T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALOPESİ AREATA HASTALARINDA NÖROTROFİNLER VE PSİKOLOJİK STRES İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hatice PARLAK SUBAŞI

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALOPESİ AREATA HASTALARINDA NÖROTROFİNLER VE PSİKOLOJİK STRES İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hatice PARLAK SUBAŞI

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hilal KAYA ERDOĞAN

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Hatice PARLAK SUBAŞI'ya ait "Alopesi areata hastalarında nörotrofinler ve psikolojik stres ilişkisinin değerlendirilmesi'' adlı çalışma jürimiz Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Hilal KAYA ERDOĞAN Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Selma KORKMAZ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ……Tarih ve …….. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, çalışkanlığı ile bana her zaman örnek olacak olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hilal Kaya Erdoğan'a, Dermatoloji eğitimime katkı ve desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Zeynep Nurhan Saraçoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Ersoy Acer'e teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve en büyük destekçim olan eşim Dr. Berkay Subaşı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

PARLAK SUBAŞI, H. Alopesi areata hastalarında nörotrofinler ve psikolojik stres ilişkisinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2021. Bu çalışmaya 01.06.2019-01.06.2020 tarihleri arasında son 1 aydır sistemik tedavi almamış 50 alopesi areata (AA) hastası ile kontrol grubu olarak hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, diğer yönlerden sağlıklı, hastane personelinden oluşan 50 gönüllü dahil edildi. Bir sosyodemografik veri formu hazırlanarak katılımcıların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim durumu gibi demografik verileri kaydedildi. Hastalarda ayrıca AA'nın klinik alt tipi, AA başlangıç yaşı, geçirilen atak sayısı, hastalığın toplam süresi, en son gelişen AA atağının ay olarak süresi ve hastalık şiddeti kaydedildi. Psikolojik stres durumunun değerlendirilmesinde sıkıntıya dayanma ölçeği (SDÖ) ve depresyon anksiyete stres ölçeği-21 (DASS-21) kullanıldı. AA ve nörotrofin ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4 (NT-4) serum düzeyleri ölçüldü. Çalışmamızda AA hastalarında toplam DASS-21 ve depresyon, anksiyete, stres alt ölçeklerinin puanları daha yüksek, toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda serum BDNF ve NT-3 seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermezken, serum NGF seviyesi AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, NT-4 seviyesi ise anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları AA'nın depresyon ve anksiyete gibi psikolojik faktörler ve nörotrofinler ile ilişkisini desteklemektedir. Selektif nörotrofin reseptör agonistleri ve antagonistleri ilerleyen dönemlerde tedavi hedefi olarak görülebilir ve bu sayede mevcut tedavi rejimlerine yenileri eklenerek AA'nın daha iyi yönetimi sağlanabilir. AA'nın ve çeşitli psikiyatrik hastalıkların ortak patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması için AA ve stres nöroimmünolojisi ilişkisini araştıran daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: alopesi areata, nörotrofin, psikolojik stres
Destekleyen kurumlar: ESOGÜ Bilimsel Araştırmalar Projeleri

ABSTRACT

PARLAK SUBAŞI, H. Evaluation of the relationship between neurotrophins and psychological stress in alopecia areata patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Veneorology Thesis, Eskişehir 2021. This study was conducted between 01.06.2019-01.06.2020 with 50 alopecia areata (AA) patients who had not received systemic treatment for the last 1 month and 50 otherwise healthy, hospital personnel as a control group were included. A sociodemographic data form was prepared and demographic data of the participants such as age, gender, marital status and educational status were recorded. The clinical subtype of AA, the age of onset of AA, the number of attacks, the total duration of the disease, the duration of the most recent AA attack in months, and the disease severity were also recorded in AA patients. In the evaluation of the psychological stress state, the distress tolerance scale (DTS) and the depression anxiety stress scale-21 (DASS-21) were used. In order to evaluate the relationship between AA and neurotrophin, serum levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin-4 (NT-4) were measured. In our study, scores of total DASS-21 and depression, anxiety, and stress subscales were found to be higher, scores of total DTS and tolerance, regulation, and self-efficacy subscales were found to be lower in AA patients. In our study, serum BDNF and NT-3 levels did not differ significantly between the patient and control groups, while the serum NGF level was found to be significantly higher in the AA group compared to the control group, and the NT-4 level was found to be significantly lower. The results of our study support the relationship between AA and psychological factors such as depression and anxiety, and neurotrophins. Selective neurotrophin receptor agonists and antagonists can be seen as treatment targets in the future, and thus better management of AA can be achieved by adding new ones to existing treatment regimens. More studies are needed to investigate the relationship between AA and stress neuroimmunology to better understand the common pathophysiology of AA and various psychiatric diseases.

Keywords: alopecia areata, neurotrophin, psychological stress
Supported by: ESOGU Scientific Research Projects

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kıl Folikül Biyolojisi	3
2.2. Kıl Folikülü Döngüsü	8
2.3. Alopesi Areata	9
2.3.1. Giriş	9
2.3.2. Epidemiyoloji	10
2.3.3. Patogenez	10
2.3.4 Klinik özellikler	12
2.3.5. Tanı	13
2.3.6. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi	15
2.3.7.Ayırıcı Tanı	17
2.3.8. İlişkili Hastalıklar	17
2.3.9. Prognoz	18
2.4. Tedavi	18
2.4.1. Konservatif Yaklaşım	19
2.4.2. Topikal Kortikosteroid	19
2.4.3. İntralezyonel Kortikosteroid	19
2.4.4. Trombositten Zengin Plazma	20
2.4.5. Sistemik Kortikosteroid	20
2.4.6. Topikal Minoksidil	21
2.4.7. Prostaglandin Analogları	21

2.4.8. Antralin 21
2.4.9. Topikal İmmunoterapi 22
2.4.10. Foto(kemo)terapi 23
2.4.11. Siklosporin 23
2.4.12. Janus Kinaz İnhibitörleri 23
2.4.13. Kamuflaj, Peruk ve Saç Parçaları 24
2.4.14. Psikolojik Destek 25
2.5. Alopesi Areata ve Psikolojik Stres İlişkisi 25
2.6. Alopesi Areata ve Nörotrofin İlişkisi 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. Çalışma Dizaynı 32
3.2. Serum Örneklerinin Analizi 33
3.3. İstatistiksel Analiz 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 68
KAYNAKLAR 70
EKLER
EK 1: Anket Örneği

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Alopesi areata
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AGA	Androjenetik alopesi
AIDS	Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
ALS	Amyotrofik lateral skleroz
Ark	Arkadaşları
AT	Alopesi totalis
AÜ	Alopesi üniversalis
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CTLA-4	Sitotoksik T lenfositle ilişkili protein 4
DASS-21	Depresyon anksiyete stres ölçeği-21
DASS21-A	DASS-21 anketi anksiyete
DASS21-D	DASS-21 anketi depresyon
DASS21-S	DASS-21 anketi stres
DNCB	Dinitroklorobenzen
DPCP	Difenilsiklopropenon
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HLA	İnsan lökosit antijenleri
IFN	İnterferon
IgG	İmmünglobülin G
IL	İnterlökin
JAK	Janus kinaz
MHC	Majör histokompatibilite kompleks
MSH	Melanosit stimülan hormon
MSS	Merkezi sinir sistemi
NF-kB	Nükleer faktör-kB
NGF	Sinir büyüme faktörü
Ng/ml	Nanogram/mililitre
NK	Doğal öldürücü

NT-3	Nörotrofin-3
NT-4	Nörotrofin-4
Ort.	Ortalama
p25	25.’inci persentil
p75	75.’inci persentil
Pg/ml	Pikogram/mililitre
p75NTR	p75 nörotrofin reseptörü
PUVA	Psoralen ve ultraviyole A
SADBE	Skuarik asit dibutilester
SALT	Severity of Alopecia Tool
SDÖ	Sıkıntıya dayanma ölçeği
SLE	Sistemik lupus eritematozus
Std	Standart
TE	Telojen effluvium
TGF-β1	Transforme edici büyüme faktör beta 1
Th	T helper
TNF	Tümör nekroz faktörü

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. SALT skor sınıflaması 16

TABLOLAR

Sayfa

4.1. AA ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı 35
4.2. AA ve kontrol grubu medeni durum dağılımı 36
4.3. AA ve kontrol grubu eğitim durumu dağılımı 36
4.4. AA hastalarının klinik özellikleri 37
4.5. AA'ya eşlik eden klinik özellikler 37
4.6. AA ve hasta grubu sigara-alkol kullanım özellikleri 38
4.7. AA ve kontrol grubunun DASS-21 ve alt ölçeklerinin değerleri 39
4.8. AA ve kontrol grubunun SDÖ ve alt ölçeklerinin değerleri 40
4.9. AA hastalarında DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri arasındaki ilişki 41
4.10. AA ve kontrol grubunun serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 değerleri 42
4.11. AA grubunda serum nörotrofin değerleri ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri arasındaki ilişki 43
4.12. Kontrol grubunda serum nörotrofin değerleri ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri arasındaki ilişki 44
4.13. AA hastalarında yaş, AA başlangıç yaşı, atak sayısı, son atak süresi, toplam hastalık süresi ve SALT ile DASS-21 ve alt ölçekleri arasındaki ilişki 45
4.14. AA hastalarında yaş, AA başlangıç yaşı, atak sayısı, son atak süresi, toplam hastalık süresi ve SALT ile SDÖ ve alt ölçekleri arasındaki ilişki 46
4.15. AA hastalarında yaş, AA başlangıç yaşı, atak sayısı, son atak süresi, toplam hastalık süresi ve SALT ile serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki 47
4.16. AA hastalarında klinik alt tip ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki 48
4.17. Ailede AA öyküsü ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki 49
4.18. AA hastalarında çekme testi ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri 50

ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki
4.19. AA hastalarında nevus flammeus ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki 51
4.20. AA olan erkek hastalarda sakal tutulumu ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri ölçekleri arasındaki ilişki 52
4.21. AA hastalarında tırnak tutulumu ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki 53
4.22. AA hastalarında cinsiyet ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki 54

1. GİRİŞ

Alopesi areata (AA) genel olarak saçlı deri, sakal, kaş ve kirpikleri tutan, genellikle 1-5 cm çapında, yamasal, skar bırakmayan saç dökülmesi ile karakterize; sık görülen, kronik, inflamatuar bir hastalıktır. AA gelişimi için ortalama yaşam boyu riskin %1.7 olduğu tahmin edilmektedir. AA her yaşta başlayabilir, ancak en sık yaşamın ikinci ve dördüncü dekadları arasında görülür. AA patogenezinde genetik duyarlılık, T hücre aracılı otoimmünite, çevresel ve psikolojik faktörler rol oynayabilir. Büyük olasılıkla hastalığın meydana gelmesinde birkaç faktörün etkileşimi vardır (1-4).

AA saç dökülmesinin yaygınlığına göre; saçlı derideki kılların kısmi kaybı yamasal AA, saçlı derideki kılların tamamının dökülmesi alopesi totalis (AT) veya vücudun tüm terminal ve vellüs kıllarının kaybı alopesi üniversalis (AÜ) olarak sınıflandırılır. AA tanısı genellikle klinik bulgularla konulup çoğu zaman başka testlere gerek olmasa da dermoskopi veya histopatoloji gibi yöntemler tanıyı doğrulayabilir (1, 5, 6).

AA hastaların yaşamlarının bireysel ve sosyal yönlerini etkileyebilen kronik bir hastalıktır ve AA'nın hastalar üzerinde güçlü psikososyal etkileri mevcuttur. AA fiziksel olarak çok az zararlı etkiye sahip olabilir ancak uzun süre devam ettiğinde ve yaygın olduğunda ciddi psikiyatrik bozukluklara neden olabilir (7-10). AA hastalarında psikiyatrik hastalık sıklığı 1.36 kat artmıştır (11).

Nörotrofinler; kıl folikül gelişimi ve döngüsünün kontrolü, epidermal proliferasyon ve apoptozun düzenlenmesi ve melanogenez dahil olmak üzere ciltte nörotrofik olmayan birçok işlevi yerine getirir. Nörotrofinler çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. AA'dan etkilenen deride nörotrofinler bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenlenmesinde rol alır. Nörotrofin ailesi yapısal ve işlevsel olarak birbiriyle ilişkili beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4 (NT-4) olmak üzere dört proteinden oluşur (12-14).

Bu çalışmada AA hastalarında nörotrofinler ve psikolojik stres ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Psikolojik stres durumunun değerlendirilmesinde sıkıntıya dayanma ölçeği (SDÖ) ve depresyon anksiyete stres ölçeği-21 (DASS-21) kullanılması ve sonuçların hasta ve kontrol grubu arasında ve hastaların kendi içinde karşılaştırılması planlandı. AA ve nörotrofin ilişkisinin değerlendirilmesinde BDNF, NGF,

NT-3 ve NT-4 serum düzeyleri ölçülerek hastaların kontrol grubuyla ve kendi içinde karşılaştırılması planlandı. Buna ek olarak SDÖ ve DASS-21 sonuçları ve serum nörotrofin düzeylerinin; hasta grubunda hastalığın toplam süresi, AA başlangıç yaşı, son atak süresi, geçirilen toplam atak sayısı, eşlik eden tırnak tutulumu, nevus flammeus varlığı, AA klinik tipi, AA şiddeti ve ailesel AA öyküsü üzerindeki olası etkilerinin karşılaştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kıl Folikül Biyolojisi

Kıl folikülü benzersiz bir yapıya ve döngüsel davranışa sahip bir mini organdır. Kıl folikül gelişiminin her aşamasında büyüme faktörleri ve reseptörleri, büyüme faktörü antagonistleri, adezyon molekülleri ve hücre içi sinyal iletim öğeleri gibi benzersiz ekspresyon paternleri rol oynar. Kıl folikülleri ve kılların hepsi aynı temel anatomiyi paylaşsa da büyümeleri, boyutları, şekilleri, pigmentasyonu ve diğer özellikleri, vücut konumu ve bireyler arasındaki değişikliklere bağlı olarak büyük ölçüde farklılık gösterir. Bu özelliklerin birçoğu gelişim sırasında belirlenir, ancak daha sonra yaşamın ilerleyen dönemlerindeki hormonal değişimlerden büyük ölçüde etkilenir (15, 16).

İnsan fetüsünde kıl folikülleri ilk olarak yaklaşık 10 haftalık gebelikte ortaya çıkan epitelyal plakod adı verilen küçük hücre koleksiyonlarından gelişir (15). Embriyogenez sırasında fetal dermisteki mezenkimal hücreler epidermisin bazal tabakasının hemen altında toplanır. Epidermal tomurcuklar bu bölgelerdeki dermise doğru büyür. Gelişen folikül cilt yüzeyinde bir açı oluşturur ve aşağı doğru büyümesini sürdürür. Bu temelde, hücre sütunu genişleyerek ampulü oluşturur ve küçük mezenkimal hücre koleksiyonlarını çevreler. Bu papiller mezenkimal cisimler, geniş işlevselliğe sahip mezenkimal kök hücreler içerir (2).

Dış kök kılıfı, kıl folikülünün kenarında epidermisten en uzak iki çıkıntı oluşturur. Üstteki tomurcuk sebase beze dönüşür. Daha derin tomurcuk kıl folikülü döngüsü sırasında yeni alt folikülü üreten epitelyal kök hücrelerin gelecekteki bölgesi olarak görev yapar. Erektör pili kası genellikle bulge bölgesine yapışır. Aksillalarda, anogenital bölge, areolalar, periumbilikal bölge, göz kapakları ve dış kulak kanallarında üçüncü bir epitel tomurcuğu folikülün karşı tarafından sebase bez seviyesinin üzerinde gelişir ve apokrin bezi oluşturur (2, 15).

Foliküller, dermiste eğimli durur ve daha büyük foliküller subkutan tabakaya uzanır. Erektör pili, papiller dermiste dermal-epidermal bileşkeye yakın bir noktadan folikül duvarının orta bölgesine kadar uzanır. Kasın üzerinde bir veya daha fazla sebase bez ve vücudun bazı bölgelerinde bir apokrin bez foliküle açılır. Saç lifi dış kütikül, korteks (çoğu saç tipinde lifin büyük kısmını oluşturur) ve değişken bir merkezi medulla olmak üzere üç hücre katmanından oluşur. Bunların tümü folikülün tabanın-

daki saç ampulünde bulunan yüksek oranda proliferatif hücrelerden üretilir. Saç ampulündeki hücreler ayrıca saç telini çevreleyen ve saç deriden çıkmadan önce parçalanan iç kök kılıfını da oluşturur. İç kök kılıfı, saç ampulünden epidermise uzanan sürekli bir yapı oluşturan dış kök kılıfı ile çevrelenmiştir. Dış kök kılıfının işlevleri ve mikroskobik yapısı folikül uzunluğu boyunca değişiklik gösterir. Kıl folikülü, folikülü çevreleyen dermal veya bağ dokusu kılıfını ve saç ampulünü saran dermal papillayı içeren özel bir dermal bileşene sahiptir (3).

Kıl folikülü genel olarak iki bölgeye ayrılır. Üst kısım infundibulum ve isthmustan oluşur ve alt kısım saç ampulü ve suprabulbar bölgeyi içerir. Folikülün bulge altındaki kısmı folikül büyüdükçe ve gerilediğinde belirgin morfolojik değişikliklere uğrar; aksine, sebase bez, isthmus, infundibulum ve saç kanalı dahil olmak üzere folikülün üst bölgesi değişmez. İnfundibulum, epidermis ile birleştiği cilt yüzeyinden, isthmus ile birleştiği yerde sebase kanalın açıklığına kadar uzanır. İnfundibular epitel, epidermise benzer bir şekilde farklılaşır ve foliküler lümene dökülen granüler bir tabaka ve stratum korneum üretir. Folikülün sebase kanal ve erektör pili kası arasındaki kısmı isthmustur. Dış kök kılıfının içinde yer alan keratinize iç kök kılıfı, sebase kanal seviyesinde parçalanır. Kıl folikülü kök hücreleri, isthmusun alt kısmında, erektör kasın girişine yakın bir yerde bulunur. Kıl folikülü kök hücreleri ayırt edici biyokimyasal özellikler gösterirler, yavaş döngü halindedirler ve yalnızca anajenin başlangıcı sırasında çoğalırlar (1-3, 15).

Folikülün suprabulbar bölgesi, isthmusun altında ve saç ampulunun üstünde dış kök kılıfı, iç kök kılıfı ve kıl şaftı (en dıştan en içe) olmak üzere üç katmandan oluşur. Dış kök kılıfı, bu seviyede tamamen keratinize bir yapı olan, iç kök kılıfını çevreleyen çok katmanlı bir epiteldir (3).

Büyük terminal foliküllerde folikülün en derin kısmı olan saç ampulu, subkutan yağ dokusu içinde yer alır. Saç ampulu, tabanından perifoliküler dermal kılıfa dar bir sapla bağlanan dermal papilla tarafından sarılır. Kıl şaftı ve iç kök kılıfı vücuttaki en yüksek proliferasyon oranlarından birine sahip olan ampul içindeki hızla çoğalan matris keratinositleri tarafından üretilir (2, 3, 15).

Anagen kıl foliküllerinde dermal papilla, kıl folikülünün tabanını istila eden balon şeklinde bir yapıdır. Bazal membran proteinleri ve proteoglikanlar açısından zengin hücre dışı bir matris içine gömülü özel fibroblast benzeri hücrelerden oluşur ve

büyük foliküllerde dermal papilla genellikle bir kılcal damar halkası içerir. Folikülü çevreleyen dermal kılıfa dar bir sapla bağlanır. Hem dermal papilla hem de dermal kılıf, foliküler embriyojenezde erken bir aşamada ortaya çıkan mezenkimal hücrelerin yoğunlaşmasından elde edilir. Dermal papilla folikül tipini belirlemekten sorumludur. Dermal papilla hacmi kıl folikülünün ve saç lifi boyutunun kontrolünden sorumlu olabilir. Dermal papilla kıl folikülündeki androjen etkisinin temel hedefi olduğundan, bu durum, saç büyümesindeki androjene bağlı değişikliklerle özellikle ilgilidir (3, 15).

Dermal papilladan gelen sinyallere yanıt olarak folikülün tabanındaki matris hücreleri, anagen sırasında çoğalır ve farklılaşarak folikül katmanlarını oluşturur. Bu yapılar dıştan içe doğru bağ dokusu kılıfı, dış kök kılıfı, iç kök kılıfı, kütikül, kıl şaftı korteksi ve kıl şaftı medullası olarak sıralanabilir (1, 15).

Dermal veya bağ dokusu kılıfı olarak bilinen kolajen bir tabaka, kıl folikülünün alt kısmını sarar. En çok anagen kıllarda ampulde dış kök kılıfı çevresinde belirgindir. Katagen sırasında kalınlaşır ve sonra parçalanır. Dermal papilla hücreleri gibi dermal kılıfın fibroblastları da özelleşmiştir. Deri altına nakledildiğinde yeni bir dermal papilla oluşturma ve yeni saç folikülü oluşumunu tetikleme konusunda olağanüstü bir yeteneğe sahiptir (3, 15).

İç kök kılıfı en dıştan içe doğru Henle katmanı, Huxley katmanı ve iç kök kılıfı kütikülü olmak üzere üç katmandan oluşur. İç kök kılıfı hücreleri yaklaşık 7 nm kalınlığında filamentler biriktirir ve saç korteksinin aksine, sitoplazmada amorf trikohyalin granülleri görülür. Hücreler folikülü yüzeye doğru hareket ettirdikçe filamentler daha bol hale gelir, granüllerin sayısı ve boyutu artar. İç kök kılıfının üç katmanının her biri ani keratinizasyona uğrar. Bu durum, her katmanda farklı düzeylerde meydana gelir, ancak değişim modelleri aynıdır. Sertleşmiş sitoplazmada sadece filamentler görülebilir. Değişiklikler önce en dıştaki Henle katmanında, ardından en içteki kütikülde ve son olarak da aralarında bulunan Huxley katmanında meydana gelir. İç kök kılıfı kütikülünün hücreleri düzleşir ve üst üste gelir, serbest kenarları aşağı doğru bakar ve kıl şaftı kütikülünün yukarı doğru bakan hücreleriyle iç içe geçer, böylece kıl şaftını kıl folikülü içine sabitler. İç kök kılıfı, kıl folikülü etrafında mekanik olarak destekleyici bir tüp oluşturur ve isthmus seviyesinde proteolitik enzimler tarafından yıkılır, böylece kıl şaftının saç kanalına girmesine ve cilt yüzeyinden çıkmasına izin verilir. İç kök

kılıfı, içindeki kıldan önce sertleşir, bu nedenle kıl şaftının kesin şeklini kontrol ettiği düşünülmektedir (1, 3, 15).

Dış kök kılıfı, iç kök kılıfını çevreler ve kıl folikülü epitelinin en periferal tabakasını oluşturur. Foliküler kanalın üst kısmının epidermisi dış kök kılıfla bitişiktir. Dış kök kılıfı hücreleri kübik hücre katmanından oluşur ve sitoplazması glikojen bakımından zengindir. Bu glikoz rezervuarının matriks hücre çoğalması ve kıl büyümesinin sürdürülmesi için gerekli olan aerobik glikoliz işleminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (2, 3, 15, 17).

