

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALOPESİ AREATA HASTALARINDA SERUM
İNTERFERON-GAMA, TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-
ALFA, İNTERLÖKİN-13, İNTERLÖKİN-17 VE
TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR-BETA
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahadır YILDIZ

**Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2016

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALOPESİ AREATA HASTALARINDA SERUM
İNTERFERON-GAMA, TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-
ALFA, İNTERLÖKİN-13, İNTERLÖKİN-17 VE
TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR-BETA
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahadır YILDIZ

**Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Bahadır YILDIZ'a ait "Alopesi areata hastalarında serum interferon-gama, tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-13, interlökin-17 ve transforming growth faktör-beta düzeylerinin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 16.08.2016

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	İmza:
Üye	Prof. Dr. Gonca Elçin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	İmza:
Üye	Prof. Dr. Emine DÜNDAR KASAPOĞLU Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	İmza:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Çok sevdiğim bu mesleği, dermatolojiyi, deriyle ilgilenmeyi bana öğreten çok kıymetli hocalarıma başta Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU'na tüm dermatoloji eğitim sürecim boyunca beni hep destekleyip yüreklendirdiği, eğittiği ve hasta yaklaşımını gösterdiği için sonsuz teşekkür ederim. İlgisi, bitmek tükenmek bilmeyen pozitif enerjisi, çalışma azmi ve disipliniyle bana hep örnek olacak olan çok kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Hilal KAYA ERDOĞAN'a da teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yıldız, B. Alopesi areata hastalarında serum interferon-gama, tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-13, interlökin-17 ve transforming growth faktör-beta düzeylerinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2016. Alopesi Areata (AA), kıl köklerini etkileyerek skar bırakmaksızın yama tarzında saç ve kıl kaybına neden olan otoimmün bir hastalıktır. Sebebi tam olarak bilinmemekle beraber, bazı araştırmacılar kıl köklerindeki otoimmüniteye dikkat çekmektedir. Bulgular otoimmünitenin T hücre aracılı olduğunu göstermekte ve sitokinlerin patogenezdaki önemi gün geçtikçe artmaktadır. Çalışmalarda T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), T helper 17 (Th17) ve T regülatuar (Treg) gibi farklı T hücre alt tipleri tarafından salgılanan bir çok sitokinin kan düzeyleri ile hastalık aktivitesi, süresi ve alt tipleri arasında ilişkiler bulunduğu saptanmıştır. Gelişen inflamatuvar süreçlerde farklı derecelerde etkili olan sitokinlerin AA aktivitesi hakkında fikir verebilmesi, onlardan "biyomarker" olarak faydalanılabileceğini düşündürmektedir. Biz de çalışmamızda bu sitokinlerden İnterlökin-13 (IL-13), Transforming growth faktör-beta (TGF- β), Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin-17 (IL-17) ve İnterferon-gama (IFN- γ)'nın serum düzeylerini 46 AA hastası ve 42 sağlıklı bireyde ölçerek T hücrelerinin AA patogenezdaki rollerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda serum IL-13 ve TGF- β konsantrasyonları hasta-kontrol grupları, AA alt grupları, sitokin düzeyi-toplam hastalık süresi ve atopi eşlik eden-etmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı iken, serum TNF- α , IFN- γ ve IL-17 konsantrasyonlarına göre yapılan karşılaştırmalarda sonuçlar istatistiksel olarak benzerdi. Sonuç olarak AA patogenezinde atopinin, değişen T hücre fonksiyonlarının ve farklı T hücre alt grupları tarafından salgılanan sitokinlerin rolü olduğu kanısına varılmıştır. AA hakkında yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde ortaya çıkan çelişkili sonuçlar, hastalığın daha iyi anlaşılması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alopesi areata, otoimmünite, sitokin

ABSTRACT

Yildiz, B. Evaluation of Serum Levels of Interferon-Gamma, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-13, Interleukin-17 and Transforming Growth Factor-Beta in Alopecia Areata Patients. Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Dermatology and Venerology Thesis in Medicine, Eskisehir 2016. Alopecia areata (AA) is an autoimmune disease that can cause patchy loss of hair without scarring by affecting the hair follicles. The reason is still unclear but some researchers showed that there is an autoimmune process against hair follicles. The findings show that the disease is related to T cell mediated autoimmunity and the cytokines are getting more important for the pathogenesis. According to researches, it is thought that there can be a relationship between serum levels of many cytokines which are produced by T cell subtypes like T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), T helper 17 (Th17) and T regulatory (Treg) and disease activity, duration and subtypes. Cytokines which have effects with variable degree on development of inflammatory processes are able to give an idea about the activity of AA, so they may be useful as biomarkers. In our study, our aim was to research the role of T cells in the pathogenesis of AA by measuring the serum levels of interleukin-13 (IL-13), transforming growth factor-beta (TGF- β), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-17 (IL-17) and interferon-gamma (IFN- γ) in 46 AA patients and 42 healthy controls. In our study, serum IL-13 and TGF- β concentrations were statistically significantly different between patients and controls, AA subgroups, cytokine levels and total duration of the disease and the patients with and without atopy, while serum TNF- α , IFN- γ and IL-17 levels were statistically similar between these groups. In conclusion, we suggest that atopy, altered T cell functions and cytokines which are produced by different T cell subtypes may have a role in the pathogenesis of AA. There were some contradictory results when we analysed other studies about AA, so we believe that more studies are needed to understand the role of T cell subtypes and cytokines better in the pathogenesis of AA.

Key Words: Alopecia areata, autoimmunity, cytokine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kıl folikülü biyolojisi	2
2.2. Kıl folikülü siklusu ve gelişim evreleri	4
2.3. İmmün sistem hücreleri ve sitokinler	7
2.4. Kıl folikülü immün sistemi	9
2.5. AA'da kalıtım ve genetik faktörler	10
2.6. AA'da epidemiyoloji	12
2.7. AA'da patogenezi	12
2.8. AA'da klinik özellikler	14
2.9. AA'da histopatolojik özellikler	16
2.10. AA'da ayırıcı tanı ve eşlik eden klinik durumlar	17
2.11. AA'da tedavi	20
2.11.1. Tedavide genel yaklaşım	20
2.11.2. Antralin	21
2.11.3. Minoksidil	21
2.11.4. İntralezyonel steroidler	22
2.11.5. Topikal steroidler	23
2.11.6. Topikal immünoterapi	23
2.11.7. Psoralen + Ultraviyole A (PUVA)	24

	Sayfa
2.11.8. Sistemik tedaviler	25
2.11.9. Siklosporin	25
2.11.10. Biyolojik ve diğer tedaviler	25
2.12. Prognoz	26
2.13. AA'da psikolojik faktörler ve hasta yönetimi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma dizaynı	28
3.2. Serum örneklerinin analizi	29
3.3. İstatistiksel analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri	31
4.2. Serum örneklerinin değerlendirilmesi	32
4.3. AA'ya eşlik eden diğer durumların değerlendirilmesi	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Alopesi areata
AGA	Androjenetik alopesi
ANA	Anti-nükleer antikor
APCA	Anti-parietal hücre antikoru
ark	Arkadaşları
AT	Alopesi totalis
AU	Alopesi universalis
CD	Cluster of differentiation (Farklılaşma kümesi)
cm	Santimetre
CVID	Common variable immune deficiency (Yaygın değişken immün yetmezlik)
C3	Kompleman 3
DLE	Diskoid lupus eritematozus
DNKB	Dinitroklorobenzen
DSFP	Difensipron
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
G	Gauge
GM-CSF	Granülosit Monosit-Koloni Stimulan Faktör
HLA	Human Lökosit Antijen (İnsan Lökosit Antijeni)
HIV	Human İmmündeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
IFN- γ	İnterferon-gama
IgE	İmmunoglobulin E
IgG	İmmünoglobulin G
IgM	İmmünoglobulin M
IL	İnterlökin
KOH	Potasyum hidroksit
LAA	Lokalize Alopesi Areata
LE	Lupus eritematozus
LPP	Liken planoplaris

Max	Maksimum
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi (Temel Doku Uygunluk Kompleksi)
Min	Minimum
mg	Miligram
mm	Milimetre
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MS	Multipl Sklerozis
n	Hasta sayısı
NGF	Nerve growth faktör (Sinir büyüme faktörü)
NK hücre	Natural killer (Doğal öldürücü) hücre
nm	Nanometre
OD	Optik dansite
pg/ml	Pikogram/mililitre
PUVA	Psoralen + Ultraviyole A
RA	Romatoid artrit
RPM	Round per minute (Dakikadaki devir sayısı)
SADBE	Skuarik asit dibutil ester
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SPSS	Statistical package for social sciences
Std	Standart
sTL	Sitotoksik T lenfosit
TGF- β	Transforming growth faktör-beta
Th1	T helper 1 (yardımcı T hücresi 1)
Th2	T helper 2 (yardımcı T hücresi 2)
Th17	T helper 17 (yardımcı T hücresi 17)
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
TPO	Tiroid Peroksidaz
Treg	T regulatuar (düzenleyici T hücre)
UV	Ultraviyole
X ²	Ki-Kare Testi

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1 Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve kadın/erkek oranına göre dağılımı	31
4.2. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre yaş ortalamalarının dağılımı	32
4.3. Serum sitokin düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında dağılımı	33
4.4. Serum sitokin düzeylerinin hastalık şiddetine göre dağılımı	33
4.5. Hastalarda serum sitokin düzeyleri, yaş ve hastalık süresi arasındaki korelasyon düzeyleri	34
4.6. Serum sitokin düzeylerinin son AA atağının ortaya çıkış süresine göre karşılaştırılması	35
4.7. Serum sitokin düzeylerinin atopi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki dağılımı	35
4.8. Serum sitokin düzeylerinin tırnak tutulumu olan ve olmayan hastalar arasındaki dağılımı	36
4.9. Serum sitokin düzeylerinin otoantikor pozitifliği olan ve olmayan hastalar arasındaki dağılımı	37

1. GİRİŞ

Alopesi Areata (AA), genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyici faktörlerin etkisi sonucunda T hücre aracılı otoimmünite yoluyla meydana gelen kıl folikülüne özgü bir hastalıktır (1). Genellikle saçlı deri, sakal, kaş, kirpik ve daha az sıklıkla vücudun kıl folikülü içeren diğer bölgelerinde görülür. Bir veya daha fazla sayıda, çapları ortalama 1-5 cm arasında oval veya yuvarlak şekilli, skar bırakmayan yamalar tarzında dökülme ile karakterizedir (2). Genetik olarak yatkın bireylerde kıl folikülündeki immün korumanın kaybolması sonucunda anagen foliküllere karşı gelişen bir atak olarak da nitelendirilebilir (3). Alopesik alanlar birleşip tüm saçlı deriyi tuttuğunda alopesi totalis (AT), vücuttaki diğer tüm kılların da döküldüğü durumda ise alopesi üniversalis (AU) adını alır. Her iki durumda da izole alanlarda kıl folikülleri gözlenebilir (4).

Celsus, saç kaybını Yunanca tilki uyuzu anlamına gelen "alopekia" kelimesini kullanarak tanımlamış ve ilk olarak Sauvages "alopesi areata" terimini kullanmıştır. AA'daki kıl folikülüne özgü otoimmünitenin T lenfositler, salgıladıkları sitokinler ve melanosit peptid antijenleri gibi kıl folikülü içinde yer alan yapılarla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığa yatkınlık ve kişiler arası hastalık şiddetinin farklı olmasında ise genetik faktörlerin de rolü vardır (5).

Bu çalışmada AA patogenezi hakkındaki mevcut verilerden yola çıkarak, otoimmün süreçlerde rol oynadığı gösterilen vücut bağışıklık sistemi hücreleri ve salgıladıkları çeşitli sitokinlerden İnterlökin-13 (IL-13), Transforming growth faktör-beta (TGF- β), Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin-17 (IL-17) ve İnterferon-gama (IFN- γ) ele alındı. Bu sitokinlerin serum düzeylerinin ölçülerek hastaların kontrol grubuyla ve kendi içinde karşılaştırılması planlandı. Buna ek olarak hasta grubunda hastalığın toplam süresi, başlangıç yaşı, aktif-stabil hastalık ve eşlik eden atopi, tırnak tutulumu ve otoimmün hastalıklar üzerindeki olası etkilerinin karşılaştırılması hedeflendi ve AA'nın farklı otoimmün süreçlerle ilişkisinin incelenerek patogenezin aydınlatılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kıl Folikülü Biyolojisi

İnsan derisi yaklaşık 100000 kadarı en görünür bölge olan ve psikososyal açıdan en çok öneme sahip saçlı deride yerleşmiş yaklaşık 5 milyon adet kıl folikülü barındırır. Pilosebase veya pilar ünite olarak da bilinen kıl folikülü keratinosit, langerhans hücresi ve melanosit kök hücreleri için temel rezervuardır. Evrimsel gelişim sürecinde epiderminin ikiye katlanması, mezenkimal kondensasyon ve reduplikasyon sonunda kıl folikülü dışında tırnak, süt bezi, diş ve kıl gibi yapılar da meydana gelir. Pilar sistem, içinde doğum, gelişme, yaşlanma, ölüm, aktivasyon, dinlenme, renk oluşumu ve kaybı, yağlanma ve kuruluk, enfeksiyon ve sterilizasyon, hipertofi, atrofi ve tümoral gelişim bulunabilen mükemmel bir mikrokozmos yapıdır. Nispeten immün ayrıcalıklı intraepitelyal bölgelerin dışında, enfeksiyonlara karşı kendine özgü koruyucu mekanizmalara sahiptir (5).

Kıl folikülü insan biyolojisinde kendini sürekli yenileyen, bilinen en sert epitelyal yapılardan biridir. Dayanıklılığı büyük ölçüde içerdiği intermediate filamanlar tarafından sağlanan, ölü terminal diferansiye keratinositler tarafından oluşur. Kamuflej, deri yüzeyinin temizliği, salgı bezlerinin üretimi ve boşaltım işlevlerini kolaylaştırma, ultraviyole (UV) ışığı ısıya çevirme, ısı yalıtımı, deriyi fiziksel ve kimyasal hasara karşı koruma ve duyu gibi çok sayıda önemli görevin yanı sıra psikososyal ve seksüel sinyal fonksiyonları da bulunmaktadır (5).

Kıl folikülü ekrin ve apokrin bezler gibi deri eklerinden biridir. Embriyolojik olarak epiderminin içe doğru büyümesi ile meydana gelir, dolayısıyla ektodermal kökenlidir. Farelerde yapılan çalışmalar ışığında canlılarda kıl foliküllerinin hematopetik hücreler açısından potansiyel bir kaynak oldukları düşünülmekte ve bu durum yeni hücre üretimindeki önemlerine işaret etmektedir. Embriyogenez sırasında fetal derminin mezenkimal hücreleri, epidermis bazal tabakasının hemen altındaki çıkıntı bölgesinde (bulge region) toplanır (2). Bu bölgeden foliküler epitelyal kök hücreler ve onlardan da deri eklerinin epitelyal hücreleri gelişir. On haftalık bir embriyoda dermise ait mezenkimal hücrelerin epidermal bazal hücreler ile etkileşime girmesi sonucunda saç kanalı meydana gelir (6). Epidermal

tomurcuklar buradan dermise doğru büyür. Gelişmekte olan kıl folikülü, cilt yüzeyine doğru belirli bir açı yaparak aşağıya doğru büyümesini sürdürür (2). Daha sonra subkutanöz sahaya ilerleyen epitelyal hücre sütunu alt kısımda soğan biçiminde genişleyerek bulbusu ve kıl folikülünün yenilenmesindeki en önemli kısımlardan biri olan dermal papillayı oluşturur (6).

Dermal papilla çevresindeki epidermal hücrelerden, çoklu işlevlere sahip, rejenerasyon kabiliyeti oldukça yüksek matriks bölgesi gelişir (2,6). Bu kısımdaki hücrelerde üretim kapasitesi oldukça yüksektir ve bu nedenle epidermal hücre deposu olarak bilinir (2). Matriks hücreleri daha sonra iç kök kılıfını meydana getirerek saç liflerini üretir. Bu yapıların hemen dış kısmında ise epiderminin aşağı doğru büyümesi ile dış kök kılıfı oluşur (6).

Gelişen kıl folikülü sebace ve apokrin glandların oluşumu için de uygun bir ortam yaratır (6). Böylece folikülün ilk oluşum evrelerinden geçtiği fetal dönemde, pilosebace ünitenin diğer elemanları olan sebace bez, erektrör pili kası ve apokrin bez yapıları da gelişmiş olur. Sonuç olarak kıl folikülünün kalıcı kısımları olan infundibulum, istmus ve en altta yaşam boyu involüsyon ve rejenerasyon evrelerinden geçerek kıl gövdesinin meydana gelmesinden sorumlu matriks bölümünü içeren bulbus kısımları meydana gelir (2). Anatomik olarak yağ bezinin üstündeki kısma infundibulum, yağ bezi ve erektrör pili kasının yapıldığı yerin arasında kalan kısma istmus, alttaki kısma ise bulbus denir (1). Bu bölgelerin hemen dışında bulunan iç ve dış kök kılıfları kıl folikülünü çevre dokudan tamamen ayırır. Kıl folikülünün bu izole yapısı, matriks hücreleri tarafından oluşturulan kıl fiberlerinin çevre dermise muhtemel temasının bir yabancı cisim reaksiyonu ile sonuçlanması ihtimaline karşın dikkatli bir şekilde deri yüzeyine ulaşması için tasarlanmıştır (5).

