

**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANA BİLİMDALI**

**ALOPESİ AREATA PATOGENEZİNDE SEROTONİNİN ROLÜ**

**Dr. Gülay ÖZEL ŞAHİN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. Melih AKYOL**  
**TEZ DANIŞMANI**

**SİVAS**  
**2008**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Yönetim Kurulunun 12.03.2003 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen Tez Yazım Klavuzuna göre yazılmıştır.

## TEŐEKKÜR

Bu projenin oluşum aŐamasından sonuÇ aŐamasına kadar danıŐman olarak her t¼rl¼ desteğini g¼rd¼ę¼m değerli hocam Doç. Dr. Melih AKYOL'a, eleŐtiri ve tec¼belerinden dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Sedat ÖZÇELİK'e, tezin histopatolojik incelemelerinin yür¼t¼lmesinde verdiği destekten dolayı Doç. Dr. Esin YILDIZ'a ve istatistiksel hesaplamalarda yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teŐekk¼r ederim. Ayrıca tezimin laboratuvar aŐamasında her t¼rl¼ emeğini esirgemeyen CÜTFAM personeli kimyager Gülderen KarakuŐ'a ve manevi desteğini esirgemeyen eŐim Dr. BarıŐ ŞAHİN'e teŐekk¼r ederim.

Dr. Gülay ÖZEL ŞAHİN

SİVAS – 2008

## ÖZET

Alopesi areata (AA) dikkate değer morbidite oluşturan ve sık görülen bir hastalıktır. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte klinik kanıtlar psikolojik sebeplerin hastalığın seyrini etkilediğini düşündürmektedir. Serotonin bir nörotransmitter, büyüme faktörü, inflamasyon bölgelerinde trombositler tarafından salgılanan bir vazoaaktif amin ve sinir sistemi ve immün sistemin iki yönlü iletişiminde yer alabilen bir immünmodülatör olarak bilinmektedir. Serotoninin psikiyatrik hastalıkların patogenezindeki rolü bilinmektedir. Bu çalışmada alopesi areata patogenezinde serotoninin rolünü araştırdık.

Çalışmaya 21 hasta ve 11 sağlıklı kontrol alındı. Saçlı deri biyopsilerini almak için 3 mm çapında punch biyopsi aletleri kullanıldı. Biyopsi örneklerinde serotonin ekspresyonunun gösterilmesi için kullanıma hazır serotonin Ab-1 (Clone 5HT-H209, mouse monoclonal antibody, Lab Vision Corporation, USA) immün boyama yöntemi kullanıldı.

Çalışmaya alınan 21 hastanın 13'ünde (% 68.4) anagen faz serotonin ekspresyonu negatif, 6'sında (%31.6) anagen faz serotonin ekspresyonu pozitif olarak bulundu. İki hastada biyopsi kesitlerinde anagen kıl folikülü görülemedi. On bir kontrol hastasının 1'inde (% 9.1) anagen faz serotonin ekspresyonu negatif, 9'unda (% 90.6) anagen faz serotonin ekspresyonu pozitif olarak bulundu Hasta grubunda katagen faz ve kapiller endotel serotonin ekspresyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede az bulundu ( $p<0.05$ ). Epidermis, sebace ve ekrin bez serotonin ekspresyonu açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Serotonin alopesi areata patogenezinde kritik bir rol oynuyor olabilir. Biz alopesi areata lezyonlarında serotonin ekspresyonundaki değişiklikleri gösterdik. Anagen fazdaki serotonin azalması veya yokluğu alopesi areatada ani kıl dökülmesiyle ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Serotonin, alopesi areata, patogenez

## SUMMARY

Alopecia areata (AA) is a common clinical condition leading to considerable morbidity. Although its etiology is not entirely clear, clinical evidence suggest that components of the nervous system, such as psychologic factors, can influence the course of AA. Serotonin is a neurotransmitter, a growth factor, a vasoactive amine released by plateletes at sides of inflammation and an immune modulator takes place in the bidirectional communication between the brain and the immune system. The role of serotonin in the pathogenesis of psychiatric diseases is well known. In this study the role of serotonin in the pathogenesis of alopecia areata was investigated.

Twenty-one patient and 11 healthy control were included in the study. 3 mm punch biopsy equipments were used to obtain biopsy specimens of lesional and normal scalps. Immunohistochemical staining technique serotonin Ab-1 (Clone 5HT-H209, mouse monoclonal antibody, Lab Vision Corporation, USA) was used to show the expression of serotonin in the biopsy samples.

Anagen phase serotonin expression of patient group was negative in 13 patients (% 68.4) and was positive in 6 patients (%31.6). Nine of 11 controls showed positive serotonin expression of anagen phase while only two were negative ( $p<0.05$ ). Serotonin expression of catagen phase and capillary endothelium of patient group were significantly lower than the control group ( $p<0.05$ ). There was no statistical difference about serotonin expression of epithelial cells, sebaceous gland cells and sweat gland cells in patient and control groups ( $p>0.05$ ).

Serotonin is probably important in the pathogenesis of alopecia areata. We demonstrated alterations in the expression of serotonin in alopecia areata lesions. The decrease or the lack of serotonin in anagen phase may be involved in the mechanism of sudden shedding of hair in AA.

Key Words: Serotonin, alopecia areata, pathogenesis

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
TABLolar LİSTESİ .....	ix
I. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
II. GENEL BİLGİLER .....	3
A. ALOPESİ AREATA .....	3
1. Tanım .....	3
2. Tarihçe .....	3
3. Epidemiyoloji .....	4
4. Etyopatogenez .....	5
a. Genetik Faktörler .....	5
b. İmmünolojik Faktörler .....	8
c. Emosyonel Stres ve Nöropeptidler .....	12
5. Klinik .....	12
6. Histopatoloji .....	15
7. Alopesi Areata Siklüsü .....	18
8. Laboratuvar .....	20
9. Tanı .....	20
10. Ayırıcı Tanı .....	20
11. Prognoz .....	20
12. Tedavi .....	21
B. SEROTONİN .....	32
C. KÜTANÖZ SEROTONİNERJİK/MELATONİNERJİK SİSTEM .....	33
III. GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
IV. BULGULAR .....	38
V. TARTIŞMA .....	44
VI. SONUÇLAR .....	49
VII. KAYNAKLAR .....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AA</b>	: Alopesi areata
<b>AT</b>	: Alopesi totalis
<b>AU</b>	: Alopesi universalis
<b>CGRP</b>	: Calcitonin gene related peptid
<b>CRH</b>	: Corticotropin releasing hormone
<b>CVID</b>	: Common variable immun disease
<b>DNCP</b>	: Dinitrochlorobenzene
<b>DPCP</b>	: Diphenycyclopropenone
<b>ELAM-I</b>	: Endothelial adhesion molecule-1
<b>HLA</b>	: Human leukocyte antigen
<b>HIOMT</b>	: Hydroxyindole-O-methytransferase
<b>ICAM</b>	: Intercellular adhesion molecule
<b>IRS</b>	: Inner root sheath
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: Interpheron- $\gamma$
<b>MHC</b>	: Major histocompatibility complex
<b>NAAF</b>	: National Alopecia Areata Foundation
<b>NIAMS</b>	: National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin
<b>NAS</b>	: N-acetylserotonin
<b>ORS</b>	: Outer root sheat
<b>PUVA</b>	: Psoralen Ultraviole-A
<b>SCID</b>	: Severe combined immune deficiency
<b>SSRI</b>	: Selective serotonin reuptake inhibitor
<b>TCA</b>	: Tricyclic antidepressant
<b>TNF</b>	: Tumor necrosing factor
<b>TPH</b>	: Tryptophan hydroxylase
<b>VIP</b>	: Vasoactive intestinal peptid

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

Şekil 2.1. Alopesi areatada kliniği .....	13
Şekil 2.2. Alopesi areata histopatolojisi.....	16
Şekil 2.3. Alopesi areata siklüsü .....	19
Şekil 3.1. AV'de serotonin ekspresyonu.....	37
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunda anagen fazda serotonin boyanma sayısı .....	39
Şekil 4.2. Hasta grubuna ait serotonin immünreaktivitesi .....	39
Şekil 4.3. Kontrol grubuna ait serotonin immünreaktivitesi .....	40
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubunda kapiller endotel serotonin boyanma sayısı ....	42
Şekil 4.6: Kontrol grubunda anagen kıl folikülüne yakın kapiller endotel serotonin immünreaktivitesi.....	42



**TABLÖLÄR LİSTESİ**

Tablo 4.1. Anagen Fazda Serotonin Boyanması.....	38
Tablo 4.2. Katagen Fazda Serotonin Boyanması.....	40
Tablo 4.3. Kapiller Endotel Serotonin Boyanması .....	41

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata (AA), ani ve skarsız saç kaybıyla kendini gösteren, bazen tedaviye dirençli, spontan remisyon ve alevlenmelerle seyreden bir kıl folikülü hastalığıdır (1, 2, 3). Klinik olarak etkilenen deri normaldir, terminal kılların yokluğu ana bulgudur (4, 5).

Tüm dünyada görülür (1, 4). Genel populasyonda alopesi areata gelişmesi için yaşam boyu risk % 1.7 olarak tahmin edilmektedir (4, 6, 7). Yaş dağılımı serilerde değişmekle birlikte çocukluk çağında ve daha sonra geç 4. dekatta pik yapmaktadır. Hastaların % 20'sinde hastalık 20 yaşın altında başlar (1, 8). İngiltere ve Amerika'da dermatoloji polikliniklerine ayaktan başvuran yeni hastaların % 2'sini alopesi areata hastaları oluşturmaktadır (4, 9).

Birçok sebep ve hipotez ileri sürülmekle birlikte AA'nın etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Geçen 15 yılda bu hastalığın anlaşılması ve tedavisinde dikkate değer ilerlemeler olmuştur (1). Yakın zamandaki AA ile ilgili çalışmaların çoğu, *National Alopecia Areata Foundation (NAAF)* ve *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin disease (NIAMS)*'nin sponsor olduğu, 1990, 1994 ve 1998'de gerçekleştirilen 3 araştırma seminerinden köken almıştır (1, 10-13). AA'nın, genetik predispozisyon ve çevresel tetikleyicilerle meydana gelen, T lenfositlerin aracılık ettiği, kıl foliküllerine karşı oluşan, organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu günümüzdeki en güçlü hipotezdir (1, 3, 4, 14).

Yakın zamanda AA'lı hastalarda duygu durum ve anksiyete bozukluğu prevalansında artış bildirilmiştir (15-17). Manolache ve Benea (18) yaptıkları bir çalışmada, AA'lı hastaların % 65'inde hastalığı başlatıcı veya kötüleştirici faktörlerin gerginlik yaratan olaylar olabileceğini göstermişlerdir.

Alopesi areatada görülen saç dökülmesinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Otoimmün reaksiyonla gelişen perifoliküler lenfositik infiltrasyonu takiben kıl folliküllerinde anagen arrest ile birlikte erken telogen safhaya geçiş ve minyatürizasyon gelişerek kıl kaybı ortaya çıkmaktadır. Bununla

birlikte erken telogen safhaya geçişin mekanizması aydınlatılmış değildir. Bu çalışmanın amacı, alopesi areata patogeneğinde serotoninin rolünü araştırmak ve telogene erken geçişle serotoninin ilişkisini belirlemektir.

## II. GENEL BİLGİLER

### A. ALOPESİ AREATA

#### 1. Tanım

Alopesi areata vücutta kıllı herhangi bir alanı etkileyen, ani, skarsız saç kaybı ile kendini gösteren, bazen tedaviye dirençli, spontan remisyon ve alevlenmelerle seyreden kıl follikülünün otoimmün organ spesifik bir hastalığıdır (1-3).

#### 2. Tarihçe

Alopesi areata çok önceden beri bilinen dermatolojik hastalıklardan biri olup, İ.Ö 1500-2500 yıllara uzanan, Eski Mısır'a ait, tıp bilgileri içeren Ebers Tıp Papirüs'nde tanımlanmıştır. Alopesi terimini ilk olarak Hipokrat kullanmıştır. Hipokrat iki form alopesi tanımlamıştır; tam kellik ve ofiazis. İlkinin tüm yaşlarda, ikincinin ise sadece çocuklarda görüldüğü fikrini ileri sürmüştür. Günümüzde alopesi areata olarak adlandırdığımız kliniği ifade eden ilk morfolojik tanımlama "*cornelius cels*" dur. O günden sonra hastalık için çok çeşitli isimler kullanılmıştır: *Alopecia celci*, *alopecia circumscripta*, *Johnstone's alopecia*, *Porrigo decalvans*, *Tinea decalvans*, *Wilson's accidental baldness*, *Hutsinson alopecia circumscripta*, *Sabouraud's pelade*, *Celsus vitiligo*, *Vitiligo capitis*, *Teigne pelade...* gibi (19).

Sauvage 1708'de günümüzde kullanılan alopesi areata terimini bulmuştur. 19. yüzyıl boyunca alopesi areata merak konusu idi. 19. yüzyılın büyük dermatopatologlarından olan Unna "ünlem işareti" bulgusunu tanımlamıştır. Alopesi areata insidansı, ilk olarak Duckworth tarafından % 2-2.5 olarak bildirilmiştir (19).

Alopesi areatının etyolojisi her zaman bir sorun teşkil etmiştir. Hastalığın, emosyonel veya fiziksel stres veya travma ile değişmeyen birlikteliği sonucu, Hebra ve Kaposi nöropatik hipotezi ileri sürmüşlerdir. 1893'de Hutchinson nörotik teoriyi reddetmiştir. 1903'de Crocker alopesi areatanın parazitik bir enfeksiyon olabileceğini

iddia etmiştir. 1837’de Plumbe, tetikleyici sebep olarak psikosomatik stresi ileri sürmüştür. Geçmişte alopesi areata hastaları, sifilizden şüphelenildikleri için çok fazla sıkıntı çekmişlerdir. Sifilizteki “güve yeniği” şeklindeki alopesi sıklıkla alopesi areata ile karıştırılmıştır. Geç 19. yüzyıl, erken 20. yüzyılda etyolojide toksik ajanların olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Yirminci yüzyılın başlarında alopesi areata ile otoimmün tiroid hastalığının birlikteliği düşüncesi önerilmiştir. Müller ve Milkerman 1963’de alopesi areata ile tiroid hastalıklarının birlikteliğini %8 olarak bulunmuştur (9).

Montgomery, alopesi areatayı şiirsel olarak şöyle ifade etmiştir: “Çok az hastanın semptomları hafiftir, çok azı huzursuzluktan uzaktır, çok azının iyi bir prognozu vardır, şimdiye kadar çok azı endişeye sebep olmuştur ve etyoloji hakkında daha fazla spekülasyon için çok az şey vardır” (19).

### 3. Epidemiyoloji

İnsidans ve prevalans üzerine yapılan çok az çalışma olmasına karşın, % 0.1-0.2 insidansla birlikte, genel populasyonda alopesi areata gelişmesi için yaşam boyu risk % 1.7 olarak tahmin edilmektedir (4, 6, 7). İngiltere ve Amerika’da dermatoloji polikliniklerine ayaktan başvuran yeni hastaların % 2’sini alopesi areata hastaları oluşturmaktadır (9). Her iki cinsiyette ve bütün ırklarda görülür (4, 6). Hastalığın başlangıç yaşına yönelik çok az çalışma vardır; yaş dağılımı serilerde değişmekle birlikte çocukluk çağında ve daha sonra geç 4. dekatta pik yapmaktadır (6).

Alopesi areatalı hastaların büyük çoğunluğu sporadik gibi görünmektedir, pozitif aile hikayesi çeşitli serilerde % 4 ile % 28 arasında değişmektedir. Avrupa, Amerika, Japonya, Hindistan ve Kore’de çok sayıda alopesi areata hastası toplanmış ve bu serilerin bazılarının da tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi ve vitiligo gibi otoimmün hastalıklarda artış gözlenmiştir. Buna zıt olarak Tip I diabetes mellitus’un alopesi areatalı hastalarda sıklığı azalırken, akrabalarında dikkate değer şekilde artış olduğu saptanmıştır (6).

#### 4. Etyopatogenez

Birçok sebep ve hipotez ileri sürülmekle birlikte AA'nın etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. AA'nın etyolojisi, ilk söz edildiği 1760'lardan bu yana devam eden bir gelişim göstermektedir. Geç 19. yüzyıl ve erken 20.yüzyılda, yetimhane ve okullarda, parazitik veya infeksiyöz etyolojiyi akla getiren AA epidemileri olmuştur (4). Geç 1970'lerde viral etyoloji ileri sürülmüş ancak daha sonraki makalelerde herhangi bir birliktelik gösterilememiştir (20, 21). AA'nın sinir sistemi ile ilgili bozuklukların bir sonucu olması görüşü, AA'nın emosyonel veya fiziksel stres ve travma ile rapor edilen birlikteliklerinin olmasıyla desteklenmiştir (4). Yakın zamanda AA'lı hastalarda duygu durum ve anksiyete bozukluğu prevalansında artış bildirilmiştir (15). Manolache ve Benea (18), yaptıkları bir çalışmada AA'lı hastaların % 65'inde hastalığı başlatıcı veya kötüleştirici faktörlerin gerginlik yaratan olaylar olabileceğini göstermişlerdir.

Geçen 15 yılda bu hastalığın anlaşılması ve tedavisinde dikkate değer ilerlemeler olmuştur (1). Yakın zamandaki AA ile ilgili çalışmaların çoğu, *National Alopecia Areata Foundation (NAAF)* ve *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin disease (NIAMS)*'nin sponsor olduğu, 1990, 1994 ve 1998'de gerçekleştirilen 3 araştırma seminerinden köken almıştır (1, 12).