Saç kütikülü başlangıçta tek bir hücre katmanı olarak oluşur, ancak hücreler periferal olarak hareket ettikçe üst üste biner. Kütikül, tamamen şekillenmiş saç gövdesinde her biri 350-450 nm kalınlığında 5–10 üst üste binen hücre katmanından oluşur. Kütikülün önemli koruyucu özellikleri vardır. Fiziksel ve kimyasal saldırılara karşı bir bariyer görevi görür ve ayrıca saç gövdesinin bütünlüğünü korur. Saç kütikülü saçın üzerini kaplar ve özellikleri saçın görünümünü büyük ölçüde etkiler. Aşınma ve yıpranma, kütikül hücrelerinin serbest kenarlarının kırılması ve kaldırılmasıyla birlikte kütikülün kademeli olarak bozulmasına yol açar. Sonunda bu süreç korteksin açığa çıkmasına ve saç telinin kırılmasına neden olabilir. Saç kütikülü uzun kılların distal uçlarında genellikle tamamen kaybolur (3, 15).

Kütikülün iç kısmında bulunan korteks kıl şaftının büyük kısmını oluşturur ve melanin içerir. Korteksi oluştururan hücreler, saç ampulundan yukarı doğru göç ettikçe şekil olarak giderek daha fuziform hale gelir. Suprabulbar bölgede tamamen hiyalinize olmak için üst saç ampulünde yoğun bir ipliksi hücre iskeleti geliştirirler. Sert α-keratin ara filamanları, memeli kıl korteksinin ana yapısal bileşenidir (3, 15).

Medulla bazı saçların yapısında bulunur. Saç çapı ile medulasyon arasındaki ilişki net olmasa da büyük çaplı saçların medulla içerme olasılığı daha yüksektir. Medulla kılların merkezinde bulunur ve bu hücre tabakasında eksprese edilen spesifik keratinler androjenlerin kontrolü altındadır (3, 15).

Fizyolojik koşullar altında kıl folikül morfogenezi sadece bir kez ortaya çıkar. Lanugo, vellus ve terminal kıllar aynı temel mimariye sahiptir. Kıl folikülleri ilk olarak kaş, üst dudak ve çene bölgelerinde yaklaşık 9 haftalık embriyonik gelişimde oluşur ve diğer bölgelerde dördüncü ayda ortaya çıkar. Avuç içleri, ayak tabanı, labia minora, dudaklar, tırnaklar, glans ve prepisyum hariç tüm cilt yüzeylerinde kıllar oluşur. İlk

önce üçüncü trimesterde ince, uzun, yumuşak, pigmentsiz lanugo kılları oluşur. Lanugo kılları tipik olarak 32. ve 36. gebelik haftaları arasında dökülür, ancak yenidoğanların yaklaşık üçte biri hala doğumdan sonra birkaç haftaya kadar lanugo kıllarını korur. Doğum sonrasında kıllar vellus ve terminal kıl olmak üzere ikiye ayrılır. Terminal kılların çapı 60 µm'den daha büyüktür, merkezi bir medullaya sahiptir ve 100 cm'nin üzerine kadar uzayabilir. Anagen evrededeki terminal kılların bulb bölgesi subkutan yağ dokusunda bulunur. Terminal kıllar sarı saçlı insanlar hariç kalın ve koyu renklidir. Vellus kıllarının çapı ise 30 µm'den daha küçüktür, medullaya sahip değildir ve boyu 2 cm'den daha kısadır. Anagen evredeki vellus kıllarının bulb bölgesi retiküler dermiste bulunur. Prepubertal çocuklarda saçlı deri, kirpik ve kaşlarda terminal kıllar bulunurken yüz, gövde ve ekstremitelerde vellus tipi kıllar bulunmaktadır. Ergenlik döneminde bazı bölgelerdeki vellus kılları androjenlerin etkisi altında terminal kıl haline gelir. Erkeklerde yüz, gövde ve ekstremite kılları ve her iki cinste kasık ve koltuk altı kıllarının büyümesi androjenlere bağlıdır. Terminal kıllar tipik olarak bir erkeğin yüzünde, göğsünde ve karnında bulunur, ancak kadınlarda bu bölgelerde genellikle vellus kılları baskındır (1-3, 15).

Saç şekli farklı ırklar ve bireyler arasında büyük ölçüde değişiklik gösterir. Kıvrımlı saç telleri kıvrımlı saç köklerinden çıkar. İç kök kılıfının şeklinin saçın şeklini belirlediği düşünülmektedir. Saç şeklini etkileyen birkaç gen tanımlanmıştır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü yolundaki ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 5'teki mutasyonlar farelerde kıvırcık saçlara neden olur (15).

Kıl rengi, melanizasyon derecesine ve kıl şaftı içindeki melanazomların dağılımına bağlıdır. Saç ampulünün melanositleri melanozomları sentezler ve bunları ampul matriksinin keratinositlerine aktarır. Bu süreç anajen fazda meydana gelir, katagen ve telojen faz sırasında durur. Çok sayıda sinyal molekülü, yapısal proteinler, enzimler, kofaktörler ve transkripsiyonel düzenleyiciler kıl pigmentasyonunu kontrol eder. Siyah ve sarı pigment sentezi (sırasıyla eumelanin ve feomelanin) arasındaki denge, melanokortin tip 1 reseptörü sinyal yoluyla düzenlenir. Siyahi kişilerin kıllarında daha büyük melanozomlar bulunur; beyaz kişilerin kıllarında membrana bağlı kompleksler içinde toplanan daha küçük melanozomlar bulunur. Kızıl kıllar küresel melanozomlarla karakterizedir (2, 15).

Foliküler melanositler yaşlanmaya karşı hassastır, bu durum erken dönemde sayılarının azalmasına neden olur. Saçların grileşmesi daha az melanozom üreten az sayıdaki melanositten kaynaklanır. Tekrarlayan oksidatif stres, saç folikülü melanositlerinin apoptozuna neden olarak normal saç beyazlamasına neden olur. Erken saç beyazlaması melanosit kök hücre havuzunun tükenmesi ile ilgilidir (2, 15).

2.2. Kıl Folikül Döngüsü

Olgun kıl folikülü embriyogenez ve erken postnatal yaşam sırasında üretildikten sonra döngü yapmaya başlar ve ömrü boyunca bunu yapmaya devam eder (1). Her folikül bağımsız bir birim olarak işlev görür ve regülatör T hücreleri foliküler kök hücrelerin ve saç yenilenmesinin kontrolünde rol oynar. Her kıl folikülü aralıklı olarak aktif ve pasif aşamaya geçer (2). İnsanlar da dahil olmak üzere tüm memelilerde kıl folikülü aralıklı aktivite gösterir. Böylece her bir saç maksimum uzunluğa ulaşır, daha fazla uzamadan bir süre durur ve sonunda dökülür ve yenisiyle değiştirilir (3). Bu döngü; hormonların, sitokinlerin, transkripsiyon faktörlerinin ve bunlara karşılık gelen reseptörlerinin ekspresyonuyla hassas bir şekilde koordine edilir ve endokrin, parakrin ve otokrin yollarla dikkatlice düzenlenir (5).

İnsan kılları büyümenin döngüsel aşamalarına göre sınıflandırıldığında anagen kılları büyüyen kıllardır; katagen kıllar, büyüme aşamasından dinlenme aşamasına geçiş sürecindedir ve telojen kıllar, foliküllerde dökülmeden önce değişken süreler (teloptoz) içinde kalan dinlenme kıllarıdır. Telogen kıl dökülmesi ile yeni bir anagen kıl büyümesi arasındaki gecikme süresine ise kenogen denir (1-3, 15).

Büyüyen anagen kılları pigmentli bir ampul ve bir iç kök kılıfı ile karakterizedir. Katagen başlangıcında matriks hücrelerinin mitotik aktivitesi durur. Katagen sırasında saç telinin proksimal ucu keratinize olur. Melanositlerin pigment üretimi, matris hücresi çoğalması durmadan önce sona erer, böylece telogen club kıllarında pigmentsiz bir proksimal uç ortaya çıkar. Histolojik olarak katagen kıllar dış kök kılıfında birçok apoptotik hücrenin varlığı ile tanımlanır. Foliküler gerilemenin tamamlanması ile bir sonraki anagen fazın başlangıcı arasındaki süre telogen olarak adlandırılır. Yeni anagen kıllar büyüdükçe eski telogen kıllar dökülür. Her gün telojen kılların yaklaşık %1'i dökülür (1-3, 15).

Böyle büyük bir yapısal karmaşada folikülün iç homoeostazının çok kırılgan olacağı düşünülebilir. Ancak in vitro olarak yetiştirilen kıl foliküllerinin hayatta kalabildiği ve uzayabildiği gösterilmiştir ve bu uzama süreci kıl folikülünde morfoloji kaybı olmadan gerçekleşir. Bu durum kıl folikülünün tamamen entegre bir organ olduğunu, tüm kısımların birbirine sıkıca kontrol edilip işlevsel bir şekilde bağlandığını gösterir (16, 18).

Normal bir saç derisindeki kılların %85-90'ı anajen, %10–15'i telogen, %1'inden daha azı katagen kıllardır. Anagen fazın uzunluğu saçın uzunluğunu belirler ve bu nedenle vücut bölgesine göre değişir, katagen ve telojen süresi bölgeye bağlı olarak daha az değişiklik gösterir. Saçlı derideki kıllar 2-8 yıl kadar süren en uzun anagen faza sahiptir. Diğer bölgelerde anagen faz bacaklarda 5-7 ay, kollarda 1.5-3 ay, kirpiklerde 1-6 ay ve parmaklarda 1-3 ay sürmektedir. Fareler ve yenidoğan insanlar da dahil olmak üzere çoğu memelinin aksine, yetişkin insanlarda kafa derisinin kılları asenkron olarak büyür. Katagen veya involusyon yaklaşık 2 hafta sürer. Dinlenme aşaması olan telogen ise yaklaşık 3-5 ay sürer. Vücuttaki çoğu bölgede çok daha kısa bir anagen ve daha uzun telogen bulunur, bu da uzun süre büyümeden yerinde kalan kısa kıllara neden olur. Anagen fazın uzaması, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalarda uzun kirpiklere neden olur (1-3, 15).

Saçlı deri normalde tahmini 100.000 saç içerir ve günlük dökülen ortalama saç sayısı 100-150'dir. Saç uzama hızı türden türe ve bir tür içinde bölgeden bölgeye, cinsiyet ve yaşa göre değişir. Saçlar günde 0.37 ila 0.44 mm veya yaklaşık 1 cm/ay oranında büyür. Saçlar, yetişkin kadınlarda erkeklerden biraz daha hızlı; prepubertal erkeklerde ise kızlardan daha hızlı uzar. Erkeklerde sakal büyümesi 0.27-0.38 mm/gün olarak kaydedilmiştir. Vellus kıllarının uzaması çok daha yavaştır. Popüler inanışın aksine ne tıraşın ne de menstrüasyonun saç uzama hızı üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Ortalama kesilmemiş saç uzunluğunun 25-100 cm olduğu tahmin edilmektedir, ancak 170 cm kadar uzun olabilir (2, 3, 15).

2.3. Alopesi Areata

2.3.1. Giriş

Celsus, Yunanca alopekia kelimesini kullanarak saç dökülmesi modellerini tanımlamıştır ve 1763 yılında Sauvages tarafından ilk kez “alopecia areata” terimi kullanılmıştır (1, 3). AA, skar bırakmadan saç dökülmesine neden olan yaygın, kronik, inflamatuar bir hastalıktır. Genellikle yamasal şekilde görülen kıl dökülmesi durumu herhangi bir kıl taşıyan alanı etkileyebilir. AA’nın kronik nükseden doğası ve fiziksel görünüm üzerindeki derin etkisi, etkilenen birçok birey için rahatsız edici ve hayatı değiştiren bir olay haline gelir (1, 3, 15).

2.3.2. Epidemiyoloji

AA, dermatologların sık karşılaştığı bir hastalıktır ve dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %0.7 ila %3.8’ini oluşturmaktadır (19, 20). ABD'de AA prevalansı yaklaşık %0.1 ila %0.2'dir (21). AA gelişimi için ortalama yaşam boyu riskin %1.7 olduğu tahmin edilmektedir (4). AA muhtemelen erkek ve kadınları eşit olarak etkiler (3, 4). AA her yaşta başlayabilir (3). Çocuklarda en sık görülen alopesi formudur (15). En sık yaşamın ikinci ve dördüncü dekadları arasında görülür (3, 22). Hastaların %66'sı 30 yaşın altında, sadece %20'si 40 yaşın üzerindedir (22). Genel olarak hastaların yaklaşık %25'inin aile öyküsü pozitiftir, AA’lı ikiz olgular bildirilmiştir (2).

2.3.3. Patogenez

AA patogeneziyle ilgili olarak viral bir enfeksiyon gibi çevresel bir faktörden, genetik bir duyarlılığa ve T hücresi kaynaklı otoimmüniteye kadar çok sayıda hipotez vardır. Büyük olasılıkla hastalığın meydana gelmesinde birkaç faktörün etkileşimi vardır ve belirli hasta veya alt tipe bağlı olarak bir faktör daha önemli bir rol oynayabilir (1, 3).

a. Genetik Faktörler

Genetik faktörler AA'nın gelişiminde rol oynayabilir (3, 5, 15). AA'nın kalıtsal olabileceği, monozigotik ikizlerin gözlemlerine dayanmaktadır; ikizlerde AA benzer zamanlarda başlayabilir (23). AA hastalarının %4 ila %28'inde en az bir etkilenen aile üyesi vardır (24). Erken başlangıçlı AA’da pozitif aile öyküsü oranı çok daha yüksektir (3, 15).

Genetik duyarlılık ile ilgili olarak düzenleyici T hücrelerininki de dahil olmak üzere bağışıklık regülasyonunda yer alan çeşitli lokuslar tanımlanmıştır. Bu genlerin örnekleri arasında, insan lökosit antijenleri (HLA) alelleri, interlökin (IL) -2 ve IL-21,

IL-2 reseptörü ve sitotoksik T lenfositle ilişkili protein 4'ü (CTLA-4) kodlayanlar bulunur (1). HLA sınıf II antijenleri AA'dan etkilenen kıl köklerinde anormal şekilde yüksek oranda eksprese edilir (5). Erken başlangıçlı, şiddetli, ailesel kümelenmesi olan AA hastalarında HLA DR4, DR11 ve DQ7 ile anlamlı bir ilişki vardır. Hastaların daha sonra başlayan, daha hafif şiddetli, daha iyi prognostik altkümeleri, daha düşük ailevi hastalık sıklığına sahiptir ve bu HLA'lar görülmez (2). Çok sayıdaki AA hastasının katıldığı genom çalışmasında kromozom 6, 10, 16 ve 18 üzerindeki aralıklar potansiyel AA duyarlılık lokusları olarak tanımlanmıştır. Bu çalışma ayrıca kromozom 6 üzerindeki HLA bölgesinin AA'ya genetik duyarlılık ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (25). Kromozom 17'deki genlerde mutasyonlara bağlı kalıtsal trombositopeni ile ilişkili ailesel AA tanımlanmıştır (2). Diğer ilişkili olduğu düşünülen genler oksidatif stres ve bozulmuş otofaji/apoptozun rolüne işaret eder (1).

b. Otoimmün Aktivite

Kıl folikülünün bağışıklık ayrıcalığının çökmesi AA'nın patogenezinde rol oynayabilir. Etkilenen kıl foliküllerinin çevresinde ve içinde enflamatuar lenfositlerin varlığı ve immünosüpresif ajanların kullanımı ile kılların yeniden büyüyebilmesinin sağlanması bu hipotezi doğrular. AA hastalarının periferik kanında kıl folikülüne özgü immünglobülin G (IgG) otoantikorlarının varlığı AA gelişiminin otoimmünite ile ilişkili olabileceğini düşündürür. Normalde anajen kıl folikülleri düşük seviyelerde majör histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf I molekülleri ifade eder (böylece otoantijenlerin sunumunu en aza indirir), transforme edici büyüme faktör beta 1 (TGF-β1) ve alfa melanosit stimülan hormon (MSH) gibi immünsupresan molekülleri upregüle eder ve UL16 bağlayıcı protein 3'ü ifade ederek doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive etmez. Peribulbar enflamatuar infiltratta oligoklonal ve otoreaktif T lenfositleri bulunur. İnterferon (IFN)-γ üreten sitotoksik CD8 + NKG2D + T hücrelerinin patogenezde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Saç dökülmesinin erken evresine IL–2, IFN–γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)–α dahil olmak üzere tip 1 sitokinler aracılık eder. Saç matrisi bağışıklık imtiyazının esas olarak anajen fazı ile sınırlı olması nedeniyle anajen faz sırasında aktif olan melanositlerden bir otoantijenin saç folikülüne karşı bağışıklık tepkisinin başlatılmasından sorumlu olabileceği varsayılmıştır. Bu hipotez, AA'da beyaz saçların nadiren etkilendiği ve saçların yeniden büyümesinin sıklıkla depigmente olduğu gözlemleriyle de desteklenmektedir (1-3, 5, 15, 26).

c. Çevresel Faktörler

Spesifik gen allelleri AA'ya karşı duyarlılık sağlayabilir, ancak çevresel faktörler muhtemelen hastalığın başlangıcını, saç dökülme düzenini ve şiddetini kümülatif olarak belirler. Duygusal veya fiziksel stres, aşılar, ateşli hastalıklar, ilaçlar, toz akarlarına karşı alerji, *Sitomegalovirüs* ve *Epstein Barr Virüs* enfeksiyonu AA için olası tetikleyiciler olarak belirtilmiştir (5, 6, 27, 28).

d. Psikolojik Faktörler

Anksiyete, stres algısı ve stresli yaşam olayları AA'nın başlangıcını ve alevlenmesini tetikleyebilecek risk faktörlerini oluşturur (29, 30). Birçok hasta alopesi başlamadan önce majör duygusal stres yaşadığını bildirmektedir (15). AA hastalarının %76.9'u stresin hastalıklarının başlangıcında önemli bir faktör olduğuna inanmaktadır (9).

Kişilik özellikleri AA'ya karşı bireysel duyarlılığı değiştirebilir. AA yüksek aleksitimik özellikler ve zayıf sosyal destek ile ilişkili olma eğilimindedir (31). Aleksitiminin stresle başa çıkmayı güçleştirip, stresle tetiklenen immünolojik mekanizmalar aracılığıyla AA'ya neden olabileceği düşünülmektedir (32).

2.3.4. Klinik Özellikler

AA genellikle saçlı deri, sakal, kaş, kirpik ve daha az sıklıkla vücudun diğer kıllı bölgelerinde, genellikle 1-5 cm çapında, bir veya daha fazla yuvarlak veya oval yamasal saç dökülmesi ile karakterizedir. Yamaların üzerindeki kılların hemen hemen hepsi dökülmüştür ve foliküler açıklıklar belirgin olabilir. AA hemen hemen her kıl taşıyan alanda ortaya çıkabilir, ancak dermatoloji kliniklerinde görülen vakaların yaklaşık %90'ında saçlı deriyi etkiler. Oluşan yamaların yeri ve boyutu tamamen tesadüfidir. Etkilenen bölgedeki cilt normal veya hafif eritemli olabilir. Tutulan alanlar asemptomatiktir ancak bazen hastalar saç dökülmesinden önce karıncalanma, kaşıntı, yanma veya disestezi hissedebilir (2, 3, 6, 15, 22, 33, 34).

Hastalık, saç dökülmesinin yaygınlık veya paternine göre sınıflandırılabilir. Saç dökülmesinin yaygınlığına göre saçlı derideki kılların kısmi kaybı yamasal tip AA, saçlı derideki kılların tamamının dökülmesi AT veya vücudun tüm terminal ve vellüs kıllarının kaybı AÜ olarak sınıflandırılır. AT'de vücudun diğer bölgelerinde de kısmi

alopesi görülebilir. Yamasal AA, hastaların %75'inde meydana gelen en yaygın formdur. AA'dan muzdarip hastaların %5'inde AT ve %1'inde AÜ gelişir. AA'da gözlenen saç dökülme şekli önemli ölçüde değişebilir. Hastaların az bir kısmında daha nadir varyantlar görülebilir; ofiazis tipi, parieto-temporo-oksipital bölgede bant benzeri saç dökülmesi; ofiazis inversus (sisapho) ise fronto-parieto temporal bölgede bant benzeri saç dökülmesidir. Retiküler varyant bir bölgede saç dökülmesi yaşanırken aynı zamanda diğer bölgelerde kendiliğinden yeniden büyümenin olduğu tekrarlayan düzensiz hastalık ile karakterizedir. Diffüz ve total alopesi varyantı hızlı ilerleyen ve yaygın saç dökülmesi ile karakterizedir, kliniğinin aksine iyi bir prognoza sahiptir, 6 ay içinde kendiliğinden iyileşme görülür (1, 2, 5, 15, 22, 33, 35-37).

Beyaz (renksiz) kıllar genellikle AA'da korunur. Pigmentli ve pigmentsiz saç karışımı olanlarda AA tercihen pigmentli saçları etkiler, bu da alopesi hızla ilerlerse saç renginde dramatik bir değişikliğe yol açar. Yeniden büyüme ile kıllar başlangıçta gri veya beyaz olabilir, ancak repigmentasyon genellikle birkaç hafta veya ay içinde görülür. Ayrıca büyüyen kıllar başlangıçta ince olabilir, ancak genellikle yavaş yavaş normal kalınlıklarını geri kazanır (1-3, 6, 15).

AA hastalarında özellikle ensede yerleşen Porto şarabı lekesi tipinde nevüs flammeus ile birliktelik görülebilir. Şiddetli AA hastalarında bu olasılık artar. Hasta nevüs flammeusu ilk kez saçları döküldükten sonra fark edebilir (33).

Tırnak distrofisi AA ile ilişkili olabilir. AA hastalarının %10 ila %66'sında tırnak tutulumu olmaktadır. Tırnakların birinde, birkaçında veya tüm tırnaklarda değişiklikler görülebilir. Tırnak tutulumu AA ortaya çıkmadan önce başlayabilir, birlikte ortaya çıkabilir veya AA'dan sonra meydana gelebilir. AA'nın şiddetli formlarında tırnak tutulum sıklığı artmaktadır. Pitting, longutudinal sırtlanma ve trakonişi gibi her türlü tırnak değişikliği şiddetli alopeside daha sık görülür. Özellikle yaygın tutulumlu ve uzun süredir devam eden vakalarda tırnaklarda enine veya boyuna çizgiler oluşturabilen üniform pitting gelişir. Trakonişi, onikomadezis ve kırmızı veya benekli lunulalar daha nadir oluşur. Kırmızı benekli lunula ve periungual eritem, akut tırnak tutulumunun işareti olabilir (2, 3, 22, 37-40).

2.3.5. Tanı

AA tanısı genellikle klinik bulgularla konulabilir ve çoğu zaman başka testlere gerek yoktur. Bununla birlikte dermoskopi veya histopatoloji gibi yöntemler tanıyı doğrulayabilir (6).

a. Dermoskopi

AA'nın temel dermoskopik bulguları arasında saç dökülmesi bölgelerinde siyah noktalar, ünlem işareti kıllar, kırık kıllar, sarı noktalar ve erken büyümenin bir işareti olan kümelenmiş kısa vellus kıllar (10 mm'den kısa) bulunur. Dermatoskopik inceleme foliküler ostiumların varlığını göstererek tanıyı desteklemeye yardımcı olacaktır. Kısa "ünlem işareti" kıllar (proksimal uçtan daha geniş olan distal uç), özellikle alopesi alanlarının kenarlarında hastalığın aktif fazında görülebilir. Siyah noktalar cilt yüzeyine ulaştığında kırılan saçlardan kaynaklanır (1, 3, 6, 15, 41).

