grubunda Hanifin-Rajka kriterleri sorgulandığında, 26 kadın hastanın 4'ünde (%15,4), 24 erkek hastanın ise 1'inde (%4,2), toplam 5 hastada (%10) atopi pozitifliği mevcuttu.

Hastalardan plak tipi AA'sı olan 39 olgunun 4'ünde (%10,3), AU'i olan 9 olgunun 1'inde (%11,1) atopi pozitifliği mevcutken, AT'li 2 hastada ise atopi gözlenmedi. Hastalığın klinik tipi ile atopi pozitifliği arasındaki ilişki ki kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Atopi pozitifliğinin hastalığın klinik tipine göre dağılımı Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Atopi pozitifliğinin hastalığın klinik tipine göre dağılımı.

	ATOPI					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
AA	4	10,3	35	89,7	39	100,0
AT	0	0,0	2	100,0	2	100,0
AU	1	11,1	8	88,9	9	100,0
Toplam	5	10,0	45	90,0	50	100,0

Elli AA'lı hastanın 19'unda (%38) özgeçmişinde birden fazla AA geçirme öyküsü, 12'sinde (%24) tiroid hastalığı, 3'ünde (%6) diyabet, 3'ünde vitiligo (%6), 5'inde (%10) atopi, 9'unda (%18) psikiyatrik hastalıklar mevcuttu. 7'sinde (%14) ise diğer olarak belirttiğimiz hastalıklar mevcuttu (1 hastada Akdeniz anemisi taşıyıcılığı, 1 hastada adet düzensizliği ve hirsütizm, 2 hastada demir eksikliği, 2 hastada osteoporoz, 1 hastada astım).

Elli AA'lı hastanın ailesinde; 14'ünde (%28) AA geçirme öyküsü, 22'sinde (%44) tiroid hastalığı, 20'sinde (%40) diyabet, 2'sinde (%4) vitiligo mevcuttu.

AA'da, aile öyküsü pozitifliği; plak tipi AA'sı olan 10 hastada (%26), AU'i olan 4 hastada (%44) tespit edilirken AT'li hiçbir hastada tespit edilmedi. Aile öyküsü pozitifliği ile hastalığın klinik tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Elli AA'lı hastanın 37'sinde (%74) emosyonel stres saptanırken, 13 hastada (%26) emosyonel stres yoktu. Alopesi türü ile emosyonel stres arasındaki ilişki ki-

kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Alopesi türüne göre emosyonel stres saptanan hastaların dağılımı Tablo 4.8.'de gösterilmiştir

Tablo 4.8. Alopesi türüne göre emosyonel stres saptanan hastaların dağılımı.

	EMOSYONEL STRES					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
AA	30	76,9	9	23,1	39	100,0
AT	2	100,0	0	0,0	2	100,0
AU	5	55,6	4	44,4	9	100,0
Toplam	37	74,0	13	26,0	50	100,0

Elli AA'lı hastanın 35'inde (%70) tırnaklarda dikey sırtlanma, 16'sında (%32) pitting, 9'unda lökonişi (%18), 1'inde (%2) trakionişi, 1'inde (%2) onikomadezis, 4'ünde (%8) diğer olarak belirtilen değişiklikler mevcuttu (3 hastada onikoşizi, 1 hastada onikoliz, 1 hastada splinter hemoraji). Hastalarda görülen en sık tırnak değişikliği dikey sırtlanma (%70) olarak raporlandı. Olgulardaki tırnak değişiklikleri Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Olgulardaki tırnak değişiklikleri.

	KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Dikey Sırtlanma	19	73,1	16	66,7	35	70,0
Pitting	10	38,5	6	25,0	16	32,0
Lökonişi	5	19,2	4	16,7	9	18,0
Trakionisi	0	0,0	1	4,2	1	2,0
Onikomadezis	1	3,8	0	0,0	1	2,0
Diğer	4	15,4	0	0,0	4	8,0

Plak tipi AA'sı olan 39 hastadan 33'ünde (%84,6), AT'i olan 2 hastanın 2'sinde (%100), AU'si olan 9 hastadan 9'unda (%100) tırnak tutulumu saptandı. Toplamda ise; 50 AA'lı hastanın 44'ünde (%88) tırnak tutulumu saptandı. Alopesi türü ile tırnak tutulumu arasındaki ilişki ki- kare testi ile değerlendirildiğinde

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Alopesi türüne göre tırnak tutulumu olan hastaların dağılımı Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Alopesi türüne göre tırnak tutulumu olan hastaların dağılımı.

	TIRNAK TUTULUMU					
	Var		Yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
AA	33	84,6	6	15,4	39	100,0
AT	2	100,0	0	0,0	2	100,0
AU	9	100,0	0	0,0	9	100,0
Toplam	44	88,0	6	12,0	50	100,0

Olgulardaki kötü prognoz kriterleri Tablo 4.11.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11.Olgulardaki kötü prognoz kriterleri.

	n	%
Atopi	5	10,0
Nevus flammeus	2	4,0
Aile öyküsü	14	28,0
Onikodistrofi	44	88,0
Ofiyazis	2	4,0
Yaygın Tutulum	11	22,0
Otoimmün Hastalık	15	30,0
5 yıldan uzun süre	5	10,0

50 AA'lı hastadan 2'sinde (%4) ofiyazis mevcuttu (1 hastada plak tipi AA, 1 hastada AT). Hastalığın klinik tipi ile ofiyazis arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

50 AA'lı hastadan 2'sinde (%4) nevus flammeus mevcuttu (1 hastada plak tipi AA, 1 hastada AU). Alopesi türü ile nevus flammeus arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Alopesi areata'da her iki cinsiyet eşit olarak etkilenir^{2,3,8}. Yapılan bazı çalışmalarda, Batı'da cinsler arasında hastalık dağılımı eşit olarak bildirilmesine rağmen, hastalığın Ortadoğu kökenlilerde kadınlarda, Asya kökenlilerde ise erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir¹¹. Bu çalışmada ise cinsler arası eşit dağılım (1/1) saptandı, bu sonuç literatür ile uyumluydu.

AA, herhangi bir yaşta başlayabilir, yirmili ve kırklı yaşlar arasında pik yapar². Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak hastaların en sık 21-30 yaş (%30) grubunda olduğu, ikinci sıklıkta ise 41-50 yaş (%22) grubunda görüldüğü saptandı.

Erdem ve ark.⁴⁸ yaptıkları çalışmada hastaların ortalama yaşlarını 32,4±8,32 olarak, Puavilai ve ark.⁴⁹ 29,34±9,98, Koçak ve ark.²¹ 25,87±12,57, Seyrafi ve ark.⁵⁰ 24,05±9,98, Lenk ve ark.⁵¹ 25,46±8,6 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların yaşları 12 ile 71 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 34,22±1,96 olarak bulundu ve literatür bilgisi ile uyumluydu.

AA'da hastaların %60'ı ilk atağı 20 yaş altında geçirirler¹. Bu çalışmada, AA'nın en sık 21-30 yaş arasında (%30) başlangıç gösterdiği, ikinci sıklıkta ise 11-20 yaş arasında (%24) başlangıç gösterdiği saptandı.

Kavak ve ark.'nın⁵² AA'lı hastalar ile yaptıkları çalışmada, hastalığın başlangıç yaşı bayanlarda erkeklere göre daha erkendi (P<0,05). Bu çalışmada, AA'lı hastalardan kadınların hastalık başlangıç yaşı ortalaması 29,92±3,38, erkeklerin ise 26,79±2,33 olarak saptandı. Her iki grup arasında bağımsız çift örneklem t testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Kakourou ve ark.'nın⁵³ çalışmasında, hastalığın erken yaşta başlaması şiddetli hastalık tablosu ile ilişkili bulunmuştur (P<0,05). Bu çalışmada, hastalığın erken yaşta başlaması ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Ki kare; p>0,05).