AA'nın patogenezi konu alan araştırma altındaki birçok faktör arasında genetik yapı, nonspesifik immün ve organ spesifik otoimmün reaksiyonlar en çok konsantre olunan alanlar olmuştur. Bildirilen diğer faktörler; infeksiyöz ajanlar, sitokinler, emosyonel stres, intrinsik anormal melanosit ve keratinositler ve nörolojik faktörlerdir (1). AA'nın, genetik predispozisyon ve çevresel tetikleyicilerle meydana gelen, T lenfositlerin aracılık ettiği, kıl folikülerine karşı oluşan, organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu günümüzdeki en güçlü hipotezdir (1, 3, 4, 14).

##### a. Genetik Faktörler

AA'da ailesel hikaye insidansı % 10 ile % 42 arasında bildirilmiştir (1, 3, 22, 23). Aile öyküsü, AA'nın erken başladığı olgularda daha belirgindir (1). İlk alopesik plağı 30 yaşından önce oluşan olgularda ailesel insidans % 37 iken, 30 yaşından

sonra başlayanlarda bu oran % 7.1 olarak saptanmıştır (1, 24). İdentik ikizlerde % 55'e varan uyumla, ikizlerde de AA bildirilmiştir (1, 25).

HLA sistemi olarak da bilinen, 6p21 kromozomal lokusa yerleşen ve hücrelerin tanınması için yüzey proteini kodlayan Major histokompatibilite kompleksi (MHC), otoimmün hastalıklara yatkınlıkta major faktör olarak kabul edilmektedir (23, 26). Otoimmün hastalıkların HLA antijenleri ile birlikteliği her geçen gün artmaktadır (1, 14). HLA moleküllerinin fonksiyonu, antijenleri peptidler halinde T lenfositlere sunmaktır. Bu kompleks daha sonra T hücre reseptörü tarafından tanınır. HLA molekülleri her peptidi bağlamaz, HLA molekülü tarafından hangi peptidin bağlanacağını tayin eden farklı amino-asid bağlanma motifleri vardır. Bu işleyiş, immün reaksiyonun genetik kontrolünün temelini, belirli otoimmün hastalıkların genetik eğiliminin bir parçasını oluşturmaktadır (14).

Kıl folikülleri hem fare hem de insanlarda immünolojik saklı bölge özelliğine sahiptir. Normal kıl follikülünün proksimal (aşağı) kıl folikül epitelyumu MHC klas I ve klas II antijenlerini ifade etmezler (27). Ayrıca Langerhans hücrelerinde bir azalma vardır. Anagen fazdaki kıl folikülü  $\alpha$ -MSH, TGF- $\beta$  ve IGF-1 gibi immün süpresif sitokinler salgılayarak immünolojik saklı bölge olma özelliğini korur (3). AA'lı insan ve C3H/HeJ farelerin foliküler epitelyumda MHC klas I ve klas II ekspresyonunun olması, immünolojik saklı bölge olma özelliğinin kaybolduğunu gösterir.

AA'da HLA ilişkisini araştıran çok sayıda araştırma vardır. Ancak bu çalışmalar tartışmalı sonuçlar getirmiştir. AA'nın hem HLA klas I (HLA-A, -B, -C) hem de HLA klas II (HLA-DR, -DQ, -DP) ile birliktelikleri araştırılmıştır (1). İlk çalışmalarda HLA-A9, -B8, -B12, -B18, -B13, -B27 gibi klas I antijenlerle AA arasında bir ilişki gösterilmiş, ancak bu çalışmaların hiçbirisi destek bulamamıştır (1, 2, 28). Son yıllarda AA ile HLA klas II antijenleri arasındaki birlikteliği doğrulayan birçok bildiri olmuştur. HLA-DR4, -DR5 ve DQ3 ile birliktelik saptanmıştır (29). HLA-DR5 erken başlangıç ve yoğun saç kaybıyla giden AA ile ilişkilidir (1). AA'lı hastalarda, özellikle HLA-DQB1\*0301 (DQ7), HLA-DQB1\*03 (DQ3) ve HLA-DRB1\*1104 (DR11) alellerinde dikkate değer bir artış vardır (29-31). HLA-DQB1\*03 (DQ3) bütün AA formları için yatkınlık oluşturan HLA tipi gibi

görünürken, daha şiddetli ve uzun süren alopesi totalis/üniversalis tipleri için HLA-DRB1\*0401 (DR4) ve HLA-DQB1\*0301 (DQ7) alelleriyle birliktelik ön plana çıkmaktadır (14, 29, 30). HLA birlikteliği hastalığın kronik ve şiddetli formlarında daha belirgindir, uzun süreli plak tip AA'nın DQ3, uzun süreli alopesi totalis (AT) ve alopesi universalis (AU) olgularının ek olarak DR4, DR5, DR11 ve DQ7 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24). Nanda ve arkadaşları (32), Kuveyt'te yaptıkları bir çalışmada 12 yaş altı 50 AA'lı çocuk hastada HLA-B21, -B40 ve -B12 ile ilişkili sonuçlar elde etmişler ve diğer çalışmalarla farkı etnik varyasyonlara bağlamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Utaş ve ark. (33), AA ile HLA klas I antijenleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamaz iken HLA klas II antijenleri arasında HLA-DR14 sıklığını hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise HLA-DR16 sıklığı hasta grubunda fazla bulunmuştur (34). Kavak ve ark. (35) ise 88 hasta ve 100 sağlıklı bireyden meydana gelen kontrol grubunda HLA-A1, HLA-B62, HLA-DQ1 ve HLA-DQ3 sıklığını hasta grubunda daha yüksek saptamışlardır. Akar ve ark. (36) ise AA'da Türk hastalarda HLA klas II DR ve DQ alellerini moleküler yöntemle araştırmışlar ve DQB1\*03'ün AA'da genel yatkınlıkla ilişkili olduğunu ve Türk toplumunda bu alelin AA'nın daha şiddetli formlarında da etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Tüm genomun tarandığı başlangıç çalışmalarında 4 bölgede -kromozom 10, 6, 16 ve 18 - dikkate değer bağlantılar gösterilmiştir. Ayrıca TNF, (IL)-1, MHC kompleks ile ilgili moleküllerde polimorfizm saptanmıştır (12). Önceki hayvan modellerinde, C3H/HeJ farelerde spontan olarak insandaki AA'ya çok benzeyen, AA-benzeri bir tablonun geliştiği gözlenmiş ve yatkınlık oluşturan aralıkların kromozom 17 (Alaa1) ve kromozom 9 (Alaa2) üzerinde olduğu tesbit edilmiştir (37). 2004 yılında Sundberg ve ark (38) kromozom 8 üzerinde Alaa3 ve kromozom 15 üzerinde Alaa4 olmak üzere iki yeni aralık teşhis etmişlerdir. Bu bilgiler C3H/HeJ fare modellerinde bu 4 genin AA'ya yatkınlık ve seyriyle ilgili olabileceğini düşündürmektedir

Amerika'da Welsh ve ark. (39), AA'lı hastalarda kontrol grubuna göre DQB1 \*0301 artarken, DQB1 \*0603'ün azaldığını göstermişlerdir. Danimarka'da DQA1\*0501, DQB1\*0301 ve DPA1\*0103 alellere sahip bireylerde AA gelişme



riski fazlasıyla artmıştır. Çin toplumunda HLA-A\*02, HLA-A\*03, HLA-B\*18, HLA-B27, HLA-B52 ve HLA-Cw\*0704 alelleri kontrol grubuna göre dikkate değer artmıştır (12). HLA'lardaki bu farklılıklar etnik varyasyonlarla açıklanabilir.

Bu HLA-DR ve HLA-DQ birliktelikleri AA'da T hücrelerinin rolü olabileceğini düşündürmektedir (12).

Alopesi areatalı hastalarda artmış atopi sıklığını bildiren birçok çalışma vardır. Atopi bulunan AA'lı olgularda hastalık daha şiddetli olabilmekte ve prognoz kötü olmaktadır (1, 11, 25). Yapılan bir çalışmada, hasta olmayan bireylerde % 3 olan atopik dermatit insidansı AA'lı hastalarda % 13, AT/AU gibi klinik tiplerde, yaygın ve şiddetli olgularda % 27 şeklinde bildirilmiştir (26).

AA'nın poligenik bir hastalık olabileceği de bildirilmiştir (1, 12). Down sendromlu hastalarda, AA'ya yatkınlığı belirleyen kromozom 21 üzerinde bir gen tutulumunun olabileceğini düşündüren AA ile % 8.8'e varan birliktelik bildirilmiştir (1). Down sendromlu hastaların genelde otoimmüniteye yatkın olduğu bilinmektedir (11, 28). Ayrıca, IL-1 reseptör antagonist genindeki polimorfizm AA'nın şiddeti ile ilişkilidir (40).

Sonuçta, pek çok çalışma AA'nın, çeşitli genlerin hastalığa yatkınlıkla ve diğer bazı genlerin hastalığın şiddeti ile ilişkili, poligenik bir hastalık olduğunu göstermiştir (41).

## **b. İmmünolojik Faktörler**

### **Otoimmün Hastalıklar İle Birliktelik**

AA'lı hastalarda sıklıkla tiroid hastalıkları ve vitiligo gibi klasik otoimmün hastalıkların birlikteliği üzerine birçok bildiri olmuştur. Bazı bildirimler, normal popülasyondaki % 2 insidans ile karşılaştırıldığında, AA'lı hastalarda % 8 -11'e varan sıklıklarda tiroid hastalığı görüldüğünü doğrulamaktadır. Vitiligo ile AA arasındaki belirgin ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır, AA'lı hastalarda vitiligo oranı 4 kat artmıştır (1).

AA'lı hastalarda, diğer otoimmün hastalıkların karakteristiği olan antikolar umulan oranlardan daha fazla olarak bildirilmiştir (4). AA'lı hastalarda hastalığa-özümlenmiş otoantikorların tesbiti için yapılan girişimlerin başarısızlıkla sonuçlanmasına

rağmen (42), AA'lı hastalarda antitiroid, antinükleer antikorlar ve gastrik paryetal hücre antikoru varlığı bildirilmiştir (43). AA ile birlikteliği bilinen diğer otoimmün hastalıklar; pernisiyöz anemi, diabet, sistemik lupus eritematozus, myastenia gravis, liken planus, çölyak hastalığı, poliendokrinopati sendromu tip I' dir (4, 25, 28).

AA'lı hastaların kendilerinde değil de, akrabalarında özellikle Tip I olmak üzere DM prevalansının arttığı üzerine kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Bu bilgiler, iki hastalık arasında, AA'daki ekspresyonun DM gelişimini engelleyen bir genetik ilişkinin olabileceğini akla getirmektedir (11, 28).

### **Hümorale İmmünite**

Yaklaşık yüzyıldır AA'daki distrofik kıl foliküllerinin lökosit infiltratı ile ilişkili olduğu bilinmesine rağmen, 1958'de ilk olarak Von Scott tarafından AA'nın otoimmün bir hastalık olabileceği ihtimali resmi olarak bildirilmiştir. Günümüzde AA'nın otoimmün temelini olabileceğine dair yaygın kabul vardır (11).

AA'da hümorale immün cevabın ilişkisi ilk olarak, kıl folikülünün aşağı kısmının bazal membranında IgG ve kompleman birikiminin gözlenmesiyle düşünülmüştür (44). Tutulan kıl folikülü üzerindeki epidermis bazal membranındaki depozitlerin çok az olması, kıl folikülünün aşağı yarısındaki bir antijene karşı oluşan bir immün cevabın olduğunu düşündürmektedir. İmmün depozitlerin tutulmayan saçlı deride de olması bu hümorale değişikliklerin kıl folikül hasarına sekonder olmaktan çok, daha önce meydana geldiğini düşündürmektedir (11)

AA'da otoantikorların rolü hala tartışma konusudur. AA biopsilerinde foliküler yapılara karşı dolaşan otoantikorlar bildirilmiştir, ancak antikorlar tarafından hangi foliküler yapıların hedeflendiğine dair sabit bir bildiri yoktur (14, 45). AA'lı hastalardan elde edilen serumun, çıplak fareler üzerindeki insan saçlı deri greftlerine pasif transferini içeren çalışmalar kıl büyümesini inhibe edememiştir (46). Bununla birlikte Tobin ve ark. (47), kontrol grubunda sadece % 44 olmak üzere AA'lı hastaların % 100'ünün serumunda pigmente kıl foliküllerine karşı antikor tesbit etmişlerdir. Tobin ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada; AA'lı hastalarda birçok anagen kıl folikülü yapısına karşı yüksek seviyede otoantikor tesbit etmişler, epidermal keratinosit ve melanositlerde gösterilemeyen, ancak kıl folikül keratinosit ve melanositlerinde eksprese edilen bazı antijen ve bu antijenlere karşı

oluşan otoantikörleri AA'lı hastalarda yüksek bulmuşlardır. AA'lı hastalarda kıl foliküllerine karşı antikör cevabı heterojen olarak bulunmuştur, çünkü farklı hastalar farklı kıl folikül yapılarına karşı farklı paternde antikör geliştirirler. En sık hedef yapılar; dış kök kılıfı (ORS), matrix, iç kök kılıfı (IRS) ve kıl şaftıdır (48, 49).

Kıl foliküllerine karşı antikörler aynı zamanda AA'lı C3H/HeJ farelerde ve DEBR tavşanlarda da bulunmuştur (14). Yakın zamanda AA'lı birçok köpeğin kıl folikülünde IgG depozitlerinin olduğu ortaya konmuştur. Perifoliküler plazma hücrelerinin sitoplazmasında IgG tesbit edilmiştir. AA'lı bazı olguların endotel hücreleri ve pigment hücrelerine karşı otoantikör taşıdığı bildirilmiştir (11).

Basit değişken immün yetmezliği (CVID) olan bir çocukta AA bildirilmiştir (50). Fonksiyonel antikör üretimi olmayan immün yetmezliği olan hastalarda da AA gözlenmesi, AA'da otoantikörlerin rolü olduğu görüşüne karşı bir bulgudur (1)

AA'daki otoantikörlere patognomik bir rol vermek mümkün olmamakla beraber, foliküler yapılara karşı oluşan bu antikörler CD4+ T hücrelerin kıl foliküllerini tanıdığıının bir işareti olabilir (14).

### **Hüresel İmmünite**

AA histolojisi, T lenfositlerin saç kaybında rolü olduğunu akla getirmektedir. Saç kaybı CD8+ intrafoliküler infiltrat ile CD4+ perifoliküler lenfositik infiltrat ile beraberdir (14). AA T lenfositler ile meydana gelen otoimmün bir olaydır. T lenfositlerin aktivasyonu için otoantijenler gereklidir (11). Genetik faktörler kısmında ayrıntılı olarak değinilen HLA-DR ve HLA-DQ birliktelikleri de AA'da T hücrelerinin rolü için bir kanıttır.

Ciddi kombine immün yetmezliği (SCID) olan fareler üzerindeki insan saçlı deri explantlarına saçlı deri T lenfosit infiltratı injeksiyonu ile AA'nın transferinin mümkün olabileceği gösterilmiştir. Ancak öncelikle T lenfositlerin in vitro antijen sunan hücreler varlığında folikül homojenatıyla kültür edilmesi gerekmektedir. Nonfoliküler saçlı deri homojenatıyla kültür saç kaybı yapmaz (12, 51). Bu, bir kıl folikül antijenini tanıyan T lenfositler ile AA'nın transfer edilebileceğini göstermektedir (14). AA transfer modelinde maksimum etki için hem CD4+ hem de CD8+ T hücreleri gereklidir. Ancak CD8+ T hücreleri tek başına saç kaybını başlatamaz (12, 14). Son zamanlardaki çalışmalar T lenfositlerin aktivasyonu için

gerekli olan antijenin foliküler melanositler olabileceğini göstermiştir. Bazı belli melanosit peptidlerinin kontrolünün immün cevap (MHC) loküsüne bağlı olması gerçekten de enterasan olup; AA'nın MHC tarafından kontrol edilebileceğine başka bir kanıttır.

AA hastalarının lezyonlu derilerinde in situ IFN- $\gamma$ , IL-2 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar T hücre sitokinlerinin gösterilmesi, Th1 sitokin profilini işaret etmektedir (52). HLA-DR kadar HLA-ABC'nin de T hücrelerinin foliküler antijenleri tanımalarına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Mikrovasküler endotel hücreleri ICAM-I ve ELAM-I adezyon moleküllerini eksprese ederler. Bu adezyon molekülleri önemlidir çünkü lenfositlerin inflamatuvar bölgeye göçünde kritiktir. IFN- $\gamma$ , kıl folikülünün hem HLA-DR hem de ICAM-I eksprese etmesini uyarabilir. Ultrastrüktürel seviyede, kıl bulbus prekortikal keratinosit ve melanosit dejenerasyonu, bunların immün atak için hedef olduğunu düşündürmektedir. Yukarıdaki bulgular; AA'nın etyolojisinde HLA-DR veya HLA-ABC tarafından sunulan antijenlere karşı T lenfosit aracılı, organ spesifik, otoimmün bir süreci akla getirmektedir (14).

Dolaşan T hücre miktarı normal veya azalmış olarak rapor edilmiştir. T hücrelerinin azalma seviyesi hasalık şiddeti ile ilişkili olabilir. Yardımcı T hücrelerdeki (CD4+) çok az bir artış veya baskılayıcı T hücrelerdeki (CD8+) az bir azalış CD4+/ CD8+ oranında artışa neden olup, kıl kaybı miktarıyla korele olabilir (1).

### **Sitokinler**

AA'daki uygunsuz immün cevap inflamatuvar bir süreci teşvik eden bir olaydan kaynaklanıyor olabilir. Sitokin üretimi veya sinyalindeki defektler, tip I diabette olduğu gibi benzer otoimmün hastalıklara öncülük edebilir ve AA gelişimindeki olaylara paralel seyredebilir. IL-1'in saç kaybının önemli tetikleyicisi olduğu bilinmektedir. AA'nın erken dönemlerinde IL-1 ekspresyonu, bu sitokinin kıl büyümesini negatif yönde etkileyen potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Yakın zamanda IL-2'nin AA ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-6, ve IL-16'nın AA patogenezi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (4).