Siyah noktalar ve sarı noktalar hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon, kısa vellus kılları ise hastalığın şiddeti ile negatif korelasyon gösterir. Siyah noktalar, konik kıllar ve kırık kıllar hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon, kısa vellus kılları ise hastalık aktivitesi ile negatif korelasyon gösterir. Tanı için sarı noktalar ve kısa vellus kılları en sensitiv, siyah noktalar, konik kıllar ve kırık kıllar en spesifik belirteçlerdir (41).

b. Histopatoloji

Tanısal belirsizlik varsa tanıyı doğrulamak için cilt biyopsisi gerekebilir. Cilt biyopsisi yaygın AA tanısı koymak ve erken dönem skatrisyel alopesilerden ayırmak için yardımcı olabilir. AA'nın doğru histopatolojik tanısını elde etmek için hem transvers hem de horizontal kesitlerin gözden geçirilmesi önemlidir (6).

Histopatolojik tablo hastalık evresine bağlı olarak değişir. AA'nın genişleyen yamalarının kenarlarındaki anagen folikülleri, karakteristik olarak saç ampulü içinde ve çevresinde yoğunlaşan perifoliküler ve intrafoliküler inflamatuar hücre infiltrasyonu gösterir. İnflamatuvar infiltrat, ağırlıklı olarak CD4 hücrelerinin baskın olduğu aktive T lenfositlerinden ve makrofajların, Langerhans hücrelerinin ve NK hücre belirteçlerini eksprese eden hücrelerin bir karışımından oluşur. İnfiltratta eozinofiller bulunabilir ve ampuldeki lenfosit aracılı hasar çevredeki stromada melanin pigment inkontinansı üretir. Foliküler kanal içinde çok sayıda katagen kıl ve pigment varlığı tri-

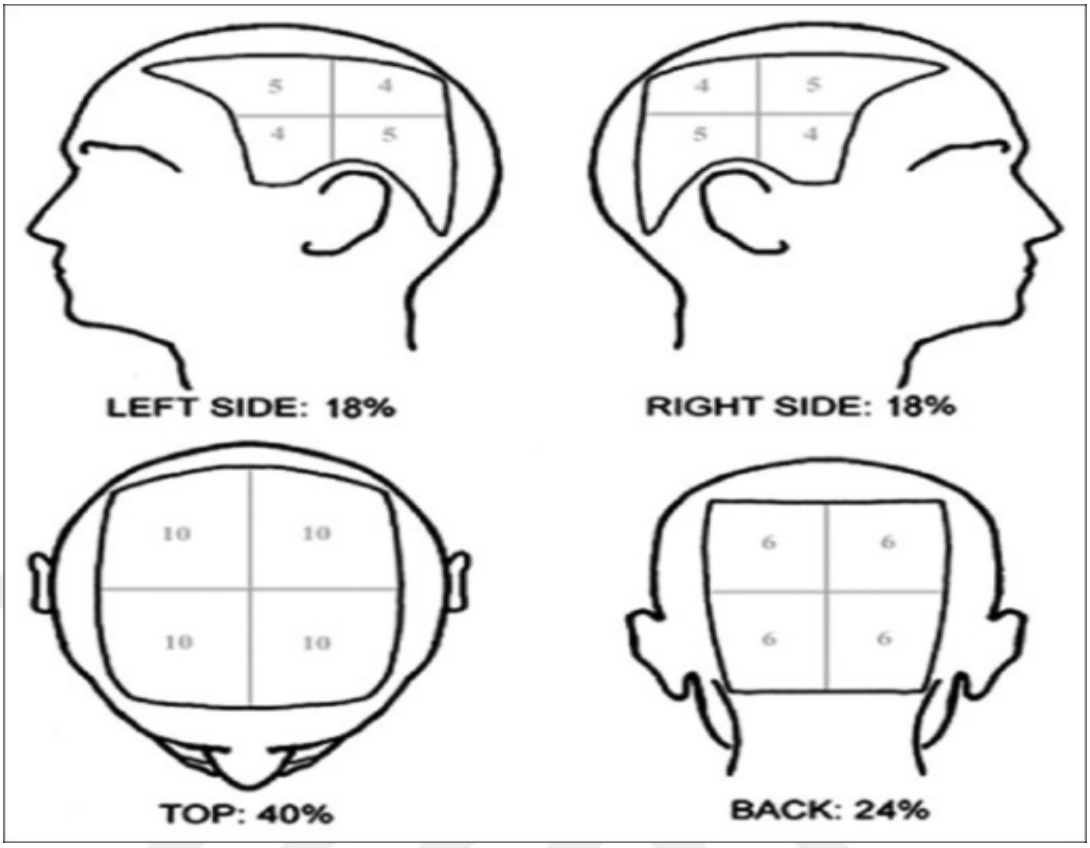
kotillomani ile histolojik karışıklığa neden olabilir. Kıl foliküllerinin %70-90'ı anagenden katagen veya telojen fazına kayar, ancak kıl foliküllerinin sayısı değişmez. İnflamatuar skatrisyel alopesilerin aksine kıl folikülü kök hücrelerinin bulunduğu yer olan kıl folikülünün istmus çevresinde çok az infiltrasyon görülür veya hiç görülmez. Bu durum AA'da foliküllerin neden yok olmadığını açıklayabilir. Subakut evrede anagen kıllarda azalma, katagen ve telogen kıllardaki artış görülür. Kronik vakalarda minimal enflamasyon veya hiç enflamasyonun olmadığı kıl folikülü minyatürleşmesi görülür. Bu nedenle peribulbar inflamasyon olmasa bile yüksek telogen kıl veya minyatür kıl yüzdeleri bulunduğunda AA ayırıcı tanıda olmalıdır. Bu mintatür foliküller iç kök kılıfının kalıntılarını içerebilen ancak kıl şaftlarından yoksun olabilen anagen, katagen ve telogenin karışık özelliklerine sahip hızlı döngülü kıl folikülleridir. AA'nın minyatür ampullerinin altındaki fibröz kalıntılar lenfoid hücreler, eozinofiller ve melanin pigmenti içerebilir. Zamanla lenfositler kaybolur ancak fokal eozinofiller ve pigment kalır, en son sadece fokal melanin pigmenti kalır. İyileşme aşamasında terminal kıl sayısı artar ve inflamasyon azalır (1-3, 15, 42, 43).

c. Laboratuar Tetkikleri

AA'da rutin inceleme gerekmemektedir (5, 44). Belirsiz veya tanı konması zor vakalarda lupus serolojisi ve sifiliz için tarama gerekebilir (3). AA'da atopik dermatit, Down sendromu, liken planus ve sistemik lupus eritematozus (SLE), tiroidit, diabetes mellitus, myastenia gravis, vitiligo gibi otoimmün hastalık insidansı artmıştır (2). Özellikle yaşlı hastalar, uzun hastalık süresine sahip hastalar, kadınlar, kalıcı lezyonları olan AA hastaları ve AT/AÜ'nün tiroid anormalliklerine sahip olması daha olasıdır (41). Bununla birlikte AA vakalarının çoğunda ne tiroid hastalığı ne de ilişkili diğer hastalıklar görülür, belirti ve semptom bulunmadıkça rutin tarama önerilmez (2).

2.3.6. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

AA kabaca yamasal, AT ve AÜ olarak sınıflandırılır. Daha ayrıntılı bir sınıflandırma hastalık süresini ve yamasal tip AA ile ilgili olarak saç dökülmesinin yaygınlığını içermelidir. Ofiazisin varlığını, gövde ve ektremitelerin yanı sıra sakal ve kirpiklerin, tırnak tutulumunun varlığını kapsamalıdır (3, 6). Saçlı derideki saç dökülmesinin yaygınlığı ve yoğunluğu kombinasyonuna dayalı global AA şiddet skoru - Severity of Alopecia Tool (SALT)- geliştirilmiştir (Şekil 2.1.) (45).



Şekil 2.1. SALT skor sınıflaması (45)

Bu diyagramın kullanımında, aşağıda belirtildiği gibi belirli bir kadranda saç dökülmesinin yüzdesi belirlendikten sonra bu kadranda tanımlanan toplam saçlı deri alanıyla çarpılıp her kadrandaki sonuçların toplanması toplam saçlı deride saç dökülmesi yüzdesini (SALT skor) verir (45).

a. Sol yan: Tutulan saçlı deri alanı x 0,18=

b.Sağ yan: Tutulan saçlı deri alanı x 0,18=

c.Vertex: Tutulan saçlı deri alanı x 0,4=

d.Oksipital alan: Tutulan saçlı deri alanı x 0,24=

SALT SKOR: a+b+c+d

SALT skoru alt gruplara ayrıldığında

S0: Saç kaybı yok

S1: <%25 saç kaybı

S2: %25-49 saç kaybı

S3: %50-74 saç kaybı

S4: %75-99 saç kaybı

a: %75-95

b: %96-99

S5: %100 saç kaybını ifade etmektedir (45).

2.3.7. Ayırıcı Tanı

Tinea kapitis, androjenetik alopesi (AGA), lupus eritematozusun erken dönemi, sifiliz, temporal triangular alopesi, alopesi neoplastika, aplazia kutis, anagen effluvium, traksiyon alopesi ve trikotillomani AA ile ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Diffüz varyant başlangıçta telojen effluvium (TE) ve AGA ile karıştırılabilir. TE'de tüm saçlı deride yaygın bir dökülme varken, AA'da genellikle bazı alanlarda dökülme görülür. Hastanın öyküsü TE tanısına işaret edebilecek tetikleyici bir faktör ortaya çıkarabilir. Diffüz AA'da saç çekme testi, TE'de bulunan saf telojen kıllara kıyasla bazı distrofik anagen kılları gösterebilir. Bazen diffüz AA ve TE'yi doğru şekilde ayırt etmek için cilt biyopsisi gerekebilir. AGA'lı hastalarda tipik klinik görünüm ayırt edicidir ayrıca dökülme belirgin değildir, pull test genellikle negatiftir. Çocuklarda dışlanması gereken en önemli tanılar tinea kapitis ve trikotillomanidir. Tinea kapitis enflamasyon ve skuam varlığı ile ayırt edilebilir. Trikotillomanide farklı uzunluklarda kırık kılların varlığı nedeniyle lezyonların pürüzlü bir yüzeyi vardır. AA'yı lupus ve sekonder sifilizden ayırt edebilmek için seroloji testi veya saçlı deri biyopsisi gerekebilir. AA'nın her histolojik özelliği sifilizde görülebilir. Plazma hücrelerinin varlığı sifilizi düşündürür, ancak sifiliz biyopsilerinin yaklaşık üçte birinde plazma hücreleri yoktur. Ayrıca biyopsi oksipital bölgeden alınırsa herhangi bir inflamatuar alopesi formunda biyopsilerde plazma hücresi mevcut olabilir. İnfantil dönemde AÜ gelişimi klinisyeni otozomal resesif kalıtımla geçen atrişi olasılığına karşı uyarmalıdır (1-3, 5, 6, 15, 33, 37, 44).

2.3.8. İlişkili Hastalıklar

AA'da atopik dermatit, Down sendromu, liken planus, psoriasis, depresyon, anksiyete, SLE, tiroid hastalığı (hipertiroidizm, hipotiroidizm, guatr, tiroidit), diabetes mellitus, myastenia gravis, vitiligo, inflamatuar bağırsak hastalığı, pernisiyöz anemi gibi birçok hastalığın insidansı artmıştır (1-3, 33, 46, 47). Hastaların yaklaşık %8'inde

tiroid fonksiyon bozukluğu, %51'inde pozitif otoimmün antikorlar bulunsa da hastalığın şiddeti ve süresi ile bu antikorların varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (48). Vitiligo AA hastalarının %1.8-16'sında saptanmıştır (46). Astım, alerjik rinit ve özellikle atopik dermatit gibi atopik hastalıklar AA hastalarında daha yaygındır (3, 47). Atopik hastalık erken başlangıçlı ve daha şiddetli saç dökülmesi formları ile ilişkilidir (3).

2.3.9. Prognoz

Hastalığın seyri oldukça değişkendir (2, 3). Çoğu durumda AA kronik ancak hafif bir seyir izler. Yamasal tip AA hastalarının %50'sinde spontan iyileşme 12 ay içinde, %66'sında 5 yıl içinde görülür. Bununla birlikte hastalığın tekrarlama riski %85'tir. Nükslerin yaklaşık %40'ı ilk yıl meydana gelir (15, 22).

AA hastalarının AT'ye ilerleme riski %5 ve AÜ'ye ilerleme riski yaklaşık %1'dir. AT'ye ilerleme riski genç yaş gruplarında, gövde ve ekstremitelerde kıl dökülmesi olan hastalarda daha fazladır (15). AT ve AÜ'de, tam iyileşme şansı %10'dan azdır(22). İlk başvuru sırasında AA'nın şiddeti önemli bir prognostik faktördür (49). Şiddetli ve uzun süreli AA olan çocuklar en kötü prognoza sahiptir (22). Pozitif aile öyküsü, 12 aydan daha uzun süren hastalık süresi, çocukluk çağında başlangıç, %50'den fazla saçlı deri tutulumu, tırnak tutulumu, atopi, diğer otoimmun hastalıkların varlığı ve ofiyazis negatif prognostik faktörlerdir (2, 3, 5, 15, 22).

2.4. Tedavi

Bir dizi tedavi AA'da saç büyümesini tetikleyebilir, ancak hiçbirinin hastalığın uzun vadeli seyrini değiştirdiği gösterilememiştir (3, 44). Bir takip anketine cevap veren 63 kişiden oluşan bir seride saçlar 1 yıl sonra dördü hariç hepsinde ve 2 yıl sonra biri hariç hepsinde kendiliğinden yeniden çıkmıştır (2). Bu nedenle anekdot niteliğindeki başarı raporları yüksek hızdaki spontan iyileşme ışığında dikkatle yorumlanmalıdır (2, 44).

AA kronik bir hastalık olduğu için aktif tedavinin hem olumlu hem de olumsuz yönlerini dikkate almak önemlidir. Bazı hastalar tedaviye iyi yanıt verir. Ancak tedavi hasta için rahatsız edici olabilir, zaman alabilir ve istenmeyen yan etkilerle ilişkilendirilebilir. Bazı hastalar başarılı olan tedavi sonrasında nüks ile baş etmekte zorlanır ve hastalar bu olasılık konusunda önceden uyarılmalıdır (44).

Hastanın yaşı, lezyonların yaygınlığı ve süresi tedavi yaklaşımlarını belirlerken dikkat edilmesi gereken en önemli faktörlerdir. Dikkate alınacak diğer faktörler arasında maliyet, hasta uyumu ve saç dökülmesinin hasta üzerindeki psikososyal etkisinin derecesi yer alır (33, 50).

2.4.1. Konservatif Yaklaşım

AA, özellikle hastalık süresi kısa (<1 yıl) ve sınırlı saçlı deri tutulumu olan hastalarda yüksek oranda spontan remisyon gösterir (6, 15). Öte yandan AT ve AÜ'de tedaviler yüksek başarısızlık oranına sahiptir (15). Bazı hastalar aktif tedaviye ihtiyaç duymaz veya bunu istemez (6). Bu durumda AA'yı tıbbi olarak tedavi etmemek uygun olabilir (3, 50). Hastalara spontan remisyon olasılığı hakkında danışmanlık vermek tedavi konusunda bilinçli bir karar vermelerine yardımcı olabilir (50). Tüm tedavi seçenekleri palyatif olarak etkilidir (33). Tüm seçeneklerin olası riskleri ve faydaları tartışıldıktan sonra bazı hastalar için hiçbir tedavi seçeneği uygun olmayabilir (15).

2.4.2. Topikal Kortikosteroid

Süperpotent (sınıf I) ve potent (sınıf II) topikal kortikosteroidler AA tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (15). Losyon, köpük veya şampuan formundaki güçlü bir topikal steroid, sınırlı yamasal AA için kullanılabilir ve yeniden saç büyümesini artırabilir (3, 51, 52). Topikal kortikosteroidlerin lokal immunmodülatör etki ile saç çıkışını sağladığı düşünülmektedir (33). Oklüzyon altında uygulandığında sınıf I kortikosteroidlerin ve minoksidil ile kombinasyon halinde kullanıldığında sınıf II kortikosteroidlerin etkinliği kanıtlanmıştır (15). Tedaviye en az üç ay devam edilmeli, cevap yoksa 6 ay sonra sonlandırılmalıdır (6). Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri arasında hafif kaşıntı, yanma, yüzde akneiform döküntü (köpükten ziyade merhem preparatlarında daha yaygındır), stria, telenjiektazi ve cilt atrofisi bulunur (50). Folikülit güçlü topikal steroidlerle tedavinin yaygın bir yan etkisidir (44). Topikal steroidler AT ve AÜ tedavisinde etkisizdir (3, 6).

2.4.3. İntralezyonel Kortikosteroid

İntralezyonel kortikosteroid (triamsinolon asetonid veya triamsinolon hekzasetonid) enjeksiyonu %50'den daha az saçlı deri tutulumu olan yetişkin hastalar için birinci basamak tedavi seçeneğidir. İntralezyonel kortikosteroidler; kıl folikülü ve çevresindeki artmış CD3 + T hücreleri, CD8 + T hücreleri, CD11c + dendritik hücreleri

ve CD1a + Langerhans hücrelerini azaltarak etki etmektedir. İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları genellikle saçlı deri, kaş ve sakal bölgesinde kullanılır ve topikal tedavi ile kombine edilebilir. Kaşların intralezyonel kortikosteroidlerle tedavisi yaygın lezyonlarda bile genellikle yarar sağlar. Triamsinolon asetonid 2.5 ila 10 mg/ml konsantrasyonlarda intradermal olarak uygulanır. Hastalıklı, minyatürize saç ampullerini hedef almak için orta dermis seviyesine enjeksiyon yapılmalıdır. 0.05–0.1 ml'lik bir enjeksiyon, yaklaşık 0.5 cm çapındaki alana etki eder. Tedavi her 4 ila 6 haftada bir tekrarlanır; seans başına enjekte edilen toplam miktar 15 ila 40 mg arasında değişmektedir. İlk yanıt genellikle 4 ila 8 hafta sonra görülür. Lokal kutanöz atrofi yaygın bir yan etkidir, ancak birkaç ay içinde düzelir. Aynı cilt bölgesine aylar veya yıllar boyunca tekrar tekrar enjeksiyon yapılırsa kalıcı cilt atrofisi meydana gelebilir. Kaşlarda olduğu gibi gözlere yakın enjeksiyonlarda intraokuler basınç artışı, glokom ve katarakt gelişim riski olduğundan dikkatli olunmalıdır. Hasta 3 ila 6 ay içinde tedaviye yanıt vermezse diğer tedavi seçenekleri düşünülebilir. İntralezyonel steroid uygulaması diğer bölgelerde AA gelişimini engellemeyecektir ve hızlı ilerleyen yamasal AA, AT veya AÜ hastaları için uygun değildir. Ancak intralezyonel steroidler yaygın AA için yetersiz olabilse de sistemik tedaviye yardımcı bir tedavi olarak kullanılabilir ve oral kortikosteroidlerin etkilerini ve Janus kinaz (JAK) inhibitörlerine yanıtı hızlandırabilir (1, 3, 6, 15, 44, 50, 53, 54).

2.4.4. Trombositten Zengin Plazma

Trombositten zengin plazma enjeksiyonlarının monoterapi olarak veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde kullanılmasının AA tedavisinde yararlı olduğu belirtilmektedir (15). Trombositten zengin plazma, düşük doz triamsinolon asetonid ve plasebo enjeksiyonundan üstün bulunmuştur. Ayrıca distrofik kılların yüzdesini ve yanma/kaşıntı hissini azaltmıştır (55).

2.4.5. Sistemik Kortikosteroid

Sistemik kortikosteroidler, AA tedavisinde etkilidir (1, 6, 15, 56). Yaygın ve hızlı ilerleyen AA hastalarında başarıyla kullanılmıştır (3, 6). Prednizolon 20 ila 40 mg dozları arasında başlanır, birkaç hafta içinde günde 5 mg'a düşülür veya kısa süreli yüksek dozlarda oral prednizolon (100 ila 300 mg) veya intravenöz metilprednizolon

(250 mg) tedavide kullanılır (15). Bununla birlikte yeniden çıkan saçlar, tedavi kesildiğinde sıklıkla tekrar dökülür (1, 15). Hastaların %33-75'inde sistemik steroid tedavisinin kesilmesinden 3 ay sonra başlayan nüks bildirilmiştir (56). Dolayısıyla sistemik kortikosteroidlerin tedavide kullanımı tartışmalıdır (15, 44). Uzun vadeli prognozu değiştirmedikleri ve stria, akne, obezite, katarakt ve hipertansiyon gibi yan etkilere neden olabilecekleri için rutin tedavi olarak kullanılmamalıdırlar (3, 15, 44, 56).

2.4.6. Topikal Minoksidil

Topikal minoksidil %5 solüsyonu AA tedavisinde etkilidir. Diğer tedavilerle kombine edilebilir veya tek başına kullanılabilir. Monoterapi olarak kullanıldığında saçın tamamen yeniden uzamasını sağlamak için yetersiz olabilir. Minoksidil, sınıf I veya sınıf II topikal kortikosteroidler veya antralin ile kombinasyon halinde kullanıldığında daha iyi sonuçlar elde edilebilir. AT ve AÜ'de çok az etki gösterir. Minoksidil tedavisi ile birlikte kaşıntısı ve dermatit gibi hafif yan etkiler görülebilir. Nadiren vücudun diğer kısımlarında seyrek vellus kılları gelişebilir ve çok seyrek olarak taşikardi meydana gelebilir (2, 15, 44, 50).

2.4.7. Prostaglandin Analogları

Kirpik hipertrikozu, prostaglandin F2α analogları ile açık açılı glokomun topikal tedavisinin bir yan etkisidir (44). Latanoprost ve bimatoprost gibi prostaglandin analogları, kirpiklerin ve kaşların AA tedavisinde kullanımları için incelenmiştir. Prostaglandin analoglarının adjuvan tedavi olarak kullanılabilir (15). Bimatoprost AA kirpik tedavisinde etkili ve güvenli bulunmuştur (57).

2.4.8. Antralin

Antralin, spesifik olmayan bir immünmodüle edici etkiye (anti-Langerhans hücresi) sahip olabilen bir tahriş edicidir ve genellikle psoriasis tedavisinde kullanılır (15). AA tedavisinde yamasal tip AA için %20 ila %25 arasında değişen kozmetik olarak kabul edilebilir bir etkinlik göstermiştir (58). Antralin %0.2 ila %1 krem veya merhem olarak kullanılır. Genellikle etkilenen saçlı deri bölgelerine günlük olarak uygulanır ve ilk 2 hafta 20-30 dakika, daha sonra günde en fazla 1 saat olmak üzere 2 hafta boyunca günde 45 dakika uygulanır. Yeni saç büyümesi genellikle 2 ila 3 aylık tedaviden sonra görülür. Güvenilir olması nedeniyle antralin, çocuklar için iyi bir te-

davi seçeneğidir. Yan etkileri tahriş, kepeklenme, folikülit ve bölgesel lenfadenopatidir. Antralin, kaş ve sakal bölgesi tedavisi için uygun değildir. Hastalar gözlerine antralin bulaşmamasına ve tedavi edilen cilt bölgelerini ultraviyole ışınından korumaya dikkat etmelidir. İşlem gören ciltte kahverengi renk değişikliği ve kıyafetlerde kahverengi lekelenme meydana gelebilir (15). Bu durum sarışın kişilerde saç bölgesindeki kullanımı kısıtlar (44).