AA lezyonları, çoğunlukla, sınırları belirgin, oval veya yuvarlak plaklar halinde, lokalize saç kayıpları şeklinde görülür³⁹. Alopesi areatalı hastaların 39'unda (%78) plak tipi AA, 2'sinde (%4) AT, 9'unda (%18) ise AU saptandı. Hastalarda da plak tipi AA, en sık (%78) saptanan klinik görünüm oldu.

Alopesi areatalı kadın hastaların %69,2'sinde AA, %7,7'sinde AT ve %23,1'de AU saptandı. Erkek hastaların ise %87,5'inde AA, %12,5'inde AU

saptanırken hiçbir hastada AT saptanmadı. Kadın hastalarda hastalığın şiddetli formları (AT/AU) daha sık olarak saptanmış olmasına rağmen, kadın ve erkek hastalar arasında hastalık şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

AA'lı olguların %60'nda ilk etkilenen bölge saçlı deridir³⁹. Bu çalışmada da benzer şekilde; en sık (%62) saçlı deri tutulumu saptandı.

Bu çalışmada, hastaların hastalık süresi en sık (%42) 1 ay–5 ay olarak saptanırken; hastaların çoğunluğunun (%54) hastalığı 6 aydan kısa süreliydi. Tan ve ark.'nın⁵⁴ yaptığı çalışmada da, benzer şekilde hastaların çoğunluğunun (%71,7) hastalığı 6 aydan kısa süreli olarak saptanmıştır.

Kavak ve ark.'nın⁵² çalışmasında, hastalığın şiddetli formlarında hastalık süresi daha uzun (>1 yıl) olarak saptanmıştır ($P<0,05$). Çalışmamızda ise; yaygın tutulumu olan AA'lı hastalar ile plak şeklinde tutulumu olan hastalar arasında hastalık süreleri açısından ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sharma ve ark.'nın⁵⁵ çalışmasında hastalığın ilk 20 yaşta başlaması, şiddetli AA ile daha çok ilişkili idi ($P<0.001$), özellikle erkeklerde bu ilişki daha fazlaydı ($P<0.05$).

Bu çalışmada, kadın ve erkek hastalarda, hastalığın 20 yaş öncesi ve sonrası başlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Ki kare testi, $p>0,05$). Hastalığın 20 yaş öncesi ve sonrası başlaması arasında hastalık şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Ki kare testi, $p>0,05$).

AA'da başlangıçtaki hastalık epizodu düzelen hastaların relaps sıklığı yüksektir. Hastalar uzun süre takip edildiğinde relaps oranı %100'e ulaşmaktadır⁸. Bu çalışmada da, 50 AA'lı hastanın 19'unda (%38) özgeçmişinde birden fazla AA geçirme öyküsü mevcuttu.

AA'da etyopatogenez tam olarak bilinmemektedir. Hastanın genetik yapısı, atopik durum, non-spesifik immün ve organa özgü otoimmün reaksiyonlar ile muhtemelen emosyonel stres ve infeksiyöz faktörler suçlanan sebepler arasındadır¹⁻⁴.

Demirin immün sistemdeki rolünün yanı sıra saç uzamasında da etkili olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliği, saçların yeniden uzamasının mümkün olduğu fazla büyümeyi engelleyici bir faktördür³⁶.

Demir eksikliğinin AA patogenezindeki rolünü araştıran White ve Currie'nin yaptıkları alıřmada³⁶, AA'sı olan 21 kadın hastanın 3 tanesinde demir eksikliği anemisi, 15 tanesinde nonanemik demir eksikliği saptanmış ve AA'da demir eksikliğinin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır.

Atsü ve ark.'nın³⁷ çalışmasında, 50 AA ve 50 kişilik kontrol grubunda Hb, Htc, ferritin değerlerine bakılmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. AA'nın klinik tipleri ile Hb, Hct, ve ferritin düzeyleri arasındaki ilişki açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kılınç ve ark.⁵⁶ alopesiye eşlik eden hastalıklar açısından 110 AA'lı hastayı değerlendirmiş ve hastaların 24'ünde demir eksikliği anemisi, 3'ünde megaloblastik anemi ve birinde talasemi minör olmak üzere toplam 28 (%25,4) hastada aneminin eşlik ettiğini ve alopesi türü ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını saptamıştır ($p>0,05$).

Demir eksikliğinin AA etyopatogenezindeki olası rolünü araştıran çalışmalar arasında en destekleyici bulgular White ve Currie'nin çalışmasında elde edilmiştir. Ancak demir eksikliği saptanan AA hastalarının tümünün kadın ve uzun süreli hastalığı olan hastalar olması dikkat çekicidir. Ayrıca bu çalışmada kontrol grubunun olmaması ve istatistiksel araştırmaların yapılmaması, sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır³⁷.

Bu çalışmada, 50 hastanın 4'ünde (%8) Hb düzeyi düşük, 15'inde (%30) ferritin düzeyi düşük olarak saptandı. 25 kontrolün 1'inde (%4) Hb düzeyi düşük, 2'sinde (%8) ferritin düzeyi düşük olarak saptandı. Anemisi olan 3 kadın hastada ferritin düzeyleri düşük olarak saptandı ve demir eksikliği anemisi (%6) tanısı konuldu. Hasta ve kontrol grubunun Hb ve ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) ve literatürle uyumlu bulundu. Alopesi türü ile anemi arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, Kılın⁵⁶ ve Atsü'nün³⁷ çalışmasında olduğu gibi anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

AA, özellikle tiroid hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi çeşitli immünolojik hastalıklarla ilgili olduğu bilinen otoimmün bir hastalıktır²³.

AA ile pernisiyöz anemi birlikteliği bazı çalışmalarda gösterilmiş^{13,15} ve hastalarda gastrik paryetal hücrelere karşı otoantikörler saptanmıřtır¹³. Otuz sekiz

AA'lı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; hastaların 2'sinde (%5) paryetal hücre otoantikörleri saptanmış, fakat iki hastada da pernisiyöz anemi saptanmamıştır⁵⁷.

Koçak ve ark.²¹ 40 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada, 2 olguda (%6,66) megaloblastik anemi saptamışlardır. Kılınç ve ark.⁵⁶ ise 110 AA'lı hastadan 3'ünde megaloblastik anemi tespit etmişler ve alopesi türü ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını saptamışlardır ($p>0,05$).

Bu çalışmada 50 hastanın 8'inde (%16) vitamin B12 düzeyi düşük, 1'inde (%2) folik asit düzeyi düşük olarak saptanırken, hiçbir olguda megaloblastik anemiye rastlanmadı. 25 kişilik kontrol grubunda ise, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde düşüklük saptanmadı. Çalışma ve kontrol grubunun vitamin B12, folik asit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

AA'daki otoimmün etyoloji, hastalığın çeşitli otoimmün hastalıklarla beraberliğine, otoantikörlerin varlığına ve altta yatan immünolojik anormalliklerle ilişkisine dayanarak öne sürülmektedir¹⁹. AA'nın otoimmün hastalıklarla ilişkisi %5-18,4 oranında bildirilmiştir⁵⁷⁻⁵⁹. En güçlü ilişkisi olan otoimmün hastalıklar tiroid bozuklukları ve vitiligodur⁸. AA'lı hastalarda tiroid hastalığı ve vitiligo insidansı %1-20 olarak rapor edilmiştir⁵⁴.