Yardımcı T hücreler sitokin üretimine göre 2 alt gruba ayrılırlar: Tip 1 T yardımcı (TH1) hücreler; IFN-  $\gamma$ , ve IL-2 üretirler. Tip 2 yardımcı (TH2) hücreler; IL-4, IL-5 sitokinlerini üretirler. AA'lı hastaların saçlı deri etkilenen bölgelerde, TH 1 tip ve IL-1 $\beta$ 'nin aberan ekspresyonu tesbit edilmiştir (1).

### **c. Emosyonel Stres ve Nöropeptidler**

Bazı çalışmalarda, emosyonel ve/veya fiziksel stresin AA'yı tetikleyici faktor olabileceği önerilmiştir. Bu etki dorsal kök gangliyonundan veya immün hücrelerden deriye lokal olarak salgılanan kortikotropin-releasing hormon (CRH) tarafından oluşturuluyor olabilir. CRH, yoğun lokal inflamasyonla sonuçlanan kıl folikül etrafında ekspresyonu artan 2 $\beta$ CRH reseptörleri üzerinden etki eder (16).

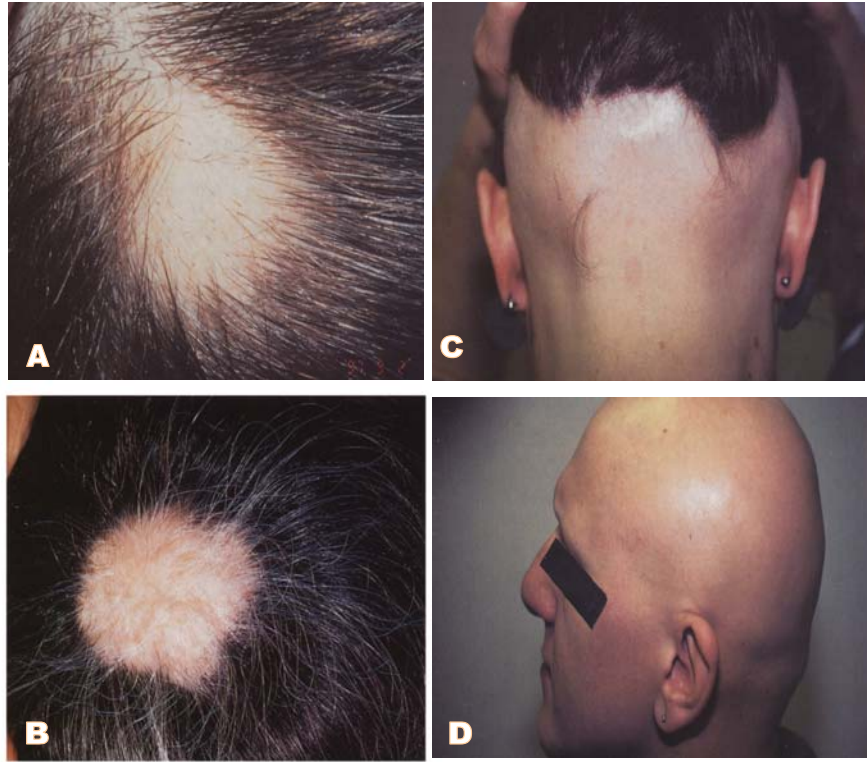
Kütanöz sinirlerden üretilen nöropeptidlerin, deri hastalıkları ve beyin arasında güçlü bir bağ olduğunu düşündürecek şekilde deride inflamasyonu modüle ettiği bulunmuştur (53). İmmün modülatör peptidler; substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP)'tir. Kütanöz sinirlerden salgılanan CGRP, mast hücre degranülasyonunu ve immünsüpresif TNF- $\alpha$  ve IL-10 salınımını uyarır. CGRP içeren nöronlarla Langerhans hücreleri birbirlerine çok yakındırlar ve CGRP tedavisi ile Langerhans antijen sunucu fonksiyon kaybolur. Nöropeptid  $\alpha$ -MSH'ında immünsüpresif etkileri vardır. Ek olarak CGRP melanizasyonun başlaması için keratinosit faktörlerle etkileşir. AA'da CGRP eksikliğinin rolü olabileceğine dair kanıtlar vardır. AA lezyonlu bölgelerde kütanöz CGRP ve substans P seviyeleri düşük bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubuna göre AA'lı hastaların yarısında serum CGRP seviyeleri düşük bulunmuştur. CGRP aynı zamanda, kıl siklusünde önemli olabilecek kütane damar ağının kuvvetli vazodilatörüdür. CGRP eksikliği her ikisinin de AA patogenezinde rol alabileceği, artmış immün cevap ve vazokontrüksiyonla sonuçlanır (3).

## **5. Klinik**

AA lezyonları, küçük plak şeklinde saç dökülmesinden tüm vücut kıllarının dökülmesine kadar gidebilen değişik formlarda olabilmektedir (54) (Şekil 1). Ancak

çoğunlukla sınırları belirgin, oval veya yuvarlak plaklar halinde, lokalize saç kayıpları şeklinde görülür. Her türlü kıl bölgesini tutarsa da en sık saçlı deride görülür. Olguların % 60'ında ilk etkilenen bölge saçlı deridir. Ayrıca sakal bölgesi, kaş, kirpikler ve vücudun diğer kıl bulunan bölgeleri de etkilenebilir. Çoğunlukla asemptomatiktir, ancak olguların küçük bir kısmında kaşıntı, hassasiyet, yanma hissi ve ağrı ile birlikte hafif bir parestezi tanımlanabilir (55).

Tüm saçlı deriyi tutarsa alopesi totalis, tüm vücut kıllarını tutarsa alopesi universalis denir. Ancak alopesi totalis olgularında diğer vücut kıllarında da plak halinde dökülme olduğu gibi, alopesi universalis olgularında saçlı deride seyrek terminal veya vellüs tipi kıllar bulunabilmektedir (54).



**Şekil 2.1.** Alopesi areatada kliniği: Ünlem işareti kıllarla beraber plak tarzında saç dökülmesi (A), beyaz gelen kıllar (B), ofiazis (C), total alopesi (D) (1).

Fizik muayenede, alopesik alanın çevresindeki kılların incelenmesi önemlidir. Eğer kolayca ele geliyorsa (çekme testi pozitif ise), alopesinin progresyon göstereceği beklenir. Ayrıca çekilen kıl mikroskopta incelendiğinde, nokta gibi bir proksimal uç ve kök kılıfının eksikliği nedeni ile ünlem işaretine benzer şekilde kırılmış, kısa kıllar halinde görülür (56). Buna “ünlem işareti” ( Şekil 1) denir ve ilk olarak 19 yy.da Unna tarafından tanımlanmıştır (19). Alopesik alanın çevresinde komedonlara benzeyen ancak nekrotik matriks kalıntısı içeren kıllar da görülebilir (56). Bu iki bulgunun varlığı hastalığın aktif olduğunu, ilerleyebileceğini gösterir ve tanı koymada yardımcıdır (57).

AA'nın diğer klinik görüntüleri için çeşitli terimler kullanılmıştır. Plak tipi; en sık görülen, yuvarlak veya beyaz alopesik alanlarla karakterize tiptir (57). Ofiazis tipi; parieto-temporo-okcipital bölgede, saç çizgisi ile derinin bileşim yerinde görülen formudur (1). Ofiazis inversus (sisafö) tipi ise fronto-parieto-temporal bölgeyi tutan bant tipi dökülmenin olduğu nadir görülen formudur (55). Retiküler tipi; retiküler şekilde dökülme vardır. Difüz tipi; tüm saçlı deride saç yoğunluğunda yaygın azalma vardır. Triangüler tipi; üçgen şekilde dökülme vardır (58).

Japonya'da yaklaşık 2000 AA olgusunun öykülerini dikkate alarak AA'nın 4 değişik tipi olduğunu bildirmiştir:

Tip I; en sık görülen, karakteristik plak şeklinde olan, iyi prognoza sahip, aile hikayesi olmayan tiptir. %83 oranında görülür. Alopesi totalise dönüşme riski % 6'dan azdır. Başlıca 20-40 yaş arasında görülür.

Tip II; atopi ile ilişkilidir. Olgularda, astım, alerjik rinit ve atopik dermatit hikayesi vardır. Hastalık daha uzun sürer ve mevsimsel özellik gösterebilir. Yuvarlak veya retiküler tarzda dökülme vardır. Başlangıç çoğunlukla çocuklukta olur ve olguların yaklaşık % 75'inde alopesi totalis gelişebilir. %10 oranında görülür.

Tip III; (prehipertansif tip) olguların hastalığı devamlılık arzeder ve retiküler tipte saç dökülmesi vardır. Ailesinde hipertansiyon hikayesi % 95 oranında vardır. Alopesi totalis olguların % 39'unda görülür. Sıklığı % 4'tür.

Tip IV; kombine tip olarak da kabul edilir. Olgularda bazı endokrinolojik disfonksiyonlar da bulunur. % 3 oranında görülür. Lezyonlar yuvarlak, retiküler ya

da ofiazis şeklinde olabilir. 40 yaş üzerinde ve uzun süreli olarak gözlenir. % 10 oranında alopesi totalis olabilir (9).

AA'da tırnak değişiklikleri % 10-66 arasında görülür. Bu değişiklikler saç dökülmesinden önce veya birlikte olabilir ve saç problemi çözüldükten sonra düzelebilir veya kalıcı olabilir (H). En sık gözlenen bulgu, düzgün, ince ve yaygın şekilde küçük çukurcuklardır (pitting). Diğer tırnak değişiklikleri; Beau çizgisi, longitudinal çizgilenme, koilonişiya, onikoreksiz, onikomadezis, lökonişiya, kırmızı lekeli lunula ve kaba, kalın, opak görünümlü tırnaklardır (55, 57).

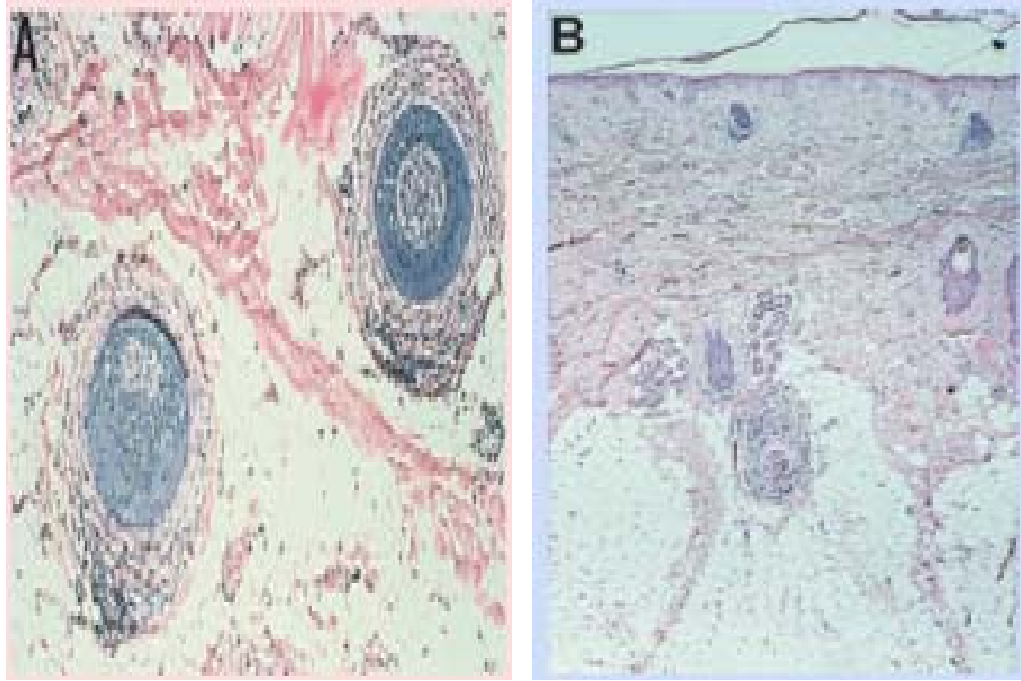
Bazı AT olgularında katarakt bildirilmiştir. Ancak semptomsuz punktat lens opasiteleri normal popülasyonda da AA'lı olgulardaki gibi aynı sıklıkla gözlenmiştir. Horner sendromu, pupilin ektopisi, iris atrofisi veya fundus damarlarında tortuözite de bildirilmiştir (9).

## 6. Histopatoloji

En erken bulgu, çoğunlukla fokal olarak telogen dökülmenin artmasıdır. AA'nın patolojisini, akut saç kaybı, dirençli AA, telogen evrenin kısmen anagen evreye dönmesi ve iyileşme evreleri olarak dört ayrı evre ile değerlendirmek gerekir. Peribulbar lenfositik infiltrat 4 evrenin de karakteristik bulgusudur. Perifoliküler ve intrafoliküler inflamatuvar hücre infiltratı AA'nın karakteristiğidir (1).

Kıl kaybının akut fazında, displastik kıl shaftı oluşumuyla giden, matriks hücre ve matrikal melanosit bozukluğu dikkati çeker. Tam matriks bozulmasından sonra tutulan folikül son dönem telogene girer. Folikül bulbusu etrafında mononükleer hücre kümeleri karakteristiktir (Şekil 2A). Bu hücreler çok fazladır ve arı kovanına benzer (Şekil 2B). İnfiltrat primer olarak CD4+ T hücreler ve Langerhans hücrelerden oluşur. Bununla birlikte, eozinofil ve plazma hücreleri de bulunabilir (1,59).





**Şekil 2.2.** Alopesi areata histopatolojisi: Karakteristik peribulbar lenfositik infiltrat, horizontal kesit, retiküler dermis. (Hematoksilen-Eosin; 100x.) : (A) Subkutan uzanan terminal kıl folikülü etrafında arı kovanımı andıran lenfositik infiltrat, vertikal kesit (Hematoksilen-Eozin; 40x.) (B) (59).

Lenfositik infiltrat kıl bulbusunu çevreler, genişletebilir ve hem kıl matriks hücreleri hem de dermal papillayı infiltre edebilir. Yoğun inflamatuvar değişikliklerin olduğu alanlarda makrofaj ve yabancı cisim dev hücreler görülebilir. İnflamatuvar hücreler bulbar epitelyumunda hücreler arası ve hücre içi ödem meydana getirebilirler. Matriks, dış kök keratinositler, melanositler, Langerhans hücreler ve dermal dendrositlerde nükleer piknozis ve apoptozis görülebilir. Gelişen korteks ve kıl bulbus matriks keratinositlerinin vakuolizasyonu AA'nın erken histolojik işareti olabilir. Bazen dermal papilla üstünde, üst bulbusta nekroz ve mikrovezikül formasyonu görülebilir. İnflamatuvar infiltrat bulbus üzerinde kıl şaftı etrafına

genişler ve sonra foliküler şeritleri genişletir. Melanositlerin erken destrüksiyonu sonucu dermal papilla apekslerinde sıklıkla pigment inkontinensi görülür (1,59).

Büyüyen anagen kıllar inflamatuvar süreç için primer hedeftirler. Sonuç olarak, kıl shaftının büyümesi bozulur, daha sonra daralır ve deri yüzeyinde kırılır. Kıl, tam matriks bozulmasından sonra sıklıkla katagen evreden telogen evreye geçer. Azalmış anagen/katagen oranıyla sonuçlanan, artmış telogen ve katagen kıllar horizontal biyopsi kesitlerinde gözlenebilir. Telogen kıl shaftının, şişkin bölgedeki dinleneceği alana yükselmesi, nodüler kırık ile sonlanan kıl shaftının distal kısmının deri yüzeyine 3-4 mm çıkıntı yapmasına neden olur. Bu, aktif AA'nın karakteristik bulgusu olan ünlem işareti kılların nasıl oluştuğunu açıklamaktadır (1,59).

Uzun süren alopesi vakalarında, tutulan kıl folikülleri son dönem telogen fazda arrest olurlar. Bu vakalarda, peribulbar infiltrasyonda Langerhans hücre sayısı artar, foliküler yoğunlukta azalma ve foliküler minyatürizasyon görülebilir. Tam olarak iyileşen vakalarda, infiltratın çok az olduğu veya hiç olmadığı normal kıl folikülleri vardır, kıl yoğunluğunda azalma yoktur (59).

Elektron mikroskopik inceleme sonucu hem lezyonlu hemde kılların normal olduğu alanlardaki dermal papillada ultrasitruktürel olarak anormallikler gösterilmiştir. Bu AA'nın lokalize bir süreç olmadığını göstermektedir. AA örneklerinde yapılan immünohistokimyasal değerlendirmeler, dermal papillalardaki lenfositlerde matriks ve dış kök kılıfı keratinositlerinde HLA-klas I ve klas II ve ICAM-I antijenlerinin ekspresyonunu göstermiştir (59).

AA histopatolojik olarak androjenik alopesi, telogen efflium, trikotillomani, ve sifilitik alopesiden ayrılmalıdır. Androjenik alopeside lenfosit infiltrasyonu olmadan kıl minyatürizasyonu vardır ve fibröz traktlarda pigment inkontinensi yoktur. Telogen effliumda, anagen/telogen oranı azalmıştır ancak minyatürizasyon yoktur ve kıl folikül sayısı normaldir. Trikotillomani boş anagen foliküller, çok sayıda katagen kıllar, trikomalazy ve folikül infindibulumunda pigment artıklarıyla karakterizedir. Sifilitik alopesiyi histopatolojik olarak AA'dan ayırmak zordur. Plazma hücrelerine eşlik eden eozinofillerin çok az veya hiç olmaması, istmus ve peribulbar bölgede çok fazla lenfosit olması sifiliz lehine iken, peribulbar eozinofillerin varlığı AA'yı düşündürür (1).