2.4.9. Topikal İmmunoterapi

Topikal immünoterapi, kronik şiddetli AA tedavisinde iyi güvenlik profiline sahip çok etkili bir terapötik seçenek gibi görünmektedir (2, 3, 15). Kesin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (3, 15). Peribulber CD4 +/CD8 + lenfosit oranında bir azalma ve T lenfositlerin pozisyonunda perifoliküler alandan interfoliküler alana ve dermise doğru bir kaymanın immünmodülatör etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tedavinin istenen etkisi kontakt dermatitin oluşmasıdır (15). AA tedavisinde kullanılan temas alerjenleri arasında dinitroklorobenzen (DNCB), skuarik asit dibutilester (SADBE) ve difenilsiklopropenon (DPCP) bulunur (3). DPCP, en yaygın kullanılan kontakt duyarlaştırıcıdır (3, 6, 15). Tedaviye başlamadan 1 hafta önce 4 cm çapında küçük bir saçlı deri bölgesine az miktarda %2'lik solüsyon uygulamak hastayı duyarlı hale getirir (15, 50). DPCP solüsyonu daha sonra haftalık %0.0001 konsantrasyondan başlayarak saçlı deriye uygulanır (15, 44). Saçlı deri tedaviden sonra 48 saat yıkanmamalı ve ultraviyole ışınlarından korunmalıdır (15, 50). Hasta hafif bir kızarıklık ve kaşıntı geliştirene kadar her hafta konsantrasyon dikkatlice artırılır (15, 44, 50). Tedaviye bu konsantrasyonla devam edilir; kullanılan en yüksek konsantrasyon %2'dir. Başarı oranları %17 ile %75 arasında değişmekte olup, en düşük başarı oranları AT ve AÜ hastalarında görülmektedir (15). Ayrıca tırnak değişiklikleri, erken başlangıç yaşı ve pozitif aile öyküsü olanlarda tedaviye yanıt azalmaktadır (59). Maksimum yanıt elde edildiğinde çoğu klinisyen tedavi sıklığını azaltır. Saçların tamamen yeniden çıktığı hastalarda tedavi kesilebilir. Daha sonraki relapslar genellikle daha yüksek temas immünoterapisine yanıt verir, ancak bu garanti edilemez (44). Yanıt alınmazsa genellikle 6 ay sonra tedavi kesilir (3, 6, 33, 44).

Temaslı immünoterapi 30 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır ve hiçbir uzun vadeli yan etki bildirilmemiştir (3, 6, 44). Yan etkiler arasında servikal ve oksipital lenfadenopati, şiddetli kontakt ekzema, vitiliginöz yamalar dahil ciltte renk değişikliği

ve saçlı deri ve vücudun diğer kısımlarında hiperpigmentasyon bulunur (3, 6, 15, 33, 44, 50). Lenfadenopati genellikle geçicidir, ancak tedavi süresi boyunca devam edebilir. Şiddetli dermatit en sık görülen yan etkidir, ancak konsantrasyonun dikkatli titrasyonu ile risk en aza indirilebilir (3, 44). Atopik dermatitli ve koyu tenli hastalarda çok dikkatli olunmalıdır (15). Topikal duyarlaştırıcıların teratojenik etkileri ve sistemik absorpsiyon dereceleri bilinmediğinden hamile kadınlarda kullanılmamalıdır (44, 50).

2.4.10. Foto(kemo)terapi

AA'lı bazı hastalarda ultraviyole B ışınının yararlı olduğu bildirilmiştir (15). Tüm psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tipleri ile fotokemoterapi (oral veya topikal psoralen, lokal veya tüm vücut UVA ışınlaması), kontrolsüz çalışmalarda AA için %60-65'e varan başarı oranları bildirilmiştir, ancak sonuçlar tutarsızdır (6, 44). PUVA tedavisi, T hücre fonksiyonunu ve antijen sunumunu etkileyebilir ve saç folikülüne karşı lokal immünolojik saldırıyı inhibe edebilir (15). Foto(kemo)terapi, özellikle tedaviyi azalttıktan sonra çok yüksek bir nüks oranına sahiptir (3, 6, 15, 44). Genellikle saç büyümesini sürdürmek için tedaviye devam etmek gerekir, bu da kabul edilemeyecek kadar yüksek kümülatif UVA dozuna yol açabilir (3, 6, 44). Ultraviyole ışınlamayla ilgili en büyük endişe melanom dahil her tür cilt kanseri riskini artırmalarıdır. Sonuç olarak fototerapi yalnızca istisnai durumlarda düşünülmelidir (15).

2.4.11. Siklosporin

Siklosporinin immünosupresif ve hipertrikotik bir ajan olarak ikili özellikleri, onu AA tedavisinde mantıklı bir seçim haline getirmektedir (44). AA'lı bazı hastalarda 4 ila 6 mg/kg/gün dozlarında sistemik siklosporinin yararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (60). Oral siklosporinin yan etkileri serum transaminaz ve kolesterol seviyelerinin yükselmesinin yanı sıra baş ağrısı, disestezi, yorgunluk, ishal, dişeti hiperplazisi, flushing ve miyaljiyi içerir. Siklosporin, düşük doz oral prednizon ile kombine edilebilir ve şiddetli atopik dermatit ve AA hastalarının tedavisinde düşünülebilir (15). Bununla birlikte siklosporin oral yoldan verilmesi gerektiğinden (topikal olarak aktif değildir) yan etki profili ve tedavinin kesilmesinden sonra gözlenen yüksek nüks oranı nedeniyle siklosporin AA için nispeten pratik olmayan bir tedavi gibi görünmektedir (15, 44).

2.4.12. Janus Kinaz İnhibitörleri

İFN-γ, İL-2 ve İL-15 reseptörleri JAK1, JAK2 ve JAK3 üzerinden sinyal göndererek AA'da otoreaktif CD8+ T hücre infiltrasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (15). Bu sitokin reseptörlerinin JAK inhibitörleri ile inhibisyonu AA'nın tersine dönmesine yol açabilir (15). Oral ve topikal JAK inhibitörleri birçok hastada mükemmel yanıt göstermiştir (2). Yapılan çalışmalarda JAK inhibitörlerinin şiddetli veya yaygın hastalıklarda bile AA için umut verici bir ilaç olduğunu göstermektedir (6, 15). Oral barisitinib, tofasitinib sitrat ve oral ruksolitinib yaygın AA hastalarının saçlı derisinde yeniden saç büyümesi sağlayıp etkili bir sonuç göstermiştir (61-65). Ancak tofasitinib tedavisi kesildikten ortalama 8.5 hafta sonra hastaların tümü saç dökülmesi yaşamıştır (64). Benzer şekilde ruksolitinib ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesinin ardından saç dökülmesinin arttığı bildirilmiştir (65). Dolayısıyla bu sonuçlar olası terapötik rejimin uzun süreli idame tedavi içermesi gerekebileceğini düşündürmektedir (6). Genel olarak JAK inhibitörlerinin yan etkileri arasında enfeksiyonlar, viral reaktivasyon, baş ağrısı, kemik iliği supresyonu, transaminaz değişiklikleri ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerinde yükselme bulunur (65, 66).

2.4.13. Kamuflaj, Peruk ve Saç Parçaları

Hastalara saç dökülmesini gizlemeye yarayan mevcut ürünler hakkında bilgi verilmelidir. Peruklar, entegre sistemler, saç parçaları, başörtüsü, şapkalar, takma kirpikler ve yarı kalıcı makyaj AA ile baş etmenin etkili yolları olarak kullanılabilir. Tedaviye rağmen alopesi ilerleyici olduğunda ve saçların yeniden uzaması için umut olmadığında saçlı derideki geniş alopesik alanlar peruk ve saç parçaları ile kamufle edilebilir. Sentetik akrilik peruklar en uygun fiyatlı seçeneklerdir. Monofilament akrilik peruklar hafiftir, doğal görünür ve çeşitli renk, uzunluk ve stillere sahiptir. Bununla birlikte tüm sentetik peruklar yüksek sıcaklıkta hasar görür ve her gün kullanılırsa her 3-4 ayda bir değiştirilmesi gerekir (15, 44, 50).

AT/AÜ'lü bireyler, kirpikleri ve kaşlarını kaybetmeyi özellikle zor bulmaktadır, çünkü yabancı partiküllerden koruyucu bir mekanizma kaybolmakta ve görünümlerinde dramatik bir değişiklik meydana gelmektedir. Takma kirpikler sentetik veya insan kılı olabilir ve üst kirpikler rahatlıkla satın alınabilir. Kaşlarında dökülme olan kadınlarda yarı kalıcı dövme düşünülebilir. Pigmentasyon 12 ve 24 ay boyunca devam

eder, bazen 3 yıla kadar sürebilir. Bir miktar pigmentasyon ciltte kalıcı olur ancak dövme zamanla solma eğilimindedir (3, 6, 15, 44).

2.4.14. Psikolojik Destek

Yaygın AA, AT veya AÜ olan birçok hasta için mevcut tıbbi tedaviler başarısız olur. Hastaya etkili olma ihtimali düşük olan bir tedavi vermek tıbbi faydadan daha fazla psikolojik zarar verebilir. Klinisyen alopesinin psikolojik etkisinin farkına varmada ve hastanın bu sorununun üstesinden gelip uyum sağlamasına yardımcı olmada önemli bir role sahiptir. Bazı hastaların şekil bozukluğunun üstesinden gelme konusunda bir klinik psikologdan profesyonel desteğe ihtiyaç duyabilir (6, 8).

Çocuklarda AA ile baş etmek özellikle zor olabilir. Bir ebeveyn, çocuğunun gereksinimlerinde önemli bir değişiklik olduğunu hissederse (içine kapanıklık, düşük benlik saygısı, okulda başarılı olamama ve/veya davranışta değişiklik) çocuğun bir pediatrik klinik psikoloğa, eğitim psikoloğuna veya sosyal hizmet uzmanına sevk edilmesi gerekebilir (44).

2.5. Alopesi Areata ve Psikolojik Stres İlişkisi

AA ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişki karşılıklıdır; bir yandan psikolojik bozukluklar AA'nın başlamasını ve alevlenmesini tetikleyebilir; diğer yandan AA, hastanın yaşamı üzerindeki olumsuz etkileriyle psikolojik sorunlara neden olur (33, 67). AA uzun süre devam ettiğinde ve yaygın olduğunda kişinin kendi görünüşünü kabul etmemesinden kaynaklanan ciddi psikiyatrik bozukluklara ve sosyal yabancılaşmaya neden olabilir. AA hastaları arasında en sık görülen psikiyatrik bozukluklar depresyon, artmış anksiyete seviyesi, genel anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, travma sonrası stres bozukluğu ve intihar düşünceleridir (68).Yapılan bir çalışma AA hastalarının % 8.8'inin majör depresyon, %18.2'sinin yaygın anksiyete bozukluğu, %3.5'inin sosyal fobi ve %4.4'ünün paranoid bozukluk yaşadığını ortaya koymaktadır (69). Başka bir çalışmada AA hastalarında daha yüksek düzeyde depresyon, anksiyete ve nevrotik bozukluk saptanmış; ancak dışadönüklük, psikoz ve yalan söyleme oranları benzer bulunmuştur (67).

AA'ya neden olabilecek faktörlerden biri kayıpla ilişkili duygusal travmadır. AA teşhisi konulan kişilerde hastalığın ilk atağından önce yakın bir kişinin ölümü,

boşanma, işini kaybetme vb. gibi güçlü bir zihinsel stresle ilişkili travmatik bir durum meydana gelmektedir (68). AA hastalarının yaşadığı stresli olayların sayısında artış mevcuttur (70). Hastalığın başlangıcında veya AA'nın şiddetlenmesinden önce hastaların yaklaşık dörtte biri stresli yaşam olayları bildirmiştir (71). Hastalarda aile sorunları (%45.6) ve kişisel problemlere (%35.7) sık rastlanılmaktadır (70). Psikolojik stres temelde fiziksel görünümdeki değişikliklerle bağlantılıdır ve bu durum bazı hastalar için şiddetli olabilir (72). AA'nın kronik seyri kronik strese maruz kalma ile ilişkili olabilir (68).

Aleksitimi; duyguları tanımlama ve açıklama güçlüğü, dışa dönük düşünme ve bozulmuş hayal kapasite ile karakterize, duyguların işlenmesi ve düzenlenmesiyle ilgili bilişsel bir eksikliktir. AA hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek aleksitimi prevalansı vardır (73, 74).

AA hastalarında yaşam kalitesi belirgin olarak azalmıştır (30, 75). AA hastalarının %30.3'ünde bozulmuş yaşam kalitesi ve %9.9'unda ciddi şekilde bozulmuş yaşam kalitesi saptanmıştır (76). Yapılan çalışmalar AA'nın psikolojik zararlı etkilerinin olduğu, yoğun duygusal acıya neden olduğu ve kişisel, sosyal ve işle ilgili sorunlara yol açtığı görüşünü desteklemektedir (72). Cinsiyet, yaş, medeni durum, hastalık şiddeti ve süresi yaşam kalitesini etkilemektedir (75, 76). Kadın cinsiyet, 20-50 yaş, açık ten rengi, %25-99 oranında saç kaybı, aile stresi ve istihdamdaki değişim kötü yaşam kalitesi için risk faktörleridir (6).

Kadınlarda saç dökülmesi, benlik saygısını ve vücut imajını ciddi şekilde etkileyebilir (8). Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi envanterinde kadınların sonuçları özellikle fiziksel işlev, genel sağlık ve duygusal sorunlar alt ölçeğinde erkeklere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ruh sağlığı alt ölçeğinde bekar hastalar evli hastalardan daha düşük puan almıştır. AA'nın şiddeti, ruh sağlığı ve sosyal işlevsellik alanındaki düşük puanlarla ilişkili bulunmuştur (75).

Alopesinin yaygınlığı psikolojik rahatsızlıkların belirleyicilerinden biridir (8). Saçlı derisinin %50'den fazlasının tutulumu anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (76). Saçlı deri tutulumu olan AA hastalarında önemli ölçüde daha yüksek nevrotik bozukluk ve yalan söyleme saptanırken yüz tutulumu olanlarda depresyon, anksiyete ve nevrotik bozukluk oranları daha yüksektir (67).

AA özellikle çocukluk çağında kötü psikiyatrik durum ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir. AA'lı çocukların depresif bir ruh haline sahip olma olasılığı daha yüksektir (77). Özellikle daha endişeli, içe kapanık, saldırgan ya da suçlu hissederler. Yaşamlarındaki olumlu olaylar AA'lı çocuklarda daha az görülmektedir (78).

AA hastalarının mizaç özelliklerinde düşük yenilik arayışı ve düşük ödül bağımlılığı görülmektedir. Bu tür bireyler hayatlarındaki değişikliklere uyum sağlamakta güçlük çekerler. Ödüle bağımlılık spektrumunda daha düşük olan bireyler genellikle pratik, katı fikirli, soğuk ve sosyal olarak duyarsızdırlar, yalnız kalmaktan memnundurlar ve nadiren başkalarıyla açık iletişim başlatırlar. AA hastalarının gelişmelere açık olmadığı, yeniliğe ve değişikliklere uyum sağlamakta zorlanacağı ve bu değişikliklerin onlar için stres yaratacağı söylenebilir. AA hastalarında utangaçlık alt ölçeği sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşük sonuçlanmıştır. Bu bulgular ışığında AA hastalarının başkalarına karşı utangaç bireyler olduğu ve bu hastaların kendilerini sosyal ilişkilerde kırılgan olmaya eğilimli olarak gördükleri söylenebilir. Empati ölçeğindeki sonuçlar, kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (79). Dolayısıyla bu tür bireyler empatiden yoksun ve başkalarının duygularına duyarlı değillerdir (68). Sosyal ilişkiler kurmakta ve kendini ifade etmekte zorlanabilirler (79). AA hastaları kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda uzlaşmacı bir tutum ve vicdanlılık göstermiştir. Yüksek düzeyde uzlaştırıcı bir tutuma sahip kişiler yani kibar, mütevazı, fedakar, iyi niyetli ve şefkatli bireyler AA hastalığına yönelik güçlü bir yatkınlık gösterirler (68).

AA hastalarının daha depresif, histerik ve anksiyetik duygular yaşadıkları, daha hipokondriyak eğilimlere sahip oldukları ve sosyal çevreleriyle daha fazla çatışma içinde oldukları görülmüştür (71). Genel olarak insanlar kendilerini içe kapanık, dikkat çekici, kızgın, reddedilmiş, utanmış veya farklı hissedebilirler ve utangaç, temkinli, saldırgan veya savunmacı bir şekilde davranabilirler (44). Alopesi bireyin kendine saygısını da etkilemektedir (9).

AA hastaları psikolojik stres (hem alopesinin bir nedeni hem de sonucu olarak), başa çıkma ve kişilik problemleri yaşamaktadır (72). AA hastalarında kaygılı, bağımlı ve obsesif kişilik bozuklukları daha çok görülmektedir (80). AA ile birlikte ortaya çıkan kişilik bozuklukları türleri sıklıkla C tipi kişilik bozuklukları yelpazesinin bir

parçasıdır. Çekingen kişiliğe sahip kişiler tipik olarak kişiler arası yakın ilişkiler gerektiren profesyonel faaliyetlerden kaçınırlar. Bu durumun nedeni eleştiri ve reddedilme korkusudur. Çoğunlukla sessizdirler ve onlara tamamen kabul edildikleri ve sevildikleri konusunda kesinlik vermeyen diğer insanlarla yakın ilişkiler kurmaya isteksizdirler. Kendilerini genellikle yetersiz ve itici veya diğerlerinden daha kötü olarak algılarlar. Bağımlı kişiliğe sahip bireyler aşırı bir ilgiye ihtiyaç duyarlar, obsesif-kompulsif kişiliğe sahip olanlar ise düzene aşırı derecede değer verirler (68).

2.6. Alopesi Areata ve Nörotrofin İlişkisi

Nörotrofinler, nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını, hayatta kalmasını ve ölümünü etkileyen bir polipeptid büyüme faktörleri ailesidir (81-83). Nörotrofin ailesi yapısal ve işlevsel olarak birbiriyle ilişkili BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 olmak üzere dört proteinden oluşur (12).

Nörotrofinler sinir sisteminin gelişimi ve işlevinde önemli rol oynar. Gelişim sırasında nörotrofin miktarlarının sınırlandırılması, nöronlar arasında bir eşleşme ve uygun bir hedef innervasyon yoğunluğu sağlayarak hayatta kalan nöronların sayısını kontrol eder. Nörotrofinler ayrıca hücrenin kaderini, akson ve dendrit büyümesini, normal nöronal fonksiyon için gerekli olan iyon kanalları, biyosentetik enzimler ve nöropeptit transmitterler gibi proteinlerin ekspresyonunu düzenler. Sinaptik işlevi ve plastisiteyi kontrol ettikleri ve nöronal hayatta kalma, morfoloji ve farklılaşmayı sürdürdükleri için yetişkin sinir sisteminde nörotrofinlerin sürekli varlığı gereklidir. Ayrıca sinir sistemi dışında nörotrofinlerin özellikle kardiyak gelişim, neovaskülarizasyon ve bağışıklık sistemi fonksiyonu üzerine çeşitli rolleri vardır (83-88).

NGF, tanımlanan ilk nörotrofik faktördür ve sınırlı bir hedef popülasyonu vardır. Periferik sinir sisteminde, sempatik nöronların yanı sıra nosisepsiyon ve sıcaklık hissiyle ilgili duyu nöronlarına da etki eder. NGF, merkezi sinir sisteminde (MSS) bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalmasını ve işleyişini destekler. Bu nöronların özellikle Alzheimer hastalığında etkilenen hafıza süreçleri için önemli olduklarına inanılır. NGF düzeylerindeki kısmi azalma bile hücre kaybına, öğrenme ve hafıza üzerinde ölçülebilir etkilere yol açar. Diğer nörotrofinler MSS'de daha yaygın olarak eksprese edilir. BDNF ve NT-3, kortikal ve hipokampal yapılarda yüksek oranda eksprese edilir ve birçok nöron popülasyonunun hayatta kalması ve işleyişi ile bağlantılıdır (81, 89).

Nörotrofinler, Trk reseptör tirozin kinaz ve TNF reseptör süper ailesinin bir üyesi olan p75NTR (p75 nörotrofin reseptörü) olmak üzere iki farklı hücre yüzey reseptörü kullanarak hücresel etkilerini gösterirler. NGF özellikle TrkA'ya, BDNF ve NT-4 TrkB'ye ve NT-3 TrkC'ye bağlanır. NT-3 aynı zamanda düşük afinite ile TrkA ve TrkB reseptörlerine bağlanabilir. Her nörotrofin p75NTR'ye bağlanabilir. Trk reseptörlerine nörotrofin bağlanması Ras, fosfatidilinositol 3-kinaz, fosfolipaz C- γ1 ve mitojenle aktive olan protein kinazlar dahil olmak üzere bu proteinler aracılığıyla kontrol edilen sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar. P75NTR'nin aktivasyonu nükleer faktör-kB (NF-kB) ve Jun kinazın yanı sıra diğer sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır (12, 81-83, 87, 90).

Trk reseptörleri nörotrofinlerin hayatta kalma ve büyüme özelliklerinin çoğundan sorumluyken, p75NTR'nin etkileri iki kategoriye ayrılır. Birincisi p75NTR, nörotrofin aracılı Trk reseptör aktivitesini artırabilen veya baskılayabilen bir Trk ko-reseptörüdür. İkinci olarak p75NTR, apoptozun indüksiyonu veya hayatta kalmanın sağlanmasıyla sonuçlanan sinyal kaskadlarını otonom bir şekilde aktive eder. p75NTR reseptörü, sadece Trk inaktif olduğunda veya yetersiz olarak aktive edildiğinde apoptoza aracılık edebilirken, Trk aktivasyonu p75NTR reseptörünün apoptotik uyarısını susturabilir. P75NTR'nin aracılık ettiği hücre ölümü, gelişim sırasında doğru hedef innervasyonun sağlanması için önemli olabilir. Ayrıca p75 aracılı hücre ölümü inflamasyon, yaralanma, nöbet ve sinir lezyonu ile ilişkilidir. Nörotrofinler Trk tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak hücrenin hayatta kalmasını, proliferasyonunu, nöral öncüllerin kaderini, akson ve dendrit büyümesini, iyon kanalları ve nörotransmiter reseptörleri gibi işlevsel olarak önemli proteinlerin ekspresyonunu ve aktivitesini düzenler (13, 81-83, 91).

Nörotrofinler hücrelerin hayatta kalmasını sağlamasına ek olarak öğrenme, hafıza ve davranış gibi ek üst düzey işlevlere aracılık eder. Nörotrofinlerin etkileri mevcut seviyelerine, transmembran reseptörlere bağlanma afinitelerine ve reseptör aktivasyonundan sonra uyarılan sinyalleme kaskadlarına bağlıdır. Nörotrofin seviyelerindeki değişiklikler Alzheimer hastalığı ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların yanı sıra depresyon ve madde kullanımı dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bulunmuştur (81).