Herhangi bir uyarana karşı gelişen deri hasarından sonra reepitelizasyon, keratinositlerin deri yüzeyine doğru göçü ile gerçekleşir. Bu nedenle yüz ve kafa derisi gibi kıl folikülünden zengin bölgelerde, sırt gibi daha fakir bölgelere göre daha kısa sürede tamamlanır. Yüzden alınan derin biyopsilerde hızlı epitelizasyon sonucunda daha az granülasyon dokusu oluşacağı için daha fazla skar kalırken, sırt gibi kıl folikülü ve diğer deri eklerinden fakir alanlarda durum tam tersidir. Bu tür

bölgesel farklılıklar AA seyriindeki iyileşme süreleri hakkında kabaca bir fikir verebilir (2).

Kıl rengi, melanizasyon yani pigment yoğunluğu derecesine ve kıl gövdesindeki melanozomların dağılımına bağlıdır. Bunların sayıca azalması saç renginde beyazlama ile sonuçlanır. AA'nın iyileşme döneminde de saçlarda beyazlaşma görülebilmektedir (2).

Vücutta bulunan kıllar sahip oldukları farklı özelliklere ve gelişim evrelerine göre sınıflandırılır. Örneğin "lanugo", fetusun vücudunda bulunan ince kıllara verilen isimdir (2). İlk üretilen kıllar olup 3. gestasyonel ayda kaşlarda ve dudak üst kısmında belirir. Doğum zamanına yakın dökülür ve yerini önce "vellus" tipindeki, son olarak da olgun "terminal" kıllara bırakır. Vellus tipi kıllar genelde ince, açık renklidir; terminal kıllar ise kaba, kalın ve sarışın bireyler dışında koyu renktedir (2,6). Vellüs tipi kıllar oldukça ince ve kısa olup kalınlıkları $<0,03$ mm, uzunlukları 1-2 mm'dir. Terminal kıllarda bu değerler $>0,06$ mm ve 1-50 cm arasındadır (5).

İntrauterin yaşamın 5-6. ayı civarında fetus çok ince lanugo kıllarla kaplıdır. Bunlardan saçlı deri, kaş ve kirpik dışındakiler doğumdan önce kaybolur. Doğumdan kısa bir süre sonra yeni gelişen yatık vellus kılları bebeğin tüm vücudunu kaplar. Her iki cinste puberte civarında pubis ve aksillada, buna ek olarak erkeklerde yüz ve göğüste dağınık pigmentli terminal kıllar gelişirken, bu bölgelerde kadınlarda vellus tipi kıllanma hakimdir (1,2).

Avuç içi, ayak tabanı, labium majör, dudaklar, tırnaklar, glans ve prepisyum dışında tüm deri yüzeylerinde kıl bulunur (2). Kıl yapımı ileri yaşlarda saçlı deride azalırken, kaşlarda, kulak ve burun deliklerinde artmıştır (5).

2.2. Kıl Folikülü Siklusu Ve Gelişim Evreleri

Kıl folikülü siklusu, gelişmiş bir folikülün gerileme, gelişme ve dinlenme fazlarına otonomik ve ritmik olarak dönüşümüne denir. Morfogenezin tamamlanmasını takiben başlar ve düzenli olarak terminal kıl adı verilen olgun yapıdan vellus olarak bilinen, zor seçilen ve pigmente olmayan yapılara, oradan da

tekrar terminal kıla doğru sürekli tekrarlanır. Kendi kendini kontrol eden kıl siklus saati, çok sayıda uyarana cevap olarak bu fazları düzenler (5).

Kıl folikülünün büyümesi anagen, katagen ve telogen evrelerine ayrılmış sikluslar halindedir. Genel olarak anagen kıl folikülünün gelişme, katagen gerileme, telogen dinlenme fazına verilen isimdir (5). Herhangi bir zamanda 100000 saç telinin % 85-90 kadarı anagen fazdadır. Saçlı deride yaklaşık 2-6 yıl arasında, ortalama 1000 gün sürer. Bölgeler arası varyasyon görülebilir; örneğin sakalda 1 yıl, kirpik, aksilla ve pubiste sadece birkaç aydır. Saç telinin uzunluğu, anagen fazın süresi hakkında fikir verebilir (7).

Katagen fazın temel özellikleri matriksdeki mitotik aktivitenin ve bulbus melanositlerindeki pigment üretiminin kaybıdır. Folikül dış kök kılıfı çevresine saçılmış apoptotik hücreler görülmesi karakteristiktir. Folikül, alt ucundan itibaren yukarı doğru kademeli olarak retrakte olur. Görece çok daha kısadır, yalnızca 2 hafta sürer. Bazı hayvan türlerinde ise sadece 24 saat kadardır. Herhangi bir zamandaki saç foliküllerinin % 1'i bu evrededir. İnsanlarda her bir kıl kendi siklusunun rutin seyrinde (kıl siklus saatine göre) ilerlerken, bu durum hayvanlarda mevsimsel faktörler, sıcaklık değişimleri ve ışık yoğunluğu gibi etkenlere bağlı olarak değişebilir. Örneğin tüm kıllar aynı anda katagen faza girebilir. Bu durum hayvanlarda kılların aniden dökülmesini açıklamaktadır (7). Hayvanlardaki döngüsel dökülme ve mevsimsel değişikliğe bağlı farklılıkların yaşama alanına ve iklime adaptasyonda avantaj sağladığı düşünülmektedir (5).

TGF- β katagen fazdan hemen önce salgılanarak keratinosit apoptozunda ve folikülün büzülmesinde önemli rol oynar. Daha sonra apoptotik parçalar çevredeki makrofajlarca hızlı bir şekilde fagosite edilir (7).

Telogen faz yaklaşık 3-4 ay sürer. Bu sürede aktif saç üretimi olmaz. Herhangi bir dönemde saç tellerinin yaklaşık % 10-15'i bu evrededir. Telogen kılın çevresini saran epitelyal kesede bazaloid, indiferansiye hücrelerin yaptığı bir çıkıntı ve kıl gövdesi proksimalinde depigmentasyon görülür. Daha sonra telogen saç atılarak kıl folikülünde mitotik aktivite ve büyümenin tekrar başladığı yeni bir anagen faza geçilir (7).

Ömür boyu kıl siklusu sayısı ortalama 10-20 civarındadır. Saçlı deride büyüme hızı ortalama 0,35 mm/gündür (ayda yaklaşık 1 cm). Bireysel ve mevsimsel farklılıklar olmakla birlikte fizyolojik kayıp miktarı günde ortalama 100-200 tel arası kadardır (5).

Birçok vücut bölgesinde saçlı deriye göre anagen faz daha kısa, telogen faz daha uzundur. Bu da kısa kılların uzun süreler boyunca daha fazla uzamadan oldukları gibi kalmalarına yol açar. İnsanda kılların uzaması siklik bir seyir gösterir, her bir folikül ayrı bir ünite olarak işlev görür ve her birinin sessiz ve aktif olduğu dönemler vardır. Böylece her bir kıl folikülü farklı zamanlarda dökülme dönemine girer. Bu nedenle hayvanlarda olduğu gibi mevsim değişimleri sırasında aynı anda tüm kıllarda dökülme gözlenmez (2).

Hormonların kıl folikül siklusu üzerine farklı etkileri mevcuttur (5). Saçlı deri, yüz ve pubis gibi bölgelerdeki kıl folikülü gelişimi seks, tiroid ve adrenal bez hormonlarından etkilenir (1). Östrojenler anagen fazı uzatırken, tiroksin büyümeyi hızlandırır ve kortikosteroidler anagen fazı geciktirir. Östrojen kılın büyüme hızını azaltırken, androjenler duyarlı bölgelerde hem kalınlığı hem de büyüme hızını artırır (5).

Çeşitli endojen ve eksojen fizyolojik faktörler de kıl siklusunu etkileyebilir. Gebelik, ateşli hastalıklar, cerrahi operasyonlar ve mitotik aktiviteyi etkileyen kemoterapötikler bunlardan bazılarıdır (2).

Kıl büyüme siklusları primer olarak moleküler temeli çok iyi bilinmeyen, endokrin, nöral, vasküler ve nutrisyonel çok sayıda ektrafoliküler düzenleyici uyarana duyarlı lokal sinyal değişiklikleri tarafından kontrol edilmektedir. Kıl folikülünün siklik regresyonu ve rejenerasyonu sadece yıpranmış ve hasarlanmış saçların yenilenmesini sağlamakla kalmayıp, malignitelere, bozuk şaft üretimine ve folikül bozukluklarına karşı da koruyucu rol üstlenir. Sonuç olarak kıl folikülünün siklik yaşam seyri vücut yüzeyinin yenilenmesi ve derinin farklı bölgelerindeki kıl uzunluğunun kontrol edilmesini sağlamaktadır (5).

2.3. İmmün Sistem Hücreleri Ve Sitokinler

T lenfositler ve salgıladıkları sitokinler temel olarak kazanılmış immün sistemin hücre aracılı kısmında rol oynar. T lenfositler hematopoetik kök hücrelerden oluşan prekürsörlerin timusta gelişimi ile oluşur. Olgun T lenfositler kanda bulunur ve toplam lenfositlerin % 60-70'ini oluşturur. Vücudun maruz kaldığı antijenik uyarıları tanımaya yönelik çok sayıda reseptör içerir ve bunları değerlendirip kendisine majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri yardımı ile sunan dentritik hücreler ve makrofajlardan gerekli antijenik uyarıları aldıktan sonra aktive olarak ilgili dokuya göç ederek inflamasyon sürecine katkıda bulunur (8).

Dokuya infiltre olan T lenfositler inflamasyonda farklı işlevleri sürdürme amacı ile çeşitli alt gruplara ayrılır. Bunlar cluster of differentiation 4+ (CD4+) Th 1, CD4+ Th 2 ve CD4+ Th 17 hücreler, CD8+ Sitotoksik T lenfositler (sTL) ve Treg hücrelerdir. Bu hücreler tarafından salgılanan sitokinler inflamatuvar, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkların klinik ve mikroskopik bulgularının meydana gelmesini sağlayan aracı moleküllerdir (8).

Th hücreler B lenfositleri antikor üretimi, makrofajları mikrobik organizmaları yok etme, sTL hücreleri enfekte hücreleri öldürme, Treg hücreleri de immün yanıtı sınırlama ve vücudun kendi antijenlerine karşı reaksiyonlarından koruma yönünde uyarır (8).

Vücuttaki bağışıklık yanıtının başlangıcı ve düzenlenmesi lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller ve endoteller gibi çok sayıda hücrenin birbiri ile ilişkisi sonucunda olur. Bu ilişkinin bir kısmı hücre-hücre teması, bir kısmı da sitokin adı verilen aracı moleküller yardımı ile gerçekleşir (8).

Çoğu sitokinin geniş bir etki spektrumu vardır ve bazıları birkaç farklı hücre tipi tarafından salgılanabilir. Bu sitokinlerin çoğu salgılandıkları hücre üzerinde yani otokrin, bir kısmı komşu hücreler üzerinde yani parakrin ve bir kısmı da uzaktaki hücreler üzerinde yani endokrin etki gösterir. Sitokinler immün sistemin farklı yönlerine katkıda bulunur. Doğal bağışıklıkta yabancı ajanla veya antijenle ilk

karşılaşmada hızlı bir şekilde üretilir ve inflamasyonu başlatır. Bu sitokinler başlıca TNF- α , IL-1, IL-12 ve IFN- γ olup ana kaynakları makrofajlar, dentritik hücreler, endotel hücreleri, epitel hücreleri ve natural killer (NK) hücrelerdir (8).

Kazanılmış bağışıklık sisteminde ise sitokinler temel olarak çeşitli antijen veya diğer sinyaller yoluyla aktive edilmiş Th hücreler tarafından üretilir. Böylece lenfositlerde çoğalma, farklılaşma ve aktif hücrelere dönüşme süreçleri uyarılır. Bu gruptaki ana sitokinler ise IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 ve IFN- γ 'dır (8).

Sitokinler hakkındaki bilgiler çok sayıdaki tedavi uygulamasına dayanmaktadır. Belirli bir sitokin üretimini inhibe etme, onun inflamasyon ve doku hasarı gibi zararlı yönlerini kontrol altına alma amacı taşımaktadır. Romatoid artrit (RA) ve psoriasis hastalarında kullanılan TNF- α antagonistleri buna bir örnektir. Diğer birçok sitokin antagonisti, farklı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (8).

Th2 hücreler tarafından salgılanan IL-13 öncelikle eozinofillerin aktivasyonu ve dokuya göçünden sorumludur, bunun yanında makrofajları aktifleştirerek inflamasyona katkıda bulunur. Bunlara ek olarak anti-helminetik ve allerjik reaksiyonların oluşumunda da rol almaktadır (8).

Timus ve periferel lenfoid organlarda gelişimini tamamlayan CD4+ Treg hücreler vücudu otoimmün reaksiyonlardan koruma görevi üstlenmiştir. İmmün sistem yanıtlarını baskılama mekanizmaları tam olarak bilinmese de, bunu TGF- β ve IL-10 gibi lenfosit fonksiyonlarını baskılayan sitokinler salgılayarak gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Eş zamanlı salgıladıkları moleküllerle diğer immün sistem hücrelerinin antijen sunma yeteneğini bozarak T hücre fonksiyonlarının baskılanmasına neden olurlar (8).

TNF- α lökositlerin endotele adhezyonunda, damardan geçişinde ve inflamasyonlu bölgeye göçünde kritik rol oynar. En çok makrofaj ve dendritik hücreler, daha az oranda T lenfositler ve mast hücreleri tarafından üretilir. TNF- α üretimi mikrobiyal ürünler, immün kompleksler, fiziksel travma ve çeşitli inflamatuvar uyarılar sonrasında artar. Sonrasında lökositlerin dokuya geçişini

kolaylaştıran endotel aktivasyonu, inflamasyonda etkili diğer hücrelerin uyarılması ve inflamatuvar sitokinler salınımında artışa öncülük etmesi ile lokal ve sistemik immün yanıtta katkıda bulunur (8).

Th17 hücreler salgıladıkları IL-17 ile çeşitli kemokinlerin salınımını tetikleyerek nötrofil ve monositlerin ilgili dokuya göçünü kolaylaştırarak inflamasyona katılmalarını sağlar. IL-17'nin, AA'nın da içinde bulunduğu çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların seyrinde etkili olduğu ve doku harabiyetine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (8).

Th1 hücreler temel olarak IFN- γ salgılayarak makrofajları aktive eder ve böylece inflamasyon ve doku harabiyetinde önemli rol oynar. IFN- γ 'nın AA gelişiminde inflamatuvar kaskatı başlatan temel sitokin olduğuna inanılmaktadır (8).

2.4. Kıl Folikülü İmmün Sistemi

İmmunolojik olarak kıl folikülünün birtakım önemli özellikleri vardır. Foliküler kanal enfeksiyöz ajanların organizmaya girişi için majör açıklıklardan biridir. Buna rağmen bağışıklığı yeterli bir bireyde enfeksiyon sık görülmez. Bu durum foliküler seviyedeki keratinositlerin sahip olduğu anti-enfektif mekanizmalarla ilişkilidir. Bu sistemde langerhans hücreleri, T hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar mevcuttur. Bunların yanı sıra folikül epiteli, salgıladığı β -defensinlerle doğal bağışıklığa katkıda bulunur. Non-patojenik mikroflora hem sebum degradasyonunu hem de cilt pH'sını düzenleyerek enfeksiyöz ajanlarla savaşır (5).

Kıl folikülü immün sistemi, kıl siklusunun anagen fazındaki göreceli immün ayrıcalıklı şartların devamlılığını sağlamak adına farklı bir konfigürasyona sahiptir. Proksimal kıl folikülü epiteli olarak bilinen iç kök kılıfı ve matriksin, TGF- β gibi lokal immünosupresif ajanların salınımı, düşük miktarlarda MHC-Ia ekspresyonu ve doğal bağışıklık sistemi elemanlarından NK hücrelerinin inhibisyonu gibi işlevleri mevcuttur. Bu sistemdeki çökmenin AA gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (4).