Otuz sekiz AA'lı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; hastaların 7'sinde (%18,4) otoimmün hastalık saptanmıştır. Bu 7 hastanın 5'inde (%13,2) tiroid hastalığı, 2'sinde (%5,3) vitiligo tespit edilmiş olup tiroid anormalliklerinin AA ile ilişkisi tespit edilen en yaygın hastalık olduğu rapor edilmiştir⁵⁷.

Sekiz yüz AA'lı hasta ile yapılan çalışmada; %11,7'sinde tiroid hastalığı, %3'ünde vitiligo hastalığı raporlanmıştır⁵⁹.

Koçak ve ark.²¹ 40 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların 6'sında (%15) birliktelik gösteren otoimmün bir hastalık saptamıştır. Bunlardan; 1 olguda (%3,33) tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, 1 olguda (%3,33) vitiligo, 2 olguda (%6,66) megaloblastik anemi mevcuttu.

Kılınç ve ark.⁵⁶ alopesiye eşlik eden hastalıklar açısından 110 AA'lı hastayı değerlendirmiş ve hastaların 15'inde otoimmün tiroidit, 1'inde otoimmün hepatit, 1'inde diabetes mellitus olmak üzere toplam 17'sinde (%13,6) otoimmün hastalıklarla birliktelik saptamışlardır.

Sharma ve ark.⁵⁵ çalışmalarında 808 hastadan toplam 39'unda (%5) otoimmün hastalık tespit etmişler; hastaların 15'inde (%1.8) vitiligo, 8'inde (%1) tiroid rahatsızlıkları, 4'ünde (%0.4) diabetes mellitus saptamışlardır.

Yapılan başka bir çalışmada AA ile ilişkili otoimmün hastalıklar; %2.3 tiroid hastalığı, %4,1 vitiligo, %3,2 diabetes mellitus şeklinde raporlanmıştır⁶⁰.

Al-Khawajah⁶¹, 92 AA'lı hastadan 2'sinde (%2,1) diabetes mellitus saptamış, bunun dışında hiçbir hastada endokrin veya otoimmün hastalık için kanıt bulamamıştır.

Özdemir ve ark.⁶² 41 AA'lı olguda 2 olguda (%4,8) Hashimoto tiroiditi ve 1 olguda (%2,4) vitiligo saptamışlardır.

Bu çalışmada 50 AA'lı hastanın 9'unda (%18) otoimmün tiroid hastalığı, 3'ünde (%6) diyabet, 3'ünde vitiligo (%6) olmak üzere toplam 15'inde (%30) otoimmün hastalık mevcuttu.

AA'lı hastalarımızda literatürden (%5-17,5) farklı olarak otoimmün hastalık beraberliği (%30) daha yüksek olarak saptanmıştır. Alopesi türü ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tiroid hastalığı, AA ile birlikteliği en sık tanımlanan hastalıktır^{13,15}. AA ve tiroid hastalığının birlikteliğinin insidansı çeşitli çalışmalarda değişmektedir. AA'lı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada kontrol grubunda %2 olan tiroid hastalığı sıklığı, 736 AA'lı hastada %8 olarak bulunmuştur^{15,23}.

Daha önceden yapılan çalışmalarda tiroid hastalıkları ile alopesi areatanın birlikteliği %0- 28 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir ve bu tiroid rahatsızlıkları Hashimoto tiroiditi, Grave's hastalığı, basit (simple) guatr ve diğerlerini içermektedir⁴⁹.

Seksen Kuveytli AA'lı çocuk hasta ile yapılan çalışmada, hastaların 14'ünde (%17,5) tiroid anormallikleri tespit edilmiştir. Bu hastalar arasından 11 çocukta (%14) tiroid otoantikor pozitifliği saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda kronik, tekrar eden ve/veya yaygın rahatsızlığı olan çocuklarda tiroid anormalliklerinin incelenmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır¹⁹.

Puavilai ve arkadaşlarının 152 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmanın sonucunda; %2,6 küçük basit guatr, %4,6 mikrozomal antikor pozitifliği

saptamışlardır. Hastalar içerisinde tiroid hastalığı prevalansı %7,2 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak hasta ve kontrol grubu arasında mikrozomal antikor pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır⁴⁹.

Lutz ve ark.⁶³ yaşları 7-60 olan 120 AA'lı hastanın %70'inde diffüz guatr, %12'sinde nodüler guatr saptamışlar ve bu hastaların 115'inde (%96) ötiroid, üçünde (%2,5) subklinik hipotiroidizm, ikisinde (%1,66) subklinik hipertiroidizm ve birinde (%0,83) Hashimoto tiroiditi tespit etmişlerdir. Bir hastada (%0,8) anti-TG antikorunu ve tiroid mikrozomal antikorunu yüksek bulmuşlardır.

Kurtev ve ark.⁶⁴ yaşları 17 yaş ve altındaki 46 çocuk hastadan 29 tanesinde (%63) tiromegali, bu 29 çocuğun 6'sında (%13,3) yüksek bazal TSH seviyesi ve 2'sinde hipotiroidi tespit etmişlerdir. AA'lı çocukların 17'sinde (%39,5) tiroglobulin antikor ve 14'ünde (%33,3) mikrozomal antikor seviyesini yüksek olarak saptanmış, 46 çocuktan 22 tanesine (%47,8) otoimmün tiroidit tanısı konulmuştur. Sonuç olarak AA tanısı konulduğunda tiroid gland büyüklüğünün, fonksiyonunun ve antikor oluşumunun kontrol edilmesi ve bundan sonra da 2 yılda bir bu ölçümlerin tekrarlanması önerilmiştir.

Lenk ve ark.⁵¹ yaptıkları çalışmada yaşları 8-42 arasında olan 41 AA'lı olgunun 6 (%14,6)'sında, 20 kişilik kontrol grubunun 1 (%5)'inde anti-TG antikor pozitifliği saptamışlardır. Bu pozitifliği saptanan olguların hiçbirinde tiroid hastalığı ile uyumlu bir bulgu veya semptom olmayıp tiroid fonksiyon testleri normal olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yaşları 8-57 arasında olan 38 AA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada; hastaların 5'inde (%13,2) tiroid hastalığı, 11'inde (%28) tiroid otoantikorları (mikrozomal ve/veya tiroglobulin) pozitif saptanmıştır⁵⁷.

Seyrafi ve ark.⁵⁰ 6-59 yaşları arasında 123 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların %8,9'unda tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, %29,8'inde anti-TG antikor pozitifliği saptamışlardır.

Özdemir ve ark.⁶² 2 olguda (%4,8) Hashimoto tiroiditi, 1 olguda nodüler guatr saptamışlardır. 7 olguda (%17) tiroid otoantikor düzeyinde artış saptanırken, bu olgulardan 6'sında ötiroidi ve 1'inde hipotiroidi saptamışlardır.

Shellow ve arkadaşları⁵⁹ yaptıkları çalışmada tiroid hastalığı insidansını %12 olarak bulmuşlardır.

Tan ve ark.⁶⁰ yaşları 2-80 olan 219 AA'lı hastanın beşinde (%2,3) tiroid fonksiyon bozukluğu saptamışlardır.

Erdem ve ark.⁴⁸ yaşları 6-65 arasında olan 40 AA'lı hastanın 3'ünde (%7,5) tiroid mikrozomal antikor seviyesini yüksek olarak saptamışlar, ayrıca 40 hastanın 6'sında non-toksik guatr tespit etmişlerdir.