Nörotrofinler, çok çeşitli nörodejeneratif ve psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadığından nöropsikiyatrik bozukluklar için terapötik bir strateji olarak kabul edilmiştir (81). Son yıllarda duyusal algı, biliş ve çeşitli davranışlar üzerinde zararlı etkilere neden olan üç nadir genetik bozukluğun, beyinden türetilmiş nörotrofik faktör ve Trk reseptörlerinden ikisindeki mutasyonlara dayandırılabileceği gösterilmiştir (87). Nörotrofik faktörlerin nöronal hayatta kalma ve aksonal büyümeyi modüle ettiği bulgusu, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve ALS (amyotrofik lateral skleroz) ve omurilik yaralanması dahil olmak üzere nörodejeneratif bozukluklar ve nöronal hasarın tedavisinde kullanılabileceği fikrini teşvik etmiştir (81, 83). MSS hastalıklarında nörotrofik faktör tedavisi karmaşık bir sorundur çünkü bu polipeptidler zayıf farmakokinetiğe ve biyoyararlanıma sahiptirler ve kan-beyin bariyerini geçemezler (83).

Nörotrofinler otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar (13). Romatoid artrit hastalarının sinovyumunda, multipl skleroz hastalarının beyin omurilik sıvısında, SLE hastalarının serumunda ve sistemik skleroderma hastalarının derisinde bazal NGF düzeylerinde önemli bir artış bulunmuştur (92-95). Aktive edilmiş insan T hücreleri, B hücreleri ve monositlerin in vitro olarak biyoaktif BDNF salgıladığı gösterilmiştir (96). Nörotrofinlerin otoimmün bozukluklara karşı koruyucu ve proinflamatuar sitokinleri azaltıp, TH2 sitokinleri artırarak immün yanıtın baskılanmasında önemli olabileceği düşünülmektedir (13).

Nörotrofinler, kutanöz innervasyonun gelişimi ve korunması için kritik öneme sahip protein ailesidir. Ayrıca nörotrofinler; epidermal proliferasyon ve apoptozun düzenlenmesi, kıl folikülü gelişimi ve döngüsünün kontrolü ve melanogenez dahil olmak üzere ciltte nörotrofik olmayan birçok işlevi yerine getirir ve epidermal homeostazın kontrolünde rol alır (13, 14). Örneğin endojen NGF keratinosit apoptozunu önleyerek epidermal homeostazda önemli rol oynar (97).

Kıl folikülleri, nörotrofinlerin hem kaynağı hem de hedefidir (98). Kıl folikül keratinositleri perifoliküler sinir liflerini etkileyen nörotrofinler üretir ve saç döngüsüne bağlı yeniden şekillenmeyi uyarır (99). Özellikle anagen kıl folikülü sırasında keratinositler ağırlıklı olarak NGF üretirken, diğer nörotrofinlerin (BDNF, NT-3, NT-4) katagen sırasında üretimi artar (99-101). Keratinositler tarafından üretilen bu nörotrofinler, kıl folikülünün döngüsel aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar

(13). NT-3/TrkC ve NGF/TrkA sinyali kıl folikül gelişimini uyarırken; tüm nörotrofinler, en azından kısmen p75NTR reseptörüne bağlanarak, anagen-katagen geçişini ve katagen ilerlemesini teşvik eder ve keratinosit apoptozunda rol alır (99, 102-104).

Nörotrofinler derideki bağışıklık hücrelerinin aktivitesini düzenlemede önemli rol oynamaktadır (12). BDNF, NT-3 ve NT-4, Th2 aracılı immun yanıtı artırır ve Th1 yanıtını azaltır (105). Sempatik veya duyusal nöronlar tarafından salınan NGF ise T lenfositlerin proliferasyonu ve sitokin salımını, B lenfositlerinin aktivasyonunu ve plazma hücre antikoru üretimini, degranülasyon ve proliferasyonu ve mast hücrelerinin farklılaşmasını uyarır. Ayrıca monositleri ve makrofajları aktive eder, eozinofil ve bazofil farklılaşmasını ve sitokin salımını uyarır (105).

AA'dan etkilenen deride nörotrofinler bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarının modülasyonunda rol oynamaktadır. Nörotrofinler kıl folikülünde keratinosit apoptozunu uyarmakta, makrofaj aktivitesini modüle etmekte ve CD8 lenfosit apoptozunu uyarmaktadır (13). Palkina ve ark.'nın yaptığı çalışmada NGF ve BDNF, AA'dan etkilenen farelerin derisinden izole edilen ve in vitro kültürlenen CD8 hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca, NGF veya BDNF'nin in vivo uygulanması, AA'dan etkilenmiş deride CD8 hücrelerinde önemli bir azalma ile sonuçlanmıştır. Bu verilere göre CD8 hücrelerinde nörotrofin ile uyarılan apoptozun, AA'nın gelişimini sınırlayan koruyucu yanıt mekanizmalarının bir parçası olarak bir rol oynayabileceği düşünülebilir (106).

Stres, deride NT ekspresyonunda lokal değişikliklere neden olur (14). Peters ve ark.'nın fareler üzerinde yaptığı çalışmada sonik stres maruziyetini takiben derideki NGF ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (107). NGF, ciltte strese bağlı etkilerin gelişimde önemli rol oynar (108, 109). NGF, P maddesi ile birlikte stresin neden olduğu saç büyümesi inhibisyonunun ana medyatörleridir (107). Farelerde stres uyarımıyla birlikte kıl foliküllerinde NGF ekspresyonu artmakta ve erken katagen gelişimi indüklenmektedir. Ayrıca mast hücresi aktivasyonu ve kıl folikülü çevresine makrofaj göçü olmaktadır. NGF'nin nötralizasyonunda, erken katajen başlangıcı, apoptoz ve strese cilt tepkisini yansıtan perifoliküler mast hücrelerinin ve antijen sunan hücrelerin artan sayısı/aktivasyonu önemli ölçüde ortadan kalkmaktadır (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Araştırmaya 01 Haziran 2019-01 Haziran 2020 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜ) Dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik muayene sonucunda AA tanısı konulan gönüllü 50 hasta ve kontrol grubu olarak hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, diğer yönlerden sağlıklı, hastane personelinden oluşan 50 gönüllü dahil edildi. Araştırma için ESOGÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.04.2019 tarihli ve 29 karar sayılı etik kurul onayı 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 bilişsel olarak tek başına anketleri doldurabilecek yetide olmayan, 18 yaş altı veya 65 yaş üzeri olan, gebe veya emziren anne olan, okur yazar olmayan ve son 1 ay içerisinde sistemik tedavi almış olmak olarak belirlendi. Bu maddelere ek olarak dermatolojik hastalığı (AA dahil) veya psikiyatrik hastalığı olan bireyler kontrol grubuna dahil edilmedi.

Bir sosyodemografik veri formu hazırlanarak katılımcıların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim durumu gibi demografik verileri kaydedildi. Hastalarda ayrıca AA'nın klinik alt tipi, AA başlangıç yaşı, geçirilen atak sayısı, hastalığın toplam süresi (hastalığın ilk ortaya çıkmasından başvuru tarihine dek ay olarak geçen süre), en son gelişen AA atağının ay olarak süresi ve hastalık şiddeti kaydedildi (EK-1). Hastalık şiddeti SALT skoru kullanılarak değerlendirildi. SALT skoru saçlı derinin verteks (%40), sağ yan (%18), sol yan (%18) ve posterior (%24) olmak üzere dört bölgesindeki kayıpların değerlendirilmesi ile hesaplandı (45). Hastalarda eşlik eden tırnak tutulumu, nevus flammeus varlığı, sakal tutulumu, ailesel AA öyküsü gibi bilgiler kaydedildi. Her iki

grupta sigara veya alkol kullanımı olup olmadığı sorgulanarak veri formuna kaydedildi.

Psikolojik stres durumunun değerlendirilmesinde SDÖ ve DASS-21 kullanıldı. SDÖ sıkıntıya dayanma kapasitesindeki kişisel farklılıkları ölçmek amacıyla Simons ve Gaher tarafından geliştirilmiştir (111). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sargın ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçeğin özgün biçimi ile kültürümüzün sıkıntıyla ilgili değerlendirme ve tutumları göz önüne alınarak faktörler isimlendirilmiştir. Buna göre 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 15. maddelerin kümelendiği faktör-1 "tolerans" alt ölçeği; 8, 13 ve 14. maddelerin yüklendiği faktör-2 "regülasyon" alt ölçeği ve 6, 7 ve 9. maddelerin kümelendiği faktör-3 ise "öz yeterlilik" alt ölçeği olarak isimlendirilmiştir. Faktör-1'de bireyin sıkıntı ve sonuçlarının (dikkat çelinmesi ve işlevselliğin bozulması gibi) felaketleştirilmesi değerlendirildiğinden tolerans, faktör-2 olumsuz duygulardan kaçınma veya onlarla baş etmeyi içerdiğinden regülasyon, faktör-3 ise bireyin kendi baş etme kapasitesinin yetersizliğini değerlendirdiğinden öz yeterlilik olarak isimlendirilmiştir (112). DASS-21, uygulama süresini kısaltmak için Lovibond tarafından DASS-42'nin bazı öğeleri seçilerek oluşturulmuştur. DASS-21 anketi depresyon (DASS21-D), anksiyete (DASS21-A) ve stres (DASS21-S) olmak üzere ruh sağlığının üç boyutunu ölçer. DASS 21'in temel işlevi depresyon, anksiyete ve stresin temel semptomlarının şiddetini değerlendirmektir. Her alt küme 7 maddeden oluşur (113). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sarıçam tarafından yapılmıştır (114).

AA saptanan bireylerin tedavileri 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 en az 8 saatlik açlık sonrası 15'er ml periferal venöz kan örnekleri alındı. Örnekler 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80^{o} C'de çalışma gününe kadar saklandı. Saklanan serum örneklerinden ESOGÜ Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda serum NT-3, NT-4, BDNF ve NGF

konsantrasyonları enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile MYBioSource (Kaliforniya, ABD) marka ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

ELISA çalışmasının sonunda NT-3, NT-4, BDNF ve NGF serum seviyeleri ölçüldükten sonra elde edilen konsantrasyonlar istatistiki olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler normal dağılıma uyanlarda ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayanlarda ise ortanca, p25 (25.'inci persentil) ve p75 (75.'inci persentil) olarak ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon katsayıları ile hesaplanmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programlarından yararlanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir ve alfa hata yüzde beşten küçük olduğunda ($P < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50 AA hastası ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 gönüllü dahil edildi. Toplam 50 AA hastasının %38'i (n=19) kadın, %62'si (n=31) erkek; kontrol grubunun %40'ı (n=20) kadın, %60'ı (n=30) erkekti. Ortalama yaş AA grubunda 34.66±10.86, kontrol grubunda 35.66±10.73'tü. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş dağılımı açısından benzer olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=1.000, p=0.684). AA ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. AA ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı.

		n (%)		**p**
		AA	**Kontrol**	
Cinsiyet	**Kadın**	19 (%38)	20 (%40)	1.000*
	Erkek	31 (%62)	30 (%60)	
		Ort. ± Std. Sapma		
		Medyan		
Yaş (yıl)		34.66±10.86	35.66±10.73	0.684**
		33	34,50	

*Pearson Ki-kare Testi

** Mann Whitney U Testi

AA hastalarının %52'si (n=26) bekar, %48'i (n=24) evli; kontrol grubunun ise %46'sı (n=23) bekar, %52'si (n=26) evli ve %2'si (n=1) duldu. Hasta ve kontrol grubu medeni durum dağılımı açısından benzer olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.532). AA ve kontrol grubu medeni durum dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. AA ve kontrol grubu medeni durum dağılımı.

		n (%)		p
		AA	**Kontrol**	
Medeni durum	**Bekar**	26 (%52)	23 (%46)	0.532*
	Evli	24 (%48)	26 (%52)	
	Dul	0 (%0)	1 (%2)	

*Pearson Ki Kare Testi

AA hastalarının %12'si (n=6) ilkokul mezunu, %8'i (n=4) ortaokul mezunu, %34'ü (n=17) lise mezunu, %44'ü (n=22) üniversite mezunu %2'si (n=1) yüksek lisans mezunuydu. Kontrol grubunun ise %6'sı (n=3) ortaokul mezunu, %12'si (n=6) lise mezunu, %62'si (n=31) üniversite mezunu %20'si (n=10) yüksek lisans mezunuydu. Hasta ve kontrol grubu eğitim durumu dağılımı açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda anlamlı yüksek eğitim seviyesi saptanmıştır($p<0.001$). AA ve kontrol grubu eğitim durum dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. AA ve kontrol grubu eğitim durumu dağılımı.

		n (%)		p
		AA	**Kontrol**	
Eğitim durumu	**İlkokul**	6 (%12)	0 (%0)	<0.001*
	Ortaokul	4 (%8)	3 (%6)	
	Lise	17 (%34)	6 (%12)	
	Üniversite	22 (%44)	31 (%62)	
	Yüksek lisans	1 (%2)	10 (%20)	

*Pearson Ki Kare Testi

Hastalar AA'nın alt gruplarına göre ayrıldığında 3'ü AÜ (%6) ve 47'si (%94) yamasal AA idi. AA hastalarının ortalama SALT skoru 15.79±24.88'di. Hastaların ortalama hastalık süresi 48.82±105.24 ay, son atak süreleri ise 14.06±33.61 aydı. AA başlangıç yaş ortalaması 30.68±11.86'idi. Hastalar toplam ortalama 1.54±1.33 AA atağı geçirmişlerdi (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. AA hastalarının klinik özellikleri.

	Ort. ± Std. Sapma **Ortanca (p25-p75)**
SALT skoru	15.79±24.88 5 (5-15)
Hastalık süresi (ay)	48.82±105.24 12 (2-36)
Son atak süresi (ay)	14.06±33.61 3 (1.25-9.50)
AA başlangıç yaşı	30.68±11.86 33 (36.25-41.50)
AA atak sayısı	1.54±1.33 1 (1-2)

Hastaların %26'sında (n=13) ailede AA öyküsü, %18'inde (n=9) tırnak tutulumu, %26'sında (n=13) eşlik eden nevüs flammeus vardı. Çekme testi hastaların %36'sında (n=18) pozitifti. Otuz bir erkek hastanın %71'inde (n=22) sakal tutulumu mevcuttu. AA'ya eşlik eden klinik özellikler Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. AA'ya eşlik eden klinik özellikler.

	Ailede AA öyküsü	**Tırnak tutulumu**	**Nevüs flammeus**	**Çekme testi pozitifliği**	**Sakal tutulumu**
Var	13 (%26)	9 (%18)	13 (%26)	18 (%36)	22 (%71)
Yok	37 (%74)	41 (%82)	37 (%74)	32 (%64)	9 (%29)

AA hastaları alkol ve sigara kullanımı açısından sorgulandı. Hastaların %38'inin (n=19) sigara kullanmadığı, %62'sinin (n=31) sigara kullandığı; kontrol grubunun ise %66'sının (n=33) sigara kullanmadığı, %34'ünün (n=17) sigara kullandığı saptandı. Hastaların %74'ünün (n=34) alkol kullanmadığı, %26'sının (n=13) düzenli alkol tükettiği; kontrol grubunun ise %68'inin (n=34) alkol kullanmadığı, %32'sinin (n=16) düzenli alkol tükettiği saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında alkol tüketimi açısından anlamlı farklılık saptanmazken (p=0.659), sigara kullanımı AA grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.009). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. AA ve hasta grubu sigara-alkol kullanım özellikleri.

		n (%)		**p***
		AA	**Kontrol**	
Sigara kullanımı	**Var**	31 (%62)	17 (%34)	**0,009**
	Yok	19 (%38)	33 (%66)	
Alkol kullanımı	**Var**	13 (%26)	16 (%32)	0,659
	Yok	37 (%74)	34 (%68)	

*Pearson Ki Kare Testi

AA ve kontrol grubunun toplam DASS-21 puanı ve alt ölçeklerinden aldığı puanlar hesaplandı. AA grubunda depresyon puanı 5.56±4.75, anksiyete puanı 5.04±3.45, stres puanı 7.82±4.01 ve toplam DASS-21 puanı 18.42±10.63 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise depresyon puanı 2.74±2.64, anksiyete puanı 3.14±3.06, stres puanı 4.52±3.09 ve toplam DASS-21 puanı 10.40±7.58 olarak hesaplandı. Depresyon, anksiyete, stres ve toplam DASS-21 puanları AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla p=0.002, p=0.001, p<0.001, p<0.001). AA ve kontrol grubunun DASS-21 ve alt ölçeklerinin değerleri tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. AA ve kontrol grubunun DASS-21 ve alt ölçeklerinin değerleri.

	Ort. ± Std. Sapma Ortanca (p25-p75)		**p***
	AA	**Kontrol**	
DASS21-D	5.56±4.75 4 (2-9.5)	2.74±2.64 2 (1-4)	**0.002**
DASS21-A	5.04±3.45 5 (2.25-7)	3.14±3.06 2 (1-4)	**0.001**
DASS21-S	7.82±4.01 7 (5-10)	4.52±3.09 4 (2-6)	**<0.001**
DASS-21 (Toplam puan)	18.42±10.63 16.5 (10.25-24.75)	10.40±7.58 9.5 (4-14)	**<0.001**

* Mann Whitney U Testi

AA ve kontrol grubunun SDÖ ve alt ölçeklerinden aldığı puanlar hesaplandı. AA grubunda alınan puanlar tolerans alt ölçeği 27.26±7.05, regülasyon alt ölçeği 7.40±3.28, öz yeterlilik alt ölçeği 9.86±2.67 ve toplam SDÖ 44.50±10.73 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise alınan puanlar tolerans alt ölçeği 34.90±7.16, regülasyon alt ölçeği 9.24±3.58, öz yeterlilik alt ölçeği 11.90±1.91 ve toplam SDÖ 56.04±10.73 olarak hesaplandı. Tolerans, regülasyon ve öz yeterlilik alt ölçeklerinden alınan puanlar ve toplam SDÖ puanı AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.011$, $p<0.001$, $p<0.001$). AA ve kontrol grubunun SDÖ ve alt ölçeklerinden aldığı puanlar tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. AA ve kontrol grubunun SDÖ ve alt ölçeklerinin değerleri.

	Ort. ± Std. Sapma Ortanca (p25-p75)		**p***
	AA	**Kontrol**	
SDÖ tolerans puanı	27.26±7.05 27 (22-32)	34.90±7.16 35,5 (30-40)	**<0.001**
SDÖ regülasyon puanı	7.40±3.28 7 (5-9)	9.24±3.58 9 (6-12)	**0.011**
SDÖ öz yeterlilik puanı	9.86±2.67 10 (8-11)	11.90±1.91 12 (11-13.75)	**<0.001**
SDÖ (Toplam puan)	44.50±10.73 45 (38-52.25)	56.04±10.73 57 (50.25-63.5)	**<0.001**

* Mann Whitney U Testi

AA hastalarında toplam DASS-21 ve alt ölçekleri puanları ve toplam SDÖ ve alt ölçekleri puanları arasında arasındaki ilişki değerlendirildiğinde depresyon ile anksiyete, stres ve DASS-21 puanları arasında aynı yönlü; depresyon ile tolerans, özyeterlilik ve SDÖ puanları arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Anksiyete ile stres ve DASS-21 puanları arasında aynı yönlü; anksiyete ile tolerans, özyeterlilik ve SDÖ puanları arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Stres ile DASS-21 puanları arasında aynı yönlü, stres ile tolerans puanları arasında ise ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. DASS-21 ile tolerans, özyeterlilik ve SDÖ puanları arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Tolerans ile regülasyon, özyeterlilik ve SDÖ puanları arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Regülasyon ile SDÖ puanları arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Özyeterlilik ile SDÖ puanları arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. AA hastalarında DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri arasındaki ilişki.

		DASS21-D	DASS21-A	DASS21-S	DASS-21	SDÖ tolerans	SDÖ regülasyon	SDÖ öz yeterlilik	SDÖ
DASS21-D	**r**	1.000							
	p								
DASS21-A	**r**	0.649	1.000						
	p	**<0.001**							
DASS21-S	**r**	0.715	0.688	1.000					
	p	**<0.001**	**<0.001**						
DASS-21	**r**	0.917	0.822	0.878	1.000				
	p	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**					
SDÖ tolerans	**r**	-0.393	-0.435	-0.309	-0.396	1.000			
	p	**0.005**	**0.002**	**0.029**	**0.004**				
SDÖ regülasyon	**r**	0.019	-0.035	0.038	0.027	0.408	1.000		
	p	0.897	0.809	0.793	0.855	**0.003**			
SDÖ özyeterlilik	**r**	-0.319	-0.389	-0.240	-0.328	0.724	0.222	1.000	
	p	**0.024**	**0.005**	0.094	**0.020**	**<0.001**	0.121		
SDÖ	**r**	-0.317	-0.377	-0.222	-0.312	0.945	0.611	0.787	1.000
	p	**0.025**	**0.007**	0.122	**0.028**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

AA ve kontrol grubunun serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 değerleri ölçüldü. İlgili ELİSA kitinin ölçüm hassasiyetinin altında kalan değerler ile uç değerler çıkartıldı. Serum BDNF 25.-75. persentil değerleri AA hastalarında 12.38-36.58 ng/ml, kontrol grubunda 11.15-83.92 ng/ml; serum NGF 25.-75. persentil değerleri AA hastalarında 6.88-16.77 pg/ml, kontrol grubunda 4.10-12.92 pg/ml; serum NT-3 25.-75. persentil değerleri AA hastalarında 4.71-30.47 pg/ml, kontrol grubunda 4.41-27.75 pg/ml; serum NT-4 25.-75. persentil değerleri ise AA hastalarında 0.71-4.69 ng/ml, kontrol grubunda 1.57-5.33 ng/ml olarak ölçüldü. AA hastalarında kontrol grubuna göre serum BDNF değerleri daha düşük, NT-3 değerleri daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0.452, p=0.693). AA hastalarında kontrol grubuna göre serum NGF seviyesi anlamlı yüksek, NT-4 seviyesi anlamlı düşük saptandı (sırasıyla p=0.020, p=0.040) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. AA ve kontrol grubunun serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 değerleri.

	Ortanca (p25-p75) **n**		**p***
	AA	**Kontrol**	
BDNF (ng/ml)	20.13 (12.38-36.58) (n=50)	22.96 (11.15-83.92) (n=49)	0.452
NGF (pg/ml)	9.08 (6.88-16.77) (n=50)	7.16 (4.10-12.92) (n=48)	**0.020**
NT-3 (pg/ml)	8.90 (4.71-30.47) (n=47)	6.93 (4.41-27.75) (n=45)	0.693
NT-4 (ng/ml)	1.99 (0.71-4.69) (n=49)	3.09 (1.57-5.33) (n=49)	**0.040**

* Mann Whitney U Testi

AA grubunda serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 değerleri ile toplam DASS-21 ve alt ölçekleri puanları ve toplam SDÖ ve alt ölçekleri puanları arasında arasındaki ilişki değerlendirildiğinde BDNF ile stres arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptandı (p=0.031) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. AA grubunda serum nörotrofin değerleri ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri arasındaki ilişki.