Kıl folikülündeki immün ayrıcalıklı bölgenin çöküşü hücresel bağışıklık sistemi ve otoantikör gelişimi üzerinden açıklanmaktadır. Düz kas hücreleri, gastrik parietal hücreler, tiroid hücreleri ve anagen kıl folikülü bileşenlerine karşı gelişen otoantikörler tarif edilmiştir. AA'nın indüksiyonunun eksojen veya endojen antijenlerle mi olduğu ya da normal veya aberran epitoplara karşı mı geliştiği bilinmemektedir. Sonuç olarak patogeneze ait çalışmalar süreci şöyle özetlemektedir: anagen kıl folikülünün immün ayrıcalıklı bölgeyi sürdürmede yetersiz kalması, hücre yüzeylerinde epitop adı verilen ve antijenik uyarı potansiyeli olan bölgelerin açığa çıkması, immün sistemin aktivasyonu ile birlikte kendilerine antijen sunumunu takiben T lenfositlerin aktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin kıl foliküllerine doğru göçü ve o bölgenin infiltre edilmesi sonucunda klinik bulguların ortaya çıkması (4).

Diğer tüm deri kompartmanlarının aksine saç folikül epiteli (üretimin gerçekleştiği matriks bölgesi) göreceli olarak immün ayrıcalıklı bir alan olup normal şartlarda proinflamatuvar olaylardan uzaktır. Bu durum başta IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile ortadan kalkarken, bozulmuş antijen sunumu, MHC-1 ekspresyonu yokluğu ve potent immunsupresif sitokinlerin (TGF- β gibi) varlığında mevcut halini devam ettirir. Bu anlamda immün sistem baskılayıcıları olan siklosporin ve kortikosteroidler, saç büyümesi üzerine anlamlı etki yaparak AA tedavisinde kullanılmaktadırlar (5).

Alta yatan gerçek immunolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte foliküler siklusun devamında sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, hormonların, nöropeptidlerin ve nörotransmitterlerin önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir. Kıl folikülü immünolojisinin daha iyi anlaşılması doğal enfeksiyon karşıtı sistemleri ve immün ayrıcalıklı bölgelerin işleyişine yeni bir bakış açısı kazandırmakla kalmayıp, sekrete edilen sitokin ve diğer mediatörlerin hastalık süreçlerindeki rollerini kavramamızda yardımcı olacaktır (5).

2.5. AA'da Kalıtım Ve Genetik Faktörler

AA'nın ortaya çıkışında kalıtımın da rolü mevcuttur, multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (1,2). Hastaların % 25'inde pozitif aile öyküsü vardır (2). Farklı

kaynaklarda bu oran % 10 ila % 42 arasında bildirilmiştir (4). Pozitif aile öyküsü olan bireylerde hastalığın daha sık olarak 30 yaşından önce başladığı öne sürülmüştür (1). Çocuklarda daha az sıklıkta görülmekte birlikte Kuveyt'ten bir çalışmada insidansın daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. İstisnai olarak konjenital olgular görülebilir (4). Literatürde AA'lı ikiz olgular da bildirilmiştir (2). Şiddetli hastalıkta IL-1 reseptör antagonisti ve bunun homoloğu olan IL-1F5'te, ayrıca TNF- α 'da polimorfizm saptanmıştır. Eşlik eden Down sendromu ve otoimmün poliglandular sendrom tip 1, hastalıktan sorumlu genlerin 21. kromozom üzerinde olabileceğini düşündürmüştür (1).

AA genetiği mendelyan kalıtıma uymayan bir yapıdadır. Genetik çalışmalarda AA ile ilişkilendirilmiş majör genlerin hastalığa yatkınlığı, minör genlerin ise fenotipi belirlediği ileri sürülmektedir (4).

Kalıtım poligeniktir, ancak daha çok insan lökosit antijeni (HLA)-II genleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Başka bir çalışma 6, 10, 16 ve 18. kromozom üzerinde şüpheli gen lokusları saptanmıştır. Bunlardan 6. kromozom üzerindeki lokus MHC lokusudur (7).

Çoğu otoimmün kökenli hastalık, HLA grupları ile ilişkilendirilmiştir. HLA molekülleri vücudun kendisine ait ve yabancı proteinlere bağlanarak immün sistemin onları tanımasına yardımcı olmaktadır. HLA sınıf I ve II ile yapılan çalışmalarda en çok HLA II (DP, DQ, DR) ile birliktelik saptanmıştır. AA hastalarının % 80'inden fazlasında pozitif bulunan DQB1*03 (DQ3), bu yönüyle AA'ya yatkınlık için bir marker olarak değerlendirilebilir (4). HLA-DRB1*0401 (DR4) ve HLA-DQB1*0301 (DQ7)'nin şiddetli ve uzun süren AA veya AU göstergesi olduğu düşünülmektedir (5). HLA-DR5 ise erken başlangıçlı hastalıkla ilişkilendirilmiştir (4).

Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda eş zamanlı hastalık sıklığının % 55 olarak bulunması, genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde önemli olduğunu göstermiştir (5).

2.6. AA'da Epidemiyoloji

AA'nın Amerika'da 4,5 milyondan fazla insanda görüldüğü düşünülmektedir. AT ve AU gibi şiddetli formlara dönüşüm çocuklarda daha sıktır. Bir çalışmada bu oran % 7 olarak belirtilmiştir (7).

Amerika'da 1971-1974 yılları arasında yürütülmüş bir çalışmada AA prevalansı 158/100000 ve popülasyonun yaklaşık % 0,1-0,2'si olarak tespit edilmiştir. Bir kişinin hayatı boyunca AA geliştirme riski ise % 1,7 olarak tahmin edilmektedir (5). AA herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık 10-20 ve 30-40 yaş arasında görülür. Hastalıkta her iki cinsiyet de eşit olarak etkilenir (1).

2.7. AA Patogenezi

Normal anagen kıl folikülünde keratinositlerin tipik olarak klas 1 ve klas 2 MHC antijenlerini eksprese etmemesi, insan kıl folikülü bulbusuna immünolojik ayrıcalık kazandırır. AA'da kıl folikülü HLA-A, B, C, DR eksprese etmeye başlayarak sitotoksik T lenfositlerin kıl matriks hücreleri ile etkileşimine izin verir. Böylece immün sistem cevapları kıl folikülü üzerinde etkili olmaya başlar (5).

AA gelişimi açısından kıl folikülündeki temel bozukluk, foliküllerin anagen fazdan telogen faza prematür geçişidir. Oluşan bu anagen duraklamadan hücre aracılı apoptozisin sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). Patogenezde kanıtlar baskın olarak otoimmün etyolojiyi desteklemektedir (2). Bu nedenle serum ve dokuda ölçülen sitokin ve kemokinler hastalık aktivitesini ölçmede faydalı belirteçlerdir. AA hastalarında IL-2 , IL-5 ve IL-6 gibi sitokinlerin serum düzeyi kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Diğer birçok sitokin ile de patogenezdeki rollerini açıklamaya yönelik benzer çalışmalar yürütülmektedir (7).

T hücre aracılı immün sistem yanıtlarının ölçüldüğü bu çalışmalar ele alındığında birbirinden farklı sonuçlar bildirildiği görülmektedir. Bu durum AA'nın heterojenitesi ve kullanılan ölçüm tekniklerinin farklılığının bir sonucu olabilir (7).

AA patogenezi hakkındaki immünolojik veriler şu kaynaklara dayanır: klinikte diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik, bazı hastalarda kıl folikülü

antijenlerine karşı gelişmiş dolaşan antikorlar, immün sistem fonksiyonlarında değişim, sentetik immünmodülatörlerin hastalık seyrine olumlu etkisi, aktive ve otoreaktif T hücrelerini içeren histopatolojik bulgular ve kıl bulbusuna komşu alanlarda HLA-DR ekspresyonu (7).

Kıl folikülünün bulbus bölgesi çevresi normalde immün ayrıcalıklı bir alan iken, AA hastalarında oligoklonal ve otoreaktif T hücrelerinden zengin inflamatuvar infiltrat bulunur. Bu hipotez, melanosit peptidlerinin bahsedilen alanlarda daha yoğun bulunması, beyaz saçların hastalıktan nadiren etkilenmesi ve yeni çıkan saçların depigmente olması ile de desteklenmektedir. Erken dönem AA'da perifoliküler ve intrafoliküler inflamatuvar infiltrat makrofaj, CD1a ve CD36 ile pozitif boyanan langerhans hücreleri ve aktive oligoklonal CD4+ ve CD8+ T lenfositlerden oluşur (2,7). CD4+ hücreler klasik yardımcı görevler üstlenirken, CD8+ hücreler de önemli efektör fonksiyonlar üstlenir (7). Saç kaybının erken fazı bu bölgeye gelen inflamatuvar hücrelerce üretilen IL-2, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından domine edilmektedir (2). Ayrıca IL-1 de AA'da önemli bir tetikleyici olarak suçlanmıştır. Yine başka çalışmalarda in vivo IFN- γ , IL-5, IL-6 ve IL-16 yükseklikleri saptanmıştır (1). Kıl folikülünün bulbus bölgesi, anagen faz süresince MHC klas 1a antijenlerinin düşük seviyede ekspresyonu nedeni ile göreceli olarak immün ayrıcalıklı bir bölge iken, AA'da foliküler epitelde MHC klas 1 ve 2 ekspresyonunun tespiti, bu durumun hastalık seyrinde tersine döndüğünün kanıtıdır ve böylece organ spesifik otoimmün hastalık gelişimine zemin hazırlanmış olur (1,2).

AA'da temel olarak foliküler antijenlerle (otoantijenler) T lenfosit etkileşimi söz konusudur. T hücrelerinin bu konudaki yeri ve önemi farklı araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. Örneğin, AA hastalarının saçlı derisinden alınan greft örneklerinin konjenital olarak atimik tüysüz farelere nakli sonucunda greft üzerinde saç büyümesi görülmüştür (5).

Şiddetli kombine immün yetmezlikli farelerdeki insan deri eksplantlarına saçlı deriyi infiltre eden lenfositler (CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin her ikisi de) enjekte edilerek AA transfer edilebilir, fakat foliküler olmayan saçlı deri homojenatları ile bu sağlanamaz (5). Bu fare modelleri ile yapılan çalışmalarda

aktive T lenfositlerin hedefinin foliküler melanositler olduğu ve T hücrelerince tanınan melanosit ilişkili antijenlerin olası otoantijenler olarak rol oynadığı öne sürülmüştür (2,5).

Stresin patogenezdaki rolü net olmasa da hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Substans P ve nerve growth faktör (NGF), bu anlamda anahtar mediyatörlerdir. Etkilerini keratinosit apoptozu, kıl folikülünde proliferasyonun inhibisyonu ve katagen fazın indüksiyonu ile gösterirler. Diğer yandan, Türkiye'den bir çalışmada arka arkaya 2 depremin görüldüğü bir dönemde çalışmanın yapıldığı hastaneye başvuran AA hastalarında deprem öncesine göre bir artış olmadığı, stresin primer bir tetikleyici olmayabileceği ileri sürülmüştür (4). Oksidatif stresin hastalık gelişimine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, oksidatif stres belirteçlerinin AA hastalarında kontrollere göre daha yüksek saptandığı gösterilmiştir (9).

Enfeksiyon faktörü tamamen dışlanamamış olmakla birlikte psikolojik stres AA'yı tetikleyen en temel dış faktör olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda AA hastalarında ruhsal durum, uyum ve anksiyete bozuklukları prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (1).

2.8. AA'da Klinik Özellikler

AA'da temel klinik bulgu foliküler açıklıkların normal olduğu, skar yapmayan saç kaybı ile karakterize yuvarlak veya oval yamalardır (5). Alopesik alanlarda az miktarda dökülmemiş saç bulunabilir (2). Saçlar dışında en sık sakal, kaş, kirpik ve pubik kıllar etkilenir. Kirpik dökülmesi sonucunda gözün dış etkenlere karşı koruması zayıfladığı için korneal abrazyonlar ve konjunktivit oluşabilir (5). Tutulum şiddeti değişken olabilir, dökülmenin güçlkle saptanabildiği hastalardan, tüm vücut tutulumuna kadar gidebilen bir seyir mevcuttur. Kıl folikülünün bulunduğu herhangi bir yer hastalıktan etkilenebilir (4).

Alopesik bölgedeki deri genellikle normaldir, inflamasyon bulguları görülmez ancak hafif eritem eşlik edebilir (1,5). Saç parlaklık kaybına uğramakla birlikte rengi normal veya hafif açılmış olabilir (4). Kural olarak asemptomatiktir. Lezyonlar subjektif yakınmaya yol açmaz, ancak bazen hastalar yeni alopesik yama

oluşumundan önce söz konusu alanlarda parestezi, pruritus, duyarlılık, yanma ve hassasiyet tarif edebilmektedir (1,5).

Muayenede saç çekme testinde telogen ve distrofik anagen kıllarda artış gözlenir. Anagen kılların distrofik olmasının sebebi, kıl folikülünde sürekli devam eden inflamatuvar sürecin anagen fazdan katagen ve telogen fazlara olgunlaşmadan geçilmesine neden olmasıdır (4).

Dermoskopik olarak foliküler yoğunluk normaldir ve folikül açıklıkları kaybolmamıştır. Minyatürize kıl folikülleri görülür (4). Buna ek olarak ünlem saç olarak bilinen, özellikle aktif dönemde lezyon sınırında bulunan, dermoskopi ile daha iyi seçilebilen kısa, kolaylıkla çekilebilen, ünlem işaretini andıran, distali proksimaline göre daha geniş kırık saçlar vardır (1,5). AA için karakteristik olsa da trikotillomanide de görülebilir (4). Siyah nokta, kırık saç, sarı nokta ve kısa, küme halinde vellüs tipi kıllar diğer dermoskopik bulgulardır (10).

Saçlar tekrar büyürken beyaz veya açık kahverengi görünümde olup yavaşça normal rengine döner. Nadiren beyaz olarak kalabilir (4).

Temel görünlere ek olarak saçlı derinin posterior oksipital ve temporal sınırları boyunca yayılım gösteren ofiyazis, bu bölgelerin korunup frontotemporal bölgede bant tarzında dökülme ile giden sisaipho (ofiyazis inversus), sürekli olarak bir alanda saç kaybının ve başka alanlarda saç çıkımının olduğu retiküler varyant ve nadir görülen diffüz varyant AA'da görülen diğer klinik tiplerdir (1,4,5).

Özetle AA kliniği genel olarak saç gövdesinin incilmesi ve anagen saçın kırılması ile sonuçlanan, saç matriksine inflamatuvar bir saldırının sonucu olarak ortaya çıkar. Saç anagen fazdan telogen faza geçerek minyatürize olur, yani terminal kıl vellüs seviyesine gerileyerek klinikte ünlem işareti şeklinde bulgu veren saçlar oluşur (2). Hastalığın diğer klinik tipleri saçların tamamında kayıp görülen AT ve ek olarak vücut kıllarının da döküldüğü AU'dur (5).

2.9. AA'da Histopatolojik Özellikler

Histolojik değişiklikler hastalığın evresine, biyopsinin alınış zamanına ve yerine bağlıdır. Yerleşik lezyon alopesik alanın merkezinde, aktif alanlar ise normal cilde komşu alanlarda görülür. Başlangıçta normal sayıda foliküler ünite görülürken, dirençli ve kronik lezyonlarda sayıları azalır (4). AA'nın akut progresif evresinde matür anagen foliküller çevresinde veya içerisinde, özellikle kıl bulbusunu çevreler tarzda lenfositik infiltrasyon görülür (5). İnfiltratta bazen plazma hücreleri ve eozinofiller görülebilir (4). İnflamatuar hücrelerin bulbar epitele ekzositozuna ise nadiren rastlanır (5). Peribulbar inflamasyon, foliküller telogen faza geçtikçe gerileme eğilimindedir (7). Yapısal bozulma, bulbusta çekilme, lenfositik infiltrasyon, pigment inkontinansı, matriks hücre nekrozu ve vakuoler hasar erken dönemde görülen diğer bulgulardır (4). Bulbus yerleşimli matriks başlangıçta intakt olsa da, sonuçta papilla-matrisyal epitel bağlantısı kesilerek folikül büyümesi duraklar. Bu evreden itibaren katagen faza işaret eden çok sayıda apoptotik hücre meydana gelir (7).

Folikül katagen faza girip telogene ilerledikçe gerileyen inflamatuvar infiltrat bazı olgularda görülemeyebilir. Atipik, ofiyazik ve diffüz formlar lenfositik infiltrasyonun az olduğu veya görülmediği durumlardır. Daha sonra tekrar anagen faz ve eşlik eden inflamatuvar infiltrat süreci başlar. Folikülde sürekli tekrar eden bu süreç sonunda kısa, minyatürize, keratinizasyonu tamamlanmamış, shaftı belirgin bir şekilde daralmış ve travmaya duyarlı kıllar meydana gelir (4,5). İnflamatuar infiltrata rağmen kıl üretim potansiyelinin korunması kıl folükülünün canlı kaldığının göstergesidir (5). Lezyonun genişleyen kenarında foliküllerin çoğunluğu geç katagen veya telogen fazdadır. Birkaç anagen veya minyatürize kıl folikülü de görülebilir (7).