Al-Khawajah⁶¹, 92 AA'lı hastanın 1'inde tiroid fonksiyon testleri anormalliği, 5'inde (%5,4) antitiroid antikor pozitifliği saptamıştır. Kontrol grubunda ise %3,4 antikor pozitifliği saptanmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada, 50 AA'lı hastanın 8'inde (%16) tiroid fonksiyon testlerinde anormallik (3'ünde FrT3 düzeyi düşük, 2'sinde FrT4 ve 3'ünde TSH düzeyi yüksek) saptanırken kontrol grubunda 25 hastanın hiçbirisinde FrT3, FrT4, TSH düzeylerinde bozukluk saptanmadı. FrT3 ve FrT4 düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hastalarımızın 2'sinde subklinik hipotiroidizm, 2'sinde hipotiroidizm, 7'sinde otoimmün hipotiroidizm (Hashimoto tiroiditi), 1'inde otoimmün hipertiroidizm, 1'inde ötiroid otoimmün tiroid hastalığı, 4'ünde ise ötiroid otoantikor pozitifliği mevcuttu.

Bu çalışmada, hastaların 13'ünde (%26) tiroid hastalığının bulunması literatürde bildirilen AA ve tiroid hastalığı birlikteliği oranları (%0- 28) ile uyumluydu. Anti-TPO antikor, AA'lı hastaların 10'unda (%20), kontrollerin 1'inde (%4) yüksek değerde saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve literatürle uyumlu olarak bulundu. Anti-TG antikor, AA'lı hastaların 11'inde (%22) yüksekken, kontrollerin hiçbirinde yüksek olarak saptanmadı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve literatürle uyumlu olarak bulundu. Elli hastanın 13'ünde (%26) otoantikor pozitifliği mevcut olup, tiroid otoantikor pozitifliği ile alopesi türü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

İnsüline bağlı diabetes mellitusun (Tip 1) ve AA'nın otoimmün mekanizmalar ile ilişkileri olduğu ve bazen bir arada olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen, bu iki rahatsızlığın eş zamanlı gelişimi oldukça nadirdir⁶⁵.

Diabetes mellitus ile birlikte eş zamanlı olarak gelişen AT, 27 yaşında bir erkek hastada raporlanmış ve 2 aylık insülin tedavisinin ardından yeni saç gelişimi

gözlenmiştir⁶⁶. AU ile eş zamanlı olarak gelişen DM ise 25 yaşında bir bayan hastada raporlanmış ve insülin tedavisinin ardından alopesi regresyon göstermemiştir⁶⁵.

Diabetes mellitusun AA'lı hastaların yakınlarında AA'lı hastaların kendilerine göre daha sık bulunduğu bildirilmiştir. 800 AA'lı hasta ile yapılan çalışmada hastaların sadece 6'sında (%0,75) DM varken, 437 aile üyesinin DM'u olduğu raporlandı. İlave analizler bu iki hastalık arasında genetik bir ilişkiyi ortaya atmaktadır, AA'nın ekspresyonu DM gelişmesini engelleyebilmektedir⁵⁹.

Özdemir ve ark.⁶² çalışmalarında, birinci derece akrabalarında tip 2 diyabeti olan 3 olgu (%7,3) saptamışlardır. Lenk ve ark.⁵¹ yaptıkları çalışmada, olguların hiçbirinde diabetes mellitus saptamazken, 3 (%7,2) olguda ailede diyabet (2'sinde tip II, 1'inde tip I diyabet) öyküsü saptamışlardır. Tan ve ark.⁵⁴ yaptıkları çalışmada diabetes mellitus aile hikayesi oranını %16,6 olarak bulmuşlardır.

Bu çalışmada, 50 AA'lı hastanın 3'ünde (%6) glikoz düzeyi yüksek olarak saptanırken, kontrol grubunda hiçbir olgunun glikoz düzeyi yüksek olarak saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunda glikoz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05).

Çalışma grubundaki hastaların, 3'ünde (%6) özgeçmişte diyabet pozitifliği varken, 20'sinde (%40) aile bireylerinde diyabet pozitifliği mevcuttu. Bu çalışmada da DM, literatürle uyumlu olarak, AA'lı hastaların yakınlarında AA'lı hastaların kendilerinden daha sık olarak saptandı.

AA'ya otoimmün hastalıklar eşlik edebildiği için otoantikörler araştırılmıştır¹³. AA'lı hastalarda antinükleer antikör (ANA) anlamlılığı ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur.

Kırk AA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada, indirekt immunfloresan yöntemle hastaların serumlarında dolaşan otoantikörler araştırılmış ve hastaların 1'inde (%2,5) antinükleer antikör saptanmıştır²⁵.

Kumar ve ark.⁶⁷ 104 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların 2'sinde (%1,9) antinükleer antikörü (ANA) pozitif olarak bulmuş ve AA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında ANA titreleri bakımında anlamlı bir fark olmadığını raporlamıştır.

Yano ve ark.⁶⁸ çalışmalarında; 27 tanesi AT ya da AU'li (AT/AU), 28 tanesi multipl AA lezyonlu (polyAA) ve 13 tanesi bir ya da iki adet AA lezyonlu

(monoAA) toplam 68 adet hastayı değerlendirdi. AT/AU'li 27 hastanın 8'inde (%29,6), PolyAA'lı 28 hastanın 12'nde (%42,9), MonoAA olan 13 hastanın 2'nde (%15,4) ANA pozitifliği saptadı. Kontrol grubundaki 35 kişideki pozitif ANA oranı %5,7'idi. İstatistiksel olarak AT/AU hastaları ile kontrol grubu arasında ve polyAA hastaları ile kontrol grubu arasında ANA frekansında anlamlı bir fark saptanırken; monoAA hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0,05$).

Seyrafi ve ark.⁵⁰ ANA titreleri oranını AA'lı hastalarında (%1,8) ve normal bireylerde (%1,7) nispeten eşit olarak bulmuşlardır.

Okamoto ve ark.⁶⁹, Japonya'da 111 AA'lı hasta ve 105 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliğini kontrol grubunda 16 kişide (%15), hasta grubunda 59 kişide (%53) saptamışlar ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p<0,001$). Genetik faktörler hesaba katıldığında, farklı toplumlarda normal popülasyonlarda görülen otoantikörlerin yaygınlığı benzerlik göstermemektedir. Örnek olarak, normal İran popülasyonundaki pozitif ANA titreleri %1,8 iken normal Japon popülasyonunda bu oran %15 olarak hesaplanmıştır. Bu farklılık, farklı toplumların sonuçlarını birbiri ile kıyaslanamayacağını vurgulamaktadır.

AA'lı hastalar ile yapılan çalışmalarda ANA pozitifliği oranı, Okamoto⁶⁹ ve Yano'nun⁶⁸ çalışmaları dışında düşük olarak bulunmuş ve kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada da AA'lı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda ANA pozitifliği saptanmadı ve sonuçlar literatürle uyumlu bulundu.

AA'lı hastalarda atopi sıklığının artmış olduğu raporlanmaktadır^{1,58}. Atopi bulunan olguların klinik olarak daha şiddetli seyrettiği ve prognozun kötü yönde etkilendiğine dair çalışmalar vardır. Ikeda'nın yaklaşık 2000 hasta ile yaptığı sınıflandırmada atopik tip; hastalığın %10' undan sorumludur. Bu tipte olguların yaklaşık %75'nde AT gelişir. Atopili olan hastalarda diğerlerine göre daha erken yaşlarda AA başlangıcı olduğu ve hastalık süresinin daha uzun olduğu belirtilmiştir⁴⁰.