		BDNF (ng/ml)	**NGF (pg/ml)**	**NT-3 (pg/ml)**	**NT-4 (ng/ml)**
DASS21-D	**r**	0.218	-0.241	-0.217	0.000
	p	0.128	0.091	0.142	0.998
DASS21-A	**r**	0.194	-0.095	0.025	-0.230
	p	0.177	0.514	0.866	0.112
DASS21-S	**r**	0.305	-0.109	-0.062	-0.037
	p	**0.031**	0.453	0.681	0.801
DASS-21 (Toplam puan)	**r**	0.257	-0.156	-0.123	-0.107
	p	0.071	0.278	0.411	0.463
SDÖ tolerans puanı	**r**	-0.050	-0.128	-0.177	-0.074
	p	0.729	0.375	0.234	0.614
SDÖ regülasyon puanı	**r**	0.045	0.124	-0.038	0.188
	p	0.756	0.391	0.801	0.196
SDÖ öz yeterlilik puanı	**r**	0.087	-0.052	-0.099	-0.077
	p	0.548	0.717	0.508	0.600
SDÖ (Toplam puan)	**r**	0.011	-0.081	-0.149	-0.030
	p	0.940	0.578	0.319	0.839

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

Kontrol grubunda serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 değerleri ile toplam DASS-21 ve alt ölçekleri puanları ve toplam SDÖ ve alt ölçekleri puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kontrol grubunda serum nörotrofin değerleri ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri arasındaki ilişki.

		BDNF (ng/ml)	**NGF (pg/ml)**	**NT-3 (pg/ml)**	**NT-4 (ng/ml)**
DASS21-D	**r**	-0.194	-0.023	0.130	0.189
	p	0.182	0.879	0.394	0.192
DASS21-A	**r**	-0.254	0.031	0.045	0.113
	p	0.078	0.832	0.769	0.439
DASS21-S	**r**	-0.143	-0.219	-0.039	0.230
	p	0.328	0.136	0.798	0.111
DASS-21 (Toplam puan)	**r**	-0.216	-0.092	0.042	0.217
	p	0.136	0.533	0.782	0.134
SDÖ tolerans puanı	**r**	-0.113	0.033	-0.145	0.096
	p	0.441	0.826	0.342	0.511
SDÖ regülasyon puanı	**r**	-0.121	0.064	-0.096	-0.102
	p	0.408	0.665	0.529	0.484
SDÖ öz yeterlilik puanı	**r**	-0.137	-0.004	0.071	-0.003
	p	0.347	0.977	0.642	0.986
SDÖ (Toplam puan)	**r**	-0.184	0.036	-0.093	0.014
	p	0.206	0.806	0.544	0.924

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

AA hastalarında yaş, AA başlangıç yaşı, atak sayısı, son atak süresi, toplam hastalık süresi ve SALT ile toplam DASS-21 ve alt ölçeklerinden alınan puanlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. AA hastalarında yaş, AA başlangıç yaşı, atak sayısı, son atak süresi, toplam hastalık süresi ve SALT ile DASS-21 ve alt ölçekleri arasındaki ilişki.

		DASS21-D	DASS21-A	DASS21-S	DASS-21 (Toplam puan)
Yaş (yıl)	**r**	-0.061	-0.040	-0.203	-0.090
	p	0.675	0.784	0.157	0.534
AA başlangıç yaşı (yıl)	**r**	-0.060	-0.053	-0.181	-0.095
	p	0.680	0.714	0.207	0.510
Atak sayısı	**r**	0.094	0.033	0.017	0.073
	p	0.518	0.822	0.907	0.614
Son atak süresi (ay)	**r**	0.123	-0.051	0.006	0.038
	p	0.396	0.723	0.967	0.795
Toplam hastalık süresi (ay)	**r**	0.165	0.004	0.025	0.088
	p	0.254	0.980	0.862	0.546
SALT	**r**	0.181	0.017	0.051	0.132
	p	0.251	0.914	0.750	0.404

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

AA hastalarında yaş, AA başlangıç yaşı, atak sayısı, son atak süresi, toplam hastalık süresi ve SALT ile toplam SDÖ ve alt ölçeklerinden alınan puanlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde son atak süresi ile tolerans alt ölçeği; SALT ile tolerans, özyeterlilik ve SDÖ arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. AA hastalarında yaş, AA başlangıç yaşı, atak sayısı, son atak süresi, toplam hastalık süresi ve SALT ile SDÖ ve alt ölçekleri arasındaki ilişki.

		SDÖ tolerans	**SDÖ regülasyon**	**SDÖ öz yeterlilik**	**SDÖ (Toplam puan)**
Yaş (yıl)	**r**	0.003	0.126	-0.245	-0.014
	p	0.985	0.382	0.086	0.924
AA başlangıç yaşı (yıl)	**r**	-0.003	0.297	-0.094	0.064
	p	0.985	0.036	0.518	0.659
Atak sayısı	**r**	0.201	-0.114	0.089	0.125
	p	0.161	0.432	0.540	0.388
Son atak süresi (ay)	**r**	-0.305	0.079	-0.254	-0.248
	p	**0.032**	0.585	0.075	0.082
Toplam hastalık süresi (ay)	**r**	-0.046	-0.061	-0.216	-0.103
	p	0.753	0.672	0.132	0.475
SALT	**r**	-0.344	-0.096	-0.312	-0.359
	p	**0.026**	0.545	**0.044**	**0.019**

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

AA hastalarında yaş, AA başlangıç yaşı, atak sayısı, son atak süresi, toplam hastalık süresi ve SALT ile serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yaş ile serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. AA başlangıç yaşı ile serum NT-4 arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptandı (p=0.016). Geçirilen atak sayısı ile serum NGF değerleri arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptandı (p=0.048). Son atak süresi ile serum BDNF, NT-3 ve NT-4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken (sırasıyla p=0.778, p=0.178, p=0.421) serum NGF değerleri arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptandı (p=0.044). Toplam hastalık süresi ve SALT ile serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. AA hastalarında yaş, AA başlangıç yaşı, atak sayısı, son atak süresi, toplam hastalık süresi ve SALT ile serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki.

		BDNF (ng/ml)	**NGF (pg/ml)**	**NT-3 (pg/ml)**	**NT-4 (ng/ml)**
Yaş (yıl)	**r**	-0.059	0.018	-0.121	0.184
	p	0.683	0.903	0.418	0.206
AA başlangıç yaşı (yıl)	**r**	-0.148	0.097	-0.081	0.341
	p	0.306	0.502	0.588	**0.016**
Atak sayısı	**r**	0.230	-0.281	-0.261	-0.133
	p	0.108	**0.048**	0.076	0.361
Son atak süresi (ay)	**r**	0.041	0.286	0.200	0.118
	p	0.778	**0.044**	0.178	0.421
Toplam hastalık süresi (ay)	**r**	0.227	-0.067	-0.110	-0.056
	p	0.114	0.644	0.463	0.700
SALT	**r**	0.003	0.069	0.027	0.107
	p	0.984	0.663	0.872	0.505

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

AA hastalarında klinik alt tip ile toplam DASS-21 puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar, toplam SDÖ puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar ve serum BDNF, NGF, NT-3, NT-4 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde AÜ hastalarında depresyon ve toplam DASS-21 puanları anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0.009, p=0.018) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. AA hastalarında klinik alt tip ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki.

		AA klinik tipi		p*
		Yamasal (n=47)	**AÜ (n=3)**	
Ortanca (p25-p75)	**DASS21-D**	4.00 (1.50-7.50)	14.00 (12.50-16.50)	**0.009**
	DASS21-A	5.00 (2.50-7.00)	7.00 (4.50-8.00)	0.459
	DASS21-S	7.00 (5.00-9.50)	15.00 (10.50-15.50)	0.119
	DASS-21 (Toplam puan)	16.00 (9.50-24.00)	33.00 (30.00-36.00)	**0.018**
	SDÖ tolerans	27.00 (23.00-32.00)	21.00 (18.00-27.00)	0.336
	SDÖ regülasyon	7.00 (5.00-9.00)	12.00 (9.50-13.00)	0.081
	SDÖ öz yeterlilik	10.00 (8.50-11.00)	8.00 (7.50-10.00)	0.592
	SDÖ (Toplam puan)	45.00 (38.00-51.50)	42.00 (36.00-49.50)	0.838
	BDNF (ng/ml)	20.13 (12.43-36.42)	20,13 (10.19-57.49)	0.951
	NGF (pg/ml)	9.07 (6.83-17.22)	10.23 (8.92-11.22)	1.000
	NT-3 (pg/ml)	8.71 (4.56-27.46)	29.53 (17.69-73.13)	0.408
	NT-4 (ng/ml)	1.93 (0.69-4.58)	2.93 (0.93-4.25)	0.532

* Mann Whitney U Testi

AA hastalarında ailedeki AA öyküsü ile toplam DASS-21 puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar, toplam SDÖ puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar ve serum BDNF, NGF, NT-3, NT-4 değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Ailede AA öyküsü ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki.

		Ailede AA öyküsü		**p***
		Var (n=13)	**Yok (n=37)**	
Ortanca (p25-p75)	**DASS21-D**	4.00 (2.00-7.00)	4.00 (2.00-10.00)	0.912
	DASS21-A	3.00 (2.00-7.00)	5.00 (4.00-7.00)	0.281
	DASS21-S	6.00 (6.00-9.00)	7.00 (5.00-12.00)	0.681
	DASS-21 (Toplam puan)	16.00 (9.00-24.00)	17.00 (11.00-25.00)	0.650
	SDÖ tolerans	30.00 (20.00-36.00)	27.00 (22.00-31.00)	0.543
	SDÖ regülasyon	8.00 (6.00-11.00)	6.00 (5.00-9.00)	0.164
	SDÖ öz yeterlilik	10.00 (10.00-12.00)	10.00 (8.00-11.00)	0.763
	SDÖ (Toplam puan)	47.00 (33.00-57.00)	45.00 (38.00-49.00)	0.325
	BDNF (ng/ml)	15.75 (12.17-35.61)	21.38 (13.27-36.75)	0.682
	NGF (pg/ml)	12.20 (8.44-17.35)	8.23 (6.42-15.82)	0.232
	NT-3 (pg/ml)	5.94 (4.76-15.86)	10.67 (4.61-30.47)	0.510
	NT-4 (ng/ml)	1.07 (0.72-4.91	2.09 (0.71-4.81)	0.883

*Mann Whitney U Testi

AA hastalarında çekme testi ile toplam DASS-21 puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar, toplam SDÖ puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar ve serum BDNF, NGF, NT-3, NT-4 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde çekme testi pozitif olanlarda regülasyon alt ölçeği ve NT-4 değeri anlamlı düşük saptandı (sırasıyla p=0.009, p=0.016) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. AA hastalarında çekme testi ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki.

		Çekme testi		**p***
		Pozitif (n=18)	**Negatif (n=32)**	
Ortanca (p25-p75)	**DASS21-D**	4.50 (1.00-9.50)	4.00 (2.00-8.50)	0.847
	DASS21-A	5.00 (4.00-7.00)	4.00 (2.00-7.00)	0.399
	DASS21-S	7.50 (5.25-9.00)	7.00 (4.75-10.00)	0.847
	DASS-21 (Toplam puan)	19.50 (10.25-25.50)	16.00 (10.50-24.25)	0.840
	SDÖ tolerans	26.50 (24.25-30.00)	27.50 (21.75-33.25)	0.708
	SDÖ regülasyon	5.50 (4.00-7.00)	8.00 (6.00-10.25)	**0.009**
	SDÖ öz yeterlilik	10.00 (9.00-11.00)	10.00 (8.00-11.25)	0.791
	SDÖ (Toplam puan)	44.50 (37.25-47.75)	45.00 (38.00-55.00)	0.418
	BDNF (ng/ml)	20.76 (15.49-34.78)	18.96 (11.80-38.54)	0.856
	NGF (pg/ml)	8.34 (7.16-16.72)	10.38 (6.83-16.14)	0.928
	NT-3 (pg/ml)	15.28 (6.98-32.69)	6.83 (4.46-24.82)	0.116
	NT-4 (ng/ml)	0.83 (0.52-2.52)	3.34 (0.77-5.04)	**0.016**

*Mann Whitney U Testi

AA hastalarında nevus flammeus varlığı ile toplam DASS-21 puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar, toplam SDÖ puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar ve serum BDNF, NGF, NT-3, NT-4 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde nevus flammeusu olanlarda NT-3 seviyesi anlamlı düşük, NT-4 seviyesi anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0.043, 0.036) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. AA hastalarında nevus flammeus ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki.

		Nevus flammeus		**p***
		Var (n=13)	**Yok (n=37)**	
Ortanca (p25-p75)	**DASS21-D**	7.00 (4.00-10.00)	4.00 (1.00-7.00)	0.186
	DASS21-A	5.00 (1.00-7.00)	5.00 (3.00-7.00)	0.815
	DASS21-S	8.00 (6.00-12.00)	7.00 (5.00-9.00)	0.286
	DASS-21 (Toplam puan)	23.00 (9.00-27.00)	16.00 (11.00-24.00)	0.293
	SDÖ tolerans	28.00 (24.00-33.00)	27.00 (22.00-32.00)	0.535
	SDÖ regülasyon	7.00 (7.00-9.00)	6.00 (5.00-9.00)	0.333
	SDÖ öz yeterlilik	10.00 (8.00-12.00)	10.00 (8.00-11.00)	0.721
	SDÖ (Toplam puan)	47.00 (39.00-55.00)	45.00 (38.00-50.00)	0.472
	BDNF (ng/ml)	24.21 (15.40-43.15)	17.79 (12.34-36.08)	0.459
	NGF (pg/ml)	8.44 (6.42-12.20)	10.52 (7.01-17.09)	0.536
	NT-3 (pg/ml)	5.94 (3.46-7.90)	11.66 (5.33-32.05)	**0.043**
	NT-4 (ng/ml)	4.20 (1.00-5.59)	1.48 (0.66-3.86)	**0.036**

*Mann Whitney U Testi

AA olan erkek hastalarda sakal tutulumu ile toplam DASS-21 puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar, toplam SDÖ puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar ve serum NGF, NT-3, NT-4 değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken sakal tutulumu olanlarda serum BDNF seviyesi anlamlı düşük saptandı (p=0.009) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. AA olan erkek hastalarda sakal tutulumu ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçek leri ve serum nörotrofin değerleri ölçekleri arasındaki ilişki.

		Sakal tutulumu		**p***
		Var (n=22)	**Yok (n=9)**	
Ortanca (p25-p75)	**DASS21-D**	4.50 (2.00-11.00)	1.00 (0.00-4.00)	0.060
	DASS21-A	4.00 (2.00-7.00)	4.00 (1.00-4.00)	0.404
	DASS21-S	7.00 (5.00-12.75)	7.00 (3.00-9.00)	0.418
	DASS-21 (Toplam puan)	16.00 (9.50-30.50)	11.00 (7.00-21.00)	0.157
	SDÖ tolerans	25.50 (21.25-33.00)	30.00 (26.00-34.00)	0.267
	SDÖ regülasyon	7.00 (5.25-9.00)	7.00 (4.00-10.00)	0.759
	SDÖ öz yeterlilik	9.00 (7.25-11.00)	11.00 (10.00-12.00)	0.180
	SDÖ (Toplam puan)	41.00 (37.25-53.75)	46.00 (41.00-57.00)	0.223
	BDNF (ng/ml)	16.52 (9.88-30.48)	36.75 (35.61-43.91)	**0.009**
	NGF (pg/ml)	10.38 (7.03-3.63)	7.61 (6.03-9.07)	0.372
	NT-3 (pg/ml)	8.90 (5.85-29.53)	4.61 (3.15-17.05)	0.265
	NT-4 (ng/ml)	4.00 (1.24-5.04)	4.15 (2.02-6.24)	0.679

*Mann Whitney U Testi

AA hastalarında tırnak tutulumu ile toplam DASS-21 puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar, toplam SDÖ puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar ve serum BDNF, NGF, NT-3, NT-4 değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. AA hastalarında tırnak tutulumu ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki.

		Tırnak tutulumu		**p***
		Var (n=9)	**Yok (n=41)**	
Ortanca (p25-p75)	**DASS21-D**	7.00 (1.00-11.00)	4.00 (2.00-8.00)	0.486
	DASS21-A	6.00 (5.00-7.00)	4.00 (2.00-7.00)	0.328
	DASS21-S	7.00 (6.00-12.00)	7.00 (5.00-9.00)	0.543
	DASS-21 (Toplam puan)	22.00 (14.00-27.00)	16.00 (9.00-24.00)	0.271
	SDÖ tolerans	21.00 (17.00-32.00)	28.00 (24.00-32.00)	0.146
	SDÖ regülasyon	7.00 (4.00-9.00)	7.00 (5.00-9.00)	0.751
	SDÖ öz yeterlilik	9.00 (7.00-11.00)	10.00 (9.00-11.00)	0.408
	SDÖ (Toplam puan)	42.00 (29.00-50.00)	45.00 (38.00-53.00)	0.230
	BDNF (ng/ml)	20.13 (7.60-30.69)	21.38 (13.27-36.75)	0.377
	NGF (pg/ml)	12.20 (7.61-23.27)	8.44 (6.84-14.83)	0.370
	NT-3 (pg/ml)	10.67 (6.49-32.69)	8.71 (4.46-26.01)	0.508
	NT-4 (ng/ml)	0.93 (0.67-3.47)	2.09 (0.71-4.92)	0.387

*Mann Whitney U Testi

AA hastalarında cinsiyet ile toplam DASS-21 puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar, toplam SDÖ puanı ve alt ölçeklerinden alınan puanlar ve serum BDNF, NGF, NT-3, NT-4 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklere göre anksiyete anlamlı yüksek, NT-4 değeri anlamlı düşük saptandı (sırasıyla p=0.040, p<0.001) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. AA hastalarında cinsiyet ile DASS-21, SDÖ ve alt ölçekleri ve serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki.

		Cinsiyet		**p***
		Kadın (n=19)	**Erkek (n=31)**	
	DASS21-D	5.00 (3.00-10.00)	4.00 (1.00-11.00)	0.637
	DASS21-A	6.00 (5.00-7.00)	4.00 (2.00-7.00)	**0.040**
	DASS21-S	8.00 (5.00-10.00)	7.00 (4.00-10.00)	0.741
	DASS-21 (Toplam puan)	19.00 (14.00-25.00)	16.00 (9.00-27.00)	0.395
	SDÖ tolerans	27.00 (24.00-30.00)	27.00 (22.00-34.00)	0.653
	SDÖ regülasyon	7.00 (5.00-9.00)	7.00 (5.00-9.00)	0.771
	SDÖ öz yeterlilik	10.00 (8.00-12.00)	10.00 (8.00-11.00)	0.600
	SDÖ (Toplam puan)	45.00 (37.00-49.00)	43.00 (38.00-55.00)	0.897
	BDNF (ng/ml)	20.06 (15.40-43.48)	21.81 (11.54-36.08)	0.631
	NGF (pg/ml)	13.61 (7.01-20.52)	8.44 (6.81-14.10)	0.390
	NT-3 (pg/ml)	9.70 (3.25-32.69)	8.71 (4.66-28.55)	0.862
	NT-4 (ng/ml)	0.70 (0.51-1.07)	4.08 (1.96-5.58)	**<0.001**

*Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

AA multifaktöriyel etiyolojiye sahip bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkışı, genetik ve psikolojik faktörler, otoimmün ve hormonal süreçler arasındaki etkileşime bağlıdır. AA'nın seyrinde psikolojik faktörlerin rolü özellikle önemlidir (68). AA, hastaların yaşamlarının bireysel ve sosyal yönlerini etkileyebilen kronik bir hastalıktır (9). AA fiziksel olarak çok az zararlı etkiye sahip olabilir, ancak hastalarda sadece kozmetik bir soruna değil, yüksek düzeyde anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sonuçlara yol açabilir (7, 8). Yapılan çalışmalarda AA'nın hastalar üzerinde psikososyal etkilerinin olduğu açıkça belirtilmiştir (8-10). Genel olarak AA hastalarının %74'üne hayatı boyunca bir veya daha fazla psikiyatrik tanı konmuştur (115). Chu ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA hastalarında kontrol grubuna kıyasla psikiyatrik hastalık sıklığının 1.36 kat arttığı gösterilmiştir (11). Huang ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AA hastalarının %25.5'inde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu ve bu psikiyatrik hastalıklar içinde en sık depresyon ve anksiyete görüldüğü bildirilmiştir (116).

Kore'de yapılan bir çalışmada AA hastalarının %10.1'inde anksiyete, %4.2'sinde şiddetli anksiyete, %40.9'unda depresyon, %9.4'ünde şiddetli depresyon saptanmıştır (76). Başka bir çalışma AA hastalarının %8.8'inin majör depresyon, %18.2'sinin yaygın anksiyete bozukluğu, %3.5'inin sosyal fobi ve %4.4'ünün paranoid bozukluk yaşadığını ortaya koymaktadır (69). Sellami ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA hastalarının %62'sinde anksiyete ve %38'inde depresyon saptanıp, bu sonuçlar kontrollere kıyasla AA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (117). Okhovat ve ark.'nın yaptığı metaanaliz, AA hastalarının artmış anksiyete ve depresyon riski altında olduğunu göstermektedir (118). Jagtiani ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA hastalarının %13.2'sinde depresif bozukluk saptanmıştır (119). Baghestani ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA'lı hastalarda normal popülasyona göre depresyon riskinin yaklaşık beş kat ve anksiyete riskinin yaklaşık üç kat arttığı gösterilmiştir (120). Chu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AA hastalarında, normal popülasyona göre anksiyete riski 1.52 kat ve depresyon riski 1.16 kat artmış bulunmuştur (11). Literatürde başka birçok çalışmada AA hastalarında kontrol grubuna göre anksiyete ve depresyon puanları anlamlı yüksek bulunmuştur (67, 71, 120-122). Rajoo ve ark. AA hastalarında bizim çalışmamızda da kullanılan DASS-21 ölçeği ile hastaların

%66.3'ünde aşırı derecede şiddetli anksiyete, %47'sinde şiddetli depresyon ve %37.3'ünde şiddetli stres saptamıştır (123). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde toplam DASS-21 puanı ve depresyon ve anksiyete alt ölçeklerinden alınan puanlar AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

AA'da psikososyal stresin rolü tartışmalıdır (124). Stres; makrofaj göçü, vazodilatör veya vazokonstriktör yanıtları, fagositoz, lenfositik hücresel immünite ve bazı lökosit adezyon faktörlerinin ekspresyonu gibi nöropeptidlerle ilişkili bağışıklık tepkilerini değiştirerek AA'nın oluşumunu tetiklemektedir (80). Ayrıca stresin; adrenokortikotropik hormon (ACTH), α MSH ve ACTH salgılayan hormonun üretimini engelleyerek folikül hasarına ve AA'ya neden olduğu düşünülmektedir (105). Stres, AA'nın başlangıcında ve şiddetlenmesinde önemli rol oynuyor gibi görünmektedir (29, 70). Manolache ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA hastalarında kontrol grubuna göre ortalama stresli olayların sayısı anlamlı yüksek bulunmuştur (70). Brajac ve ark.'nın yaptığı çalışmada son 6 ayda dört stresli olay yaşayan kişi sayısı, AA'sı nüks eden hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca hem AA'nın ilk atağında hem de nüks görülen hasta grubunda anksiyete ve stres puanları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (29). Arbani ve ark.'nın yaptığı çalışma saç dökülmesi ile stres, stres yoğunluğu ve stresli olaylar arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir (125). Bizim çalışmamızda da stres alt ölçeği puanları AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

AA hastalarında kontrol grubuna göre depresyon, anksiyete ve stres puanlarının yüksek olması bize hastaları değerlendirirken hastalığın psikolojik etkilerinin farkında olup hastalığa bütünsel bir yaklaşımın gerekli olduğunu göstermektedir. Vallerand ve ark.'nın yaptığı popülasyon tabanlı retrospektif kohort çalışması antidepresanlarla tedavi edilen majör depresif hastaların, antidepresan almayan majör depresif hastalara göre AA riskinin azaldığını ve sonuç olarak antidepresanların AA gelişiminde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (126). Bizim çalışmamızda da AA hastalarında depresyon alt ölçek puanları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunması nedeniyle gerekli görülen hastalarda antidepresan kullanımıyla birlikte AA'nın seyrinin değişebileceği düşünülebilir. Bu nedenle AA hastalarında eşlik eden psikiyatrik komorbiditeleri saptamak çok önemlidir.