Kronik hastalıkta foliküllerin çoğu katagen ve telogendir. Subkutanöz dokuda inflamasyon, bu evrelerdeki folikülleri çok etkilemediğinden görülmeyebilir (4). Peribulbar sahada inflamatuvar infiltrata rastlanmayabilir (7). Geç dönemde sayısız minyatürize, telogen kıl meydana gelir. Öyle ki telogen kıl miktarı sayıca telogen effluviumu aşabilir. Minyatürize kıllar hastalığın kronisitesi ile sayıca artar ve görünüm olarak geç anagen faza benzer. Benzer kıllar orta ve üst dermiste de

bulunmakta ve nanogen olarak adlandırılmaktadır (4). Nanogen, vellus ve terminal kıllar arasındaki geçiş evresini yansıtan çok sayıda minyatürize, hapsedilmiş, siklusu hızlı tamamlayan kıllara verilen isimdir (1,5). Anagen veya katagen benzeri bulbus içeren nanogen saçların çevresinde hafif peribulbar mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir (5). Histolojik olarak kıl gövdesi üretiminin başlamadığı ancak çok ince, tamamlanmamış keratinize bir formun oluştuğu, muayenede "boş infundibulum" görülür. Böyle bir durumda alınan horizontal kesitler tanı açısından önemli olan foliküllerin yoğunluk, çap ve sıklık değişiklikleri hakkında bilgi verebilir (4).

Liken planopilaris (LPP) gibi skatrisyel alopesilerin aksine lenfositler folikül kök hücrelerini hedef almaz yani skar formasyonu görülmez (2,7). Yerleşik AT olgularında çok sayıda telogen, birkaç anagen folikül ve terminal kılların sayısında belirgin azalma görülür. Horizontal kesitlerin değerlendirildiği bir çalışmada normal saçlı derinin 4 mm'lik biyopsi örneğinde ortalama 40, AA'da ise 27 folikül saptanmıştır. Ayrıca vellüs kılları ve telogen foliküllerde artış görülmüştür. Rejenere alanlarda melanosit sayısı ve melanositlerin pigmentasyon düzeyi normal hücrelere göre çok daha azdır. Bu durum klinikte kıl renginin beyazlaması ile sonuçlanır (7).

İmmünofloresans çalışmalarda ise kıl folikülünün alt kısmındaki bazal membran boyunca kompleman 3 (C3), immunoglobulin G (IgG) ve immunoglobulin M (IgM) birikimi olduğu gösterilmiştir (1).

Histopatolojide terminal foliküllerin neredeyse hepsinin aynı gelişim evresinde olması, bulbusta yoğun lenfosit infiltrasyonu, genişleyen kenarda artmış katagen/telogen oranı ve nanogen foliküllerin varlığı AA'yı düşündürecek ipuçlarıdır (7).

2.10. AA'da Ayırıcı Tanı Ve Eşlik Eden Klinik Durumlar

AA bazı klinik tablolarla birliktelik gösterebilir. Bir çalışmada AA ilişkili hastalıklar arasında, atopi ile (alerjik rinit, atopik dermatit, astım) % 40'tan fazla birliktelik saptanmıştır (5). AA'nın normal popülasyona göre daha yüksek oranda saptandığı diğer durumlar Down sendromu, Addison hastalığı, liken planus, idiopatik primer hipofizit, herediter trombositopeni, sistemik lupus eritematoz

(SLE), diyabetes mellitus, miyastenia gravis, Turner sendromu, interlökin-1 reseptör antagonisti gen poliformizmi, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), tekrarlayan polikondrit, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu, sitomegalovirus ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, Çölyak hastalığı, kemoterapi tedavisi, ribavirin ve rifampisin kullanımı, otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi gibi), vitiligo, inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1 olarak özetlenebilir (2,4,5,7). Bunlara ek olarak allojenik kemik iliği nakli sonrası gelişen AA olguları bildirilmiştir (7). Ayrıca AA hastalarının akrabalarında Tip 1 diyabet sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir. Nevüs flammeus (Porto şarabı lekesi) ile de birliktelik görülebilir (5,11). Mevcut durumlardan AA'nın en çok birliktelik gösterdiği hastalıklar ise tiroid bozuklukları ve vitiligo gibi otoimmün tablolardır (1). Bununla beraber çoğu hastada eşlik eden başka hastalık bulunmaz ve semptom olmaksızın rutin testlerde nadiren saptanır (2).

Ayrırıcı tanıda tinea kapitis, trikotillomani, temporal triangular alopesi, erken dönem lupus eritematozus (LE), konjenital triangüler alopesi, alopesi neoplastika, traksiyon alopesisi, sekonder sifiliz ve gevşek anagen saç sendromu yanı sıra basınçla indüklenen alopesi, aplazya kutis konjenita da akılda tutulmalıdır (2,5). Diffüz varyant başlangıçta telogen effluvium ve androjenetik alopesi (AGA) ile karışabilir (5). Çoğu olguda doğru tanı için periyodik olarak tekrar saç çıkımı öyküsü ve klinik muayene genellikle bu tanıları birbirinden ayırmada yeterlidir, fakat saçlı deri biyopsisi gerekli olabilir (2,5).

AA karıştığı hastalıklar arasında tinea kapitis süperfisyalisten eritem, skuam ve lenfadenopati olmayışı, ayrıca potasyum hidroksit (KOH) ile yapılan incelemede mantar elemanlarının gösterilmesi; trikotillomaniden değişik uzunluktaki saçların yokluğu, pigmente saçların daha az olması, minyatürize kıl ve inflamatuvar infiltratın varlığı; skar bırakan alopesilerden ise kıl foliküllerinin sağlam olması ile ayrılır (4,11).

Temporal triangular alopeside klinik ve histolojik olarak inflamasyon bulgusuna rastlanmaz. Ayrıca katagen ve telogen kıllarda artış görülmez (4).

Alopesi ile sonuçlanan trikilemmal kistler ve metastatik nodüler lezyonlar zeminlerinde kitle barındırması ile AA'dan ayrılır (11).

İnaktif AA lezyonları çok sayıdaki minyatürize terminal kıl nedeni ile AGA'yı taklit edebilir. AGA'da histolojik görünüm kronik AA'ya benzemekle birlikte kılların minyatürizasyonu çok yoğundur. Lenfositik infiltrasyonun yokluğu da ayırıcı yardımcı olabilir. Telogen effluviumda inflamasyon yoktur ve telogen kıllarda artış mevcuttur (4).

Saçta çok sayıda küçük odakta ve kirpiklerde AA varlığında sifiliz ile karışabilir bu nedenle serolojik testlere başvurulmalıdır (11). Alopesi sifilitika klinik olarak benzese de, plaklar nadiren tamamiyle alopesiktir. Her ikisinde de peribulbar inflamatuvar infiltratta plazma hücreleri bulunması, histolojik değerlendirmede zorluk yaşanmasına neden olur (4).

Diskoid lupus eritematozus (DLE), LPP ve frontal fibrozan alopeside inflamasyon folikülün üst segmentinde daha belirgindir ve kalıcı saç kaybıyla giden skar oluşumu ile sonuçlanır. DLE ve LPP'nin AA'dan ayırımında direk immünofloresans inceleme faydalı olabilir. Dermal mûsin birikimi DLE için tanısal bir ipucudur. Bununla beraber AA-DLE birlikteliğinin % 10'a kadar görülebildiğini de akılda tutmak gerekir (4).

Tanıda nadiren trikograma başvurulur, telogen/anagen oranında veya distrofik kıllarda artış görülür. Tanıya götüren laboratuvar testi olmayıp birliktelik gösterebileceği otoimmün hastalıklar açısından ve çeşitli otoantikör düzeylerinin ölçülmesi amacı ile yapılabilir (11).

AA'da kıl folikülüne ek olarak, özellikle tırnaklar gibi diğer ektodermal deri eklerinin de tutulabildiği bildirilmiştir (5). Tırnakta en sık gözlenen bulgu yüzeysel, diffüz, küçük, düzenli çukurcuklardan oluşan pittingdir; özellikle yaygın tutulumlu, uzun süreli olgularda % 10 oranında gelişebilir (2,11). Bir çalışmada bu oran % 66 olarak bildirilmiştir (7).

Tırnak tutulumu çocuklarda ve erkeklerde daha siktir. Alopesiden önce veya alopesi ile birlikte ortaya çıkabilir, hastalık iyileştikten sonra da devam edebilir.

Genelde çok sayıda tırnağı ilgilendirir ve matriks tutulumu ile ilişkilidir. Tırnak tutulumunun dökülmenin yaygınlığı ile ilişkili olduğu ve kötü prognozu gösterdiği düşünülmektedir. Bununla uyumlu olarak şiddetli formlarda daha sık görülmektedir (11). Tanımlanmış diğer değişiklikler arasında ise tırnakta yarıklanma, parlaklık kaybı, yirmi tırnak distrofisi (% 3 hastada görülür), trakionişi (yoğun longitudinal çizgilenmeye bağlı zımpara kağıdı görünümünde düzensizlik), kırılan tırnaklar, onikoliz, koilonişi, Beau çizgisi, onikoreksis, tırnak plağında incelme veya kalınlaşma, transvers veya punktat lökonişi, kırmızı veya beyaz benekli lunula ve nadiren onikomadezis bulunur (1,2,4,5,11). Terlemede azalma bildirilen olgular mevcuttur (7). Tedavi seçeneklerinden sistemik steroidlerin tırnak tutulumunda etkili olduğu bildirilmiştir (11).

AA hastalarında kıl folikülüne karşı antikorlar normal kişilere göre dolaşımında daha sık ve yüksek oranda tespit edilmiştir (1). Bu otoantikorlar çeşitli tiroid antijenlerine, gastrik parietal hücrelere ve düz kaslara karşı gelişmiş olabilir ancak bu durumun patogenezdaki rolü net değildir (1,7).

AA kıl foliküllerine hasar vermediği için yeniden büyüme potansiyeli yıllarca devam eder (1). Greftleme yöntemi ile edinilen deneyimler sonucunda saç büyüme yeteneğinin hücresel düzeyde normal olduğu gözlenmiştir (7). AA'da kür sağlayan veya koruyucu bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle amaç genellikle hastalık aktivitesini durdurmaktır (1).

2.11. AA'da Tedavi

2.11.1. Tedavide Genel Yaklaşım

Tedavi ile ilgili çalışmalar yürütmek, hastalığın seyrindeki değişkenlikler ve kendiliğinden gerileyebilmesi nedeni ile zordur. Bu nedenle AA tedavisinin değerlendirilmesi, verilerin karşılaştırılması ve hasta kaynaklı verilerin paylaşımı için rehberler geliştirilmiştir (5).

Saç kaybının doğal seyri değişkenlik gösterir. Bazı olgularda birkaç haftada tedavisiz yeni saç çıkımı gözlenebilir. Bir çalışmada 63 hastalarda tedavisiz, sadece güven sağlanması ile 4'ü 1 yıl, 1'i 2 yıl sonra olmak üzere tüm grupta ilk 3 ay içinde

iyileşme gözlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında anektodal tedavi başarıları spontan iyileşme göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (2).

AA tedavisinde tedavi yelpazesi oldukça geniş ancak tüm tedavi seçenekleri palyatiftir (5,11). Öncelikle hastanın kendine güveni artırılmalıdır. Gerek başlangıç döneminde gerekse sonrasında AA başlı başına bir psikiyatrik sorun oluşturabilir ve bu nedenle psikiyatrik danışma önemlidir. Tedavi temelde kozmetik görünüme yöneliktir bu nedenle agresif ve önemli yan etki riski bulunan tedavilere ancak hastaların bir bölümünde başvurulur (11).

Hasta bazında farklı modellerde kombinasyon tedavileri uygulamak faydalı olabilir. Yama tarzında sınırlı AA tedavisinde topikal veya intralezyonel steroidler, topikal minoksidil (% 2 veya % 5) tek başına veya diğer tedavilerle kombine şekilde kullanılabilir (2,5). Antralin, minoksidil ve orta etkili topikal steroidler çocuklarda kullanılabilir (11).

2.11.2. Antralin

İrritan maddelerden kısa kontakt topikal antralin % 1 krem (15-20 dk uygulama sonrası yıkama) yararlı olabilir (2). Antralinin gerçek etki mekanizması bilinmemekte ancak serbest radikal üretimi ile oluşan immünosupresif ve anti-inflamatuar özellikler ile etkili olduğuna inanılmaktadır. Yan etkiler kaşıntı, lokal eritem, soyulma, tedavi edilen alan ve giysilerde boyanma, folikülit ve bölgesel lenfadenopatidir (1). Antralinin yan etkileri tedaviye birkaç gün ara verilmesi ile düzelir, tekrar kullanılması halinde süre daha kısa tutulmalıdır (3).

2.11.3. Minoksidil

Minoksidil bir piperidinoprimidin türevidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, immünosupresif veya hormonal bir etkisi yoktur (3). İlk olarak anti-hipertansif bir ajan olarak ortaya çıkmıştır ve kullanımı sırasında oluşan hipertrikoz nedeni ile farklı alopesi türlerinde kullanılmıştır. Vasküler etkilerinden bağımsız olarak direkt folikülleri etkilemekte, bulbus tabanı ile dermal papilla üzerine proliferasyonu uyarıcı etki yapmakta ve keratinositlerin yaşam süresini uzatmaktadır (1,3). Yapılan çalışmalarda kıl folikülünün morfolojisini

normalleştirdiği, anagen fazı uzattığı ve minyatürize foliküllerin anagen foliküle dönüşümünü stimüle ettiği bildirilmiştir (3). Çocuklarda erişkinlere göre daha iyi yanıt alınmaktadır (1). Erkek ve kadın tipi AGA'nın aksine sürekli kullanım gerektirmez. Tedavi başladıktan 12 hafta sonra saçlarda büyüme gözlenir (3). Hastalığın şiddetli tipleri minoksidil tedavisine daha dirençlidir. Lokal kuruluk, irritasyon ve yüzde hipertrikoz yapabilir. Nadir olsa da sistemik yan etkiler göz önünde bulundurulmalı ve günde 2 ml'den fazla kullanılmamalıdır (1).

2.11.4. İntralezyonel Kortikosteroidler

Saçlı derinin % 50'den az alanını kaplayan sınırlı alopesilerde veya frontal saç çizgisi, kaş gibi kozmetik önemi yüksek bölgelere yerleşmiş lokalize lezyonlarda intralezyonel steroidler ilk tedavi seçeneğidir (1,2). Triamnisolon asetonid ve triamnisolon hekzasetonid kullanılması ile sırasıyla % 64 ve % 97'lik cevaplar elde edildiği bildirilmiştir. Uygulama 0,5 inç uzunluğunda, 30 Gauge (G) iğne kullanılarak yaklaşık 1 cm aralarla 0,1 ml'lik enjeksiyonlar şeklinde yapılır. Tercih edilen yöntem yüzeysel uygulamadan kaçınılması, derin dermise penetrasyonun sağlanmasıdır. Konsantrasyonlar 2,5 ila 10 mg/ml arasında değişmekle beraber saçlı deri için en çok 10, kaşlar ve yüz gibi alanlar için 2,5 mg/ml'lik dozlar tercih edilir (1). Enjeksiyon, etkilenen minyatürize kıl bulbusuna, yani orta dermise uygulanmalıdır (5). Saçlı deriye bir seferde toplamda en çok 3 ml uygulanması önerilir. Tedavinin ilk sonuçları genelde 1-2 ayda ortaya çıkar. Sonraki tedaviler 4-6 hafta ara ile tekrarlanır. Enjeksiyon alanlarında oluşabilecek atrofiden kaçınılmalıdır. Bu durum genelde yüksek miktarda uygulama, sık enjeksiyon yapma ve enjeksiyon derinliğinin yetersiz olmasından kaynaklanır. Yöntemin ağırlı olması çocuk yaş grubunda uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Bazı hastalarda 6 aylık tedaviye rağmen cevap alınamayışı, tiyoredoksin redüktaz enzim seviyesinin düşük olması ile ilişkilendirilmiştir. AT, AU, hızlı progrrese hastalık ve refrakter kronik hastalıkta tedavi yanıtı düşmektedir (1). Kaşlarda intralezyonel enjeksiyonun yaygın hastalıkta dahi faydalı olduğu gösterilmiştir (5).

2.11.5. Topikal Kortikosteroidler

Yüksek potensli topikal steroidler de birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir ancak intralezyonel enjeksiyonlarından daha az güvenilirdirler (2). Topikal steroidlerin farklı formları alopesi areatada değişik oranlarda etkilidir. Geniş alanlara uygulanması kolay olduğundan başlangıçta yaygın dökülme gözlenen hastalarda uygun bir tedavi şeklidir. Ayrıca ağrısız olması ve güvenlik aralığının genişliği nedeniyle çocuklar için iyi bir seçenektir. Bu tedavi ile saç çıkışının başlaması birkaç ayı bulabilir, bu nedenle etkinin ortaya çıkış süresini kısaltmak için farklı tedavi modaliteleri ile kombinasyon önerilir (1). Topikal steroidlerin yüzde akne, folikülit, telenjektazi, hipertrikoz, atrofi gibi yan etkileri bulunmaktadır (1,3). Düzenli takiple sistemik yan etkilerin önüne geçilebilir (3).