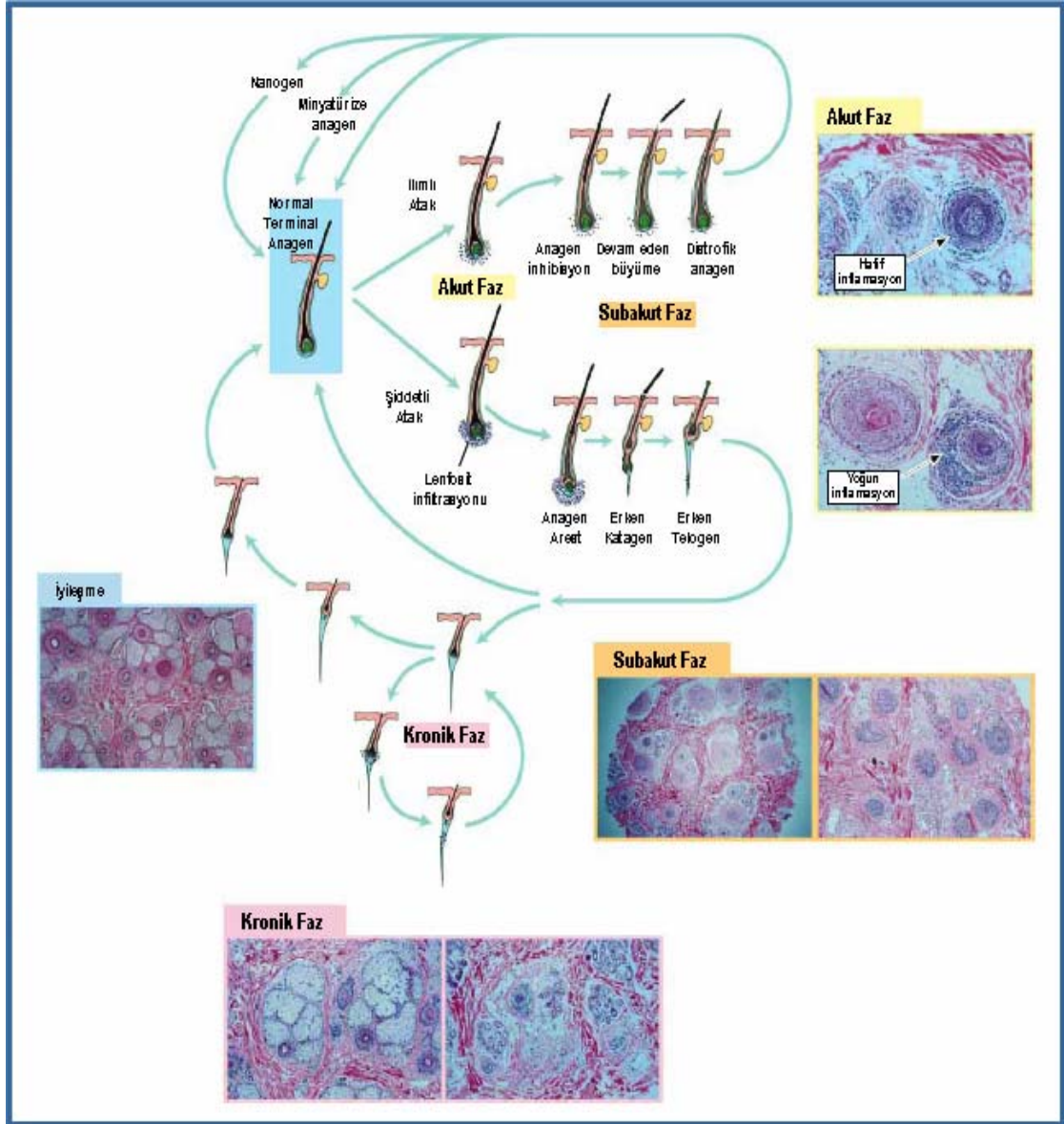
### 7. Alopesi Areata Siklüsü

AA siklusunu akut, subakut ve kronik olmak üzere üç dönemde inceleyebiliriz (Şekil 3).

**1- Akut dönem:** Bu dönemde dermal papillayı da etkileyecek şekilde peribulbar inflamatuvar infiltrat vardır. Atığın ılımlı veya şiddetli olmasına göre subakut dönemde kıl folikülünün izlediği yol farklıdır.

**2- Subakut dönem:** Eğer atak ılımlı olursa terminal kıl anagen inhibisyonundan sonra katagene geçmeden büyümeye devam ederek distrofik anagen kıl olur. Bu noktadan sonra üç yol izler: Ya terminal kıla döner, ya minyatürize olup üst dermise yükselir, ya da anagen, katagen ve telogen her üç evrenin özelliklerini bir arada bulunduran nanogen kıla dönüşür. Minyatürize ya da nanogen safhadan sonra terminal kıla dönebilir. Eğer atak şiddetli ise, terminal kıl anagen arrest olur ve hızla katagen ve telogen kıllara dönüşür. Telogen kıl ya terminal kıla döner ya da minyatürize olur.

**3- Kronik dönem:** Subakut dönemde minyatürize olan kıl, değişken şekilde devam eden inflamasyonun şiddetine göre ya terminal kıla döner ya da minyatür anagen telogen siklüslerle seyreden kronik döneme girer. Bu dönemde 1/1 olan vellus/terminal kıl oranı, 7/1 olmuştur. Kronik dönemdeki minyatürize kıl, inflamasyonun şiddetine göre ya terminal kıla döner ya da kronik dönem devam eder (60).



**Şekil 2.3.** Alopesi areata siklüsü: Şiddetli atak olduğunda ünlem işareti kıl oluşumuyla seyreden anagen arrest meydana gelir. Etkilenen kıl normal kıl gibi yeniden kıl siklusuna girebilir veya minyatürize olur. İlimli atak incelmış distrofik anagen kıl oluşumuyla seyreden anagen inhibisyona neden olur. Distrofik kıl normal bir kıl gibi siklusa devam edebilir, minyatürize olabilir ya da nanogen kıla dönüşür (60).

### **8. Laboratuvar**

AA'da spesifik bir test yoktur. Çekme testi, trikogram uygulanabilir. Etyolojiye yönelik testler yapılabilir. Etyopatogeneze ışık tutabilecek araştırmalar yapılabilir (56, 61).

### **9. Tanı**

Plak tarzı dökülme ile klinik tanı kolaydır. Alopesik alanların kenarından hafif bir çekme ile ünlem işareti veya distrofik kılların gösterilmesi tanıyı doğrulayabilir. Çekilen kıllar direkt mikroskop ile de incelenebilir. Trikogram uygulanabilir. Kesin tanı biyopsi ile konur (62).

### **10. Ayırıcı Tanı**

Klinik olarak ayırıcı tanıda sıklıkla telogen effluvium, androjenetik alopesi ve trikotillomani akla gelmelidir (1). Ayrıca tinea capitis süperfisiyalis, erken lupus eritematozus, sifiliz, alopesi neoplastika, gevşek anagen sendromu, travmatik alopesi ve traksiyon alopesi ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır (63). Telogen effluviumda saç kaybı tüm saçlı deride yaygındır. AA'da dökülen kıllar hem telogen hem de distrofik anagen iken telogen effluviumda sadece telogendir. Androjenetik alopeside tipik paternde dökülme görülür, dökülme yoğun değildir, hastalık kroniktir ve çekme testi negatiftir. Trikotillomanide, alopesik alanda kıvrılmış, kırık ve çeşitli uzunlukta kıllar görülür (1, 54).

### **11. Prognoz**

AA'nın prognozu hakkında söylenebilecek tek şey, seyrin ne olacağının bilinmemesidir. Olguların yaklaşık üçte birinde 6 ay içinde kıllar yerine gelir, diğer 1/3 olguda yeniden kılların gelmesi diğer 6 ayı bulur. Geri kalan üçte bir olguda ise bir yıl sonunda da alopesinin devam ettiği gözlenir (57).

Kötü prognostik kriterler, atopik dermatitin varlığı, çocukluk döneminde başlaması, yaygın tutulum, pozitif aile öyküsü, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik, ofiasis, 5 yıldan daha uzun sürmesi ve onikodistrofidir (1, 54, 56).

## 12. Tedavi

AA için ispatlanmış tedavilerin hepsi palyatiftir, sadece olayı kontrol ederler. Lokal tedaviler tedavi edilen bölgeyi kontrol altına alırken, alopesik plağın genişlemesini engelleyemezler (1). AA'daki yoğun inflamatuvar süreçten yola çıkarak, kortikosteroidler en popüler tedavi şekli olmuştur. İnflamasyonu azaltmayı amaçlayan tedavilerin yanı sıra, minoksidil gibi saç büyümesini stimüle eden ilaçlar da kullanılmıştır. Otoimmün inflamatuvar siklüsü kırmak için alternatif inflamatuvar yolları stimüle eden popüler metodlar denenmektedir. Şu anda immün sistemi hedefleyen yeni tedaviler araştırılmaktadır (4).

AA'nın tedavi planında, genellikle hastalığın yaygınlığı ve hastanın yaşına göre planlar yapılırsa da, hastalığın süresi, tutulan bölgenin özellikleri, hastanın cinsiyeti, gebelik ve emzirme durumlarının yanında ilaçların kullanım şekilleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

AA'nın tedavisi genel ve yeni yaklaşımları dikkate alarak aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- A. Güncel Tedaviler ve Yenilikler:**
  - a. Kortikosteroidler;**
    - i. İntralezyonel
    - ii. Topikal
    - iii. Sistemik
  - b. Minoksidil**
  - c. Antralin (Ditranol)**
  - d. İmmünmodülatörler;**
    - i. Dinitroklorobenzen (DNCB)
    - ii. Skuarik asit dibütil ester (SADBE)
    - iii. Difenilsiklopropenon (DPCP)
  - e. Fotokemoterapi (PUVA);**
    - i. Lokal
    - ii. Sistemik
    - iii. Kombinasyon tedavileri

- f. Diğer tedaviler;**
- i. Siklosporin
  - ii. Sulfosalazin
  - iii. İnterferon
  - iv. Takrolimus
  - v. Nikel ve izoprinozin
  - vi. Dapson
  - vii. İmiquimod
  - viii. Talidomid
  - ix. Aromaterapi
  - x. Kriyoterapi
  - xi. Akupunktur
  - xii. Timektomi
  - xiii. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
  - xiv. Biyolojik ajanlar
- g. Nonfarmakolojik metodlar (Kozmetik yaklaşımlar);**
- i. Dermografi
  - ii. Lokal saç aksesuarları
- h. Psikiyatrik tedavi yaklaşımları**
- i. Hasta eğitimi
- B. Saç Gelişimindeki Yeni Araştırmalar:**
- a. Kıl folikül kültür sistemleri**
  - b. Saçlı deri implantasyonları**
  - C. Gen Tedavisi Çalışmaları**

### **İntralezyonel Kortikosteroid**

İntralezyonel kortikosteroid tedavisi 45 yıldan daha fazla bir süredir AA'nın tedavisi için uygulanmaktadır (4). Saçlı deri tutulumu %50'den az olan, yetişkin hastalarda ilk tercih edilen tedavidir. Kortikosteroidlerin ana etki mekanizması immünsüpresyondur. Triamsinolon asetonid, saçlı deride 5-10mg/ml (maksimum

3ml/gün), kaş ve sakalda 2,5 mg/ml konsantrasyonda, 1 cm aralarla, ince kanallı bir enjektör ile 0,1ml miktarda intradermal olarak uygulanır. Karışımın homojen olmasına dikkat edilmelidir. Enjeksiyonların 4-6 haftada bir tekrarlanması önerilmektedir. İyileşme genellikle 4-8 haftada başlar. Başlıca yan etki minimal geçici atrofidir, ancak 0,1 ml'den fazla ve derin yapılan enjeksiyonlar sonunda ancak 1-3 yılda düzelebilen atrofi gelişimi görülebilir. Sık, fazla miktarda ve yüzeysel (intraepidermal) yapılan enjeksiyonlardan kaçınarak bu yan etkinin önüne geçilebilir (A). 6 ay sonunda hala yanıt alınamamışsa tedavi bırakılmalıdır. Bu durum hastanın saçlı derisindeki glukokortikoid reseptörlerini aktive eden *thioredoxin reductase* (TR) enzim eksikliği ile açıklanabilir (63). Triamsinolon asetonid ve triamsinolon heksasonide cevap oranları sırasıyla, %67 ve %97 olarak bildirilmiştir (4).

#### **Topikal Kortikosteroidler**

AA'da bazı topikal kortikosteroidlerin etkili olduğuna dair çeşitli bildirimler vardır. Bunlar; fluosinolon asetonid krem, fluosinolon saçlı deri jeli, betametazon valerat losyon, penetrasyonu artırılmış vehikülde deksametazon, dezoksimetazon krem, halsinonid krem, ve klobetazol dipropionat yağlı krem'dir (4). Tosti ve ark. (64) diğer topikal tedavilere dirençli hem AT hem de AU'li hastalarda % 0.05 klobetazol propionat ile oklüzyon tedavisi sonunda % 28.5 oranında cevap elde etmişlerdir. Ne yazık ki cevap alınan bu hastaların % 37.5'inde relaps gözlenmiştir ve tedaviye rağmen kılların tekrar büyümesi devam ettirilememiştir. Ağrısız uygulama ve geniş güvenlik marjından dolayı çocuk hastalarda iyi bir tercihtir (1).

#### **Sistemik Kortikosteroidler**

Literatürde AA'da sistemik kortikosteroid kullanmakla ilgili bildirimler 1952'lere kadar gitmektedir (4). Saç dökülmesi % 50'den fazla olan, hızlı progresyon gösteren genç hastalarda steroidlerin sistemik olarak kullanılması önerilmektedir (65). Tavsiye edilen doz yetişkinler için 1mg/kg/gün, çocuklar için 0.1-1 mg/kg/gün'dür. Tedavi süresi 1-6 ay arasında değişebilir, fakat özellikle çocuklardaki kemikle ilgili yan etkilere neden olabilecek uzun süren tedavilerden kaçınılmalıdır. Diğer yan etkiler, tedaviden sonra rebound alevlenme, akut adrenal yetmezlik, ateş, miyalji, artralji ve kırgınlık, sıvı ve elektrolit anormallikleri, hipertansiyon, hiperglisemi, enfeksiyonlara karşı artmış yatkınlık, osteoporoz, davranış bozuklukları, katarakt ve



Cushing Sendromu'dur (4). Sistemik kortikosteroidler sıklıkla etkilidir ancak yan etki profili, dozun kesilmesinden sonra yüksek relaps oranı, tedavide başarı için uzun süre kullanılması gerektiği gerçeği ve nihai prognozu değiştirmemesi kullanımı sınırlamaktadır (1).

Olsen ve ark. (66) % 1 ve % 99 saçlı deri tutulumu olan, 43 ve 32 kişilik iki hasta grubunda, 40 mg ile başlanıp, 6 haftada azaltma tedavisi sonunda sırasıyla % 12 ve % 28 hastada, % 50 ve daha fazla oranda kıllarda yeniden büyüme olduğunu bildirmişlerdir. Yama tarzı alopesi areatada pulse metilprednisolon ile (250 mg İV, günde iki kez, ayda bir 3 ardışık gün) 3 ay sonunda hastaların % 65'inde % 50'den fazla cevap alınmıştır (67). İnatçı kronik AA'lı hastalarda sistemik kortikosteroidlerin etkisiz olduğu gösterilmiştir ve otörler tedavideki başarıyı hastalığın aktivitesine bağlamışlardır (4). Pulse steroid tedavisinin yan etkileri ve nüks oranının daha az olduğu ve daha kolay tolere edilebildiği bildirilmektedir (1, 4, 67).

### **Minoksidil**

Minoksidil ilk olarak antihipertansif ajan olarak piyasa sürülmüş ve hipertrikoz yan etkisinden dolayı çeşitli alopesi formlarında kullanılmıştır. Minoksidil foliküler DNA sentezini stimüle eder, foliküler keratinosit proliferasyon ve diferensiasyonu üzerine in vitro direk etkisi vardır, vasküler etkilerinden bağımsız olarak kıl fizyolojisini düzenler (68). AA'daki etki mekanizması bilinmemektedir, fakat immünmodülatuar bir etkisi yoktur (69).

Dermatolojide kullanılan minoksidil % 2-% 5'lik solüsyon şeklinde olup, fasiyal kıllanma yan etkisinden dolayı çocuklar ve kadınlarda % 2'lik formunun kullanımı önerilmektedir. Minoksidilin % 5'lik solüsyonu günde 2 kez, 1'er ml uygulandığında, genellikle 12 hafta sonra % 20-45 arasında değişebilen yanıt gelişimi gözlenmekte ve maksimum etkiye ise 1 yıl sonra ulaşılmaktadır (70). Hastalığın hafif formlarında daha başarılı sonuçlar alınmaktadır (1). Şiddetli AA, AT, veya AU olan hastalar minoksidil tedavisine direçlidir. Genç hastalar yaşlı hastalara göre minoksidil tedavisine daha iyi cevap veriyor gibi görünmektedirler (4).

Topikal kullanıldığında sistemik emilimi minimal olan bir ilaçtır ve yan etkileri az olmasına karşın lokal irritasyon, alerjik kontakt dermatit, fasiyal kıllanma

görülebilmektedir. Gebelik ve emzirme durumlarında verilmemelidir. 10mg/gün sistemik kullanıldığında lokal kullanıma göre daha hızlı yanıt alındığını ancak yan etkilerin fazla olduğu üzerine bildirimler vardır. Sistemik kullanımda görülen yan etkiler; çocuk ve kadınlarda şiddetli faysal kılınma, taşikardi, anjinapektoris, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, periorbital ödem, baş ağrısı ve depresyondur (70).

Minoksidil, antralin veya betametazon dipropionat ile kombine edildiğinde etkisi daha da artan bir ilaçtır. Bu nedenle cevabın yetersiz olduğu olgularda bu kombinasyonlar önerilmektedir. Antralinle kombine edildiğinde, antralin krem ikinci minoksidil uygulamasından iki saat sonra sürülmelidir. Betametazon dipropionat krem ile kombine edildiğinde ise dipropionat krem minoksidil uygulamalarından 30 dakika sonra kullanılmalıdır (71).