100 AA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada, atopinin AA'lı hastalarda artmış sıklıkta bulunduğu raporlanmıştır (23'nde hastanın kendisinde, 11'nde hastanın kendisinde ya da birinci derece akrabalarında ve 16'nda ise sadece birinci derece akrabalarında). Atopisi olan hastalarda hastalık şiddeti artmış olarak saptanmış fakat

sonuçlar istatistiksel artış anlamına ulaşamamıştır. Alopesinin başlangıç yaşı ya da süresi ile atopi varlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır⁷⁰.

Puavilai ve ark.⁴⁹, AA'lı hastalarda atopi oranını %8,5, Al-Khawajah⁶¹ %13, Lenk ve ark.⁵¹ %2,4 olarak raporlamışlardır. Özdemir ve ark.⁶² atopi oranı %26,8, Tan ve ark.⁵⁴ %26,6 olarak saptamışlar ve atopi ile AA'nın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Avrupa ve Kuzey Amerika'dan bildirilen çalışmalarda atopi ile hastalık şiddeti, uzamış hastalık süresi ve erken başlangıçla ilişki kurulmasına rağmen bu durum Ortadoğu ve Asya'dan bildirilen çalışmalarda gösterilmemiştir^{54,71}.

Sharma ve ark.⁵⁵ çalışmalarında, hastaların %18'nde atopi tespit etmişler, ancak atopinin erken yaşta başlangıç ve hastalık şiddeti ile olan ilişkisini doğrulayamamışlardır. Atopi oranı plak tipi AA'da (%18.1) ve yaygın AA'da (%18.1) aynı tespit edilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada, hastaların önemli bir bölümünün (%60.7) kendilerinde ya da ailelerinde atopi hikayesi tespit edilmiş ve yayılmış AA ile atopi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır⁶⁰.

Bu çalışmada, 50 AA'lı hastanın 9'unda (%18) Total Ig E düzeyi yüksek olarak saptanırken, 25 kişiden oluşan kontrol grubundan 2 hastada (%8) Total Ig E düzeyi yüksek olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubunun Total IgE düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

Çalışma grubunda 26 kadın hastanın 4'ünde (%15,4), 24 erkek hastanın ise 1'inde (%4,2), toplam 5 hastada (%10) atopi pozitifliği saptandı ve bildirilen oranlara (%10-50) paralellik gösterdi.

Hastalardan plak tipi AA'sı olan 39 olgunun 4'ünde (%10,3), AU'i olan 9 olgunun 1'inde (%11,1) atopi pozitifken, AT'li 2 hastada atopi gözlenmedi. Alopesi türü ile atopi pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) ve literatürle uyumlu bulundu.

AA'da aile anamnezi %3-42 arasındadır^{1,13,14}. Çoğu olguda bu oran %10 ile %20 arasında değişmektedir^{2,3,8}. Hastalık hayatın her döneminde saptansa da, ailede benzer hastalık öyküsünün varlığı kliniğin daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına

neden olmaktadır. Birinci dereceden aile yakınlarında AA öyküsü olan hastalarda, ilk kez hastalık geçirme insidansı 30 yaşından önce %37 iken, 30 yaşından sonra %7,1 olarak bulunmuştur¹⁸. Koçak ve ark.²¹ 40 AA'lı hastada 8 olguda (%20) birinci dereceden aile yakınlarında hastalık öyküsü saptamışlar ve bu hastaların tümünün 30 yaşından küçük olduğunu belirtmişlerdir.

392 AA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada 33 hastada (%8,4) aile öyküsü pozitifliği saptanmış⁵⁴, başka bir çalışmada ise bu oran %4,6 olarak bulunmuştur⁶⁰. AA'da aile öyküsü pozitifliğini, Puavilai ve ark.⁴⁹ %4,6, Lenk ve ark.⁵¹ %7,2, Özdemir ve ark.⁶² %4,8, Seyrafi ve ark.⁵⁰ %24,4, Kavak ve ark.⁵² %24,1, Al-Khawajah⁶¹ %21,7, Shellow ve ark.⁵⁹ %42 olarak saptamışlardır. Sharma ve ark.⁵⁵ 808 hastanın 70 tanesinde (%9) aile bireylerinde AA saptamışlar ve bu oranı şiddetli AA hastalığı olanlarda daha fazla (%16) olarak bulmuşlardır. AA için yüksek oranda pozitif aile hikayesi Ortadoğu kökenlilerde bildirilmiştir ve bu durum bölgedeki akraba evliliklerinin yüksek olmasına bağlanmıştır¹¹.

Bu çalışmada, 50 hastanın 14'ünde (%28) aile anamnezi pozitifliği saptandı ve sonuçlar literatür verileriyle (%3-42) uyumlu bulundu. Aile öyküsü pozitifliği; plak tipi AA'sı olan 10 hastada (%26), AU'i olan 4 hastada (%44) tespit edilirken AT'i olan hastaların hiçbirinde tespit edilmedi. Aile öyküsü pozitifliği ile alopesi türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Aile öyküsü pozitifliği saptanan 14 hastanın 11'inde hastalık 30 yaşından önce başlamıştı ve bu sonuç da literatür ile uyumluydu.

AA'lı olgularda, hastalığın şiddetli bir psikolojik stresten sonra başlaması sık gözlenen bir bulgudur¹. İstatistiksel olarak bu ilişki belirlenmemesine rağmen olguların bir kısmında, özellikle çocuklarda bu durum geçerlidir. AA ile depresyon ve anksiyete hastalıklarının artmış insidansı arasında bir ilişki vardır¹⁷. Bununla birlikte emosyonel stresin AA'nın patogenezinde belirgin bir rolü olmadığı görüşünde yayanlar da mevcuttur^{34,35}.

Gupta ve arkadaşları AA'yı da içeren bazı dermatolojik hastalıklarda depresyon ve intihar eğilimini yüksek olarak bulmuşlardır³².

24 AA'lı hasta ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada AA'lı grubun, kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde depresif belirtiyeye sahip olduğu bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır⁷².

Yapılan başka bir çalışmada, AA'lı hastaların %36,9'unda mental bozukluk olduğu saptanmıştır. Zamanında yapılan uygun psikiyatrik yaklaşım ve tedavilerin, hastanın durumunu ve tedaviye uyumunu kolaylaştıracağı ve tedavi başarısını arttıracığı belirtilmiştir⁷³.

Lenk ve ark.⁵¹ yaptıkları çalışmada, stres faktörünü %14,6, Al-Khawajah⁶¹ ise %14,1 olarak saptamıştır.

Tan ve ark.'nın⁶⁰ yaptığı çalışmada, AA'lı hastaların %9,8'de saç dökülmesinden önce stresli bir olay yaşandığı saptanmış ve yaygın AA'sı olan hastalarda plak tipi AA'sı olan hastalara göre daha fazla psikolojik olumsuzluk saptanmıştır (p<0.05).

Kılınç ve ark.⁵⁶ 110 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların 17'sinde (%15,5) emosyonel stres veya psikiyatrik hastalık saptamış ve alopesi türü ile emosyonel stres arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada 50 AA'lı hastanın 9'unda (%18) psikiyatrik hastalıklar mevcuttu. Ayrıca hastaların 37'sinde (%74) hastalık başlangıcından önce stresli bir olay yaşanmıştı.