Yaygın hastalıkta kalıcı ve güvenli bir tedavi henüz yoktur. Spontan iyileşme nadir de olsa uzun süreli hastalıkta dahi görülebilir. Ancak ofiyazik hastalarda kendiliğinden iyileşme daha nadir, tedavi cevabı daha kısıtlıdır (5).

2.11.6. Topikal İmmünoterapi

Yaygın ve inatçı hastalıkta dinitroklorobenzen (DNKB), difensipron (DSFP) ve skuarik asit dibutil ester (SADBE) kullanılarak yapılan topikal immünoterapi, kontakt sensitivite yolu aracılığı ile etki eden bir tedavi yöntemidir (2,5). Kontakt duyarlandırıncılar deri ve eklerinin farklı noktalardan immünmodülasyonu ile etki eder (1). T hücre yanıtının kıl folikülü bulbusundan epidermise doğru yön değiştirmesini, kronik immün yanıtı bağı olarak non-spesifik, lokalize immünsupresyonun ortaya çıkmasını ve immünosupresif sitokinlerin (TGF- β ve IL-10 gibi) salınımını sağlarlar. Etkilerinin lokal mi sistemik mi olduğu halen tartışmalıdır, ancak tedavi alanı dışındaki yerlerde de saç çıkımı olabilmektedir. Bu tedavi ile şiddetli AA olgularında kabul edilebilir saç çıkım oranı % 22 -68 arasında değişmektedir. Tedavi sonrası takipte nüks sıktır. Şiddetli alopesili hastalarda etkili tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir (3). DNKB ilk topikal duyarlandırıncıdır, ancak mutajenik etkileri nedeni ile artık kullanılmamaktadır. SADBE ise kullanımdaki zorluklar, buzdolabında saklanmak zorunda olunması ve aseton içindeki instabilitesi nedeni ile görece daha az tercih edilmektedir (1).

DSFP potent bir kontakt duyarlandırıcıdır ve AA hastalarının % 98-99'unda allerjik yanıt oluşturur. Bu ajan doğal çevrede bulunmaktadır ve mutajen değildir (1). En çok tercih edilen moleküldür, ancak 12 yaş üzeri hastalarda kullanılmalıdır. Yüksek konsantrasyonlarda deri duyarlandırılır ve 14 gün sonra düşük konsantrasyonlarla devam edilir. Altı ay sonunda fayda görülmezse tedavi kesilir (1,11).

Topikal immünoterapi uygulanan hastaların saçlı deri biyopsilerinde eksprese edilen anormal HLA gruplarında azalma gözlenmiştir (1). Farelerde yapılan deneylerde aktive T lenfosit ve intrafoliküler CD8+ hücrelerde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar etki mekanizmasının lökosit trafiğinin durdurulması ile olduğunu düşündürür (2). Düşük yan etki profili çocuklarda uygulanma imkanı verir (3). Yan etkiler arasında en sık hafif allerjik kontakt dermatit olmak üzere hafif kaşıntı, soyulma, postaurikuler ve servikal lenfadenopati, kontakt ürtiker, postinflamatuar hipo-hiperpigmentasyon, eritema multiforme, göz ve yüz kapağı ödemi, ateş, grip benzeri semptomlar, anafaksi, vezikülasyon, lenf nodu gelişimi, generalize ekzema, konfeti tarzı diskromi ve vitiligo bulunmaktadır (1,3). Yan etkiler kullanılan tüm bileşiklerde benzer oranlarda saptanmıştır (3). Topikal immünoterapi kullanırken yan etki gelişmemesi açısından kılavuzlar dikkatle incelenmelidir (5).

2.11.7. Psoralen Ultraviyole A (PUVA)

Hastalığın yaygınlığı nispetinde topikal veya oral metoksipsoralen ile PUVA tedavisi refrakter ve yaygın lezyonlarda tedavi seçeneği olabilir (2,3). Tedavinin kullanım temeli, etkilenen kıl folikülü çevresindeki mononükleer ve langerhans hücrelerinden oluşan infiltrasyonu ortadan kaldırmaya dayanmaktadır. Özellikle yaygın saçlı deri ve gövde tutulumu olan hastalarda kullanılabilir. Saç çıkışı sağlanıncaya dek 30-80 seans arasında tedavi gerekebilir. PUVA tedavisinin yan etkisi fotoyaşlanma ve deri kanseri riskinde artıştır (1). Bu durum özellikle çocuklarda kullanım kısıtlılığına neden olur. Uzun dönemde kıllar çıktıkça ışınların deriye ulaşması zorlaştığından tedavi etkinliği azalabilir (11). PUVA tedavisine yanıt oranı % 20-73 arasında değişkenlik göstermekle beraber tedavi kesimi sonrası nüks siktir (3).

2.11.8. Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik steroid tedavisi daha çok aktif, hızlı progrese ve yaygın hastalıkta başarı sağlamaktadır (1). Sistemik steroidlerle saç çıkışının devamı için sıklıkla uzun dönem tedavi gerekse de yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (2). Metilprednizolonun AA'da kullanım dozu yetişkinler için 0,8-1 mg/kg/gün ve çocuklar için 0,1-1 mg/kg/gündür. AA'da saç çıkışını devam ettirmek için gerekli doz günlük 30-150 mg arasındadır. Tedavi süresi 1-6 ay arası değişir fakat süre uzadıkça özellikle çocuklarda artan kemik ile ilişkili yan etki riskinden sakınmak gerekir (1). Yapılan bir çalışmada yaşları 9 ve 60 arasında değişen 66 erişkin hastada günde 500 mg dozda 3 gün süreyle ve çocuklarda 5 mg/kg dozda günde 2 kez, 3 gün süreyle pulse metilprednizolon tedavisi verilmiştir. Yaygın tutulumlu hastaların % 60'ından fazlasında, AT hastalarının yarısında, AU hastalarının 1/4'ünde tedaviye yanıt alınmıştır. Ofiyazik hastalarda tedaviye yanıt gözlenmemiştir (2). Rebound etki sonucu hastalıkta alevlenme, akut böbrek yetmezliği, ateş, miyalji, artralji, halsizlik, sıvı-elektrolit dengesizliği, hipertansiyon, hiperglisemi, enfeksiyon duyarlılığında artış, osteoporoz, davranış bozuklukları, katarakt ve Cushing Sendromu ise diğer yan etkilere dir. Bazı yazarlar yaygın AA bulunan hastalarda intravenöz deksametazon pulse tedavisinin etkili ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir (1).

2.11.9. Siklosporin

Siklosporin-A, transplantasyon sonrasında yaygın kullanılan ve etkisini T hücre fonksiyonlarının inhibisyonu aracılığıyla gösteren bir immünsupresiftir. Etkinin kıl siklusundaki anagen fazın uzaması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca özellikle Th lenfositler olmak üzere perifoliküler lenfositik infiltratı azaltır. Hepatotoksik ve nefrotoksik bir ilaçtır ayrıca gingival hiperplazi, baş ağrısı, tremor ve hiperlipidemiye neden olur (1).

2.11.10. Biyolojik Ve Diğer Tedaviler

Biyolojik tedaviler hedef moleküllere bağlanarak etkisi gösteren humanize monoklonal antikorlar ve moleküler reseptörlerden oluşur. Bu tedaviler patojenik T

hücreleri ve T hücre aktivasyonunu azaltır ve inflamatuvar sitokinleri engeller. Bu durum AA tedavisinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda çalışmalar etanercept için olumsuz iken diğer ajanlarla yapılanlar devam etmektedir (1).

Bildirilen diğer tedaviler ise retinoik asit, oral minoksidil, sulfasalazin, metotreksat, azatiyopürin, inosipleks, nitrojen mustard, kriyoterapi, diod lazer, excimer lazer, topikal beksaroten, azaleik asit, simvastatin ve ezetimib kombinasyonu, aromaterapi, saç transplantasyonu (sadece kaşlarda başarılı olduğu bildirilmiş), topikal latanoprost şeklindedir (1,11,12).

2.12. Prognoz

AA değişken bir seyir gösterir, prognozu önceden kestirmek zordur (1,7). Kalıcı saç kaybı veya kısa süren, tam olmayan remisyon varlığında prognoz kötüdür (4). Buna karşın spontan iyileşme eğilimi vardır ve hastaların % 34-50 'sinde ilk 1 yıl içinde gözlenir (2,4). Devam eden süreçte relaps sık görülür, uzun süre takipli hastaların neredeyse % 100'ünde mevcuttur. Genellikle bir alanda yeni saç çıkımı olurken başka bir alanda dökülmeler görülür (1). Prognoz, ataklar arasında uzun remisyon sürelerine sahip hastalarda daha iyi seyretmeye meyillidir (4). Saçlı deri çoğu olguda ilk tutulan bölgedir, ancak lezyonlar kaş, kirpik ve sakal başlangıçlı da olabilir. Yeni çıkan saçlar başlangıçta ince ve pigmentten yoksun olup, zamanla normal yapı ve rengine kavuşur (1). Bu durum foliküler melanositlerin hedef antijenik yapılar olduğunu düşündürmektedir (2). Beyaz saçlar hastalığa daha az duyarlı olsa da bağışık değildir (1). Depigmente yeni çıkan kılların ömrü çoğu olguda bir siklus kadardır ancak persistan olgular görülebilir (7). Nadiren saçların pigmentsiz kaldığı durumlarda eşlik edebilecek vitiligo akılda tutulmalıdır (1). Eşlik eden atopik dermatit, çocukluk çağında ortaya çıkış, hastalığın ilk başvuruındaki şiddeti, ofiyazis, şiddetli hastalık, topikal immünoterapiye cevapsızlık, hastalığın 5 yıldan uzun sürmesi ve onikodistrofi kötü prognoz habercisidir (2,7). AA atopik bireylerde daha erken yaşta başlamakta ve daha şiddetli seyretmektedir (1).

2.13. AA'da Psikolojik Faktörler ve Hasta Yönetimi

AA ciddi psikolojik sorunlara neden olabilir (2). Psikolojik faktörlerin alopesik alanlarda bulunan sinir liflerinde miktarı artan substans P aracılığı ile AA gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (7). Hastalığın seyri, takma saç, peruk gibi kozmetik olarak kabul edilebilir alternatifler hakkında bilgi verme ve hasta için uygun yeni tedaviler açısından araştırma yapılması uygundur (2). Örneğin kirpikler döküldüğünde gözlük kullanımı kozmetik destek olarak ve dikkat dağıtması açısından faydalı olabilir. Hastalar destek grupları, peruklar, takma kirpikler, kozmetikler ile ilgili bilgi almak açısından derneklere yönlendirilebilir (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Araştırmaya 01 Nisan 2014 - 01 Aralık 2015 tarihleri arasında, kesitsel örnek seçme yönteminin kullanıldığı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜ) Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve klinik muayene sonucunda AA tanısı konulan gönüllü 46 hasta ve kontrol grubu olarak hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, diğer yönlerden sağlıklı 42 gönüllü dahil edildi. Araştırma için ESOĞÜ Tıp Fakültesi 12.06.2014 tarihli ve 8058721/160 karar sayılı Etik Kurul onamı alındı.

Araştırmaya katılan bireylere araştırmanın içeriği ayrıntılı olarak anlatıldı ve onaylamaları halinde kendileri için hazırlanmış ‘‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’’ verilerek dikkatli bir biçimde okumaları sağlandıktan sonra imzalatıldı.

Tüm katılımcılarda, araştırmaya dahil edilmek için 18-65 yaş arasında olma, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup anlama, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak katılmaya gönüllü olma şartı arandı.

Hasta grubunda araştırmaya dahil edilmek için AA tanısı almış olma, kontrol grubunda ise hayatının herhangi bir döneminde AA geçirmemiş ve diğer yönlerden (dışlama kriterlerine uygun) sağlıklı olma koşulu arandı.

Araştırmanın dışlama kriterleri her iki grup için, okur-yazar olmamak, son 4 hafta içinde topikal veya sistemik AA tedavisi veya immün sistem üzerine etkili, sitokin salınımını değiştirecek tedaviler (örneğin anti-TNF grubu ilaçlar ve sistemik steroid gibi) almış olmak, sigara veya alkol kullanmak, sistemik veya otoimmün bir hastalığı olmak, gebelik, emzirme, immün yetmezlik, aktif enfeksiyon geçiriyor olmak ve kemik iliği hipoplazisi olarak belirlendi. Bu maddelere ek olarak atopi öyküsü olan bireyler de kontrol grubuna dahil edilmedi.

Bir sosyodemografik veri formu hazırlanarak katılımcıların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, yaşadığı şehir, medeni hali, işi, iletişim bilgileri gibi demografik verileri kaydedildi. Hastalarda ayrıca AA'nın klinik alt tipi, hastalığın toplam süresi (hastalığın ilk ortaya çıkmasından başvuru tarihine dek ay olarak geçen süre), başlangıç yaşı, aktif ve stabil hastalığı değerlendirebilmek amacıyla en son gelişen AA atağının ay olarak süresi (aktif hastalık son 3 ayda yeni lezyon çıkışı veya eski

lezyonlarda son 3 ay içinde artış, stabil hastalık ise bu grubun dışında kalan hastalar) kaydedildi. Hastalarda eşlik eden atopi öyküsü, tırnak tutulumu, otoantikor pozitifliği, sistemik veya otoimmün hastalık varlığı, geçmişte AA için kullandığı tedaviler ve süresi, ailesel AA veya diğer otoimmün hastalık öyküsü gibi bilgiler kaydedildi. Her iki grupta sigara, alkol veya ek sistemik ilaç kullanımı olup olmadığı sorgulanarak veri formuna kaydedildi.

Hastalar Tembhe ve arkadaşlarının 2013 yılında AA'da serum sitokin düzeyleri üzerine yaptığı çalışma esas alınarak 3 gruba ayrıldı (13). Bu gruplar lokalize AA (LAA) (vücudunda sayıca 10'dan az alopesik yama bulunan hastalar), yaygın AA (vücudunda sayıca 10 ve daha fazla alopesik yama veya saçlı deride %40'den fazla kayıp olan hastalar) ve AT/AU (AT: Saçlı derinin tümünde saç ve kıl köklerinde kayıp olan hastalar ve AU: Saçlı deriye ek olarak vücuttaki diğer kılların da tamamen kayıp olduğu hastalar) olarak belirlendi. Hastalık şiddeti AA'dan AU'ya doğru artış gösterecek şekilde sınıflandırıldı.

AA saptanan bireylerin tedavileri ayrıca planlanırken, araştırma kapsamında özel bir yöntem uygulanmadı.

Araştırmaya hasta ve sağlıklı gönüllülerin toplanması süreci etik kurul tarafından izin verilen süre dahilinde devam etti. Yeterli sayıya ulaşıldığında sayısal analize geçilmek üzere gönüllü alımı durduruldu ve araştırmanın elde edilen verilerin uygun istatistiksel yöntemlerle çözümlenmesinin ardından sonlandırılması planlandı.

3.2. Serum Örneklerinin Analizi

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan periferik venöz kan örnekleri alındı. Örnekler daha sonra santrifüj cihazında 10 dakika süre ile 4000 RPM düzeyinde santrifüj edilerek önce bölümümüzde -40, sonrasında üniversitemiz farmakoloji laboratuvarında -80 derece sıcaklıkta ölçümlerin yapılacağı güne dek muhafaza edildi.

Üniversitemiz farmakoloji laboratuvarında IL-13, TGF- β , TNF- α , IL-17 ve IFN- γ sitokinlerinin serum konsantrasyonları ELISA yöntemi ile, IL-13 için LEGEND MAX™ Human IL-13 ELISA Kit, TGF- β için LEGEND MAX™ Total TGF- β 1 ELISA Kit, TNF- α için LEGEND MAX™ Human ELISA Kit, IL-17 için LEGEND MAX™ Human IL-17A/F ELISA Kit ve IFN- γ için LEGEND MAX™

Human IFN- γ ELISA Kitleri kullanılarak üretici firmanın talimatlarına uygun bir şekilde tespit edildi.

ELISA çalışmasının sonunda, konsantrasyonu bilinen kalibratörlerin OD değerlerinden yararlanılarak, bilgisayar bazlı bir istatistik programı olan Microsta yardımıyla regresyon-korelasyon analizi yapılarak her bir serum örneğindeki sitokin düzeyi hesaplandı. Serum örneklerinin yerleştirildiği plaklar 450 nm'de spektrofotometrik olarak otomatik ELISA okuyucusu ile değerlendirildi. IL-13, TGF- β , TNF- α , IL-17, ve IFN- γ sitokinlerinin serum seviyeleri ölçüldükten sonra elde edilen konsantrasyonlar istatistiki olarak değerlendirildi. Hasta grubunda ek olarak serumda otoantikor düzeylerine de bakılırken, kontrol grubunda sitokin konsantrasyonlarının ölçümü dışında ek laboratuvar inceleme yapılmadı.