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

Etki mekanizması kesin olarak bilinmeyen antralinin, antiproliferatif ve immünsüpresif etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Kontakt dermatit oluşturarak, Langerhans hücrelerinde ve T lenfositlerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (70).

Özellikle çocuklar için önerilen antralinin % 0,25-1'lik kremleri vardır ve gece kısa süreli kullanımları önerilmektedir. Etki için iritasyon şart değildir. Başlangıçta genellikle %0,5'lik krem 20-30 dk uygulanır. Daha sonra yavaş yavaş ilaç kontrasyonu artırılarak, %1'lik kremle 1 saat/gün ilaç uygulamasına ulaşılır. Etkili olan olgularda saç gelişimi genellikle 3 ayda ortaya çıkar, kozmetik olarak yeterli yanıt ise 6 ayda sağlanır (1). Yan etkileri; eritem, kaşıntı, iritasyon, kepeklenme, folikülit ve bölgesel lenfadenopatidir. Kullanılması sırasında göze kaçırılmamasına dikkat edilmeli ve giysileri boyayabileceği unutulmamalıdır. Böbrek hastaları ve gebelerde kontrendikedir (70, 72).

#### **İmmünmodülatörler**

Kontakt duyarlandıcılar, kontakt alerjenler ve topikal immünoterapi ajanları olarak bilinen DNCB, SADBE, DPCP'nin kronik ve yaygın alopesi olgularında kullanılması önerilmektedir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber farklı teoriler ileri sürülmektedir. İlk teoriler immunojenin allerjik kontakt dermatite neden olarak, T lenfositleri bölgeye çektiği ve AA'daki antijenik stimulusun T

lenfositleri tarafından elimine edildiği şeklindeydi. Son zamanlarda ise antijenik yarışma ile kıl folikülüne karşı immun cevabı nonspesifik olarak inhibe ettiği ve dolayısıyla saç büyümesini sağladığı düşünülmektedir. Bununla beraber immünojenler foliküler keratinositlerce salınan proinflamatuvar sitokinlerin üretimine de engel olmaktadır (1, 70, 73). Topikal immünoterapi ile tedavi edilen AA lezyonlarından alınan biopsilerde anormal HLA-A, B, C ve HLA-DR ekspresyonunun tamamen veya bir dereceye kadar kaybolduğu gösterilmiştir (74). İmmunmodulatuvar ilaçlarla saç gelişiminin 12-24 haftada başlamakta olup kozmetik yanıtın % 22-68 oranında sağlanabildiği ve nüks oranlarının da % 11-45 arasında değiştiği bildirilmektedir (70).

**Dinitroklorobenzen (DNCB):** AA tedavisinde kullanılan ilk topikal immünomodülatör olup, mutajenik etkileri nedeniyle kullanımı oldukça sınırlandırılmıştır (4). Aseton içinde % 0,001-0,1 konsantrasyonlarda saçlı deride dermatit oluşturacak şekilde topikal uygulanır. Saç çıkışı 2-4 ay içerisinde başlar. Kronik olgularda cevap çok azdır. Yan etkileri, kaşıntı, lenfadenopati, ekzema gelişimi ve ürtikerdir (75).

**Difenil siklopropanon (DPCP):** DPCP ilk 1959'da sentezlenmiştir. Ultraviyole (UV) ışık ve ısı DPCP'yi bozar. Bu nedenle güçlü UV ışık emicisi olan standart çözücü aseton ile birlikte kullanılır. Bu ajan, AA'lı hastaların % 98-99'unun saçlı derisinde allerjik cevap oluşturabilen güçlü bir kontakt duyarlandırıcıdır (4). AA'da DPCP'nin etkinliğinin test edildiği, % 4 ile % 85 arasında değişen kıl büyüme oranlarıyla sonuçlanan birçok çalışma bildirilmiştir (4, 76, 77).

İlk olarak, saçlı deride 4x4 cm'lik alana, % 2 oranında uygulanır. Bir hafta sonra diğer yarısına uygulanır. Haftalık yapılan uygulamalardan 24-36 saat sonra, tolere edilebilir derecede eritem, skuam ve kaşıntı beklenen ve istenen etkilerdir. Reaksiyonda ciddi artış varsa tedaviye 1 hafta ara verilir. Uygulanacak konsantrasyona bir önceki hafta görülen reaksiyona göre karar verilmesi önerilmektedir. Her uygulamadan 48 saat sonra bölge yıkanmalı ve UV ile inaktive olduğu için hasta ışıktan korunmalıdır. Uygulanan alanda kıl gelişimi tamamlandıktan sonra, diğer bölgenin tedavisine başlanmalıdır (73, 75).

En sık görülen yan etkiler, büllü veya bülsüz ekzematöz reaksiyon, kontakt dermatitin vücuda yayılması, kaşıntı, saçlı deri ve yüzde ödem, servikal ve postservikal lenfadenopati, postenflamatuvar hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyondur. Gebelikte, emzirme dönemi ve 12 yaş altında kontrendike kabul edilmektedir (1, 4, 70).

**Skuarik asit dibütil ester (SADBE):** Güçlü bir duyarlandırıcıdır, doğal çevrede bulunmaz, dolayısıyla diğer kimyasallarla çapraz reaksiyona girmez ve mutajenik değildir. Bu nedenle ideal bir immunojen olarak kabul edilmektedir. Asetondaki solusyonu ancak 2 ay süreyle stabil kalabilir. Hastaların % 29-87’de iyi sonuçlar alındığına dair çalışmalar vardır. Kullanım şekli, süresi ve konsantrasyonu DPCP gibidir. Gebelikte, emzirme döneminde ve 12 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır. Nadiren hipersensitivite, anaflaksi, ürtiker, eritema multiforme ve servikal lenfadenopati görülebilir (1, 70, 75).

#### **Fotokemoterapi (PUVA)**

PUVA’nın, T hücre fonksiyonunu etkilediği, antijen sunumu ve langerhans hücrelerini azaltarak, kıl folikülüne karşı gelişmiş olan lokal immunolojik atağın inhibisyonu şeklinde immunomodülatör etki gösterdiği düşünülmektedir (78, 79). UVA ile aktive olan 8-metoksipsoralen (8-MOP), DNA içinde pirimidine bağlanarak mitozu inhibe etmektedir (70).

**Lokal PUVA:** Hasta alana topikal olarak % 0,1-0,15’lik 8-MOP solusyonu sürüldükten 20-30 dakika sonra UVA uygulanan hastalarda başarı oranı % 33 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin kesilmesinden birkaç ay sonra başlayan yüksek nüks oranları tespit edilmektedir (70).

**Sistemik PUVA:** Yaygın AA olgularında, son 15 yıldır dünyada sıkça kullanılan ve başarılı sonuçlar alınan tedavi yöntemlerinden birisidir. Oral olarak psoralen 0,6-0,8 mg/kg/gün alındıktan 2 saat sonra UVA uygulanan hastalarda, 16. seanstan sonra kıllar çıkmaya başlarken, 50-75 seansta % 37-75 oranında kozmetik olarak yeterli sonuçlar alınmaktadır. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Son zamanlarda yapılmış olan ciddi AA’lı 26 hastada PUVA tedavisi ile % 55 oranında başarı elde edilirken, 5 yıllık takiplerinde nüks oranı % 21 olarak

bidirilmiştir (80). Gebelerde, karaciğer, böbrek ve göz hastalığı olanlarda kontrendikedir (1, 81).

#### **PUVA ile Kombine Tedaviler**

PUVA + Antralin; % 45 başarı

PUVA + Sistemik kortikosteroid; % 78 başarı

PUVA + Sistemik siklosporin; % 77 başarı

PUVA + Sistemik kortikosteroid + Antralin; % 79 başarı

PUVA + Sistemik kortikosteroid + Antralin + Çinko; %85 başarı

Dirençli ve şiddetli alopesi areata olgularında 2'li, 3'lü, 4'lü kombinasyonlar kullanılabilir. Tedaviye yanıt % 45-85 arasında değişmektedir (70)

#### **Diğer Tedaviler**

**Siklosporin (intralezyonel, topikal, sistemik):** Siklosporin A etkisini T hücre aktivasyonunu inhibe ederek gösteren, post-transplant hastalarında kullanılan yaygın antirejeksiyon tedavisidir (4). Hastaların yaklaşık % 80'inde görülen ve muhtemelen kıl siklüsünün anagen fazının uzamasına bağlı olan hipertrikoz yaygın görülen bir yan etkidir (82). Aynı zamanda perifoliküler lenfositik infiltratı azaltır, özellikle yardımcı T hücre sayısını azaltarak CD4/CD8 oranında düşmeye neden olur (4).

Intralezyonal kullanımı ile ilgili çok az çalışma vardır. Zeren ve ark. (83) yaptıkları çalışmada 19 hastanın 18'inde erken kıl çıkışını sağladığını tesbit etmişlerdir. Topikal kullanılan % 10'luk siklosporin A solüsyonlarının ciddi olgularda 12 ay kullanımının hastaların yarısından azında etkili olduğu, % 5'lik solüsyonun ise etkisinin daha az olduğu tesbit edilmiştir. Sistemik kullanımı 1-6 mg/kg/gün olarak 3 ay verildiğinde başarılı sonuçlar alınmış fakat ilaç kesildiğinde kısa sürede nüksler görülmüştür (70). Tıpkı sistemik kortikosteroidler gibi, yan etki profili, tedavinin kesilmesinden sonra yüksek nüks oranı, uzun tedavi dönemi ve hastalığın nihai prognozunu değiştirememesi gibi nedenlerden dolayı bu ilaç AA tedavisi için önerilmemektedir (1, 4). Siklosporin A nefrotoksik, hepatotoksik bir ilaçtır, aynı zamanda gingival hiperplazi, baş ağrısı, tremor ve hiperlipidemi yapar. Karaciğer, böbrek hastalığı olanlar ve gebelerde kontrendikedir (4, 70).

**Sulfosalazin:** Hem immunsupresif hem immunmodülatör etkileri olup, inflamatuvar hücre kemotaksisini, sitokin ve antikor üretimini inhibe ederek etki etmektedir. Ciddi alopesisi olan 4 hastada yapılmış bir çalışmada 500 mg/gün ile tedaviye başlanmış ve haftalık 500 mg'lık artışlarla 3 gr/gün doza ulaşılmış, 4 ay kullanıldığında hastaların % 23'nüde kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlar elde edilmiştir (84).

**İnterferon:** İntralezyonal interferon 1,5 milyon IU  $\alpha 2$ 'nin AA'lı 11 hastaya haftada 3 kez olmak üzere 3 hafta uygulanmasını takiben, 3 ay sonra sadece 1 hastanın yanıt verdiği gözlenmiştir (70).

**Takrolimus:** Takrolimus, IL-2, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerle oluşan T hücre aktivasyonunu takip eden transkripsiyonu inhibe eden topikal kalsinörin inhibitörüdür (4). İmmunsüpresif olan takrolimusun % 0,03 ve % 0,1'lik merhemleri kullanılmaktadır. Kılsız farelerde topikal kullanımının kıl gelişimine neden olmasına karşın, oral kullanımı etkisiz bulunmuştur. AA'lı 5 yetişkin ve bir çocuk hastada yapılmış çalışmada % 0,1'lik formun 6 ay süreyle kullanılmasına karşın hastaların hiçbirinde olumlu yanıt alınamamıştır (70).

**Nikel ve İzoprinozine:** İmmunmodülatör etkiye sahip olduğu bildirilen nikelin topikal kullanımı, izoprinozinin ise sistemik kullanımı (1 mg/gün) ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen kısa sürede nüksler bildirilmiştir (70).

**Sulfon (Dapson):** Sulfon ile ilgili 27 hastada yapılmış bir çalışmada, 10 ay süre ile 100mg/gün verildiğinde topikal immunoterapiye yakın başarılar elde edildiği bildirilmektedir (85).

**Nitrojen Mustard:** Alkile edici bir ajan olan nitrojen mustardın son zamanlarda topikal kullanımı ile şiddetli tutulumu olan 6 hastada yapılmış 16 haftalık bir çalışmada uygulanan ilaç sadece 1 hastada başarılı olmuştur (86).

**İmiqimod:** İmmun cevap modülatörü olan imiqimodun %5'lik krem formu bulunmaktadır. AA olgularında çalışmalar devam etmektedir (70).

**Talidomid:** T hepler hücreleri aracılığıyla IL-12 üretimini süprese etmesi antiinflamatuvar etkiye sahip olması nedeniyle İran'lı bir otör tarafından etkili olacağı iddia edilmiş ancak yapılmış bir çalışmada etkili bulunamamıştır (70).

**Aromaterapi:** Gül, lavanta, kekik, sedir yağı jojoba yağı karışımı AA'lı hastalarda plaseboya göre etkili bulunmuştur (70).

**Kriyoterapi:** Krioterapinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, immunmodülatör etkisi, kan dolaşımını artırıcı ve ve plasebo etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Akyol ve ark. (87) kontrol grubu olmadan 27 AA'lı hastaya haftada 1 kez, 4 hafta süreyle, pamuk apereyle, çift donma erime silusu şeklinde kullandıklarında, hastaların % 77,8'de tedaviye yanıt almışlardır.

**Akapunktur:** Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber ülkemizde 15 AA'lı olguda yapılmış bir çalışmada % 74 başarı sağlandığı bildirilmiştir (88).

**Timektomi:** Myastenia gravis, timoma ve AA'sı olan bir hastada timektomi sonrası lezyonlarında düzelme bildirilmiştir (70).

**Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri:** Paroksetinle yapılmış bir çalışmada 13 hastanın 8'ine 20mg/gün, 5 tanesine plasebo olmak üzere 3 ay tedavi verildiğinde, ilaç verilenlerin 2'sinde tam, 4'ünde kısmi, plasebolardan bir tanesinde düzelme olduğu bildirilmiştir. Sitalopram ile yapılmış bir başka çalışmada ise 7 hastanın 3'ünün lezyonlarında belirgin, 3'ünde ise orta derecede düzelme olduğu bildirilmiştir (70).

### **Biyolojik Ajanlar**

Bu ilaçlar, hedef molekülleri bağlayan rekombine sitokinler, human monoklonal antikorları ve moleküler reseptörlerden oluşmaktadır. Bu ilaçlar, AA tedavisinde olası rollerinin olabileceğini düşündürecek şekilde, T hücrelerini azaltır, T hücre aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokinleri inhibe ederler (4).

Etanercept, human immunglobulin G1 Fc parçası ve human TNF reseptöründen oluşan füzyon protein reseptörüdür. Strober ve ark. (4) orta ve şiddetli AA hastalarına haftada iki kez 50 mg etanercept uygulamışlar, ancak 24 haftalık tedavi sonunda dikkate değer kıl büyümesi gözleyememişlerdir. Yakın zamanda, etanercept ve infliksimab (TNF- $\alpha$ 'yı bağlayan şimerik (fare-insan) IgG1 monoklonal antikordur) tedavisi gören iki hastada AA geliştiği rapor edilmiştir. Bu bulgular TNF- $\alpha$ 'nın AA mekanizmasında temel bir rolü olmadığını düşündürmektedir.

### **Non-farmakolojik Metodlar**

**Dermografi:** Özellikle madarosisli vakalarda modifiye edilmiş bir dövme enjektörü yardımıyla ferrik oksit, karbon, titanyum dioksit ve tartazin kullanarak renklendirme çalışmalarını tanımlamaktadır (70).

**Lokal saç aksesuarları:** Tedaviye dirençli vakalarda hastaların psikolojik yönden rahatlamasını sağlamak amacıyla, saç rengine uygun peruklar, hastalıklı bölgeye tutturularak uygun sonuçlar elde edilmeye çalışılabilir (70).

### **Psikiyatrik Tedavi Yaklaşımları**

AA, psikokutan hastalıklar içinde psikofizyolojik komponenti olan hastalıklardan biridir. Yapılmış birçok çalışma AA'lı bazı olgularda stresin hastalığı başlatan bir faktör olduğu göstermiştir (1). AA'lı hastalarda, akut psikolojik travma gözlemlendiği, altı aylık periyod içinde stres yaratan yaşam olaylarında ve anksiyete ile depresyon başta olmak üzere psikiyatrik hastalık prevalansında artış olduğu, hastalıklarına sekonder olarak da emosyonel ve nörotik değişikliklerin olabileceği bildirilmektedir (70). Bu nedenle hastaların psikolojik durumlarının değerlendirilmesi ve gerekirse psikiyatrik destek verilmesi önemlidir. İhtiyacı olduğu düşünülen hastalar psikiyatri kliniklerine yönlendirilmeli ve hastalara bu konuda açıklama yapılmalıdır.

### **Hasta Eğitimi**

Hastaya hastalığı hakkında anlayabileceği şekilde açıklamalar yapılmalı, hastalığının tekrarlayabileceği ancak hiçbir zaman hayatını tehdit etmeyeceği vurgulanmalıdır. Bazı ülkelerde bulunan AA derneklerinin adresleri verilerek başka hastalarla iletişime geçmeleri sağlanabilir (70).

### **Saç Gelişimindeki Yeni Araştırmalar**

**Kıl folikül kültür sistemleri:** Kıl folikül organının tümüyle izole edilerek, doku kültüründe büyümesini amaçlar. Bu sistem geliştirilerek tüm skalpin histokültürünün yapılması da önemli gelişmelerdir (70).

**İnsan saçlı deri implantasyonları:** Bir kısım araştırmacılar, fetal skalp derisinden elde edilen doku örneklerini ağır kombine immün yetmezlik oluşturulmuş farelerin sırtına greftlediklerinde birkaç ay sonra kılların döküldüğünü tespit etmişlerdir. Daha sonra dökülen kılların yerine gelen kılların insan orijinli olduğunu



ve bir yıldan daha fazla büyüme devam ettiğini gözlemlemişlerdir. Greftlenen deri 6 ay sonra histolojik olarak incelendiğinde insan derisindeki doku morfolojisini gösterdiği, ter bezi, yağ bezi ve muskulus erekör pili gelişiminin insandaki gibi olduğu saptanmıştır (70).