Alopesi türü ile emosyonel stres arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Kılınç ve ark.'nın⁵⁶ çalışmasında olduğu gibi anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Alopesi areata'da tırnak tutulumu olabilmektedir ve daha çok şiddetli saç kaybı olanlarda bu değişiklikler ortaya çıkmaktadır^{2,8}. En sık gözlenen bulgu, düzgün, ince veya yaygın şekilde küçük çukurcuklardır (pitting). Diğer tırnak değişiklikleri, Beau çizgisi, longitudinal çizgilenme, koilonişi, onikoreksis, onikomadezis, lökonişi, kırmızı lekeli lunula ve kaba, kalın, opak görünümlü tırnaklardır^{1,6,8,39}.

Kılınç ve ark.⁵⁶ yaşları 4 ile 60 arasında değişen 110 AA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada 10 hastada (%9), pitting, transvers ve longitudinal çizgilenme şeklinde tırnak tutulumu saptamışlardır.

Özdemir ve ark.⁶² şikayetleri 16 yaşından önce başlamış, 41 olguyu değerlendirmiş; 36 olguda (%87,8) tırnak tutulumu saptamışlardır. Longitudinal

çizgilenme en sık bulgu (%51,2) olarak tespit edilmiş olup; %48,7 pitting, %34 lökonişi, %7,3 trakionişi saptanmıştır.

Tan ve ark.⁶⁰ %10,5 oranında pitting, trakionişi ve longitudinal çizgilenme gibi tırnak değişiklikleri saptamışlardır.

Sharma ve ark.⁷⁴ tarafından yapılan bir çalışmada, çocuk hastalarda %29,3, erişkin hastalarda ise %16,8 oranında tırnak değişikliği saptanmıştır.

Saray ve ark.⁷⁵ 18-65 yaşları arasında 50 AA'lı hasta ve kontrol grubu ile yaptığı çalışmada AA'lı erişkin hastaların %48'sinde tırnak değişikliği gözlenmiştir. Diğer kontrol gruplu çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak^{55,58,74}, AA'lı hastalarda tırnak değişikliklerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek sıklıkta olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada 50 AA'lı hastanın 44'ünde (%88) tırnak tutulumu saptandı. Literatürdeki tırnak tutulum oranlarının çok farklı olması tırnak değişikliklerinin asemptomatik olması sebebi ile kaydedilmemesine bağlanmaktadır^{11,54}.

AA'lı hastalarda pitting (yüksük tırnak) en sık görülen tırnak değişikliği olarak bilinmektedir^{11,55,58,60,74}. Sharma ve ark. tarafından 1000 hasta üzerinde yapılan kontrol gruplu bir çalışmada hastaların 139 (%13,9)'unda pitting saptanmıştır⁷⁴. Saray ve ark. yaptığı çalışmanın sonucunda pitting %18'lik oranla en sık görülen tırnak bulgusu olarak raporlanmıştır⁷⁵. Bu iki çalışmada da, AA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunan yüksük tırnağın AA'ya özgü bir tırnak bulgusu olduğu ileri sürülmüştür^{74,75}.

Bu çalışmada, hastaların 16'sında (%32) pitting görülmüş olup, Özdemir ve ark.⁶² çalışmasında olduğu gibi (%48,7), ikinci sıklıkta saptanan tırnak bulgusu oldu.

Longitudinal çizgilenme AA'da görülen bir diğer tırnak değişikliğidir. Sharma ve ark.'nın çalışmasında longitudinal çizgilenme AA'lı olguların yalnızca %7,8'inde saptanırken kontrol grubunun ise %26,4'ünde görülmüş ve longitudinal çizgilenmenin AA'ya özgü bir bulgu olmadığı ileri sürülmüştür⁷⁴. Saray ve ark. yaptığı çalışmanın sonucunda ise longitudinal çizgilenme (%12) AA'lı olgularda saptanan üçüncü en sık tırnak bulgusu olmakla birlikte hasta ve kontrol grubunda bu bulgunun sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır⁷⁵.

Bu çalışmada, hastaların 35'inde (%70) longitudinal çizgilenme saptanmış olup, Özdemir ve ark.⁶² çalışmasına benzer şekilde (%51,2) en sık saptanan tırnak bulgusu oldu.

Lökonişi punktata AA'lı olgularda nadir bildirilen tırnak değişikliklerinden biridir^{55,58,74}. Sharma ve ark.'nın çalışmasında bu tırnak değişikliği AA'lı hastaların yalnızca %2,7'sinde saptanmıştır⁷⁴. Bir diğer çalışmada hastaların %13,6'sında lökonişi saptanmakla birlikte kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur⁵⁵. Saray ve ark.nın çalışmasında hastaların %16'sında görülen bu tırnak değişikliği AA'lı hastalarda ikinci sıklıkta saptanan tırnak bulgusu olmuştur. Öte yandan, hasta grubu ile kontrol grubu arasında sıklık açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır⁷⁵.

Bu çalışmada, hastaların 9'unda lökonişi (%18) saptanmış olup, üçüncü sıklıkta görülen tırnak değişikliği oldu. Özdemir ve ark.⁶² çalışmasına benzer şekilde üçüncü sıklıkta saptanan tırnak değişikliği olarak raporlandı.

Trakionişi AA'da sık görülen bir tırnak değişikliği olarak bilinmekle birlikte farklı çalışmalara göre görülme sıklığı değişmektedir^{11,55,74}. Sharma ve ark.'nın çalışmasında⁷⁴ trakionişi AA'lı hastalarda (%8,3), Saray ve ark.'nın⁷⁵ çalışmasında %4 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada, hastaların 1'inde (%2) trakionişi saptanmış olup Saray ve ark.'nın⁷⁵ raporladığı gibi, trakionişi AA'lı hastalarda çok nadir görülen tırnak değişikliklerinden biri olarak değerlendirildi.

Hastalarda görülen diğer tırnak değişiklikleri; 3 hastada (%6) onikoşizi, 1 hastada (%2) onikomadezis, 1 hastada (%2) onikoliz'di.

AA'lı hastalarda görülen pitting, Beau çizgileri, trakionişi ve onikoreksis gibi tırnak değişiklikleri şiddetli AA'lı hastalarda daha sık olarak ortaya çıkmaktadır^{1,54,55}.

Sharma ve ark.⁵⁵ yaptıkları çalışmada %20 oranında tırnak değişiklikleri saptamışlar ve şiddetli AA'sı olan hastalarda bu oranı daha yüksek olarak bulmuşlardır (%47) (P<0,05).

Literatürde hafif şiddette AA'lı olgularda tırnak değişiklikleri görülme sıklılığı %13-25 arasında değişmektedir^{11,55,58,74}.

Farklı iki çalışmada şiddetli tipte AA'lı olgularda tırnak değişiklikleri %50,5 ve %54 sıklıkta saptanırken, bu oran, hafif şiddette AA'sı olan hastalarda %13 ve %20 olarak bulunmuştur^{11,74}.

Bu çalışmada alopesi türü ile tırnak tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi ve anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Alopesi areatada prognozun kötü olacağını gösteren bazı faktörler mevcuttur. Bunlar; atopik dermatitin varlığı, çocukluk döneminde başlaması, yaygın tutulum, pozitif aile öyküsü, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik, ofiyazis, hastalığın beş yıldan daha uzun sürmesi, oksipital bölgeye yerleşen nevus flammeusun bulunması ve onikodistrofidir^{1-6,38,39,42}. Bu çalışmada; hastaların 5'inde (%10) atopi, 11'inde (%22) yaygın tutulum, 14'ünde (%28) pozitif aile öyküsü, 15'inde (%30) otoimmün hastalıklarla birliktelik, 2'sinde (%4) ofiyazis, 5'inde (%10) hastalığın beş yıldan uzun sürmesi, 2'sinde (%4) nevus flammeus ve 44'ünde (%88) tırnak tutulumu mevcuttu.