Elde edilen veriler istatistiksel yöntemler ve SPSS 20.0 paket programı yardımı ile çözümlenerek sonuçlar karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz ESOGÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında değerlendirildi. Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma, ortanca, minimum ve maximum olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla olanlar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için Spearman Korelasyon Testi kullanılarak hesaplandı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Ki-Kare analizleri kullanıldı. Analizlerin uygulanmasında SPSS 20.0 programından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için kriter olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri

Çalışmaya 46 (% 52,3) AA hastası ve 42 (% 47,7) sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 gönüllü dahil edildi. Toplam 46 AA hastasının 13'ü kadın (% 28,3) ve 33'ü erkekti (% 71,7). Hastaların ortanca yaş değeri 28, yaş aralığı kadınlarda 18-48, erkeklerde 18-44 yıl idi. Ortalama yaş kadınlarda $29,15 \pm 10,5$, erkeklerde $28,63 \pm 7,36$, toplamda ise $28,78 \pm 8,24$ yılı. Hastalar AA'nın alt gruplarına göre ayrıldığında 4'ü AT/AU (% 8,7), 5'i yaygın AA (% 10,9) ve 37'si LAA (% 80,4) idi. Hasta sayıları AT ve AU gruplarında az olduğu için bu iki alt tip birlikte sınıflandırıldı.

Toplam 42 kişiden oluşan kontrol grubunun 12'si (% 28,6) kadın, 30'u (% 71,4) erkekti. Kontrol grubunda ortanca yaş değeri 26, yaş aralığı kadınlarda 23-33, erkeklerde 19-48 yılı. Ortalama yaş kadınlarda $26,91 \pm 3,31$, erkeklerde $29,5 \pm 7,35$, toplamda ise $28,76 \pm 6,52$ yılı.

Gruplar arası kadın/erkek oranı hastalarda 0,39, kontrollerde 0,4 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve kadın/erkek oranına göre dağılımı Tablo 1.1. ve 1.2.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve kadın/erkek oranına göre dağılımı

Cinsiyet	Gruplar		Toplam	Test Değeri ($p; \chi^2$)
	Hasta	Kontrol		
Kadın	13 (% 52)	12 (% 48)	25 (% 28,4)	1.00;0.00
Erkek	33 (% 52,4)	30 (% 47,6)	63 (% 71,6)	
Toplam	46 (% 52,3)	42 (% 47,7)	88 (% 100)	

Tabloda Ki-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre yaş ortalamalarının dağılımı

Gruplar	Cinsiyet		Test değeri (p)
	Kadın Ortalama \pm Std Sapma (min-max)	Erkek Ortalama \pm Std Sapma (min-max)	
Hasta	29,15 \pm 10,5 (18-48)	28,63 \pm 7,36 (18-44)	>0.05
Kontrol	26,91 \pm 3,31 (23-33)	29,5 \pm 7,35 (19-48)	

Tabloda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.2. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

Serum IL-13 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p < 0.01$). Hastalık alt tipleri arasında yapılan karşılaştırmada LAA, yaygın AA ve AT/AU gruplarının her birinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek sitokin düzeyi saptandı (p değerleri sırasıyla $p = 0.45$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Serum IL-13 düzeyi LAA ile yaygın AA ve yaygın AA ile AT/AU grupları arasında benzer iken, AT/AU'da LAA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p değerleri sırasıyla $p = 0.71$, $p = 1.00$, $p = 0.38$).

Serum TGF- β düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük saptandı ($p = 0.12$). Hastalık alt tipleri arasında yapılan karşılaştırmada yaygın AA ve AT/AU gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük serum sitokin düzeyi saptanırken, LAA ile kontrol grubunun değerleri benzerdi (p değerleri sırasıyla $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p = 1.00$). Serum TGF- β düzeyi yaygın AA ile AT/AU grupları arasında benzer iken, yaygın AA ve AT/AU gruplarında LAA'ya göre düşüktü (p değerleri sırasıyla $p = 1.00$, $p = 0.003$, $p = 0.002$).

Hasta-kontrol grupları ve AA alt gruplarının birbiri arasında yapılan karşılaştırmalarda serum TNF- α , IFN- γ ve IL-17 düzeylerinin istatistiksel olarak benzer konsantrasyonlarda olduğu saptandı ($p > 0,05$).

Hasta-kontrol grupları arasında ve hastalık şiddetine göre serum sitokin düzeylerinin dağılımı Tablo 1.3 ve 1.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Serum sitokin düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında dağılımı

Değişken	Kontrol (n=42) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Hasta (n=46) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Test değeri (p)
IL-13	14,84 (14,27-23,60)	19,07 (14,54-34,78)	<0.001
TGF-β	10875 (2527-10875)	10710 (90-10875)	0.012
TNF-α	9,50 (5,50-19,60)	8,50 (5,50-20,50)	0.521
IFN-γ	16,30 (9,30-60,40)	13,30 (9,30-58,60)	0.116
IL-17	9,90 (3,90-21,70)	8,90 (4,90-32,30)	0.258

Tabloda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.4. Serum sitokin düzeylerinin hastalık şiddetine göre dağılımı

Değişken	AT/AU Ortanca (min-max) (pg/ml)	Yaygın AA Ortanca (min-max) (pg/ml)	Lokalize AA Ortanca (min-max) (pg/ml)	Kontrol Ortanca (min-max) (pg/ml)	Test değeri (z) (p)
IL-13	23,35(19,9-34,78)	19,74(19,7-19,90)	18,45 (14,54-19,60)	14,84 (14,27-23,60)	28.646 <0.001
TGF-β	108,75 (90-135,5)	1095,5 (849-2710)	10875 (3600-10875)	10875 (2527-10875)	28.756 <0.001
TNF-α	10,00(5,50-14,50)	8,50(6,50-14,50)	9,50 (6,50-19,60)	8,50 (5,50-20,50)	0.645 0.886
IFN-γ	16,8(11,3-45,60)	17,3(16,30-3,60)	15,30 (9,30-60,40)	13,30 (9,30-58,60)	3.907 0.272
IL-17	10,9(5,90-15,90)	11,9(3,90- 20,40)	8,90 (3,90-21,70)	8,90 (4,90-32,30)	1.47 0.687

Tabloda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Hasta grubunda toplam hastalık süresi 0,25-430 ay arasında ve ortalama 42,77 ay olarak saptandı. Hastalık süresi LAA'da 15,01, yaygın AA'da 116,4 ve AT/AU'da 207,5 ay idi. AA alt gruplarının ortalama toplam hastalık sürelerinin birbirinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı (p=0.003).

Toplam hastalık süresi ile serum sitokin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde serum IL-13 ile pozitif ($r=0.323$, $p<0.05$), serum TGF- β düzeyleri ile negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0.318$, $p<0.05$). TNF- α , IL-17 ve IFN- γ düzeyleri ile korelasyon yoktu.

Yaş ile hastalık süresi ve serum sitokin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda serum sitokin düzeyleri, yaş ve hastalık süresi arasındaki korelasyon düzeyleri Tablo 1.5'te verildi.

Tablo 4.5. Hastalarda serum sitokin düzeyleri, yaş ve hastalık süresi arasındaki korelasyon düzeyleri

Değişken	Yaş	IL-13	TGF- β	Hastalık süresi	TNF- α	IFN- γ	IL-17
Yaş (yıl)	1						
IL-13	0.050	1					
TGF- β	0.033	-0,958**	1				
Hastalık süresi	0.065	0.323*	-0.318*	1			
TNF- α	0.006	0.392**	-0.374**	0.39	1		
IFN- γ	-0.123	0.498**	-0.452**	-0.055	0.610**	1	
IL-17	0.055	0.448**	-0.456**	-0.100	0.317**	0.179	1

Tabloda Spearman Rank Korelasyon Testi kullanılmıştır (* $p<0.05$, ** $p<0.001$).

Son AA atağının ortaya çıkış süresi hastaların 21'inde 3 aydan kısa (aktif hastalık), 25'inde 3 aydan daha uzundu (stabil hastalık). Sitokin düzeylerine göre yapılan karşılaştırmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 1.6).

Tablo 4.6. Serum sitokin düzeylerinin son AA atağının ortaya çıkış süresine göre karşılaştırılması

Değişken	Son AA atağı <3 ay (n=21) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Son AA atağı >3 ay (n=25) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Test değeri (p)
IL-13	19,1 (14,70-23,40)	18,48 (14,54-34,78)	0.589
TGF- β	10260 (90,5-10875)	10750 (90-10875)	0.589
TNF- α	9,50 (6,50-16,60)	9,50 (5,50-19,60)	0.772
IFN- γ	17,30 (11,30-50,60)	15,30 (9,30-60,40)	0.407
IL-17	11,90 (3,90-21,40)	8,90 (3,90-21,70)	0.108

Tabloda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Hastalardan 2'si AT/AU, 2'si yaygın AA, 2'si LAA grubunda olmak üzere toplam 6 kişide (% 13,04) atopi öyküsü (4 allerjik rinit,1 astım, 1 atopik dermatit) olduğu gözlemlendi. Atopi öyküsü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum IL-13 düzeyi atopik bireylerde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek, serum TGF- β ise düşük olarak saptandı ($p < 0.001$). TNF- α , IFN- γ ve IL-17 düzeyleri ile atopi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sitokin düzeylerinin atopi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki dağılımı Tablo 1.7'de verildi.

Tablo 4.7. Serum sitokin düzeylerinin atopi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki dağılımı

Değişken	Atopi olan (n=6) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Atopi olmayan (n=40) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Test değeri (p)
IL-13	19,85 (14,54-34,78)	18,47 (14,70-23,40)	<0.001
TGF- β	893,25 (90-10875)	10.822 (90,5-10875)	<0.001
TNF- α	9,00 (5,50-14,50)	9,50 (6,50-19,60)	0.453
IFN- γ	17,80 (11,30-43,60)	15,80 (9,30-60,40)	0.691
IL-17	11,90 (3,90-14,90)	8,90 (3,90-21,70)	0.622

Tabloda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

4.3. AA'ya Eşlik Eden Diğer Durumların Değerlendirilmesi

Hastaların 16'sında (%34,7) tırnak tutulumu mevcuttu. Bulgular hastaların 6'sında longitudinal çizgilenmede artış, 5'inde pitting, 2'sinde lökonişi ve birer hastada trakionişi, onikoliz ve anonişi şeklinde idi. Tırnak bulguları AA'nın şiddetli formları olan yaygın AA ve AT/AU'da toplam 9 hastanın 6'sında (%66,7), daha hafif form olan LAA'da ise 37 hastanın 10'unda (%27,02) görüldü. Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında sitokin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 1.8).

Tablo 4.8. Serum sitokin düzeylerinin tırnak tutulumu olan ve olmayan hastalar arasındaki dağılımı

Değişken	Tırnak tutulumu olan (n=16) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Tırnak tutulumu olmayan (n=30) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Test değeri (z;p)
IL-13	19,31(14,54-34,78)	18,46 (14,72-23,30)	-1.293;0.196
TGF-β	7551 (90-10875)	10875 (127-10875)	-1,902;0.057
TNF-α	9,50(5,50-16,60)	9,50(6,50-19,60)	-0.047;0.963
IFN-γ	16,30(9,30-50,60)	15,80(11,30-60,40)	-0.174;0.862
IL-17	10,90(3,90-21,40)	8,90(4,90-21,70)	-0.289;0.772

Tabloda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Laboratuvar incelemeleri sonucunda 7 hastada (% 15,21) otoimmün antikor pozitifliği saptandı. Bu antikorlar anti parietal hücre antikor (APCA) (n=3), anti tiroglobulin (n=4), anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) (n=5) ve anti nükleer antikor (ANA) (n=1) olup, en çok anti-TPO pozitifliği saptandı. Otoimmün antikor pozitifliği olan ve olmayan hastalar arasında serum sitokin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 1.9).

Tablo 4.9. Serum sitokin düzeylerinin otoantikor pozitifliği olan ve olmayan hastalar arasındaki dağılımı

Değişken	Otoantikor pozitif (n=7) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Otoantikor negatif (n=39) Ortanca (min-max) (pg/ml)	Test değeri (z;p)
IL-13	19,45(14,93-34,78)	18,48 (14,54-23,40)	-1,776;0.076
TGF- β	4065 (90-10875)	10750 (90,50-10875)	-1,612;0.107
TNF- α	9,50(5,50-14,50)	9,50(6,50-19,60)	-0.139;0.889
IFN- γ	14,30(12,30-43,60)	16,30(9,30-60,40)	-0.506;0.613
IL-17	9,90(3,90-20,40)	9,90 (3,90-21,70)	-0.476;0.634

Tabloda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Toplam 46 hastanın 14'ünde (% 30,43) otoimmün hastalıklar yönünden pozitif aile öyküsü mevcuttu. Soygeçmiş sorgusu sırasında öğrenilen 17 hastalığın 9'u AA, 6'sı otoimmün tiroidit, 2'si ise diyabetes mellitustu.

5. TARTIŞMA

AA, T hücre aracılı otoimmünitenin hakim olduğu ve kıl foliküllerini hedef alan organa özgü bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda AA'nın meydana geldiği foliküllerde değişmiş immün sistem yanıtları saptanmıştır. Bu durumdan büyük ölçüde T lenfosit fonksiyonlarında farklılaşmanın ve çeşitli T hücre alt tiplerince (Th1, Th2, Th17 ve Treg) salgılanan sitokinlerin sorumlu olduğu düşünülse de patogenezdaki yerleri net değildir. Sitokinlerin hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir; ancak bu konuda daha önce serum ve doku düzeyinde yapılan çalışmalar az sayıda olup çelişkili sonuçlar içermektedir (13).

Diğer otoimmün hastalıkların patogenez ve tedavilerine bakıldığında, T hücrelerinin ve ürettikleri sitokinlerin rolü nettir. AA seyrindeki saç dökülmesini açıklamada T hücre aracılı otoimmünitenin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (13).

AA ve otoimmünite bağlantısını destekleyen en güçlü kanıtlar ağır kombine immün yetmezlikli fare modelleri üzerinden elde edilmiştir. AA lezyonları bulunan insan saçlı deri örnekleri farelere implante edilmiş ve daha önce implanttan izole edilen otolog T lenfositler fareye enjekte edildiğinde AA lezyonlarının indüklendiği gösterilmiştir (14).

AA patogenezi üzerine yapılan son çalışmalar, sistemik ve lokal sitokin salınımının önemini vurgulamaktadır. Saç kaybının, proinflamatuvar sitokinlerin kıl folikül siklusunu olumsuz yönde etkileyerek büyümeyi olgunlaşmadan durdurmasıyla geliştiği düşünülmektedir. Anagen kıl folikülünün bulbus kısmına lenfositlerin saldırısı ve MHC ekspresyonunun aşırı artışı, sitokin salınımını kolaylaştırıcı etkiye neden olur (15).

İnsan ve fareler üzerinde yürütülen çalışmalarda AA'nın hem MHC hem de sitokin allelleri üzerinde immünogenetik özellikler gösterdiği saptanmıştır (16). Kavak ve ark. çalışmalarında AA'da HLA karakteristiklerini değerlendirmiştir. Buna göre, HLA-A1, HLA-B62, HLA-DQ1 ve HLA-DQ3 lokuslarının hastalarda kontrollere göre daha yüksek, HLA-DR16'nın ise daha düşük oranda eksprese

edildiği saptanmış ve böylelikle hastalıktan koruyucu rolü olabileceği belirtilmiştir (17).

Genel olarak bakıldığında histopatolojide karakteristik perifoliküler inflamatuvar infiltrat görülmesi, immünsupresif ve immünomodülatuar tedaviye yanıt alınması, HLA gen lokusları ve otoimmün hastalıklarla birliktelik gibi bulgular patogeneze otoimmüitenin rolü olduğunu düşündürmektedir (18). Otoimmün patogenezi aydınlatmaya yönelik, T hücre ve sitokinler aracılığıyla gelişen immün yanıtlar üzerine bir çok sitokin doku ve serum düzeyinde çalışılmıştır.

AA genel olarak T hücre aracılı bir hastalık olarak bilinmekle birlikte, uzun süreli hastalıkta Th1 yanıtı, Th2 sitokin profiline dönüşmektedir (19). Th2 fonksiyonunu yansıtan çalışmalarda Katagiri ve ark. serumda ölçülen IL-4 mRNA düzeyinin hastalarda kontrollere oranla daha düşük, IL-10 düzeyinin hasta ve kontroller arasında benzer (20), Barahmani ve ark. ise serum IL-10 düzeyinin hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptamıştır (21). Tembhe ve ark. serum IL-10 düzeyini ölçtükleri çalışmalarında, hasta ve kontrol gruplarının ikisinde de benzer konsantrasyonlar saptamıştır. Çalışmada AA alt tipleri ve hastalık süresi arasında ise korelasyon görülmemiştir (13).