Çalışmamızda AA hastalarında depresyon, anksiyete ve stres alt ölçek puanlarındaki kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik önceki araştırmaların birçoğunu destekler niteliktedir (70, 117, 118, 123, 126). Ancak literatüre baktığımızda aksini belirten çalışmalar da mevcuttur (31, 32, 127). Yazıcı ve ark.'nın yaptığı çalışmada depresyon, anksiyete ve stres toplam puanları açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (32). Güleç ve ark.'nın yaptığı çalışmada da stresli olayların sayısında, anksiyete ve depresyon puanlarında hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır (127). Ayrıca, Picardi ve ark.'nın yaptığı çalışmada da AA hastaları ile kontrol grubu arasında stresli olayların toplam sayısında, istenmeyen veya önemli olayların sayısında anlamlı bir fark bulunmamıştır (31).

Sıkıntıya dayanma olumsuz psikolojik durumları deneyimleme ve bunlara dayanma kapasitesi olarak tanımlanmıştır. Sıkıntı bilişsel ya da fiziksel süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Düşük sıkıntı toleransı olan bireyler, sıkıntıyı dayanılmaz olarak tanımlarlar ve sıkıntı ya da üzüntüyle başa çıkamayacaklarını bildirirler. Birey sıkıntılı olmayı değerlendirdiğinde; sıkıntısını kabullenmesinde eksiklik görülür, sıkıntılı olmaktan utanç duyar ve kendi başa çıkma becerilerini başkalarına göre daha aşağıda görür. Düşük sıkıntı toleransı olan bireyler, olumsuz duygulardan kaçınmak için hızlı bir şekilde aşırı çaba sarf eder. Bu olumsuz duygulardan kaçınamaması durumunda sıkıntı verici duyguların varlığında bütün dikkati buna yönelir ve işlevselliği belirgin azalır. Sıkıntıya dayanmanın, sıkıntının değerlendirilmesinde bireysel farklılıklara yol açtığı varsayılır; bu da olumsuz duyguların algılanan yoğunluğunu ve caydırıcılığını artırabilir (111). Yapılan araştırmalarda sıkıntıya dayanma; depresyon, anksiyete, madde ve alkol kötüye kullanımı, yeme ve kişilik bozuklukları gibi birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkili bulunmuştur (128-132).

AA hastalarında sıkıntı, başlıca fiziksel görünümdeki değişikliklerle bağlantılı gibi görünmekte ve bu durum, bazı kişiler için şiddetli olabilmektedir. Hastalar saç ve vücut kıllarının dökülmesiyle ilişkili dış görünüşlerindeki değişiklikleri kabul etmekte zorluk yaşamaktadırlar. Her geçen gün daha fazla saç dökülmesi ve bununla birlikte fiziksel görünümdeki değişiklikler baş edilmesi zor bir süreçtir. Alopesi ile yüzleşmede karşılaşılan sorunlar ve fiziksel görünümdeki değişiklikler çok fazladır. Başkaları için çok az önemi olsa da bu durum AA hastaları için ciddi şekilde travmatik olabilir (72).

Çalışmamızda AA ile sıkıntıya dayanma arasındaki ilişki incelenmiş ve AA hastalarında toplam SDÖ puanı ile tolerans, regülasyon ve öz yeterlilik alt ölçeklerinin puanları kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre AA'nın tedavi sürecinde hastalığın polietiyolojik etkenleri dikkate alınmalı ve hastalara dermatolojik tedavinin yanı sıra psikolojik yardım ve psikoterapiyi içeren kapsamlı tedavi uygulanmalıdır. Yüksek duygusal sıkıntı durumlarında, AA hastalarını aktif başa çıkma stratejilerini teşvik etmek için psikososyal alandaki uzmanlara yönlendirmek yardımcı olabilir. Çalışmamızda AA hastalarında SDÖ puanı kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğundan AA'daki psikolojik müdahaleler, sıkıntıya dayanma tekniklerinin eğitimine de odaklanmalıdır.

Çalışmamız bilgimize göre AA ile sıkıntıya dayanma arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Literatürde AA hastaları üzerinde sıkıntıya dayanma ile ilişkili olabilecek başa çıkma ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (72, 124). Alopesi ile bireysel başa çıkma tepkisi; normal bir yaşam sürmeye çok az etkisi olan veya hiç etkisi olmayan bir rahatsızlıktan, istihdam kaybı ve sosyal izolasyona yol açabilecek psikolojik iyilik hali üzerinde yıkıcı bir etkiye sahip olabilecek yaşamı değiştiren bir deneyime kadar değişmektedir (8). Bu tepki bireyin kendi beden imaj algılarına, benlik saygısına, başa çıkma stratejilerine, kişilik özelliklerine ve sosyal destek ağlarına bağlı olarak değişmektedir (44). AA hastaları için başa çıkma süreci zor olabilir, çünkü hastalığın öngörülemeyen bir seyri vardır (72). Başa çıkma stratejileri hastalığın seyri sırasında değişebilmekte ve hastalığın şiddetine bağlı olabilmektedir (124). Başa çıkma stratejileri hissedilen stres seviyesini azaltabilir (72). Hastalığa özgü yüksek başa çıkma yeterliliğine sahip hastalar, aynı zamanda daha iyi genel başa çıkma stratejileri ve özellikle stresörlere karşı daha az olumsuz duygusal tepkiler, daha az pasif / kaçınma stratejileri ve daha az suçluluk göstermişlerdir (124).

AA hastalarında başa çıkmanın rolü derinlemesine incelenmemiştir (124). AA hastalarının alopesiye uyum sağlamak için tanımladıkları çeşitli stratejilere rağmen, olumlu bir adaptasyon ve başarılı başa çıkma çok az görülmektedir ve birçok AA için başarılı başa çıkma, görünüşteki değişiklikleri ve beraberindeki sosyal zorlukları kabul etmek anlamına gelmektedir. Hunt ve ark.'nın yaptığı çalışma AA hastalarının başa çıkma problemleri yaşadığını göstermektedir. Kadın hastalarda görünüşlerindeki de-

ğişiklikleri kabul etmeyi içeren alopesi ile başarılı bir şekilde başa çıkma daha az görülmektedir (72). Matzer ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AA hastalarının genel başa çıkma stratejileri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bireyin kendi vücudunu kabul etmesi veya vücudunun başkaları tarafından kabul edilmesi kavramında daha yüksek puanlar, AA ile daha iyi başa çıkma yetkinliğiyle ilişkili bulunmuştur. Tekrarlayan veya kronik AA olan hastalar için başa çıkma yeterliliği, başa çıkma davranışlarının düzeyi ve AA'nın kabulü ile pozitif korelasyon göstermiştir. AT/AU hastaları, birçok baş etme davranışını uyguladıklarından başa çıkma yeterlikleri daha yüksek bulunmuştur (124).

Çalışmamızda AA hastalarında toplam DASS-21 ve alt ölçekleri puanları ve toplam SDÖ ve alt ölçekleri puanları arasında arasındaki ilişki değerlendirildiğinde depresyon ile anksiyete, stres ve DASS-21 puanları arasında aynı yönlü; depresyon ile tolerans, özyeterlilik ve SDÖ puanları arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Yoon ve ark.'nın AA hastaları üzerinde yaptığı çalışmada da benzer şekilde anksiyete ve depresyon birbiriyle pozitif şekilde ilişkili bulunmuştur (76).

AA ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişki karşılıklıdır; bir yandan psikolojik bozukluklar AA'nın başlamasını ve alevlenmesini tetikleyebilir; diğer yandan AA, hastanın yaşamı üzerindeki olumsuz etkileriyle psikolojik sorunlara neden olur (33, 67). Örneğin anksiyete, AA'yı şiddetlendirebilecek yüksek glutamat ve kortizol seviyelerine yol açarken; AA, daha fazla strese neden olup anksiyeteyi şiddetlendirebilir (11). Vallerand ve ark.'nın yaptığı popülasyon tabanlı retrospektif kohort çalışmasında katılımcılar 26 yıl boyunca takip edilmiş ve AA'nın daha sonra majör depresyon gelişim riskini %34 artırdığı bulunmuştur. Ayrıca majör depresyonun; AA'nın daha sonraki gelişimi için %90 oranında artan bir risk oluşturduğu saptanarak majör depresyon ile AA arasında güçlü bir çift yönlü ilişki tespit edilmiştir (126). Çalışmamızda her ne kadar depresyon, anksiyete, stres ve sıkıntıya dayanma puanları ile AA arasında anlamlı ilişki saptansa da bu durumun hastalığın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu net değildir.

Nörotrofinler; epidermal proliferasyon ve apoptozun düzenlenmesi, kıl folikülü gelişimi ve döngüsünün kontrolü ve melanogenez dahil olmak üzere ciltte nörotrofik olmayan birçok işlevi yerine getirir (13, 14, 103). Çok sayıda bulgu nörotrofinlerin çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir

(13). Nörotrofinler nörojenik inflamatuar süreçler yoluyla veya sitokin üretiminde ve otoimmün yanıtlarda bir dengesizliğe neden olarak hücre kaybı (strese bağlı alopesi) veya hiperproliferasyon (inflamasyon, yara iyileşmesi, psoriasis, atopik dermatit) ile karakterize inflamatuar deri hastalıklarının patogenezinde rol oynar (12).

Birçok cilt hastalığı, nörotrofinler dahil olmak üzere bir dizi nöral faktörün katılımıyla ilişkilendirilmiştir, ancak cilt patolojilerinin gelişiminde büyüme faktörleri olarak nörotrofinlerin rolüne daha az ilgi gösterilmiştir (133). Atopik dermatit hastalarında yapılan bir çalışmada serum BDNF seviyesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır (134). Psoriasis hastalarında ise serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük saptanmıştır (135, 136). Psoriasis hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, serum NGF düzeyi hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (136). Başka bir çalışmada ise vitiligo hastalarında serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük saptanmıştır (137). Kronik spontan ürtikeri olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, hasta grubunda BDNF seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır (138). Kronik spontan ürtikeri olan hastalar üzerine yapılan başka bir çalışmada ise serum BDNF, NGF ve NT-3 değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (139).

AA; foliküler keratinositleri, melanositleri ve dermal papilla fibroblastlarını hedef alan CD4 + ve CD8 + T lenfositler, makrofajlar ve Langerhans hücrelerinden oluşan intra- ve perifoliküler inflamatuvar hücre infiltratları ile karakterize kıl folikülünün otoimmün bir hastalığıdır. Kıl folikül keratinositlerinde meydana gelen HLA sınıf I ve II'nin anormal ekspresyonu, CD8 + T lenfositler tarafından otoimmün saldırıya neden olur ve ardından kıl folikülünün içinde ve çevresinde inflamatuar hücre infiltrasyonunun gelişmesine yol açar (99). Birçok çalışma nörotrofinlerin otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (92-95). Fare sırt derisinde yapılan bir çalışmada AA'dan etkilenmeyen anagen kıl foliküllerinde, dış kök kılıfında orta derecede NGF ekspresyonu, BDNF yokluğu ve Trk ve p75NTR'nin birlikte ekspresyonu gösterilmiştir. AA'dan etkilenen anagen kıl foliküllerinde ise sırasıyla dış ve iç kök kılıfında NGF ve BDNF seviyelerinin yükseldiği ve tüm Trk reseptörlerinin dış kök kılıfında downregüle edildiği gösterilmiştir. Bunun aksine apop-

totik reseptör p75NTR'nin, dış kök kılıfında upregüle edildiği ve dermal papillada ektopik olarak eksprese edildiği gösterilmiştir (99). AA'dan etkilenen deride bağışıklık hücre grupları arasında da nörotrofinler ve reseptörleri farklı şekilde eksprese edilmektedir. Nörotrofinler kıl foliküllerinin çevresindeki inflamatuar hücre infiltratında bulunan makrofajlarda güçlü şekilde eksprese edilir. İnflamatuar infiltrattaki CD8 + hücrelerin p75NTR eksprese ettiği gösterilmiştir (13). Bu bulgular ışığında nörotrofinlerin; kutanöz sinirleri, bağışıklık hücrelerini ve kıl folikül keratinositlerini hedef alarak AA gelişimini modüle edebileceği söylenebilir (99).

Çalışmamızda AA ile serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki incelenmiş, serum BDNF ve NT-3 seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermezken; serum NGF seviyesi AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, serum NT-4 seviyesi ise AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Dolayısıyla serum NGF düzeyindeki artışın ve serum NT-4 düzeyinde azalmanın AA patogeneziyle ilgili olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızdaki DASS-21 ve SDÖ ölçeklerinden alınan puanların AA ve kontrol grubundaki anlamlı farklılıkları da göz önüne alarak AA hastalarında nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabilecek biyolojik yatkınlığın olabileceğini söyleyebiliriz. Literatürde AA ile nörotrofin ilişkisini inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır (140-142). Erfan ve ark.'nın yaptığı çalışmada; çalışmamıza benzer şekilde AA ile kontrol grubu arasında serum BDNF düzeyleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir (140). Kang ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AA hastalarında kontrol grubuna göre NGF ekspresyonu anlamlı düşük saptanmıştır (141). Meyronet ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AA ve kontrol grubu arasında saçlı deride NGF ve NGF reseptör ekspresyonu açısından farklılık bulunmamıştır (142).

Stres yanıtı, nörotrofinlerin serum/plazma seviyelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir (14). Hayvan çalışmaları deneysel olarak indüklenen stresin özellikle BDNF başta olmak üzere nörotrofinlerin ekspresyonu üzerinde güçlü etkileri olabileceğini ortaya çıkarmıştır (143). Peters ve ark.'nın yaptığı çalışmada farelerde stres uyarımıyla birlikte kıl foliküllerinde NGF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (110). Çalışmamızda da AA hastalarında toplam DASS-21 ve depresyon, anksiyete ve stres alt ölçeklerinden, toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon ve özyeterlilik alt ölçeklerinden alınan puanlar ile serum BDNF, NGF, NT-4 ve NT-3 seviyeleri arasında ilişki incelenmiş ve sadece BDNF ile stres arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Diğer ölçekler

ile nörotrofin seviyeleri arasında ilişki saptayamamamızın sebebi çalışmamızda dokuda nörotrofin değerlerinin ölçülmemiş olması olabilir.

Çalışmamızda AA hastalarında yaş ile toplam DASS-21 puanı ve depresyon, anksiyete, stres alt ölçeklerinin puanları ile SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Baghestani ve ark.ve Güleç ve ark.'nın yaptığı çalışmada anksiyete ve depresyon şiddeti yaşa göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir (120, 127). Chu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AA hastalarında depresyonun en çok 20 yaş altındaki görülüp riskin 2.23 kat arttığı, anksiyetenin ise en çok 40-59 yaş grubunda görülüp riskin 2.05 kat arttığı gösterilmiş; sadece 60 yaş üzerindeki hastalarda AA ile psikiyatrik bozukluklar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (11). Firooz ve ark.'nın yaptığı çalışmada da genç hastaların hastalıklarından psikolojik olarak etkilenme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (9). Çalışmamız ile Baghestani ve ark. ve Güleç ve ark.'nın yaptığı çalışmada 18 yaş altı çalışmaya dahil edilmezken Firooz ve ark. ve Chu ve ark.'nın yaptığı çalışmada 18 yaş altı bireyler de çalışmaya dahil edilmiş ve yaş ile psikiyatrik bozukluklar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Dolayısıyla 18 yaş altı bireyler ile psikiyatrik bozukluklar arasında daha güçlü bir ilişki olduğu söylenebilir. Bu yaş grubundaki hastalar akran baskısına dayanmak zorundadır ve saç dökülmesi akranları arasında alay konusu olabilir. Çalışmamızda da 18 yaş altı bireyler çalışmaya dahil edilseydi yaş ile psikiyatrik ölçekler arasında anlamlı sonuçların bulunabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda ayrıca yaş ile serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Erfan ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde AA hastalarında yaş ile serum BDNF düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (140).

AA her yaşta başlayabilmekle beraber en sık yaşamın ikinci ve dördüncü dekadları arasında görülmektedir (3, 22). Çalışmamızda AA hastalarının ortalama AA başlangıç yaşı 30.68±11.86 olup AA hastalarında AA başlangıç yaşı ile toplam DASS-21 puanı ve depresyon, anksiyete, stres alt ölçeklerinin puanları ile toplam SDÖ puanı ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca AA başlangıç yaşı ile serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, NT-4 ile aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Aghaei ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA başlangıç yaşı

ile anksiyete arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (67). Ancak Chu ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA başlangıç yaşının, farklı komorbid psikiyatrik hastalıklarla ilişkide önemli bir faktör olduğu gösterilmiş ve özellikle AA 20 yaşın altındaki hastalarda ortaya çıktığında majör depresif bozukluk riskinde artış kaydedilmiştir (11).

AA'nın seyri oldukça değişkendir (2, 3). Çoğu hastada zamanla spontan remisyon görülmekle birlikte hastalığın tekrarlama riski yaklaşık %85'tir (15, 22). Çalışmamızda AA hastalarında geçirilen atak sayısı ile toplam DASS-21 puanı ve depresyon, anksiyete, stres alt ölçeklerinin puanları ile toplam SDÖ puanı ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aghaei ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde nüks sayısı ile anksiyete arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (67). Brajac ve ark.'nın yaptığı çalışmada stres puanı nüks eden AA hasta grubunda, AA ilk atağını yaşayan hastalara göre anlamlı yüksek, anksiyete puanı ise nüks eden AA hasta grubunda da yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (29). Çalışmamızda geçirilen atak sayısı ile serum BDNF, NT-3 ve NT-4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, atak sayısı ile serum NGF düzeyleri arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Dolayısıyla serum NGF seviyesinin gelecekte hastalığın tekrarlama riskini gösteren prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda AA hastalarında son atak süresi ile depresyon, anksiyete, stres alt ölçekleri ve toplam DASS-21 puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Son atak süresi ile toplam SDÖ ve regülasyon, öz yeterlilik alt ölçeklerinin puanı arasında anlamlı ilişki saptanmazken son atak süresi ile tolerans alt ölçeği puanı arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca son atak süresi ile serum BDNF, NT-3 ve NT-4 değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken son atak süresi ile serum NGF düzeyi arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Dolayısıyla serum NGF seviyesi hastalığın remisyon zamanını tahmin etmekte de yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda AA hastalarında hastalık süresi ile depresyon, anksiyete, stres alt ölçekleri ve toplam DASS-21 puanları ile toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Dolayısıyla hastalığın kronikliğinin, hastanın psikolojisini etkilemediği söylenebilir. Ayrıca hastalık süresi ile serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Baghestani ve ark.'nın yaptığı çalışmada

hastalığın süresi ile anksiyete veya depresyonun şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (120). Aghaei ve ark.'nın yaptığı çalışmada da AA'nın süresi ile anksiyete arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (67) Ancak Jagtiani ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA süresi ile depresyonun şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (119). Firooz ve ark.'nın yaptığı çalışmada da hastalık süresi daha uzun olanların hastalıklarından psikolojik olarak etkilenme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (9).

AA'nın yaygın tutulumu kişinin kendi görünüşünü kabul etmemesinden kaynaklanan ciddi psikiyatrik bozukluklara ve sosyal yabancılaşmaya neden olabilir (68). Güleç ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalık şiddeti ile anksiyete ve depresyon düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (127). Aghaei ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalık şiddeti ile anksiyete arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (67). Hunt ve ark. yaptığı çalışmada AA şiddetinin psikolojik durum üzerine güçlü bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (72). Çalışmamızda SALT skoru ile depresyon, anksiyete ve stres alt ölçekleri ve toplam DASS-21 puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. SALT skoru ile regülasyon alt ölçeği puanı arasında anlamlı ilişki saptanmazken SALT skoru ile toplam SDÖ puanı ve tolerans, öz yeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak literatüre baktığımızda aksini belirten çalışmalar da mevcuttur (76, 118-120). Baghestani ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalığın şiddeti ile anksiyete ve depresyon ortalama puanları arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır (120). Jagtiani ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA'nın şiddeti ile depresyonun şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (119). Okhovat ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise genç veya daha az şiddetli hastalığı olan AA hastalarında anksiyete ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; özellikle daha şiddetli saç dökülmesi olan yetişkin hastalarda anksiyete ve depresyon riskinin arttığı bulunmuştur (118). Yoon ve ark.'nın yaptığı çalışmada saçlı derinin %50'den fazla tutulumunun hem anksiyete hem de depresyonu etkileyen bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (76).

Nörotrofinler, nöroimmünmodülasyon yoluyla enflamatuar cilt hastalıklarını etkileyen stres mediatörleri olarak görev yapar ve cilt hastalıklarında sıklıkla gözlenen strese bağlı şiddetlenmenin nedeni olabilir (14). Joachim ve ark.'nın yaptığı hayvan çalışmasında stres veya eksojen NGF uygulamasının nörojenik inflamasyonu arttır-

dığı saptanmıştır ve bu inflamasyonun kıl folikül döngüsünü etkileyip AA'nın şiddetlenmesine yol açabileceği varsayılmıştır (109). Çalışmamızda da hastalık şiddeti ile serum nörotrofin değerleri arasında ilişki incelenmiş ve SALT skoru ile serum BDNF, NGF, NT-3 ve NT-4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda şiddetli AA olan hastalarda doku düzeyinde nörotrofin artışı olmuş olabilir, ancak nörotrofinleri serumda ölçtüğümüz için doku düzeyindeki artış serum örneğine yansımamış ve bu yüzden anlamlı ilişki saptanmamış olabilir. Erfan ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde BDNF seviyesi serumda ölçülmüş ve AA hastalarında BDNF düzeyi ile SALT skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (140).

Layegh ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaygın AA hastalarında %50, AÜ'de %60, ofiazisde %100 ve lokalize AA hastalarında %68.3 oranında depresyon saptanmıştır (144). Güleç ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AA klinik tipi ile anksiyete ve depresyon düzeyi açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır (127). Çalışmamızda ise AA klinik tipi ile anksiyete ve stres alt ölçeklerinin puanları arasında anlamlı ilişki bulunmazken; AÜ hastalarında, yamasal tip AA'ya göre depresyon alt ölçeği ve toplam DASS-21 puanları anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca AA klinik tipi ile toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları ve serum nörotrofin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Genetik faktörler AA'nın gelişiminde rol oynayabilir (3, 5, 15). AA hastalarının %4 ila %28'inde en az bir etkilenen aile üyesi vardır (24). Çalışmamızda ise AA hastalarının %26'sında ailede AA öyküsü saptanmıştır. Ailede AA öyküsü ile depresyon, anksiyete ve stres alt ölçekleri ve toplam DASS-21 puanları ile toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları ve serum nörotrofin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

AA lezyonunun çevresinden yapılan çekme testi hastalık aktivitesini göstermektedir (22). Çalışmamızda AA hastalarında çekme testi ile depresyon, anksiyete ve stres alt ölçekleri ve toplam DASS-21 puanları ile toplam SDÖ ve tolerans, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak çekme testi pozitif olanlarda regülasyon alt ölçeği puanı daha düşük bulunmuştur. Ayrıca çekme testi ile serum BDNF, NGF ve NT-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken çekme testi pozitif olanlarda NT-4 değeri anlamlı düşük bulunmuştur. Dolayısıyla gelecekte

serum NT-4 düzeyinin AA'da hastalık aktivitesini gösteren belirteç olarak kullanılması düşünülebilir ancak bu sonuç yeni çalışmalarla desteklenmelidir.