Özdemir ve ark.⁶² çalışmalarında; 17 olguda (%41,6) ofiyazis, 14 olguda (%34) nevus flammeus saptamıştır. Hastalık şiddeti arttıkça ofiyazis ve nevus flammeus görülme oranlarının artmış olduğu saptanmıştır. Ofiyazis ve nevus flammeus'un cinsiyet, hastalık süresi ve başlangıç yaşıyla ilişkisi olmadığı belirtilmiştir.

Kavak ve ark.'nın⁵² çalışmasında, ofiyazis şiddetli hastalık durumlarında, uzun süreli hastalık durumlarında (1yıl ve daha uzun) ve erken başlangıç durumlarında (18 yaş ve öncesi) daha yaygın bulunmuştur (her 3 parametre için de $P<0,05$).

Bu çalışmada ise; 50 AA'lı hastadan 2'sinde (%4) ofiyazis, 2'sinde (%4) nevus flammeus mevcuttu. Alopesi türü ile ofiyazis ve nevus flammeus arasındaki ilişki ki- kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

6. SONUÇLAR

Klinik olarak alopesi areata tanısı alan 26'sı kadın, 24'ü erkek toplam 50 hasta ile yaş ve cinsiyet dağılımı uygun 13'ü kadın, 12'si erkek toplam 25 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 12 ile 71 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $34,22 \pm 1,96$ olarak saptandı.

Bu çalışmada; AA'lı hastalardan kadınların hastalık başlangıç yaşı ortalaması $29,92 \pm 3,38$, erkeklerin ise $26,79 \pm 2,33$ olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Alopesi areatalı hastaların en sık 21-30 yaş grubunda görüldüğü saptandı.

Plak tipi AA, en sık saptanan klinik tip oldu.

Kadın hastalar ile erkek hastalar arasında hastalığın klinik şiddeti açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastalarda en sık saçlı deri tutulumunun olduğu saptandı.

Hastalarımızda, hastalık süresi en sık (%42) 1 ay-5 ay olarak saptandı.

Yaygın tutulumu olan AA'lı hastalar ile plak şeklinde tutulumu olan hastalar arasında hastalık süreleri açısından ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Elli hastanın 4'ünde Hb düzeyi düşük, 15'inde ferritin düzeyi düşük, 8'inde vitamin B12 düzeyi düşük, 1'inde folik asit düzeyi düşük olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun Hb, ferritin, vitamin B12, folik asit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Elli AA'lı hastadan 4'ünde (%8) anemi saptandı. 3 hastada (%6) demir eksikliği anemisi tespit edilirken hiçbir hastada megaloblastik anemi saptanmadı. Alopesi türü ile anemi arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi ve anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Bu çalışmada 50 AA'lı hastanın 8'inde (%16) tiroid fonksiyon testlerinde anormallik (3'ünde FrT3 düzeyi düşük, 2'sinde FrT4 ve 3'ünde TSH düzeyi yüksek) saptandı. FrT3 ve FrT4 düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p > 0,05$), TSH düzeyinde anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

Hastaların 11'inde Anti-TG, 10'unda Anti-TPO olmak üzere toplam 13'ünde (%26) tiroid otoantikor pozitifliği saptandı. Hasta ve kontrol grubunun Anti-TG ve

Anti-TPO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Tiroid otoantikör pozitifliği ile alopesi türü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubunda 1'i kadın, 2'si erkek toplam 3 (%6) hastada glikoz düzeyi yüksek olarak saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Elli AA'lı hastanın 9'unda (%18) Total IgE düzeyi yüksek olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında Total IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Çalışma grubunda Hanifin-Rajka kriterleri sorgulandığında, 5 hastada (%10) atopi pozitifliği saptandı. Alopesi türü ile atopi pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi ve anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Bu çalışmada 50 hastanın 14'ünde (%28) aile anamnezi pozitifliği saptandı. Aile öyküsü pozitifliği ile alopesi türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Elli AA'lı hastanın 19'unda (%38) birden fazla AA geçirme öyküsü olduğu ve hastalığın sık nüks ettiği saptandı.

Elli AA'lı hastanın, 9'unda otoimmün tiroid hastalığı, 3'ünde diyabet, 3'ünde vitiligo olmak üzere toplam 15'inde (%30) otoimmün hastalık saptandı. Alopesi türü ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğin anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Bu çalışmada, hasta ve kontrol grubunda ANA pozitifliği saptanmadı.

Hastaların 37'sinde (%74) emosyonel stres saptandı. Alopesi türü ile emosyonel stres arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Elli AA'lı hastanın 44'ünde (%88) tırnak tutulumu saptandı. Hastaların 35'inde (%70) dikey sırtlanma, 16'sında (%32) pitting, 9'unda lökonişi (%18), 1'inde (%2) trakionişi, 1'inde (%2) onikomadezis, 4'ünde (%8) diğer olarak belirtilen değişiklikler mevcuttu (3 hastada onikoşi, 1 hastada onikoliz, 1 hastada splinter hemoraji). Hastalığın klinik tipleri ile tırnak tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Elli AA'lı hastadan 2'sinde (%4) ofiyazis, 2'sinde (%4) nevus flammeus mevcuttu. Alopesi türü ile ofiyazis ve nevus flammeus arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Bu çalışmada; hastaların 5'inde (%10) atopi, 11'inde (%22) yaygın tutulum, 14'ünde (%28) pozitif aile öyküsü, 15'inde (%30) otoimmün hastalıklarla birliktelik, 2'sinde (%4) ofiyazis, 5'inde (%10) hastalığın beş yıldan uzun sürmesi, 2'sinde (%4) nevus flammeus ve 44'ünde (%88) tırnak tutulumu şeklinde kötü prognozistik faktörler mevcuttu.

KAYNAKLAR

1. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):549-66.
2. de Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of hair. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds.). *Rook's Textbook of Dermatology* . 7th. Edition, Oxford: Blackwell Science Ltd, 2004:63.1-63.120.
3. Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Hair Growth Disorders. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition, New York: Mc Graw-Hill Inc, 2008:753-765.
4. Diseases of hair. In: Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 4th edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000:1099-1140.
5. Diseases of the skin appendages. In: James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*. 9th edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:749-52.
6. Hordinsky MK. Clinical presentations of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001;14:291-6.
7. Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int J Dermatol* 2002;41(3):189-90.
8. Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç Hastalıkları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). *Dermatoloji'de*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1295-1324.
9. Tüzün Y. Derinin Yapısı ve Gelişmesi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). *Dermatoloji'de*. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:17-32.
10. Cotsarelis G, Botchkarev V. Biology of Hair Follicles. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition, New York: Mc Graw-Hill Inc, 2008:739-748.

11. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002;41:189-190.
12. Lenane P, Pope E, Krafchik B. Congenital alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2 Suppl 1):8-11.
13. Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Australas J Dermatol* 2000;41(4):213-8.
14. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(5):405-9.
15. McDonagh AJG, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin*. 1996;14:661-670.
16. 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.
17. Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatologic Therapy* 2001;14:322-8.
18. Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II antigen association help to define two types of alopecia areata.(abstract) *J Am Acad Dermatol* 1995;31:186-9.
19. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Hasawi F, Al-Muzairai I. Thyroid function, autoantibodies, and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2002;19(6):486-91.
20. Kavak A, Baykal C, Ozarmağan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000;39(8):589-92.
21. Koçak M, Balcı M, Ekşioğlu M. Alopesi areatalı hastalarda HLA DR ve DQ antijen sıklıkları. *T Klin Dermatoloji* 1999;9:200-05.
22. Akar A, Orkunoğlu E, Şengül A, Özata M, Gür AR. HLA class II alleles in patients with alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2002;12:236-9.
23. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9(1):73-8.