IL-13 IL-4, IL-5 ve IL-10 ile birlikte aktive Th2 lenfositlerce salgılanan ana sitokinlerden biridir (13,22). İnflamatuvar hücrelerin göçünde, allerjik reaksiyonların oluşumunda ve anti-helmintik aktivitede rol oynar. İmmunoglobulin E (IgE)'yi ve müsin salınımını aktive ettiği düşünülmektedir (22). AA patogenezindeki rolü ise az sayıda çalışmaya dayanmakta ve tam olarak bilinmemektedir (13). Tek gen polimorfizmlerinden rs20541 varyantı IL-13 ile yakından ilgili olup, ekspresyonundaki dengenin kaybı astım, artrit, psoriasis gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (22). Jagielska ve ark. IL-13 ve KIAA0350 gen lokuslarının AA ile birlikteliğini bildirmişlerdir. Yaptıkları genetik çalışmada AA hastaları atopi eşlik eden ve etmeyen grup olarak ikiye ayrılmıştır. Sonuçta IL-13 ve KIAA03350 gen lokusu atopi varlığı veya yokluğuna bağlı olmaksızın AA ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada bunlara ek olarak kıl folikülü çevresinde IL-13 ve KIAA0350'ün ekprese edildiği gösterilmiştir (23). Bu bulgular IL-13'ün AA seyrinde etkili olabileceğini düşündürmekle birlikte Orta Avrupa'da gerçekleştirilen bu tür bir genetik çalışmanın kendi toplumumuzda

uygulanması klinik olarak daha anlamlı sonuçlara ulaşmaya yardımcı olabilir. Tembhe ve ark. serum IL-13 düzeyini değerlendirdikleri çalışmalarında AA hastalarında kontrollere göre daha yüksek değerler saptamış olup, AA alt tipleri arasında ve hastalık süresi yönünden gruplar arasında anlamlı fark gözlememiştir (13). Barahmani ve ark. ise çalışmalarında hasta ve kontrollerin serum IL-13 düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (21). Serum IL-13 düzeyi, çalışmamıza dahil olan hastalarda kontrollere göre daha yüksek olup, AA alt tiplerine göre yapılan karşılaştırmada LAA, yaygın AA ve AT/AU gruplarının her birinde kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek sitokin değerleri saptandı. Değerler LAA ile yaygın AA ve yaygın AA ile AT/AU grupları arasında benzer iken, AT/AU'da LAA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Toplam hastalık süresi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde IL-13 ile pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Treg hücreleri vücudu otoimmün hastalıklardan korumada kritik rol oynayan, CD4+ T hücrelerin özelleşmiş bir alt tipidir (24). Temel olarak timus kökenlidir ve T hücrelerin anti-inflamatuar işlevlerinden sorumludur. Ürettiği sitokinlerin salınımındaki dengenin bozulması, inflammatuar hastalıkların alevlenmesinde veya transplant reddinde kritik rol oynamaktadır. Th hücrelerin Treg alt grubuna yöneliminde lokal sitokin salınımı etkili olur. TGF- β 'nın ortamda tek başına artışı durumunda Treg hücelere dönüşüm gerçekleşir ve bu durum anti-inflamatuar etkiyi beraberinde getirir (25). Treg hücreler aşırı immün sistem reaksiyonlarını sınırlandırmanın yanı sıra, vücudu otolog antijenlere karşı gelişen cevaplardan da korumaktadır. Treg hücrelerin bir ürünü olan TGF- β immün sistem içinde ve dışında çok yönlü fonksiyonlara sahip olması ile bilinmektedir. Th1, Th2 ve Treg hücrelerin supresyon ve diferansiasyonuna katılması bunlardan bazılarıdır. Ayrıca TGF- β dokuda tamir süreçlerini ilgilendiren matriks üretimi ve dokunun yeniden şekillenmesine de katkıda bulunur (26). Treg hücrelerin rolü otoimmün hastalıkların seyrinde incelenmiş ve CD8+ T hücreler, NK hücreler ve CD4+ T hücre cevaplarını inhibe ederek proinflammatuar immün yanıtları kısıtladıkları gözlenmiştir (24). Treg hücrelerin immün sistemi baskılayıcı özellikleri hücre-hücre teması veya TGF- β ve IL-10 gibi sitokinlerin sekresyonu ile olmaktadır. TGF- β başlıca Treg hücreleri tarafından salgılanır ve TGF- β fonksiyonu eksik farelerde periferel Treg

popülasyonunda azalma görülmüştür (25). Kıl folikül kompartmanı immün ayrıcalıklı bir bölgedir. Burada çok miktarda TGF- β , alfa-melanosit stimule edici hormon gibi potent immüsupresif ajanlar salınır. Anagen kıl folikülündeki bu immün ayrıcalıklı bölgenin çöküşünün Treg fonksiyonlarındaki değişime bağlı olabileceği ve AA gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı Treg hücre işlevlerinin kısıtlandığı veya ortadan kalktığı durumlarda otoimmün hastalıklarda alevlenmeler görülebilmektedir (27). Kıl folikülü immün sisteminin ayrıcalıklı bölümü özellikle distal kısımdır. Anagen kıl bulbusunu içeren bu bölümde, MHC ekspresyonu düşük düzeyde olup T hücrelerle antijen sunucu hücreler arasındaki etkileşim daha azdır. Daha önce belirtildiği üzere başta TGF- β olmak üzere immüsupresif sitokinler ortama hakimdir ve böylece bulbusta görece immün ayrıcalıklı bir alan ortaya çıkmış olur (28). Tembhre ve ark. TGF- β düzeylerini serumda ölçmüşler ve AA hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptamışlardır. AA alt tipleri arasında yapılan karşılaştırmada ise sınırda anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Toplam hastalık süresi ile TGF- β düzeyi arasında ise korelasyon saptanmamıştır. Bu durum AA seyriinde Treg hücrelerin ciddi biçimde olumsuz etkilendiklerini ve fonksiyonları değişen Treg hücrelerin serumda daha düşük TGF- β düzeyi saptanmasına neden olduğunu göstermektedir. Böylece, periferal immün toleransta kayıp ve artmış T hücre aracılı immünite, birlikte AA hastalarındaki kıl foliküllerinde selektif yıkıma yol açmaktadır (13). Çalışmamızda serum TGF- β düzeyleri AA hastalarında kontrol grubuna göre azalmıştı. AA alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise yaygın AA ve AT/AU gruplarında kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük sitokin değerleri saptanırken, LAA ile kontrol grubunun değerleri benzerdi. Yaygın AA ve AT/AU gruplarında serum TGF- β düzeyi LAA'ya göre düşük saptanırken, birbirleri arasında istatistiksel olarak benzerdi. Toplam hastalık süresi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde TGF- β ile negatif korelasyon saptandı.

TNF- α enfeksiyonlar ve otoimmün komponente sahip birçok kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde yer alan multifonksiyonel bir proinflamatuvar sitokindir. İnflamasyonun artışıında önemli rol oynayan ve keratinositler, Th1 lenfositler ve immün sistemin çoğu bileşeni dahil birçok hücre tarafından salgılanan güçlü bir proliferasyon inhibitörüdür. Artan serum konsantrasyonları psoriasis ve

SLE gibi hastalıkların şiddeti ile korele seyretmekte ve bu nedenle bir prognostik belirteç olarak görülmektedir. TNF- α 'nın AA'da serum düzeyleri üzerine çok fazla çalışma bulunmamakta ve birbirine karşıt sonuçlar içerdiği görülmektedir (29). Bilgiç ve ark. çalışmalarında serum TNF- α düzeylerini hastalarda kontrollere göre yüksek saptamıştır (30). Rossi ve ark. serumda IL-2, IL-6, IL-12 ve TNF- α düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında, TNF- α düzeyleri kadın hastalarda erkeklere göre daha yüksek saptamıştır. Hastalık süresi 6 aydan daha kısa olan bireylerde sitokin değerleri daha düşükken, uzun olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Sitokin değerleri genel olarak hastalık süresinin artması ile pozitif korelasyon göstermiştir (19). Emina Kasumagic-Halilovic ve ark. çalışmalarında serum TNF- α düzeyini hastalarda kontrollere göre daha yüksek bulmuştur. AA alt tipleri arasında ise anlamlı fark görülmemiştir (29). Phillipot ve ark. yaptıkları çalışmada in vitro ortamda IL-1 ile birlikte TNF- α 'nın kıl folikül matriksinde vakuolizasyona, bulbus ve iç kök kılıfında anormal keratinizasyona ve foliküler melanositlerde parçalanma sonucu dermal papillada melanin granülleri oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir (31). Thein ve ark. AA lezyonlarının sınırından alınan doku örnekleri üzerinde yaptıkları çalışmada, aktive olmuş T hücre klonlarının keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiklerini gözlemiştir. Sitokin profilleri incelendiğinde ise yüksek miktarda IFN- γ ve/veya TNF- α 'nın bu inhibisyonda rol oynadığı görülmüştür (32). Bu sonuçlardan farklı olarak Teraki ve ark. serum TNF- α düzeyini LAA'da AU'ya göre daha yüksek bulmuştur (33). Koubanova ve ark. ise serum TNF- α düzeylerinin AA ve kontrol grubunda benzer olduğunu, şiddetli AA'da hafif forma göre daha düşük saptandığını belirtmişlerdir. AA ve kontroller arası benzerliğin, indirekt yoldan AA hastalarında sistemik immüno patolojik reaksiyonun yokluğuna işaret ettiğini düşünmüşlerdir. Ayrıca TNF- α 'nın şiddetli formda daha düşük seyretmesi, bu hastalarda immün yetmezliğe yatkınlığın arttığını gösterebilir (34). Çalışmamızda serumda TNF- α ile yapılan ölçümlerde hasta-kontrol grupları ve AA alt grupları ile sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Th17 hücreleri, T lenfositlerin RA ve multipl skleroz (MS) gibi otoimmün inflamatuvar hastalıkların patogeneizinde rolü olduğu gösterilen bir alt tipidir. Th17 tarafından temel olarak IL-17, IL-6, TNF- α ve granülosit monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF) molekülleri üretilir (35). IL-17 çok sayıda proinflamatuvar

fonksiyona sahip çok yönlü bir sitokin olup, fonksiyonu itibari ile Th17 hücreler açısından bir belirteç olma özelliği taşır. Baskın IL-6 düzeyleri Th17 dönüşümünü uyarır ve sonrasında proinflamatuvar IL-17 salınımında artış gerçekleşir (22,35). Th17 hücreleri salgıladıkları proinflamatuvar karakterdeki IL-17 ve IL-22 ile inflamasyon sürecine katkıda bulunur (36). İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda Th 17 bir çok otoimmün hastalığın patogenezi ile ilişkilendirilse de konağın immün sistemi üzerindeki etkisinin koruyucu veya zararlı olup olmadığı net değildir. Th 17 hücrelerin AA patogenezindeki yeri detaylı olarak bilinmemekte ve IL-17 düzeyi ile AA arasındaki ilişkiyi araştıran fazla çalışma bulunmamaktadır (13). El-Morsy ve ark. çalışmalarında serum IL-17 düzeylerini hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirerek 30 yaş altı bireylerde daha yüksek konsantrasyonlar saptamış ve juvenil başlangıçlı hastalığın daha şiddetli seyredebileceği sonucuna varmışlardır. IL-17 düzeyi ile toplam hastalık süresi ve AA alt tipleri arasında korelasyon görülmemiştir (37). Tembhe ve arkadaşları (ark) aktif AA hastalarında IL-17 düzeyini kontrollere göre daha yüksek bulmuştur. AA alt tipleri arasındaki ilişki incelendiğinde serum IL-17 düzeyleri hastalığın şiddetli formlarında daha yüksek saptansa da, istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Hastalığın toplam süresi ile IL-17 düzeyleri arasında korelasyon görülmemiştir. Bu durum IL-17'nin AA gelişiminde başlatıcı rol oynayabileceğini ve kıl foliküllerine yönlenen immün sistem cevaplarında kolaylaştırıcı faktör olarak etki edebileceğini düşündürmüştür (13). Çalışmamızda serumda IL-17 ile yapılan ölçümlerde hasta-kontrol grupları ve AA alt grupları ile sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

IFN- γ , CD4+ Th1 aracılı immün cevabın ana sitokini olup inflamasyon sırasında miktarı anormal şekilde artar (38). Perifoliküler veya foliküler antijen sunucu hücreler tarafından üretilerek saç büyümesinin anagen fazına engel olur. Artmış düzeyleri Th1 aracılı immün sistem cevaplarında genel bir bozukluğa işaret eder (13). IFN- γ normal immunitenin devamında da önemli bir düzenleyici sitokindir. Üretim dengesinin bozulması sonucunda hücre tipine göre farklı klinik bulgular, çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar gelişebilir (39). Psoriasis ve SLE gibi hastalıklar buna örnek olarak gösterilebilir. Bu hastalıklarda IFN- γ düzeyinin hastalık şiddeti ile korelasyonu, bir prognostik belirteç olabileceğini

düşündürmektedir (38). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada IFN- γ cevabı tamamen ortadan kaldırıldığında AA lezyonları oluşmamakta, AA'ya karşı bir nevi direnç gelişmektedir. Bu durum IFN- γ üretiminden sorumlu Th1 hücrelerin AA'nın oluşumundaki önemini ortaya koymaktadır (40). Emina Kasumagic-Halilovic ve ark. serumda IFN- γ düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında AA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek sitokin düzeyleri elde etmiştir. AA'nın hafif tiplerinde daha düşük IFN- γ seviyeleri görülürken, hastalık süresi ile korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak AA patogenezinde IFN- γ 'nın Th1 hücre fonksiyonunu yansıttığı belirtilmiştir (38). Ito ve ark. kültüre insan kıl folikülleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında IFN- γ 'nın henüz 4. günde anagen kıl gövdesindeki uzamayı hızlı bir şekilde inhibe ettiğini ve morfolojik olarak katagen faza dönüşümü uyardığını göstermişlerdir. IFN- γ etkisi ile kıl folikülünde proliferasyon ve foliküler melogenez durmuş, apoptozis artmıştır (41). Arca ve ark. çalışmalarında serum IFN- γ düzeylerini AA hastalarında kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur. LAA ile AT ve AU gibi şiddetli formlar arasında ise belirgin bir fark gözlememişlerdir (42). Bodemer ve ark. kronik AA hastalarından cilt biyopsi örnekleri aldıkları çalışmalarında proinflamatuvar süreçleri ve apoptotik mekanizmaları immünohistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle değerlendirmişlerdir. Alınan biyopsi örneklerinde kıl folikülüne yakın temas halinde olan proinflamatuvar diğer sitokinlerin yanı sıra IFN- γ üreten hücresel infiltrat saptamışlardır (43). Teraki ve ark. çalışmalarında AT ve AU hastalarında IFN- γ düzeyleri kontrollere göre yüksek saptanmış, ancak LAA hastaları ile şiddetli formlar arasında anlamlı fark görülmemiştir (33). Tembhe ve ark. ise serum IFN- γ düzeyini AA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı miktarda yüksek bulmuştur (13). Buna karşın Katagiri ve arkadaşlarının 2007 yılındaki çalışmasında AA hastalarının IFN- γ mRNA'ları kontrol grubuna göre daha az eksprese ettiği görülmüştür (20). Bir başka çalışmada ise Barahmani ve ark. serum IFN- γ düzeyini hasta ve kontroller arasında benzer oranda saptamıştır (21). Sonuçta temel olarak kıl folikülündeki proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar süreçler arasındaki dengenin bozulduğu ve klinik olarak alopesik odakların geliştiği aktif dönemde IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler önemli tetikleyici faktörlerdir (16). Çalışmamızda serumda

IFN- γ ile yapılan ölçümlerde hasta-kontrol grupları ve AA alt grupları ile sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda toplam hastalık süreleri arasında yapılan karşılaştırmada, AA alt gruplarının ortalama hastalık sürelerinin birbirinden farklı olduğu görüldü ve hastalık şiddeti arttıkça kronisitenin arttığı sonucuna varıldı.

Toplam hastalık süresi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise IL-13 ile pozitif, TGF- β ile negatif korelasyon mevcuttu. Diğer yandan serum TNF- α , IL-17 ve IFN- γ düzeyleri ile toplam hastalık süresi arasında korelasyon bulunmamaktaydı. Bu durum kronik hastalıkta Th2 yanıtlarının baskın gelebileceği görüşünü desteklemektedir (19).