### **Gen Tedavisi Çalışmaları**

Şimdiki bilgilerimizle kaç genin saç folikülünün morfogeneğinde, diferansiyasyon ve büyümesinde rol oynadığı belli değildir. AA ve androjenik alopesilerde muhtemelen poligenik bozukluklar olmasına rağmen kıl büyümesini etkileyen daha fazla sayıda gen tesbit edildiği takdirde, gen tedavisinin gelecekte potansiyel bir tedavi olacağı kaçınılmaz görünmektedir (70).

### **B. SEROTONİN**

Serotonin benzeri aktivite ilk olarak 1968'de perfüze edilen kasta vasküler rezistansı artıran defibrine edilmiş kanda bulunmuştur. Enterokromaffin hücrelerden orijin aldığı düşünülen enteramin terimi, ilk olarak 1933'de Vialle ve Erspamer tarafından kullanılmış ve 1940'da gastrointestinal traktan izole edilmiştir. 1948'de serotonin düz kasların tonusunu artıran serum komponenti olarak isimlendirilmiş ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak izole ve idantifiye edilmiştir. 1952'de enteraminin 5-HT ile identik olduğu bulunmuştur. 1953'de 5-HT beyinde bulunmuştur(89).

Serotonin (5-HT), aromatik bir aminoasit olan L-triptofanın hız kısıtlayıcı enzim triptofan hidroksilaz (TPH) ile hidrosillenmesiyle başlayan çok basamaklı metabolik bir yolun ürünüdür (90, 91). Vücut 5-HT havuzunun büyük bir kısmı intestinal kromaffin hücrelerde, küçük bir kısmı ise santral sinir sisteminde (76), rektumun silindirik epitelyumunda, bronş epitelyum hücrelerinde, tiroid parafolikül hücrelerinde, overlerde, timus, pankreas ve deride sentez edilmektedir (91). 5-HT, kana salındıktan sonra dolaşan trombositler tarafından aktif olarak alınır ve solid granüllerde depo edilir. 5-HT baskın olarak trombositler ve mast hücrelerinde depo edilir. Trombositler ve mast hücreleri sırasıyla mobil ve sabit serotonin depo hücreleri olarak düşünülebilir (89). Aynı zamanda lenfositler de 5-HT transporter yoluyla serotoninini aktif olarak alırlar. Plazma serotoninini karaciğer ve akciğer endotel

hücreleri tarafından mitokondrial monoaminoksidaz (MAO) enzimi ile 5-hidroksiindol asetik aside katabolize edilir (91, 92).

5-HT, bir nörotransmitter, sitokin, hormon, biyolojik düzenleyici, büyüme faktörü, inflamasyon bölgelerinde trombositler tarafından salgılanan vazoaktif amin ve sinir sistemi ve immün sistemin iki yönlü iletişimde yer alabilen bir immünmodülatör olarak bilinmektedir (89, 92, 93, 94). Beyinde 5-HT en yaygın nörotransmitterlerden birisidir. Bütün serotoninerjik lifler beyinde raphe nukleustan orijin alırlar. 5-HT lifleriyle yaptığı geniş sinaptik bağlantılarla endokrin ve sirkadiyen ritm, yiyecek alımı, uyku, üreme fonksiyonu, motor fonksiyon, kavrama ve anksiyete gibi birçok fizyolojik olaya katkıda bulunur (89). Bu aktiviteler, en az 21 subtipi olan 7 familyadan (5-HT1-7)'dan oluşan membran-bağımlı reseptörler üzerinden düzenlenmektedir.

5-HT periferel dokularda; immün inflamatuvar aksın düzenlenmesinde, kardiyovasküler sistem, koagülasyon ve fibrinolizis, adrenal korteks, seksüel fonksiyon memeli gland gelişim, hücre proliferasyonu (negatif ve pozitif), göç ve diferensiasyonda önemli rol oynar (95-97). 5-HT büyüme faktör aktivitesini, 5HT1A, 5HT1B, 5HT2A, 5HT2B ve 5HT2C reseptörlerinin herhangi biri üzerinden düzenliyor olabilir (95).

Reseptörden bağımsız serotonin mekanizmaları da tanımlanmıştır. Örneğin; nöral hücrelerde apoptozise monoaminlerin oksidatif metabolizmasının da karıştığı tespit edilmiştir. İntraselüler oksidatif transformasyondan bağımsız olarak immün hücrelerde 5-HT taşıyıcıları yolu ile serotonin alınımına dayalı, serotonin-ilişkili apoptozis indüklenmesi olarak adlandırılan yeni bir mekanizma tanımlanmıştır (98).

### **C. KÜTANÖZ SEROTONİNERJİK/MELATONİNERJİK SİSTEM**

Memeli derisinin 5-HT üretebildiği ve onu melatonine transforme edebildiği yakın zamanda keşfedilmiştir(92). 5-HT arilalkilamin N-asetiltransferaz ile N-asetilserotonine (NAS) asetillendikten sonra, hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) ile melatonine transforme edilir (90).

Deride ekspresyonu belirlenen 5-HT reseptörleri 5HT1A, 1B, 2A, 2B, 2C ve 7 iken (99), baskın melatonin reseptörü MT1'dir (94). 5-HT deride, pro-ödem, vazodilatör, proinflamatuvar ve pruritojenik rollerle ön plana çıkarken, melatonin kıl büyüme siklusu, pigmentasyon fizyolojisi ve melanoma kontrolünde görev alır. Kutanöz melatoninerjik sistem pineal glanddan farklı olarak stimuluslara devamlı cevap verecek şekilde düzenlenmiştir.

İntraselüler melatonin, reaktif oksijen radikallerini ve nitrojen bağımlı reaktanları yakalayıp oluşturduğu potent antioksidatif kapasitesiyle hücre koruyucu bir rol üstlenir. Antioksidatif etkisini alternatif olarak toksik reaktanları metabolize eden süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon reduktaz ve katalaz gibi enzimleri stimüle ederek veya sentezlerini düzenleyerek de meydana getirebilir (100). Sonuç olarak melatonin veya metabolitleri, nükleer ve mitokondriyal DNA'yı oksidatif strese koruyarak anti-apoptotik ve anti-karsinojenik görev üstlenirler (99, 101).

Kutanöz Serotoninerjik/Melatoninerjik sistem, çevresel ve internal stresi etkisiz hale getirerek veya tamponlayarak derinin bütünlüğünü korur ve homeostazisini devam ettirir (92).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce 15/12/2004 tarih ve 2004-8/10 numaralı karar ile Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının onayı alındı.

Çalışmaya C.Ü.T.F. Dermatoloji Anabilim dalına Ocak 2005 ile Şubat 2006 tarihleri arasında başvuran alopesi areata tanısı almış olan toplam 21 hasta alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- AA lezyonlarının saçlı deride olması
- Hastalığın aktif olması, tanı konulan lezyonda yeni kıl çıkışının olmaması
- Hastaların en az 3 aydır ilaç kullanmıyor olmaları
- Saçlı deride alopesi areatadan başka bir hastalığın olmaması
- Psikiyatrik hastalık tanısının olmaması

Kontrol grubu olarak çalışmaya 11 sağlıklı gönüllü alındı. Kontrol grubuna dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyetlerinin hasta grubuyla uygun olmasına dikkat edildi. Çalışmaya alınmadan önce hastaların ve kontrol grubunun sözlü ve yazılı onayları alındı.

Saçlı deri biyopsilerini almak için 3 mm çapında punch biyopsi aletleri kullanıldı. Elde edilen dokular formalin solüsyonu içine konarak serotoninle boyanmak için patoloji bölümüne gönderildi.

#### Boyama Yöntemi

1- Boyama işlemi nemlendirilmiş, ısısı 24 C'ye kadar çıkarılmış, ıslak zeminli bir ortamda uygulandı. Formalinle fiske edilen parafine gömülü bloklardan 5µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65 C'de 1 saat etüvde tutulup, 50° C'de 30 dakika süreyle ksilende deparafinize edildi. Bu sırada su dolu bir kap mikrodalga fırında 20 dakika ısıtılarak sıcak, nemli bir ortam oluşturuldu. Bu işlemden sonra dokular sırasıyla 5'er dakika 80, 90 ve 96'lık alkollerden geçirilerek dehidrate edildi.

2- Dokular dehidrasyon işleminden sonra sırasıyla distile suda ve PBS (Phosphate Buffer Saline) solüsyonunda 5'er dakika yıkandıktan sonra antijen geri kazanımı için %3 Hidrojen Peroksit solüsyonunda 5 dakika bekletildi.

3- 10 dakika PBS solüsyonunda tutulduktan sonra dokudaki antijen geri kazanımını etkinleştirmek için boyanacak kesitler mikrodalga fırında PH değeri 8.2 olan EDTA Buffer içinde önce 5 dakika yüksek ısıda sonra 20 dakika orta derece ısıda kaynatıldı, sonrasında 20 dakika aynı solüsyon içerisinde oda sıcaklığında tutuldu.

4- 10 dakika PBS solüsyonunda tutulduktan sonra immünohistokimyasal boyamaya geçildi.

5- İmmün boyamada önce  $H_2O_2$  ile oda ısısında 20 dakika inkübasyon uygulandı ve takiben 10 dakika PBS'de tutuldu.

6- Kullanıma hazır serotonin Ab-1 (Clone 5HT-H209, mouse monoclonal antibody, Lab Vision Corporation, USA) ile oda ısısında 30 dakika inkübasyon yapıldı. Takiben 10 dakika PBS'de tutuldu.

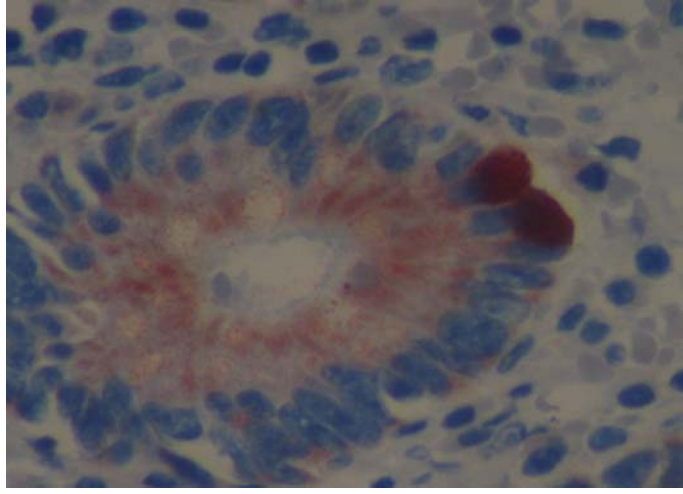
7- Bağlayıcı solüsyon (Link) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 10 dakika PBS'de tutuldu.

8- Streptavidin-Peroksidaz (Label) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı ve 10 dakika PBS uygulandı.

9- Son olarak substrat kromojen karışımı ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için damla AEC kromojen ile 2 ml  $H_2O_2$ 'li substrat tamponu karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyon ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon işlemi yapıldı.

10- Zıt boyama için bir dakika süreyle Mayer'in Hematoksileni'nin kullanıma hazır formu uygulandı. Takiben distile sudan geçirildi. Doku kurutuldu ve gliserin jel kullanılarak lamel ile kapatıldı.

11- İmmünohistokimya boyasının pozitif kontrolünde apendiks vermiformise (AV) ait kesitler kullanıldı (Şekil 4).



**Şekil 3.1.** AV'de serotonin ekspresyonu

### **Değerlendirme**

Biyopsi örnekleri anagen follikül, katagen follikül, epidermis, sebace bezler, ekrin bezler, kapiller endotel ve infiltratif hücre serotonin ekspresyonu açısından incelendi. Serotonin boyanması gösteren örnekler pozitif, göstermeyenler negatif olarak değerlendirildi.

### **İstatistik**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS (Version 12.0) programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, cinsiyet açısından karşılaştırılmalarında ise ki-kare testi kullanıldı. Serotonin boyanmaları açısından grupların karşılaştırılmalarında da ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde 0.05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubundaki bireylerin 11'i (%52.4) erkek, 10'u (%47.6) kadın, kontrol grubundaki bireylerin 4'ü (%36.4) erkek, 7'si (%63.6) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $X^2=0.745$ ;  $p=0.388$ ).

Çalışmaya alınan hasta grubundaki bireylerin yaşları  $18.52\pm 6.72$ , kontrol grubunda ise  $24.81\pm 15.15$  idi. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler yaş yönünden karşılaştırıldıklarında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $p=0.232$ ).

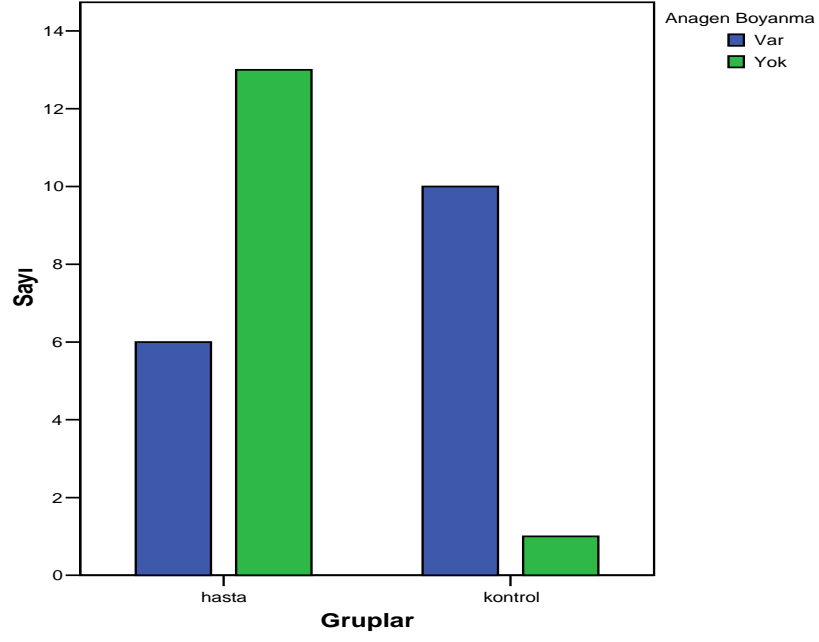
Çalışmaya aldığımız 21 hastanın 13'ünde (% 68.4) anagen faz serotonin ekspresyonu negatif, 6'sında (%31.6) anagen faz serotonin ekspresyonu pozitif olarak bulundu. İki hastada biopsi kesitlerinde anagen kıl folikülü görülemedi. On bir kontrol grubunun 1'inde (% 9.1) anagen faz serotonin ekspresyonu negatif, 9'unda (% 90.6) anagen faz serotonin ekspresyonu pozitif olarak bulundu (Tablo 1 ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3).

**Tablo 4.1.** Anagen Fazda Serotonin Boyanması

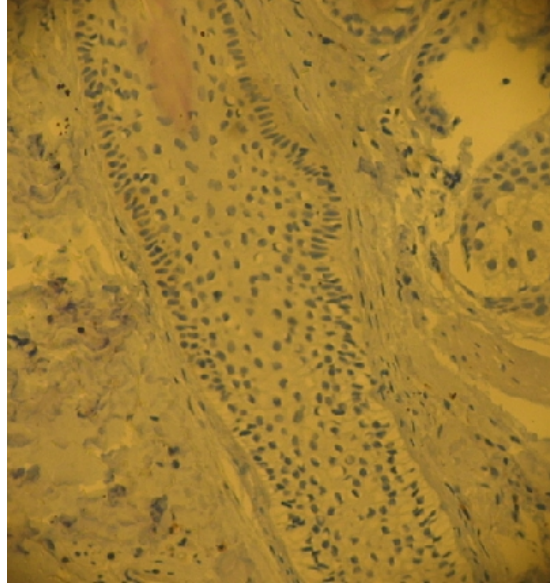
Gruplar		Anagen Boyanma		
		Var	Yok	Toplam
Hasta Grubu (n=21)	Sayı	6	13	19*
	%	31.6	68.4	100
Kontrol Grubu (n=11)	Sayı	10	1	11
	%	90.9	9.1	100
Toplam (n=32)	Sayı	16	14	30*
	%	53.3	46.7	100

$X^2=9.85$        $p=0.002$

- İki hastada biyopsi örneklerinde anagen kıl follikülü görülemedi.

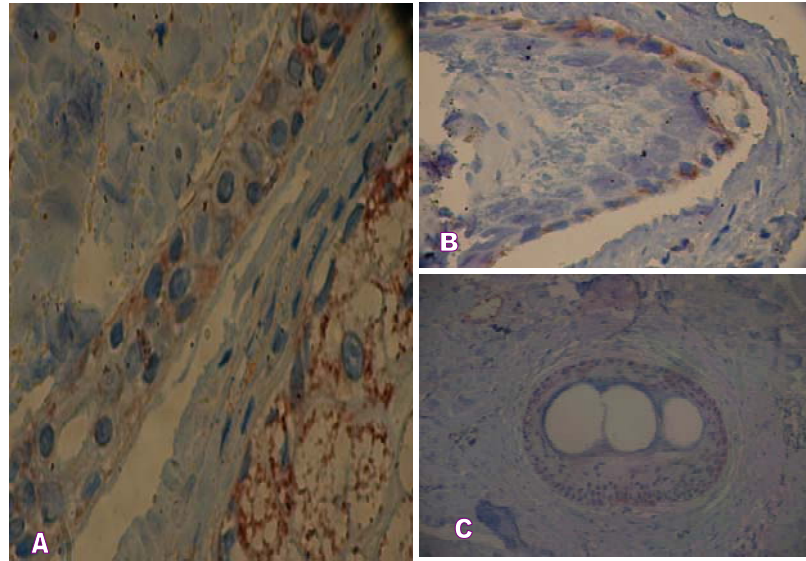


**Şekil 4.1.** Hasta ve Kontrol Grubunda Anagen Fazda Serotonin Boyanma Sayısı



**Şekil 4.2.** Hasta grubuna ait vertikal kesitte anagen kıl folikülü. serotonin immünreaktivitesi tespit edilememiştir (Serotonin Ab-1, X100).