24. Tobin DJ. Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti hair follicle immune response. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8(2);176-81.
25. Akşit F, Sabuncu İ, Gülmezoğlu E. Alopesi areatalı hastalarda serumda indirekt immunfloresan yöntemle antikorların saptanması. *Mikrobiyol Bült* 1985;19:133-138.
26. Sabuncu İ, Akaya S, Tel N, Ulusu N, Akşit F, Paşaoğlu Ö. Alopesi areatalı hastalarda saçlı deride antikor depolanmasının direkt immunfloresan yöntemle araştırılması. *Anadolu Tıp Dergisi* 1987;9:123-127.
27. Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata autoimmunity-the evidence is compelling. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8(2):164-7.
28. Whiting DA. The histopathology of alopecia areata in vertical and horizontal sections. *Dermatologic Therapy* 2001;14:297-305.
29. Nazıroğlu M, Kökçam I. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with alopecia. *Cell Biochem Funct* 2000;18:169-173.
30. Akar A, Arca E, Erbil H, Akay C, Sayal A, Gür AR. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata. *J Dermatol Sci* 2002;29:85-90.
31. Gilhar A, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S, Kalish RS. Alopecia areata is a T-lymphocyte mediated autoimmune disease: lesional human T-lymphocytes transfer alopecia areata to human skin grafts on SCID mice. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999;4:207-210.
32. 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.
33. Doblado-Ruiz S, Carrizaso A, Garcia-Hernandez MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003;42:434-437.
34. Çalıkoğlu 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.

35. Köse O, Sayar K, Ebrinç S. Psychometric assessment of alopecia areata patients before and after dermatological treatment. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000;10:21-5.
36. White MI, Currie J, Williams MP. A study of the tissue iron status of patients with alopecia areata. *Br J Dermatol* 1994;130(2):261-3.
37. Atsü AN, Karakayalı G, Allı N, Güngör E. Alopesi areatalı hastalarda hemoglobin, hematokrit ve serum ferritin düzeyleri. *T Klin Dermatoloji* 1998;8:121-124.
38. Olsen E, Hordinsky MK, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, Sten K. Alopecia areata investigational assesment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:242-246.
39. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999;38:19-24.
40. Dawber RPR, Berker de D. Disorders of hair. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL (eds.). *Textbook of Dermatology*. 6th edition, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998:2869-2973
41. Hull SPM, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003;149:692-699.
42. Akhyani M, Farnaghi F, Seirafi H, Nazari R, Mansoori P, Taheri A. The association between nuchal nevus flammeus and alopecia areata: a case-control study. *Dermatology* 2005;211(4):334-7.
43. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001;14:306-16.
44. Meidan VM, Touitou E. Treatments for androgenetic alopecia and alopecia areata current options and future prospects. *Drugs* 2001;61(1):53-69.
45. Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Saloman 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.

46. Buckley DA, DuVivier AWP. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol* 2001;145:385-405.
47. Aksakal AB, Akar A, Erbil H, Kurumlu Z. Kriyoterapi alopesi areata tedavisinde ilk seçeneklerden birisi olabilir mi? *T Klin Dermatoloji* 2000;10: 184-187.
48. Erdem T, Akdeniz N, Altuntaş İ, Aktaş E. Thyroid hormones and thyroid antibodies in patients with alopecia areata. *T Klin J Dermatol* 1999;9:197-9.
49. Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994;33:632-633
50. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005;31(5):11.
51. Lenk N, Ataş N, Allı N, Aksaray S. Alopesi areata ve tiroid hastalıkları. *T Klin Dermatoloji* 1996;6:21-23.
52. Kavak A, Yeşildal N, Parlak A, Gökdemir G, Aydoğan I, Anul H, Baykal C. Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:977-981.
53. Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 Mar;21(3):356-9.
54. Tan E, Tay YK, Giam YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatr Dermatol* 2002;19:298-301.
55. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in northern India. *Int J Dermatol* 1996;35:22-7.
56. Kılınç I, Alper S, Ceylan C, Ünal İ. Alopesi areatalı olgularda hasta profili: Bir retrospektif çalışma. *Ege Tıp Dergisi* 2002;41(1):25-27.

57. Korkij W, Soltani K, Simjee S, Marcincin PG, Chuang TY. Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. *J Cutan Pathol* 1984;11(6):522-30.
58. Sharma VK, Kumar B, Dawn G. A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh, India. *Pediatr Dermatol* 1996;13:372-7.
59. Shellow WVR, Edwards JE, Koo JYM. Profile of Alopecia areata: A questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol* 1992;31:186-9.
60. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore-a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002;41(11):748-53.
61. Al-Khawajah M. Alopecia areata and associated diseases in Saudi patients. *Ann Saudi Med* 1991 Nov;11(6):651-4.
62. Özdemir M, Engin B, Baysal İ, Mevlitoğlu İ. Çocukluk çağında başlayan alopesi areatanın klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17:15-20.
63. Lutz G, Biersack HJ, Bauer R, Kreysel HW. Value of pathologic thyroid gland findings in alopecia areata. *Z Hautkr* 1987;62(17):1253-61.
64. Kurtev A, Iliev E. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2005;44(6):457-61.
65. Taniyama M, Kushima K, Ban Y, Kaihara M, Nagakura H, Sekita S, Katagiri T, Sueki H. Simultaneous development of insulin dependent diabetes mellitus and alopecia areata universalis. *Am J Med Sci* 1991 Apr;301(4):269-71.
66. Aw TC, Cheah JS. Diabetes mellitus presenting with alopecia areata totalis. *Lancet* 1978 July 29;2(8083):268.
67. Kumar B, Sharma VK, Sehgal S. Antismooth muscle and antiparietal cell antibodies in Indians with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1995;34(8):542-5.
68. Yano S, Ihn H, Nakamura K, Okochi H, Tamaki K. Antinuclear and antithyroid antibodies in 68 Japanese patients with alopecia areata. *Dermatology* 1999;199(2):191.

69. Okamoto M, Ogawa Y, Watanabe A, Sugiura K, Shimomura Y, Aoki N, Nagasaka T, Tomita Y, Muro Y. Autoantibodies to DFS70/LEDGF are increased in alopecia areata patients. *J Autoimmun* 2004;23(3):257-66.
70. Sukhjot S, Sharma VK, Kumar L, Kumar B. Atopy and alopecia areata in North Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001 Sep-Oct;67(5):231-3.
71. DeWaard-Van Der spek FB, Oranje AP, De Raeymaecke DMJ, Wynia RP. Juvenile versus maturity onset alopecia areata-a comparative retrospective clinical study. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:429-33.
72. Ünal S, Gül Ü. Alopesi areatalı hastalarda depresif bulgular. *T Klin Dermatoloji* 1993;2:75-77.
73. Utaş S, Baştürk M, Eşel E, Soyuer Ü. Alopesili hastalarda mental bozukluklar. *Türkderm* 1994;28:129-132.
74. Sharma VK, Dawn G, Muralidhar S, Kumar B. Nail changes in 1000 Indian patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998 Mar;10(2):189-91.
75. Saray Y, Güleç AT. Nail findings in alopecia areata: A case-control study . *T Klin J Dermatol* 2004;14:61-65.