Seyir yönünden aktif ve stabil hastalık arasında yapılan karşılaştırmada ise son 3 ayda yeni lezyon çıkışı veya eski lezyonlarda son 3 ay içinde artış olarak tanımlanan aktif hastalarla, bu grubun dışında kalan stabil hastaların ölçülen serum sitokin düzeylerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bu durum, AA alt gruplarının ortalama hastalık süreleri ve sitokin düzeyleriyle toplam hastalık süresi arasındaki ilişkilerle birleştirildiğinde, tekrarlayan inflamatuvar süreçlerin uzun dönemde sitokin düzeyleri üzerine aktif hastalığa göre daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sitokin değerleri yaş ve etnik köken gibi değişkenlerden etkilenebilmektedir. Bir çalışmada farklı etnik kökenden hastaların çeşitli sitokin değerleri ölçülmüş ve özellikle proinflamatuvar sitokinlerde yaşlanma ile birlikte artışlar olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla beraber farklı etnik kökenden hastalar arasında da farklı sonuçlar elde edilmiştir (44). Barahmani ve ark. çalışmalarını çok sayıda hasta (n=269) üzerinde yürütmüş olsa da hastaların % 90'ı beyaz ırka mensuptur, yaş ortalaması $39 \pm 18,8$ ve kontrol grubu % 56'sı beyaz ırka mensup, yaş ortalaması $44 \pm 13,6$ yıl olan 18 kişiden oluşmaktadır (21). Bu durum istatistiki gücü azaltmaktadır. Bizim çalışmamıza dahil edilen bireylerinse her biri beyaz ırka mensup kişiler olup yaş ortalaması AA grubunda $28,78 \pm 8,24$, kontrollerde $28,76 \pm 6,52$ yıldır. Çalışmamızda serum düzeyleri ölçülen sitokinlerin hiçbirinde yaş ile korelasyon saptanmadı. Tembhre ve ark. çalışmalarını farklı bir etnik köken olan Hindistan popülasyonu üzerinde yürütmüştü ve yaş ortalaması AA grubunda $24,19 \pm$

6.69 ve kontrollerde $26,42 \pm 4,35$ yıl idi (13). Sonuç olarak yaş ve etnik köken gibi faktörler göz önüne alındığında, serum sitokin düzeyi ölçülen çalışmalar arasında sonuçlar açısından farklılıklar olabileceği düşünülmektedir.

AA bazı klinik tablolarla birliktelik gösterebilir. Alerjik astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi atopi ilişkili hastalıklar AA seyrinde sık görülmektedir (45). Bir çalışmada AA ilişkili hastalıklar arasında, atopi ile (alerjik rinit, atopik dermatit, astım) % 40'tan fazla birliktelik saptanmıştır (5). AA atopik bireylerde daha erken yaşta başlamakta ve prognozu daha kötü seyretmektedir (1,2,7). Bununla beraber atopik özelliklerin sitokin düzeylerine nasıl etki ettiğine dair doğrudan ve yeterli kanıt mevcut değildir. Yine de hastalık başlangıcında atopi ve AA'nın ortak efektör molekül ve yolakları kullanma ihtimali mevcuttur (13). Katagiri ve ark. atopisi olan AA hastalarının serum örneklerinde kontrollere oranla daha düşük TGF- β ve IFN- γ mRNA düzeyleri saptamış ve bu anlamda AA ile atopik dermatit arasında bir benzerlik bulunduğunu belirtmiştir (20). Barahmani ve ark. çalışmalarında AA ve atopi arasındaki ilişkiyi serum sitokin düzeyleri üzerinde incelemiştir. IL-13 ile atopi arasında korelasyon görülmezken, Th1 fonksiyonunu yansıtan TNF- α , IL-1, IFN- γ ve IL-12 ile atopi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Atopinin daha çok Th2 sitokinleri ile ilişkili bir süreç olmasına karşın böyle bir sonucun çıkmasını, AA seyrinde Th1 cevabının dominant olmasına bağlamışlardır. Bu çalışmada atopi ilişkili AA hastaları % 54 oranındadır ve bizden farklı olarak aynı zamanda kontrol grubunda da atopik bireyler mevcuttur. Ayrıca kontrol grubunun sitokin düzeyleri ile atopi arasında karşılaştırma yapılmamıştır (21). Tembhe ve ark. çalışmalarında hastaların %10'unda atopi öyküsü olduğunu ve atopik bireylerin kontrol grubuna dahil edilmediğini belirtmiştir. Serum düzeylerini ölçtükleri IL-2, IL-10, IL-13, TGF- β , IL-17 ve IFN- γ sitokinlerine bakıldığında atopik ve atopik olmayan hastalar arasında anlamlı fark görülmemiştir (13). Bizim çalışmamız da benzer bir dizayna sahip olup hastaların %13'ünde (46 hastanın 6'sı) atopi öyküsü bulunmaktaydı. Serum IL-13 düzeyi atopinin eşlik ettiği hastalarda, etmeyenlere göre daha yüksek ve TGF- β ise düşüktü. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da, atopik bireylerin sayıca az olması nedeni ile bu durumun daha fazla hasta üzerinde çalışılarak doğrulanması gerektiği görüşündeyiz. Buna ek olarak çalışmamızda Th1 fonksiyonunu yansıtan IFN- γ ve TNF- α ve Th17

aktivitesini yansıtan IL-17'de hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde atopi olan ve olmayan bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

AA'da kıl folikülüne ek olarak, özellikle tırnaklar gibi diğer ektodermal deri eklerinin de tutulabildiği bildirilmiştir (5). Tırnakta en sık gözlenen bulgu yüzeyel, diffüz, küçük, düzenli çukurcuklardan oluşan pittingdir; özellikle yaygın tutulumlu, uzun süreli olgularda % 10 oranında gelişebilir (2,11). Bir çalışmada bu oran % 66 olarak bildirilmiştir (7). Tırnak tutulumu çocuklarda ve erkeklerde daha sıktır. Alopesiden önce veya alopesi ile birlikte ortaya çıkabilir, hastalık iyileştikten sonra da devam edebilir. Genelde çok sayıda tırnağı ilgilendirir ve matriks tutulumu ile ilişkilidir. Tırnak tutulumunun dökülmenin yaygınlığı ile ilişkili olduğu ve kötü prognozu gösterdiği düşünülmektedir. Bununla uyumlu olarak şiddetli formlarda daha sık görülmektedir (11). Tanımlanmış diğer değişiklikler arasında ise tırnakta yarıklanma, parlaklık kaybı, yirmi tırnak distrofisi (% 3 hastada görülür), trakionişi (yoğun longitudinal çizgilenmeye bağlı zımpara kağıdı görünümünde düzensizlik), kırılğan tırnaklar, onikoliz, koilonişi, Beau çizgisi, onikoreksis, tırnak plağında incelme veya kalınlaşma, transvers veya punktat lökonişi, kırmızı veya beyaz benekli lunula ve nadiren onikomadezis bulunur (1,2,4,5,11). Çalışmamızda hastaların 16'sında (% 34,7) tırnak tutulumu mevcuttu. Bulgular hastaların 6'sında longitudinal çizgilenmede artış, 5'inde pitting, 2'sinde lökonişi ve birer hastada trakionişi, onikoliz ve anonişi şeklinde idi. Tırnak bulguları AA'nın şiddetli formları olan yaygın AA ve AT/AU'da toplam 9 hastanın 6'sında (% 66,7), daha hafif form olan LAA'da ise 37 hastanın 10'unda (% 27,02) görüldü. Tırnak bulgusu olan ve olmayan hastaların serum sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer oldukları görüldü.

Etyopatogenez çok iyi anlaşılammış olsa da AA'nın çoğunlukla otoimmün süreçlerle bağlantılı olduğu görülmektedir. Kıl folikülündeki immün ayrıcalıklı bölgenin çöküşü hücrel bağışıklık sistemi ve otoantikör gelişimi üzerinden açıklanmaktadır. AA ile sıklıkla birliktelik gösteren otoimmün hastalıklar incelendiğinde, kıl folikülününün de dahil olduğu farklı dokuları hedef alan çeşitli otoantikörlerin normal kişilere göre dolaşımında daha sık ve yüksek oranda tespit edildiği görülmektedir (1,18). Bu otoantikörler anagen kıl folikülü bileşenlerine, çeşitli tiroid antijenlerine, gastrik parietal hücrelere ve düz kaslara karşı gelişmiş

olabilir ve patogeneizde humoral immüitenin de rol oynadığını düşündürmektedir (1,7,19). Çalışmamızda laboratuar incelemeler sonucunda 7 hastada (% 15,21) otoimmün antikor pozitifliği saptandı. Bu antikorlar APCA, anti-tiroglobulin, anti-TPO ve ANA olup, en çok anti-TPO pozitifliği görüldü. Otoantikor pozitifliği olan ve olmayan hastaların serum sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer oldukları görüldü.

AA hastalarının % 25'inde pozitif aile öyküsü mevcuttur (2). Farklı kaynaklarda bu oran % 10 ila % 42 arasında bildirilmiştir (4). AA'nın normal popülasyona göre daha yüksek oranda saptandığı diğer durumların başında tiroid bozuklukları ve vitiligo gibi otoimmün tablolar gelir (1). Ayrıca AA hastalarının akrabalarında Tip 1 diyabet sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir (5). Çalışmamızda toplam 46 hastanın 14'ünde (% 30,43) otoimmün hastalıklar yönünden pozitif aile öyküsü mevcuttu. Soygeçmiş sorgusu sırasında öğrenilen 17 hastalığın 9'u AA, 6'sı otoimmün tiroidit, 2'si ise diyabetes mellitustu.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

T hücre alt tipleri ve ilişkili sitokinlerin çalışılması AA'nın otoimmün doğasının daha iyi anlaşılmasında yardımcı olmaktadır. Çalışmamızda Th2 ve Treg fonksiyonlarına ve atopi ile AA ilişkisine yönelik anlamlı sonuçlar elde ettik. AA seyrinde IL-13'ün artan ve TGF- β 'nin azalan serum düzeyleri, değişmiş Th lenfosit fonksiyonlarına ve Treg işlevlerinde olası bir defekte işaret etmektedir. T hücre aracılı immünitinin aktivasyonu ve immün toleransın devreye girmedeki yetersizliği AA oluşumunu kolaylaştırmış olabilir. Bununla beraber çalışmamızda Th17 fonksiyonunu yansıtan IL-17 ve Th1 cevabını yansıtan TNF- α ile IFN- γ düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Gelecekte AA patogenezindeki değişen immün sistem yanıtlarını ve sitokinler arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek ve yeni tedavi hedefleri saptayabilmek adına, gerek serum gerekse doku düzeyinde daha çok sitokin ve daha geniş hasta-kontrol grupları üzerinde yürütülen geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sitokinler ilerleyen dönemlerde tedavi hedefi olarak görülebilir ve bu sayede mevcut tedavi rejimlerine yenileri eklenerek AA'nın daha iyi yönetimi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Tüzün, Y. Derinin yapısı ve gelişmesi & Atakan, N. İmmün sistem ve işleyişi & Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç hastalıkları. İç: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2008.s.17-33 & s.101-135 & s.1295-1345.
2. James WD, Berger TG, Elston DM. Skin: Basic structure and function & James WD, Berger TG, Elston DM. Diseases of the skin appendages. In: James WD, Berger TG, Elston DM, editors. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier;2016.p.1-10 & p.747-788.
3. Serdaroğlu S, Gürkan A. Alopesi areata. İç: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S, editörler. Dermatolojide Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2010.s.58-62.
4. Restrepo R, Calonje E. Diseases of the hair. In: Calonje E, Brenn T, Lazar A. McKee's pathology of the skin. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2012.p.967-1050.
5. Koster MI, Loomis CA, Koss T, Chu D. Skin development and maintenance & Sperling LC, Sinclair RD, El Shabrawi-Caelen L. Alopecias. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2012.p.55-64 & p.1093-1114.
6. Kanik A, Li M, Urmacher CD. Normal skin. In: Mills, SE. Histology for pathologists. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer Health;2012.p.3-29.
7. Patterson, JW. Diseases of cutaneous appendages. In: Patterson, JW, editor. Weedon's skin pathology. 4th ed. London: Churchill Livingstone-Elsevier;2016.p.457-507.

8. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Inflammation and repair & Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Diseases of the immune system. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and cotran pathologic basis of disease. 9th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2015.p.69-111 & p.185-264.
9. Öztürk P, Arıcan Ö, Kurutaş EB et al. Oxidative stress biomarkers and adenosine deaminase over the alopecic area of the patients with alopecia areata. *Balkan Med J.* 2016 Mar;33(2):188-92.
10. Inui S, Nakajima T, Nakagawa K et al. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol.* 2008 Jul;47(7):688-93.
11. Baykal, C. Saç ve kıl hastalıkları. İç: Baykal, C, editör. *Dermatoloji atlası.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2012.s.676-692.
12. Vivehanantha S, Berth-Jones J. Alopecia areata. In: Lebowitz MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I, editors. *Treatment of skin disease: comprehensive therapeutic strategies.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2014.p.29-33.
13. Tembhe MK, Sharma VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):543-8.
14. Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzki T, Assry B, Kalish RS. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice. *J Clin Invest.* 1998;101(1):62-7.
15. Hoffmann R. The potential role of cytokines and T cells in alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999;4(3):235-8.
16. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2019-27.
17. Kavak A, Baykal C, Ozarmağan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol.* 2000;39(8):589-92.
18. Alexis AF, Dudda-Subramanya R, Sinha AA. Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss. *Eur J Dermatol.* 2004;14(6):364-70.

19. Rossi A, Cantisani C, Carlesimo M, Scarnò M, Scali E, Mari E, Garelli V, Maxia C, Calvieri S. Serum concentrations of IL-2, IL-6, IL-12 and TNF- α in patients with alopecia areata. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(3):781-8.
20. Katagiri K, Arakawa S, Hatano Y. In vivo levels of IL-4, IL-10, TGF-beta1 and IFN-gamma mRNA of the peripheral blood mononuclear cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 2007;298(8):397-401.
21. Barahmani N, Lopez A, Babu D, Hernandez M, Donley SE, Duvic M. Serum T helper 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(4):409-16.
22. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):838-48.
23. Jagielska D, Redler S, Brockschmidt FF, Herold C, Pasternack SM, Garcia Bartels N, Hanneken S, Eigelshoven S, Refke M, Barth S, Giehl KA, Kruse R, Lutz G, Wolff H, Blaumeiser B, Böhm M, Blume-Peytavi U, Becker T, Nöthen MM, Betz RC. Follow-up study of the first genome-wide association scan in alopecia areata: IL13 and KIAA0350 as susceptibility loci supported with genome-wide significance. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2192-7.
24. Groux H, Bigler M, de Vries JE, Roncarolo MG. Interleukin-10 induces a long-term antigen-specific anergic state in human CD4+ T cells. *J Exp Med.* 1996;184(1):19-29.
25. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(1):32-46.
26. Schmidt-Weber CB, Blaser K. Regulation and role of transforming growth factor-beta in immune tolerance induction and inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2004;16(6):709-16.

27. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The hair follicle and immune privilege. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2003;8(2):188-94.
28. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, Rückert R, Paus R. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol.* 2000;142(5):862-73.
29. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Cavaljuga S. Tumor necrosis factor-alpha in patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):494-6.
30. Bilgic O, Sivrikaya A, Unlu A, Altinyazar HC. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with alopecia areata. *J Dermatolog Treat.* 2015 Oct 7:1-4.
31. Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, Kealey T. Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in alopecia areata. *Br J Dermatol.* 1996;135(6):942-8.
32. Thein C, Strange P, Hansen ER, Baadsgaard O. Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation. *Arch Dermatol Res.* 1997;289(7):384-8.
33. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Derm Venereol.* 1996;76(6):421-3.
34. Koubanova A, Gadjlgoroeva A. On the problem of pathogenetic heterogeneity of alopecia areata. 9th EHRS Conference, Brussels. (2002.p.13) (abstract).
35. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):169-75.
36. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005;201(2):233-40.

37. El-Morsy EH, Eid AA, Ghoneim H, Al-Tameemi KA. Serum level of interleukin-17A in patients with alopecia areata and its relationship to age. *Int J Dermatol.* 2015 Oct 16.
38. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Karamehic J. Serum concentrations of interferon-gamma (IFN-g) in patients with alopecia areata: correlation with clinical type and duration of the disease. *Med Arh.* 2010;64(4):212-4.
39. Skurkovich B, Skurkovich S. Anti-interferon-gamma antibodies in the treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Mol Ther.* 2003;5:52-7.
40. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Hoffmann R, Sundberg JP, Vitacolonna M, Kissling S, Zöller M. Interferon-gamma-deficient mice are resistant to the development of alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2006;155(3):515-21.
41. Ito T, Ito N, Saathoff M, Bettermann A, Takigawa M, Paus R. Interferon-gamma is a potent inducer of catagen-like changes in cultured human anagen hair follicles. *Br J Dermatol.* 2005;152(4):623-31.
42. Arca E, Muşabak U, Akar A, Erbil AH, Taştan HB. Interferon-gamma in alopecia areata. *Eur J Dermatol.* 2004;14(1):33-6.
43. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitag S, Chatenoud L, Brousse N, De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2000;114(1):112-6.
44. Stowe RP, Peek MK, Cutchin MP, Goodwin JS. Plasma cytokine levels in a population-based study: relation to age and ethnicity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(4):429-33.
45. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):949-56.