**Şekil 4.3.** Kontrol grubuna ait; vertikal kesitte (A, B), horizontal kesitte (C) anagen kıl serotonin immünreaktivitesi (Serotonin Ab-1, X100).

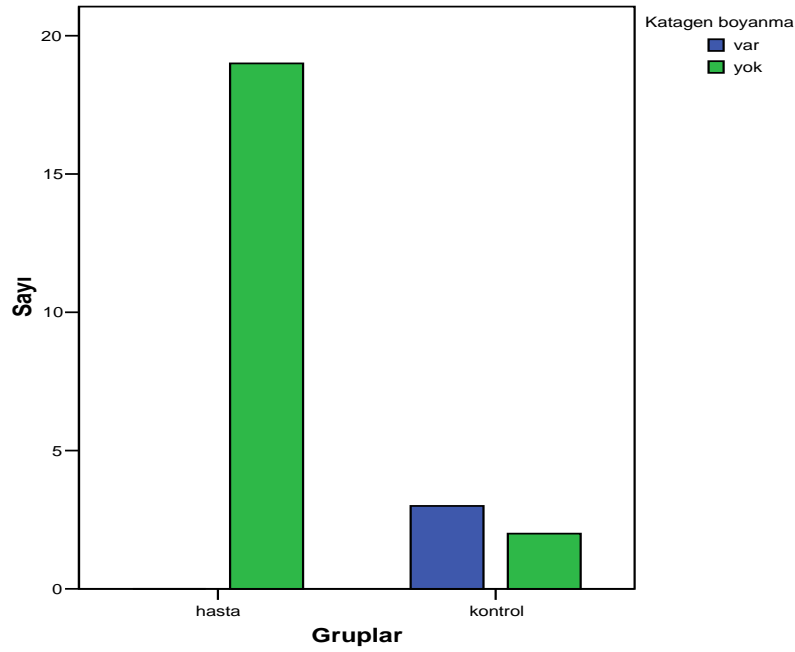
Hasta grubunun 19'unda katagen kıl folikülü görüldü ve hepsi de serotonin ekspresyonu açısından negatif idi. Kontrol grubunun 5'inde katagen kıl folikülü görüldü, 3'ünde serotonin ekspresyonu pozitif idi (Tablo 2, şekil 8).

**Tablo 4.2.** Katagen Fazda Serotonin Boyanması

Gruplar		Katagen Boyanma		
		Var	Yok	Toplam
Hasta Grubu (n=21)	Sayı	0	19	19*
	%	0	100	100
Kontrol Grubu (n=11)	Sayı	3	2	5*
	%	60	40	100
Toplam (n=32)	Sayı	3	21	24*
	%	12.5	87.5	100

$$X^2=8.12 \quad p=0.0049$$

- Hasta grubunda iki, kontrol grubunda 6 biyopsi örneğinde katagen follikül görülemedi.



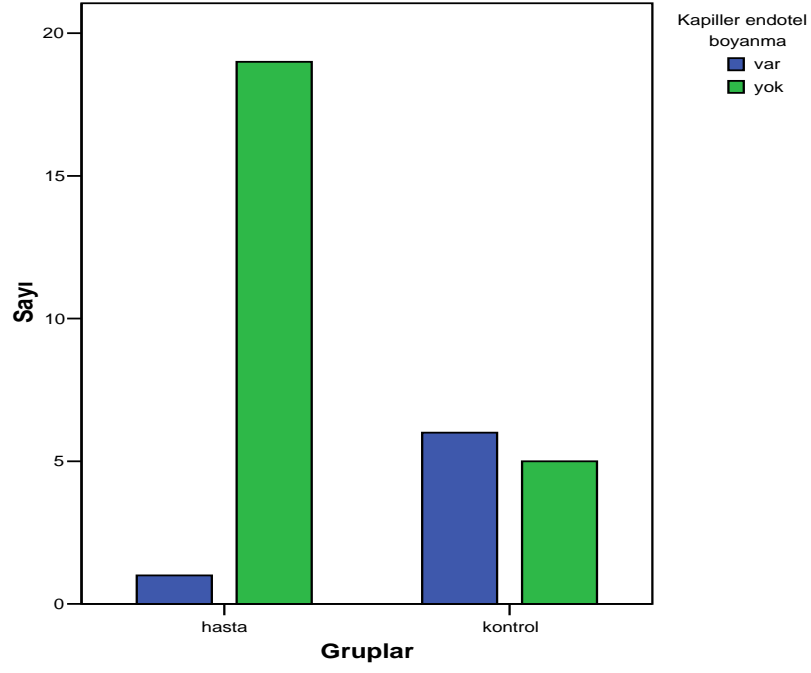
**Şekil 4.4.** Hasta ve kontrol gruplarında katagen serotonin boyanma sayısı

21 hastanın sadece birinde (%5) kapiller endotel serotonin ekspresyonu pozitif idi. Kontrol grubunun 6'sında (% 54.5) serotonin ekspresyonu pozitif idi (Tablo 3, Şekil 9,10).

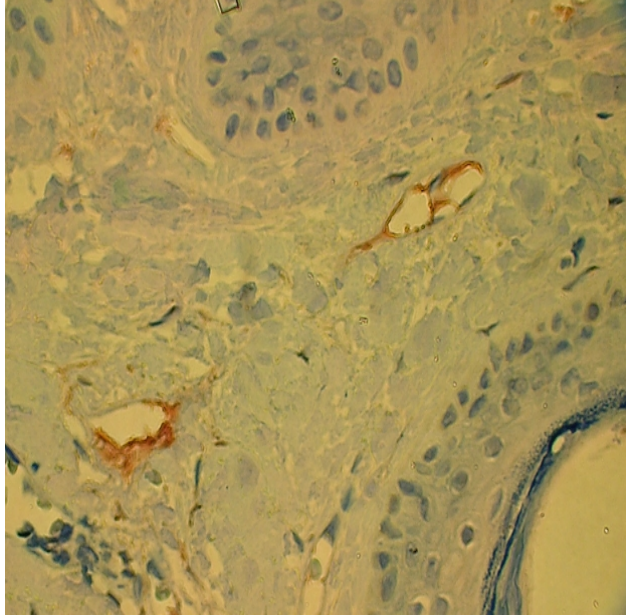
**Tablo 4.3.** Kapiller Endotel Serotonin Boyanması

Gruplar		Kapiller Endotel Boyanma		
		Var	Yok	Toplam
Hasta Grubu (n=21)	Sayı	1	20	21
	%	4.7	95.3	100
Kontrol Grubu (n=11)	Sayı	6	5	11
	%	54.5	45.5	100
Toplam (n=32)	Sayı	7	25	32
	%	22.6	77.4	100

$X^2=7.33$        $p=0.003$



**Şekil 4.5.** Hasta ve kontrol grubunda kapiller endotel serotonin boyanma sayısı



**Şekil 4.6:** Kontrol grubunda anagen kıl folikülüne yakın kapiller endotel serotonin immünreaktivitesi (Serotonin Ab-1, X100).

Epidermis, sebase ve erkin bez serotonin boyanmaları açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Hasta grubundaki bireylerin 11'inde (% 52.3) inflamatuvar hücrelerde serotonin ekspresyonu görülürken, 10'unda (% 47.7) serotonin ekspresyonu görülmedi.

## V. TARTIŞMA

Birçok sebep ve hipotez ileri sürülmekle birlikte AA'nın etyopatogenezi tam olarak anlaşılammıştır. AA'nın, genetik predispozisyon ve çevresel tetikleyicilerle meydana gelen, T lenfositlerin aracılık ettiği, kıl folikülerine karşı oluşan, organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu günümüzdeki en güçlü hipotezdir (1, 3, 4, 14). AA'nın sinir sistemi ile ilgili bozuklukların bir sonucu olması görüşü, AA'nın emosyonel veya fiziksel stres ve travma ile rapor edilen birlikteliklerinin olmasıyla desteklenmiştir (4). Yakın zamanda AA'lı hastalarda duygu durum ve anksiyete bozukluğu prevalansında artış bildirilmiştir (15). Manolache ve Benea (18) yaptıkları bir çalışmada AA'lı hastaların % 65'inde hastalığı başlatıcı veya kötüleştirici faktörlerin gerginlik yaratan olaylar olabileceğini göstermişlerdir.

Huang ve ark (102) yakın zamanda tam kanda, enzim immün-yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada AA'lı hasta grubunun periferik kan serotonin seviyelerini kontrol grubuna göre fazla bulmuşlardır. Ancak AA hastaların lezyonlu derilerinde serotoninle ilgili immünohistokimyasal bir çalışma -PUPMED'den edinebildiğimiz bilgi dahilinde- yoktur. Literatürde paroksetin (SSRI) ve imipramin (TCA) gibi antidepresanlar ile tedavi edilen AA olgularının da bulunması (103-106), alopesi areata patogenezinde serotoninin rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Önceki çalışmalarda tavşan kıl siklusünde, deri 5-HT içeriğinin düzgün bir şekilde anagen faz boyunca azaldığı, katagen ve telogen faz boyunca arttığı gösterilmiştir (103). Fare mast hücre granüllerindeki 5-HT seviyesi anagen faz boyunca azalır, katagen ve telogen faz boyunca tekrar artar (107). Serotonin aynı zamanda bir büyüme faktörü gibi çalışır ve bu fonksiyonunu dermal papilla fibroblast ve melanositlerde ekspresyonu gösterilen 5HT2A ve 5HT2C reseptörleri yoluyla gösterebilir. (94, 95). Bu bilgilerle serotoninin aktif olarak kıl büyümesinin görüldüğü anagen faz için gerekli olduğu fikri çıkarılabilir. Çalışmamızda hasta

grubunda anagen fazda serotonin ekspresyonunun olmaması, alopesi areatada anagen inhibisyon veya anagen arrestin, serotoninin yokluğuna bağlı olarak gelişen bir mekanizma olabileceği fikrini vermektedir.

Kontakt iritanlar ve kontakt alerjenler (DNCB, SADBE, DPCP) kronik ve yaygın alopesi areata olgularının tedavisinde sık kullanılan ajanlardır. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber farklı teoriler ileri sürülmektedir. İlk teoriler immunojenin allerjik kontakt dermatite neden olarak, T lenfositlerini bölgeye çektiği ve AA'daki antijenik stimulusun T lenfositleri tarafından elimine edildiği şeklindeydi (70). Son zamanlarda ise antijenik yarışma ile kıl folikülüne karşı immun yanıtı nonspesifik olarak inhibe ettikleri ve dolayısıyla saç büyümesini sağladıkları düşünölmektedir (1, 70, 73).

Huang ve ark (108) kronik ekzema lezyonlarında serotoninle yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada, kronik ekzemalı hastaların kıl folikül serotonin ekspresyonunu kontrol grubundan daha güçlü pozitif bulmuşlardır. Yine allerjik kontakt dermatitli olgularda deri serotonin ekspresyonunun, normal kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (99, 109, 110). Alopesi areata olgularında DNCB, SADBE ve DPCP gibi lokal duyarlandırıcı ajanların oluşturduğu ekzema tablosu, deri ve kıl follikülü serotonin seviyesini artırarak, hastalıktaki subakut veya kronik dönemdeki minyatürize kılların anagen faza geçmelerini sağlıyor olabilir. Bu durum, lokal duyarlandırıcı tedavilerin alopesi areata tedavisindeki rollerinin asıl mekanizması olabilir.

Anagen faza geçiş, melatonin tarafından da gerçekleştiriliyor olabilir. Keçilere uygulanan melatonin implantlarının erken anageni indüklediği ve vizonlara uygulanan melatonin implantlarının ise, dinlenen kıl foliküllerinde telogenden anagene erken geçiş sağlayarak erken deri değişimine neden olduğu bildirilmiştir (109). Melatoninin, insanlarda kıl büyümesi üzerine olan etkisine yakın zamanda Fischer ve ark (111) değinmiştir; kadın tipinde androjenik alopesisi olan bayan hastanın saçlı derisine %0.1'lik melatonin solüsyonunun 6 ay uygulanmasını takiben, anagen kıl folikül fraksiyonu artmıştır. Kıl bulbusunda MT1 reseptörlerinin varlığı da bilinmektedir (94). Melatonin, telogen fazdan anagen faza geçişini stimüle ettiği için AA siklüsündeki telogen veya minyatürize kılların anagene geçişini tetikleyebilir.

Bununla birlikte serotoninin deride melatonine dönüştüğü bilinmektedir (92). Deriye lokal olarak melatonin uygulanmasının, feed-back mekanizma ile serotoninin melatonine dönüşümünü inhibe ettiği ve dolayısıyla deride serotonin miktarının arttığı ve anagen fazı uyaran asıl faktörün serotonin olduğu düşünülebilir.

Serotoninin melanositler üzerine proliferatif etkisi bilinmektedir (92, 94). Farelerde melatoninin fizyolojik konsantrasyonlarda epidermal proliferasyonu stimüle ettiği, farmakolojik konsantrasyonlarda ise anagen melanogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir (112). Melatonin, Sibiryfa faresi kıl folikül kültüründe, bazal, MSH veya cAMP ile stimüle edilen melanogenezisi post-tirozinaz mekanizmalarla inhibe etmiştir (113). AA'da yeniden büyüyen kıllar beyaz olmaya eğilimlidir (14). Bu bilgilerden yola çıkarak bu durumu iki şekilde açıklayabiliriz: Birincisi; kıl büyümesinde serotoninin ön planda olduğunu varsayarsak, yeniden kıl büyümesi için dermal papilla fibroblastlarına afinite gösteren serotonin, melanositlere proliferatif etki gösteremez ve başlangıçta kıllar beyaz gelir ya da artmış serotoninin farmakolojik düzeyde melatonine dönüşerek melanogenezisin inhibe edildiği düşünülebilir. İkincisi, eğer kılların büyümesinde tetiği çeken faktörün melatonin olduğunu kabul edersek, telogen kılı anagen faza geçirmek üzere artmış melatonin miktarının, melanogenez üzerine inhibisyon yaptığını kurgulayabiliriz.

Serotonin, santral sinir sistemi ve immün sistemin iki yönlü iletişimde yer almaktadır. SSS, iki farklı mekanizma ile immün sisteme serotoninin nöral salınmasını tetikleyebilir. İlki; mast hücreleri periferal sinir sisteminin doğrudan kontrolü altındadır ve periferal sinir sistemi aktive olduğunda mast hücreleri serotonin salgılamak üzere uyarılırlar. İkincisi; serotonin noradrenerjik sinir terminallerinde depolanır ve bu sempatik sinirler aktive olduğunda salınır (89).

Serotoninin immün sistem üzerine etkileriyle ilgili bilgiler farklıdır. Bazı çalışmalar serotoninin immünsüpresif etkilerinin olduğunu göstermiştir. Serotonin gecikmiş tip hipersensitiviteyi ve transplantasyon immünitesini baskılayabilir (93). Bununla birlikte serotoninin gecikmiş tip hipersensitivitenin başlaması için gerekli olduğunu bildiren çalışmalar da olmuştur (89).

Günümüzde major depresyonun santral ve periferik serotonin turnover bozukluklarıyla beraber olduğuna dair kanıtlar vardır (114). Major depresyonlu

hastalarda IL-1, IL-6 ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (115). Bu sitokinlerin depresyon patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu sitokinlerin deneysel olarak hayvan ve insanlara verilmesi depresif semptomlar veya major depresyona neden olabilir (93). Bu noktada, serotonerjik raphe nukleus lezyonlarının immün yanıtı stimüle ettiği (93), AA'nın kronik stresin akut atağı olarak karşımıza çıktığı (18) ve AA'nın patogeneğinde orkestranın başında IFN- $\gamma$ 'nın olduğu bilgilerini de göz önüne alarak, AA'nın merkezi kaynaklı olsa da olmasa da periferal serotonin turnover bozukluğuyla ilgili bir hastalık olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızın diğer bir bulgusu olan kapiller endotel hücre serotonin ekspresyonunun hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olması periferal serotonin turnover bozukluğuyla ilgili olabilir. AA'da düşük anagen serotonin ekspresyonunun nedeni, bu periferal serotonin turnover bozukluğuyla açıklanabilir.

Serotoninin kutanöz enjeksiyonu, CD4+ T lenfositlerinin toplanması ve aktivasyonu ile gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu başlatabilir (116). Fizyolojik dozlarda serotoninin immün stimüle edici etkisi varken, yüksek konsantrasyonlarda immünsüpresif etkisinin olduğu gösterilmiştir (117, 119). Serotonin, monosit ve lenfositlerden sentezlenebilir ve bu hücrelerden sitokin üretiminin yapılabilmesi için otokrin bir rol sergiler. Ancak serum seviyesinin üzerindeki serotonin miktarları IFN- $\gamma$  üretimini inhibe ediyor olabilir (93, 89). AA'da anagen kıl folikülündeki serotoninin, peribulbar inflamasyonu inhibe etmek için T lenfositlere taşındığını düşünebiliriz. Ayrıca AA'da kıl folikülünde IL-1 $\beta$ 'nin ekspresyonunun artmış olduğu bilinmektedir (1). IL-1 $\beta$ , hem serotonin alımını hem de 5-HT taşıyıcı sistem mRNA ve protein seviyelerini artırır (89). Farmakolojik ve moleküler analizler, aktive olmuş insan immunositleri üzerinde 5HT1A, 5HT2A/2C reseptörlerinin bulunduğunu ve makrofaj/lenfositler üzerinde spesifik 5-HT taşıyıcı bölgelerin olduğunu doğrulamaktadır (93). AA lezyonlarında artış gösteren IL-1 $\beta$ , kıl foliküllerinden serotoninin T lenfositlere transportundan sorumlu olabilir.

Yine, intraselüler oksidatif transformasyondan bağımsız olarak immün hücrelerde 5-HT taşıyıcıları yolu ile serotonin alımına dayalı, "serotoninle ilişkili apoptozis indüklenmesi" olarak adlandırılan yeni bir mekanizma tanımlanmıştır (98).



Kıl folikülünden T lenfositlerine serotoninin taşınmasının nedeni, mevcut inflamatuvar hücrelerin apoptozisini uyarmak da olabilir.

Serotonin kıl folikülünde anagen fazın indüksiyonu ve gelişimi için gerekli bir faktör olabilir. AA'da kılların dökülmesinde serotonin azalması veya yokluğu patogeneizde primer faktör olarak düşünülebilir. Biz bu çalışmada AA'lı hastaların histopatolojik kesitlerinde anagen faz ve kapiller endotel serotonin ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını gösterdik. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar, sinir sistemi, T hücreleri ve kıl siklüsü arasında serotonin aracılı bir bağlantının olabileceğini ve anagen fazda serotoninin azalmasının, alopesi areata olgularında saç dökülmesinin biyokimyasal ve/veya inflamatuvar sürecinde rolü olabileceğini göstermektedir.

## VI. SONUÇLAR

1- Çalışmaya aldığımız 21 hastanın 13'ünde (% 68.4) anagen faz serotonin ekspresyonu negatif, 6'sında (%31.6) anagen faz serotonin ekspresyonu pozitif olarak bulundu. İki hastada biopsi kesitlerinde anagen kıl folikülü görülemedi.

2- On bir kontrol grubunun 1'inde (% 9.1) anagen faz serotonin ekspresyonu negatif, 9'unda (% 90.6) anagen faz serotonin ekspresyonu pozitif olarak bulundu.

3- Hasta grubunun 19'unda katagen kıl folikülü görüldü ve hepsi de serotonin ekspresyonu açısından negatif idi. Kontrol grubunun 5'inde katagen kıl folikülü görüldü, 3'ünde serotonin ekspresyonu pozitif idi.

4- 21 hastanın sadece birinde (%5) kapiller endotel serotonin ekspresyonu pozitif idi. Kontrol grubunun 6'sında (% 54.5) serotonin ekspresyonu pozitif idi.

5- Hasta grubundaki bireylerin 11'inde (% 52.3) inflamatuvar hücrelerde serotonin ekspresyonu görülürken, 10'unda (% 47.7) serotonin ekspresyonu görülmedi.

6- Epidermis, sebace ve ekrin bez serotonin ekspresyonu açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

7- Anagen fazdaki serotonin azalması veya yokluğu alopesi areata patogenezinde ani kıl dökülmesiyle ilişkili olabilir.

## VII. KAYNAKLAR

- 1- Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-66.
- 2- McMicheal AJ. The genetic epidemiology and autoimmune pathogenesis of alopecia areata. *JEADV* 1997; 7: 36-43.
- 3- Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 64-9.
- 4- Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott D, McMicheal A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007; 46: 121-31.
- 5- Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia Areata Investigational Assessment Guidelines – Part II. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 440-7.
- 6- McDonagh AAJG, Tazi-Ahnini. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 405-9.
- 7- Goh C, Finkel M, Christos PC, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata : Associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *JEADV* 2006; 20: 1055-60.
- 8- Price V. Alopecia areata: Clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991; 96 (Suppl): 68S.
- 9- Dawber RPR, Ebling FJG, Wojnarowska FT. Disorders of hair: alopecia areata. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds), *Textbook of Dermatology*, 5th edition, Blackwell Science, Oxford, 1992: 2586.
- 10- Randall VA. Is alopecia areata an autoimmune disease? *The Lancet* 2001; 358: 1922-4.
- 11- Tobin DJ. Characterization of Hair Follicle Antigens Targeted by the Anti-Hair Folicle Immune Responce *Invest Dermatol* 2003; 8: 176-81.
- 12- Norris D. Alopecia areata: current state of knowledge. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 16-7.

- 13- Kalobokes V, Besta RM. The role of the National Alopecia Areata Foundation in the management of alopecia areata. *Dermatol Ther* 2001; 14: 340-4.
- 14- Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata: Autoimmunity- The evidence is compelling. *Invest Dermatol* 2003; 8: 164-7.
- 15- Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, Garcia-Hernandez MJ. Alopecia areata: Psychiatric comorbidity adjustment to illness. *Int J Dermatol* 2003; 42; 434-7.
- 16- Kakourou T, Karachristou K, G Chrousos. A case series of alopecia areata in children: Impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *JEADV* 2007; 21: 356-9
- 17- De-Waard-Van der Spek FB, Orange AP, De Raeymaecker DM et al. Juvenile versus maturity-onset alopecia areata- a comparative retrospective clinical study. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 429-36.
- 18- Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *JEADV* 2007; 21: 1-8.
- 19- Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int J Dermatol* 2002; 41: 189-90.
- 20- Tosti A, Gentilomi G, Venturoli S. No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 443.
- 21- McElwee KJ, Bogges D, Burgett B, et al. Murine cytomegalovirus is not associated with alopecia areata in C3H/HeJ mice (letter). *J Invest Dermatol* 1998; 110: 986-7.
- 22- McDonagh AJG, Messenger AG. Alopecia Areata. *Clin Dermatol* 2001; 19: 141-7.
- 23- Duvic M, Nelson A, Andrade M. The Genetics of Alopecia areata. in *Dermatology* 2001; 19; 135-9.
- 24- Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II antigen association help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 31: 186-9
- 25- Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Austral J Dermatol* 2000; 41: 213-8.

- 26-** De Andrade M, Jackow CM, Dahm N, Hordinsky M, Duvic M. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 220-3.
- 27-** Paus R, Christoph T, Muller-Rover S. Immunology of the hair follicle: a short journey into terra congenita. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 226-34.
- 28-** McDonagh AJG, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1998; 14: 661-70.
- 29-** Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II antigen associations help to define the two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 757-64.
- 30-** Welsh EA, Clark HH, Zane S, et al. Human leukocyte antigen-DQB01\*03 alleles are significantly associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 758-63.
- 31-** Colombe BW, Price VH, Khoury EL et al. Class II alleles in long standing alopecia totalis/alopecia universalis and long-standing patchy alopecia areata differentiate these two clinical groups. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (Suppl): 4S-6Ç
- 32-** Nanda A, Alsaleh QA, Al-Hasawi F, et al. Thyroid function, autoantibodies, and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 486-91.
- 33-** Utaş S, Patiroğlu T, Özcan H. Alopesi areatalı hastalarda klas I ve klas II antijenleri. *Türkderm* 1997; 31: 120-3.
- 34-** Koçak M, Balcı M, Ekşioğlu M. Alopesi areatalı hastalarda HLA DR ve DQ antijen sıklıkları. *T Klin Dermatoloji* 1999; 9:200-5.
- 35-** Kavak A, Baykal C, Özarmağan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000; 39: 589-92.
- 36-** 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.

- 37-** Tarlow JK, Clay FE, Cork MJ. Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin -1 receptor antagonist gene. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 387-90.
- 38-** Sundberg JP, Silva K, Li R, et al. Adult-onset alopecia areata is a complex polygenic trait in the C3H/HeJ Mouse model. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 294-7.
- 39-** Welsh EA, Clark HH, Epstein SZ, et al. Human leukocyte antigen – DQB1\*03 alleles are associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 758-63.
- 40-** Tarlow JK, Clay FE, Cork MJ. Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin -1 receptor antagonist gene. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 387-90.
- 41-** Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatol Therapy* 2001; 14: 322-8.
- 42-** Muller HK, Rook AJ, Kubba R. Immunohistology and autoantibody studies in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1980; 102; 609-10.
- 43-** Friedmann PS. Alopecia areata auto-immunity. *Br J Dermatol* 1981; 105: 153-7.
- 44-** Bystryn J-C, Orentreich N, Stengel F. Direct immunofluorescence studies in alopecia areata and male pattern alopecia. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 317-20.
- 45-** Gilhar A, Kalish R. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 64-9.
- 46-** Gilhar A, Pillar T, Assay B, et al: Failure of passive transfer of serum from patients with alopecia areata and alopecia universalis to inhibit hair growth in transplants of human scalp skin grafted on to nude mice. *Br J Dermatol* 1992; 102; 721-4.
- 47-** Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, et al. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 721-4.

- 48-** Tobin DJ; Hann SK; Song MS, Bystryn JC. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997; 133; 57-61.
- 49-** Tobin BJ, Bystryn JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (5 Suppl): 13-4.
- 50-** Kilic S, Ersoy F, Sanal O, Turkbay D, et al. Alopecia universalis in a patient with common variable immunodeficiency. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 305-7.
- 51-** Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzki T, et al. Alopecia areata transferred to human scalp explants on SCID mice with T lymphocytes injections. *J Clin Invest* 1998; 101: 62-7
- 52-** Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, et al. Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 530-3.
- 53-** Luger TA, Lotti T. Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases. *J EADV* 1998; 10: 207-11.
- 54-** Olsen E, Hordinsky MK, McDonald-Hull S, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 242-6.
- 55-** Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: Diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999; 33: 179-81.
- 56-** Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK: Diseases of the hair. 4th edition. Berlin, Springer Verlag, 2000; 1099-140
- 57-** Hordinsky MK. Clinical presentations of alopecia areata. *Dermatol Ther* 2001; 14: 291-96.
- 58-** Çalikoğlu E, Alpay FB. Prurigo universalis, alopesi areata, psoriasis vulgaris ve kronik ürtikerde Beck depresyon, durumluluk ve sürekli kaygı envanterlerinin değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji* 2000; 10:229-32.
- 59-** Whiting DA. The histopathology of alopecia areata in vertical and horizontal sections. *Dermatol Ther* 2001; 14: 297-305.
- 60-** Whiting DA. Histopathologic features of Alopecia Areata. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1555-9.

- 61-** Köşlü A. Saç dökülmelerini araştırma yöntemleri. Galenos 1999; 29: 29-33
- 62-** Arca E, Kumrulu Z. Alopesi areatada etyopatogenez, klinik ve tanı. Galenos 2003; 2; 83-9.
- 63-** Sawaya ME, Hordinsky MK. Glucocorticoid regulation of hair growth in alopecia areata. J Invest Dermatol 1995; 104: 308.
- 64-** Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, et al. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/ universalis. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 96-8.
- 65-** Alabdulkareem AS, Abahusseini AA, Okoro A: Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids. Int J Dermatol 1998; 37: 622-4.
- 66-** Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without %2 topical minoksidil in the treatment of alopecia areata. Arch Dermatol 1992; 128: 1467-73.
- 67-** Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, et al. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 597-602.
- 68-** Buhl AE. Minoxidil's action in hair follicles. J Invest Dermatol 1991; 96: 738-48.
- 69-** Khoury EL, Price VH, Abdel-salam MM, et al. Topical minoxidil in alopecia areata: no effect on the perifollicular lymphoid infiltration. J Invest Dermatol 1992; 99: 40-7.
- 70-** Aktaş E. Alopesi areta tedavisindeki yenilikler. T Klin Dermatoloji 2005; 48: 103-9.
- 71-** Friedler V. Alopecia areata: Current Therapy. J Invest Dermatol 1991; 96(Suppl): 69S.
- 72-** Odom RB, James WD, Berger TG. Diseases of the skin appendages. In: Andrew's Diseases of The Skin. 9th edition. Philadelphia: WB Saunders Company 2000. p. 943-90.



- 73-** Cotellesa C, Peris K, Caracciola E, et al. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 73-6.
- 74-** Brocker EB, Echtenacht-Happle K, Hamm H, et al. Abnormal expression of class I and classII major histocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 564-8.
- 75-** Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, et al. Efficacy of topical sensitizers in treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 751-61.
- 76-** Shapiro J, Tan J, Ho V, et al. Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and %5 minoxidil: A clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 729-35.
- 77-** Cotellesa C, Peris K, Caracciolo E, et al. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 73-6.
- 78-** Happle R. Topical immunotherapy in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 718-728.
- 79-** Ree K. Reduction of Langerhans cells in human epidermis during PUVA therapy: a morphometric study. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 488-92.
- 80-** Whitmont KJ, Cooper AJ. PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: A retrospective study. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 106-9.
- 81-** Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata, parietalis, totalis and universalis. 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995; 133: 914-85.
- 82-** Taylor M, Ashcroft AT, Messenger AG. Cyclosporin A prolongs human hair growth in vitro. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 237-9.
- 83-** Zeren İ, Özkaya N, Tabakçı Ö. Alopesi areata tedavisinde intralezyonal siklosporin A. *Türkderm* 1996; 30: 126-8.
- 84-** Ellis CN, Brown MF, Voorhes JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 541-4.
- 85-** Baar HM, Vleuten CJ, Kerkhof PC. Dapsone versus topical immunotherapy in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995; 133: 270-4.

- 86-** Bernardo O, Tang L, Lui H, Shapiro J. Topical nitrogen mustard in the treatment of alopecia areata: A bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 291-4.
- 87-** Akyol A, Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E. Alopesi areatada krioterapi ile elde edilen sonuçlar. XXII. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu Serbest Bildiriler Kitabı 1995; 123-9.
- 88-** Marufi M. Akupunktur ile lokal alopesi areata tedavisi. *Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı*; 1982. P.381-3.
- 89-** Mössner R, Lesch KP. Role of Serotonin in the Immune System and in Neuroimmune Interactions. *Brain Behav. Immun* 1998; 12: 249-71.
- 90-** Slomonski A, Psarchik A, Semak I, et al. Characterization of the serotonergic system in the C57BL/6 mouse skin. *Eur J Biochem* 2003; 270: 3335-44.
- 91-** Semak I, Korik E, Naumova M, et al. Serotonin metabolism in rat skin: characterization by liquid chromatography-mass spectrometry. *Arch of Biochem and Biophysics* 2004; 421: 61-6.
- 92-** Slomonski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: Securing a place under the sun. *FASEB J* 2005; 19: 176-94.
- 93-** Kubera M, Kenis G, Bosmans E, et al. Effects of Serotonin and Serotonergic Agonists and Antagonists on the Production of Interferon- $\gamma$  and Interleukin-10. *Neuropsychopharmacology* 2000, 23: 89-98.
- 94-** Slomonski A, Psarchik A, Zbeytek B, et al. Functional Activity of Serotonergic and Melatonergic Systems Expressed in the skin *J Cell Physiol* 2003; 196: 144-53.
- 95-** Seuwen K, Pouyssegur. Serotonin as a growth factor. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 985-90.
- 96-** Froehlich PF, Meston CM. Evidence that serotonin affects female sexual functioning via peripheral mechanisms. *Physiol Behav* 2000; 71: 383-94.
- 97-** Kawano H, Tsuji H, Nishimura H, et al. Serotonin induces the expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in cultured rat aortic endothelial cells. *Blood* 2001; 97: 1697-702.

- 98-** Serafeim A, Grafton G, Chamba A, et al. 5-Hydroxytryptamine drives apoptosis in biopsylike Burkitt lymphoma cells: reversal by selective serotonin reuptake inhibitors. *Blood* 2002; 99: 2545-53.
- 99-** Lundeberg L, El-Nour HMohabatti S, et al. Expression of serotonin receptors in allergic contact eczematous human skin. *Arc. Dermatol. Res* 2002; 294: 393-8.
- 100-** Allegra M, Reiter RJ, Tan DX et al. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J Pineal Res* 2003; 34: 1-10.
- 101-** Karbownik M, Lewinski A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 735-53.
- 102-** Huang J, Gong Q, Li G, et al. Serotonin in alopecia areata: an enzyme immunoassay study. *Int J Dermatol* 2004; 43: 77- 80.
- 103-** Ciprani R, Perini GI, Rampiellini S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001; 40: 600-1.
- 104-** Ricciardi A, Ruberto A, Garcia-Hernandez MJ, et al. Alopecia areata with comorbid depression early resolution with combined paroxetine- triamcinolone treatment. *JEADV* 2006; 20(8): 1000-1.
- 105-** Ruiz-Doblada S, Carrizosa A, Garcia-Hernandez MJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and alopecia areata. *Int J Dermatol* 1999; 38(10): 798-9.
- 106-** Perini G, Zara M, Cipriani R et al. Imipramine in alopecia areata: A double-blind, placebo-controlled study. *Psychoter Psychosom* 1994; 61(3-4):195-8.
- 107-** Paus R, Maurer M, Slomonski A, et al. Mast cell involvement in murine hair growth. *Dev Biol* 1994; 163: 230-40.
- 108-** Huang J, Li G, Xiang J, et al. Immunohistochemical study of serotonin in lesions of chronic eczema. *Int J Dermatol* 2004; 43: 723-6.
- 109-** El-Nour H, Lundeberg L, Abdel-Magid N et al. Serotonergic mechanisms in human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venerol* 2007; 85(5): 390-6.

**110-** Slomonski A, Psarchik A, Zbeytek B, et al. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol* 2003; 196: 144-53.

**111-** Fischer TW, Burmeister G, Schmidt H, et al. Melatonin increases anagen hair rate in woman with androgenic alopecia or diffuse alopecia: Results of a pilot randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150; 341-5.

**112-** Slomonski A, Chassalerris N, Mazurkiewicz J. Murine skin as a target for melatonin bioregulation. *Exp Dermatol* 1994; 3: 45-50.

**113-** Logan A, Weatherhead B. Post-tyrosinase inhibition of melanogenesis by melatonin in hair follicles in vitro. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 47-50.

**114-** Maes M, Meltzer HYM. The serotonin hypothesis of major depression. In: Honig A, van Praag H. (eds), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, New York, Raven Press, pp 933-44.

**115-** Maes M, Smith R, Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 111-6.

**116-** Ptak W, Geba GP, Askanase PW. Initiation of delayed-type hypersensitivity by low doses of monoclonal IgE antibody. Mediation by serotonin and inhibition by histamine. *J Immunol* 146; 3929-36.

**117-** Aune MT, Golden HW, McGrath KM. Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo. *J Immunol* 1994; 153: 489-98.

**118-** Bonnet M, Lespinats G, Burtin C. Histamin and serotonin suppression of lymphocyte response to phytohemagglutinin and antigen. *Cell Immunol* 1984; 83: 280- 91.