AA hastalarında özellikle ensede yerleşen nevus flammeus ile birliktelik görülebilir; şiddetli AA hastalarında bu olasılık artar (33). Çalışmamızda AA hastalarında nevus flammeus ile depresyon, anksiyete ve stres alt ölçekleri ve toplam DASS-21 puanları ile toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca nevus flammeus ile serum BDNF ve NGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken nevus flammeusu olanlarda serum NT-3 düzeyi anlamlı düşük, NT-4 değeri ise anlamlı yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda AA'sı olan erkek hastalarda sakal tutulumu ile depresyon, anksiyete ve stres alt ölçekleri ve toplam DASS-21 puanları ile toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak Aghaei ve ark.'nın yaptığı çalışmada yüz tutulumu olan hastalarda anlamlı daha yüksek depresyon ve anksiyete saptanmıştır (67). Çalışmamızda AA'sı olan erkek hastalarda sakal tutulumu ile serum NGF, NT-3 ve NT-4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken sakal tutulumu olanlarda serum BDNF düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır. AA'da oluşan yamaların yerinin tamamen tesadüfi meydana geldiği bilinmektedir (22). Nörotrofinler üzerinde daha fazla çalışma yapılması AA tutulum yerleri üzerinde belirleyici faktörlerin gösterilmesi açısından faydalı olabilir.

AA hastalarının %10 ila %66'sında tırnak tutulumu olmaktadır (37-39). Tırnakların birinde, birkaçında veya tüm tırnaklarda değişiklikler görülebilir (37). Çalışmamızda AA hastalarının %18'inde tırnak tutulumu saptanmıştır. Tırnak tutulumu ile depresyon, anksiyete ve stres alt ölçekleri ve toplam DASS-21 puanları ile toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları ve serum nörotrofin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda AA hastalarında eğitim seviyesi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi çalışmamızda kontrol grubu olarak hastane personelinin alınması olabilir. Aghaei ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde AA hastalarında eğitim düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada düşük eğitim seviyesinin hastalarda daha yaygın olmasının sebebi; düşük eğitim seviyesinin sonuç olarak kişisel ve sosyal sorunlara yol açtığı, bir kişinin eğitimine devam etmesini engelleyen sorunların, büyük olasılıkla kişinin psikolojik ve zihinsel yönleri

üzerinde de istenmeyen etkilere neden olabildiği; toplumda yaşanan reddedilme nedeniyle güven kaybı, kişiyi zor koşullarla yüzleşirken daha fazla endişe ve strese açık hale getirdiği olarak düşünülmüştür (67).

Saç birçok kadının kimliği için çok önemlidir. Kadınlarda saç dökülmesi, benlik saygısını ve vücut imajını ciddi şekilde etkileyebilir (8). Çalışmamızda cinsiyete göre depresyon, stres alt ölçekleri ve toplam DASS-21 puanları ile toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak kadınlarda anksiyete alt ölçeği puanı erkeklere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca serum BDNF, NGF ve NT-3 seviyesi kadın ve erkeklerde anlamlı farklılık göstermezken kadınlarda NT-4 seviyesi anlamlı düşük bulunmuştur. Baghestani ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadınlarda anksiyete ve depresyon prevalansı erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (120). Özellikle kadın ve genç yetişkin AA hastalarında anksiyete çok daha şiddetli olabilir (73). Matzer ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA nedeniyle kadınların, erkeklere kıyasla kendilerini daha stresli hissettikleri gösterilmiştir (124). Manolache ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AA hastalarında cinsiyete göre stresli olayların sayısında anlamlı bir fark bulunmamıştır (70). Güleç ve ark.'nın yaptığı çalışmada da anksiyete ve depresyon düzeyinin hastanın cinsiyetinden etkilenmediği gösterilmiştir (127). Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle AA hastalarında ruhsal bozuklukların gelişiminde cinsiyetin rolünü değerlendirmek için çok sayıda vakanın incelendiği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda nörotrofin değerleri serum örneğinde ölçülmüş olup BDNF ve NT-3 seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermezken, NGF seviyesi AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve NT-4 seviyeleri AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmamızda AA'dan etkilenmiş dokuda nörotrofin seviyelerinin ölçülememesi çalışmanın kısıtlılığı olarak sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AA, hastaların yaşamlarındaki psikososyal etkileri ile anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sonuçlara yol açabilir. Çalışmamızda AA hastalarında toplam DASS-21 ve depresyon, anksiyete, stres alt ölçeklerinin puanları daha yüksek, toplam SDÖ ve tolerans, regülasyon, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları daha düşük bulunmuştur. Çalışmamız bu sonuçlarıyla AA ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin önemini vurgulamaktadır. Ancak sonuçlarımıza göre psikiyatrik bozukluklar, hastalığın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu net değildir. Bu konuda AA ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla kohort çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır. Çalışmamızda SALT skoru ile toplam SDÖ ve tolerans, özyeterlilik alt ölçeklerinin puanları arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca tolerans alt ölçeği puanı ile son atak süresi arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. AÜ hastalarında yamasal AA'ya göre depresyon alt ölçeği ve toplam DASS-21 puanları anlamlı yüksek saptanmıştır. Çekme testi pozitif olanlarda regülasyon alt ölçeği puanı anlamlı düşük saptanmıştır. AA hastalarında kadınlarda erkeklere göre anksiyete alt ölçeği puanı anlamlı düşük bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları AA'nın patogenezinde depresyon ve anksiyete gibi psikolojik faktörlerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. AA'nın ve çeşitli psikiyatrik hastalıkların ortak patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması için AA ve stres nöroimmünolojisi ilişkisini araştıran daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Dermatologlar, AA'nın psikolojik etkilerinin farkında olmalı, böylece hastalara uygun şekilde danışmanlık yapabilmeli ve gerektiğinde psikiyatrik komorbiditelerin yeterince değerlendirilebilmesi için hastaları psikiyatri uzmanlarına sevk etmeyi düşünmelidir. AA tedavi sürecinde hastalara dermatolojik tedavinin yanı sıra psikolojik yardım ve psikoterapiyi içeren kapsamlı tedavi uygulanmalıdır. AA'nın yönetiminde psikolojik müdahaleler alanında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Nörotrofinler deride çeşitli hücresel fonksiyonları etkilemektedir. Nörotrofinlerin nörojenik inflamatuar süreçler yoluyla veya sitokin üretiminde ve otoimmün yanıtlarda dengesizliğe neden olarak inflamatuar deri hastalıklarının patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca AA hastalarında psikiyatrik hastalık sıklığının art-

mış olması göz önünde bulundurulduğunda, bu hasta grubunda nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabilecek biyolojik yatkınlığın olabileceği akla gelmektedir. Çalışmamızda AA ile serum nörotrofin değerleri arasındaki ilişki incelenmiş olup serum BDNF ve NT-3 seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermezken serum NGF seviyesi AA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, NT-4 seviyesi ise anlamlı düşük saptanmıştır. AA hastalarında geçirilen atak sayısı ile serum NGF düzeyi arasında ters yönlü, son atak süresi ile serum NGF düzeyi arasında ise aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. AA başlangıç yaşı ile serum NT-4 düzeyi arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Çekme testi pozitif olan hastalarda serum NT-4 seviyesi anlamlı düşük saptanmıştır. Nevus flammeusu olan hastalarda NT-3 düzeyi anlamlı düşük, NT-4 düzeyi ise anlamlı yüksek saptanmıştır. Erkek AA hastalarında sakal tutulumu olanlarda serum BDNF düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır. AA hastalarında kadınlarda erkeklere göre NT-4 seviyesi anlamlı düşük bulunmuştur.

Gelecekte AA patogenezinde nörotrofinlerin rolünü daha iyi anlayabilmek, prognostik faktör ve yeni tedavi hedefleri saptayabilmek için daha geniş hasta grupları üzerinde, serum ve dokuda nörotrofin düzeylerinin araştırıldığı geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Nörotrofinlerin saç büyüme kontrolündeki rolleri de göz önüne alındığında, selektif nörotrofin reseptör agonistleri ve antagonistleri ilerleyen dönemlerde tedavi hedefi olarak görülebilir ve bu sayede mevcut tedavi rejimlerine yenileri eklenerek AA'nın daha iyi yönetimi sağlanabilir.

Bu çalışmanın birkaç önemli sonucu vardır. Öncelikle bilgimize göre çalışmamız, AA hastalarında nörotrofinler ve psikolojik stres ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Psikiyatrik ölçekler ve serum nörotrofin değerleri birbiriyle ve AA klinik özelliklerine göre kıyaslanmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca bulgularımız, AA tedavisine multidisipliner bir yaklaşımın yararlı olabileceğini göstermesi açısından değerlidir.

KAYNAKLAR

1. Brownell I, Loomis CA, Koss T. Skin development and maintenance & Sperling LC, Sinclair RD, El Shabrawi-Caelen L. Alopecias. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. Dermatology. 4rd ed. Philadelphia: Elsevier;2018.p.56-65 & p.1162-85.
2. James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus IM. Skin: Basic structure and function & James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus IM. Diseases of the skin appendages. In: James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus IM, editors. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier;2020.p.1-10 & p.750-93.
3. Messenger AG, Sinclair RD, Farrant P, Berker DAR. Acquired disorders of hair. In: Griffits C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. Rook's textbook of dermatology. 9th ed.Wiley blackwell;2016.p.2265-2341.
4. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ, 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. Mayo Clin Proc. 1995;70(7):628-33.
5. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2010;62(2):177-88.
6. Pratt CH, King LE, Jr., Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17011.
7. Liu LY, King BA, Craiglow BG. Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2016;75(4):806-12.
8. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. BMJ. 2005;331(7522):951-3.
9. Firooz A, Firoozabadi MR, Ghazisaidi B, Dowlati Y. Concepts of patients with alopecia areata about their disease. BMC Dermatol. 2005;5:1.

10. Tucker P. Bald is beautiful? The psychosocial impact of alopecia areata. J Health Psychol. 2009;14(1):142-51.

11. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, et al. Psychiatric comorbidities in patients with alopecia areata in Taiwan: a case-control study. Br J Dermatol. 2012;166(3):525-31.

12. Botchkarev VA, Yaar M, Peters EM, Raychaudhuri SP, Botchkareva NV, Marconi A, et al. Neurotrophins in skin biology and pathology. J Invest Dermatol. 2006;126(8):1719-27.

13. Botchkarev VA. Neurotrophins and their role in pathogenesis of alopecia areata. J Investig Dermatol Symp Proc. 2003;8(2):195-8.

14. Peters E, Raap U, Welker P, Tanaka A, Matsuda H, Pavlovic-Masnicosa S, et al. Neurotrophins act as neuroendocrine regulators of skin homeostasis in health and disease. Horm Metab Res. 2007;39(02):110-24.

15. Otberg N, Shapiro J. Alopecia Areata. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, Mcmichael AJ, Orringer JS editors. Fitzpatrick's dermatology. 9th ed. McGraw-Hill Education;2019.p.1517-23.

16. Bernard BA. The hair follicle enigma. Exp Dermatol. 2017;26(6):472-7.

17. Williams R, Philpott MP, Kealey T. Metabolism of freshly isolated human hair follicles capable of hair elongation: a glutaminolytic, aerobic glycolytic tissue. J Invest Dermatol. 1993;100(6):834-40.

18. Thibaut S, Collin C, Langbein L, Schweizer J, Gautier B, Bernard BA. Hair keratin pattern in human hair follicles grown in vitro. Exp Dermatol. 2003;12(2):160-4.

19. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. Int J Dermatol. 1996;35(1):22-7.

20. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore--a study of 219 Asians. Int J Dermatol. 2002;41(11):748-53.

21. Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Dermatol. 1992;128(5):702.

22. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. Dermatol Ther. 2011;24(3):348-54.

23. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Hasawi F, El-Kashlan M. Concurrent appearance of alopecia areata in siblings. Pediatr Dermatol. 1995;12(3):285-6.

24. McDonagh A, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. Clin Exp Dermatol. 2002;27(5):405-9.

25. Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, Petukhova L, Mo J, Gilliam TC, et al. Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. Am J Hum Genet. 2007;80(2):316-28.

26. Lu W, Shapiro J, Yu M, Barekatain A, Lo B, Finner A, et al. Alopecia areata: pathogenesis and potential for therapy. Expert Rev Mol Med. 2006;8(14):1-19.

27. Lai YC, Yew YW. Severe Autoimmune Adverse Events Post Herpes Zoster Vaccine: A Case-Control Study of Adverse Events in a National Database. J Drugs Dermatol. 2015;14(7):681-4.

28. Rajabi F, Drake L, Senna M, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. Br J Dermatol. 2018;179(5):1033-48.

29. Brajac I, Tkalcic M, Dragojević DM, Gruber F. Roles of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata. J Dermatol. 2003;30(12):871-8.

30. Yaylı S, Tiryaki A, Doğan S, İskender B, Bahadır S. The role of stress in alopecia areata and comparison of life quality of patients with androgenetic alopecia and healthy controls. TURKDERM. 2012;46(3):134-7.

31. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza M, Gaetano P, Baliva G, Melchi C, et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. Psychosomatics. 2003;44(5):374-81.

32. Yazici AC, Basterzi A, Tot Acar S. Alopesi areata ve aleksitimi. Türk Psikiyatri Derg. 2006;17:101-6.

33. Baykal, C. Saç ve kıl hastalıkları. İç: Baykal C, editör. Dermatoloji atlası. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2012.s.676-91.

34. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. Int J Dermatol. 2007;46(2):121-31.

35. Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H. Acute diffuse and total alopecia of the female scalp. A new subtype of diffuse alopecia areata that has a favorable prognosis. Dermatology. 2002;205(4):367-73.

36. Lew BL, Shin MK, Sim WY. Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. J Am Acad Dermatol. 2009;60(1):85-93.

37. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol. 2000;42(4):549-66.

38. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(2):240-1.

39. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003;69(2):114-5.

40. Sharma VK, Dawn G, Muralidhar S, Kumar B. Nail changes in 1000 Indian patients with alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1998;10(2):189-91.

41. Inui S, Nakajima T, Nakagawa K, Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. Int J Dermatol. 2008;47(7):688-93.

42. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. Arch Dermatol. 2003;139(12):1555-9.

43. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. Histopathology. 2010;56(1):24-38.

44. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. Br J Dermatol. 2012;166(5):916-26.

45. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):440-7.

46. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(9):1055-60.

47. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, et al. 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.

48. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. BMC Dermatol. 2005;5:11.

49. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. J Am Acad Dermatol. 2006;55(3):438-41.

50. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):15-24.

51. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(10):1243-7.

52. Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. Arch Dermatol. 2000;136(10):1276-7.

53. Strazzulla LC, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. Image Gallery: Treatment of refractory alopecia universalis with oral tofacitinib citrate and adjunct intralesional triamcinolone injections. Br J Dermatol. 2017;176(6):e125.

54. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. Curr Opin Ophthalmol. 2000;11(6):478-83.

55. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. Br J Dermatol. 2013;169(3):690-4.

56. Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, Sasaki Y, Kawamura M, Saito M, et al. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. Dermatology. 2006;212(4):361-5.

57. Vila TO, Camacho Martinez FM. Bimatoprost in the treatment of eyelash universalis alopecia areata. Int J Trichology. 2010;2(2):86-8.

58. Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. Arch Dermatol. 1987;123(11):1491-3.

59. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1998;39(5 Pt 1):751-61.

60. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, Nickoloff BJ, Ho VC, Chan LS, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. J Am Acad Dermatol. 1990;22(2 Pt 1):242-50.

61. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). J Am Acad Dermatol. 2016;74(2):370-1.

62. Anzengruber F, Maul JT, Kamarachev J, Trüeb RM, French LE, Navarini AA. Transient Efficacy of Tofacitinib in Alopecia Areata Universalis. Case Rep Dermatol. 2016;8(1):102-6.

63. Pieri L, Guglielmelli P, Vannucchi AM. Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient with essential thrombocythemia. Am J Hematol. 2015;90(1):82-3.

64. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. JCI Insight. 2016;1(15):e89776.

65. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. JCI Insight. 2016;1(15):e89790.

66. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012;367(6):495-507.

67. Aghaei S, Saki N, Daneshmand E, Kardeh B. Prevalence of psychological disorders in patients with alopecia areata in comparison with normal subjects. ISRN Dermatol.2014;304370.

68. Kuty-Pachecka M. Psychological and psychopathological factors in alopecia areata. Psychiatr Pol. 2015;49(5):955-64.

69. Koo JY, Shellow WV, Hallman CP, Edwards JE. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. Int J Dermatol. 1994;33(12):849-50.

70. Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. J Eur Acad Dermat and Venereol. 2007;21(7):921-8.

71. Alfani S, Antinone V, Mozzetta A, Di Pietro C, Mazzanti C, Stella P, et al. Psychological status of patients with alopecia areata. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):304-6.

72. Hunt N, Mchale S. Reported experiences of persons with alopecia areata. Journal of loss and trauma. 2004;10(1):33-50.

73. Ghanizadeh A, Ayoobzadehshirazi A. A review of psychiatric disorders comorbidities in patients with alopecia areata. Int J Trichology. 2014;6(1):2.

74. Lumley MA, Neely LC, Burger AJ. The assessment of alexithymia in medical settings: implications for understanding and treating health problems. J Pers Assess. 2007;89(3):230-46.

75. Masmoudi J, Sellami R, Ouali U, Mnif L, Feki I, Amouri M, et al. Quality of life in alopecia areata: a sample of tunisian patients. Dermatol Res Pract. 2013;2013:983804.

76. Yoon HS, Bae JM, Yeom SD, Sim WY, Lee WS, Kang H, et al. Factors Affecting the Psychosocial Distress of Patients with Alopecia Areata: A Nationwide Study in Korea. J Invest Dermatol. 2019;139(3):712-5.

77. Bilgiç Ö, Bilgiç A, Bahalı K, Bahali AG, Gürkan A, Yılmaz S. Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(11):1463-8.

78. Liakopoulou M, Alifieraki T, Katideniou A, Kakourou T, Tselalidou E, Tsiantis J, et al. Children with alopecia areata: psychiatric symptomatology and life events. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36(5):678-84.

79. Annagur BB, Bilgic O, Simsek KK, Guler O. Temperament-character profiles in patients with alopecia areata. Bull Clin Psychopharmacol. 2013;23(4):326-34.

80. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. Int J Dermatol. 2003;42(6):434-7.

81. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. Clin Sci. 2006;110(2):167-73.

82. Roux PP, Barker PA. Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. Prog Neurobiol. 2002;67(3):203-33.

83. Skaper SD. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. Methods Mol Biol. 2012;846:1-12.

84. Donovan MJ, Lin MI, Wiegn P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. Development. 2000;127(21):4531-40.

85. Lin MI, Das I, Schwartz GM, Tsoulfas P, Mikawa T, Hempstead BL. Trk C receptor signaling regulates cardiac myocyte proliferation during early heart development in vivo. Dev Biol. 2000;226(2):180-91.

86. Coppola V, Barrick CA, Southon EA, Celeste A, Wang K, Chen B, et al. Ablation of TrkA function in the immune system causes B cell abnormalities. Development. 2004;131(20):5185-95.

87. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2006;361(1473):1545-64.

88. Park H, Poo M-m. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. Nat Rev Neurosci. 2013;14(1):7-23.

89. Chen KS, Nishimura MC, Armanini MP, Crowley C, Spencer SD, Phillips HS. Disruption of a single allele of the nerve growth factor gene results in atrophy of basal forebrain cholinergic neurons and memory deficits. J Neurosci. 1997;17(19):7288-96.

90. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. Nat Rev Neurosci. 2003;4(4):299-309.

91. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. Annu Rev Biochem. 2003;72:609-42.

92. Aloe L, Tuveri MA, Carcassi U, Levi-Montalcini R. Nerve growth factor in the synovial fluid of patients with chronic arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35(3):351-5.

93. Laudiero LB, Aloe L, Levi-Montalcini R, Buttinelli C, Schilter D, Gillessen S, et al. Multiple sclerosis patients express increased levels of β-nerve growth factor in cerebrospinal fluid. Neurosci lett. 1992;147(1):9-12.

94. Bracci-Laudiero L, Aloe L, Levi-Montalcini R, Galeazzi M, Schilter D, Scully J, et al. Increased levels of NGF in sera of systemic lupus erythematosus patients. Neuroreport. 1993;4(5):563-5.

95. Tuveri M, Passiu G, Mathieu A, Aloe L. Nerve growth factor and mast cell distribution in the skin of patients with systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 1993;11(3):319-22.

96. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, et al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? J Exp Med. 1999;189(5):865-70.

97. Pincelli C, Haake AR, Benassi L, Grassilli E, Magnoni C, Ottani D, et al. Autocrine nerve growth factor protects human keratinocytes from apoptosis through its high affinity receptor (TRK): a role for BCL-2. J Invest Dermatol. 1997;109(6):757-64.

98. Bläsing H, Hendrix S, Paus R. Pro-inflammatory cytokines upregulate the skin immunoreactivity for NGF, NT-3, NT-4 and their receptor, p75NTR in vivo: a preliminary report. Arch Dermatol Res. 2005;296(12):580-4.

99. Peters EM, Botchkarev VA. Neuroimmunology of the Hair Follicle. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R, editors. Hair Growth and Disorders. Springer;2008.p.41-9.

100. Pethö-Schramm A, Welker P, Peters E, Botchkarev V, Eichmüller S, Paus R. Nerve growth factor and the murine hair cycle. J Invest Dermatol. 1996;4(106):910.

101. Botchkarev VA, Welker P, Albers KM, Botchkareva NV, Metz M, Lewin GR, et al. A new role for neurotrophin-3: involvement in the regulation of hair follicle regression (catagen). Am J Pathol. 1998;153(3):785-99.

102. Botchkarev VA, Botchkareva NV, Albers KM, Chen L-H, Welker P, Paus R. A role for p75 neurotrophin receptor in the control of apoptosis-driven hair follicle regression. FASEB J. 2000;14(13):1931-42.

103. Botchkarev VA, Botchkareva NV, Peters EM, Paus R. Epithelial growth control by neurotrophins: leads and lessons from the hair follicle. Prog Brain Res. 2004;146:493-513.

104. McElwee KJ, Sinclair R. Hair physiology and its disorders. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2008;5(2):163-71.

105. Honeyman JF. Psychoneuroimmunology and the Skin. Acta Derm Venereol. 2016;96(217):38-46.

106. Palkina T, Sharov A, Sharova T, Botchkarev VA, editors. Neurotrophins in autoimmune diseases: possible implications for alopecia areata. J Investig Dermatol Symp Proc. 2005;10(3):282.

107. Peters EM, Arck PC, Paus R. Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair growth control. Exp Dermatol. 2006;15(1):1-13.

108. Zoumakis E, Kalantaridou SN, Chrousos GP. The “brain–skin connection”: nerve growth factor-dependent pathways for stress-induced skin disorders. J Mol Med. 2007;85(12):1347-9.

109. Joachim RA, Kuhlmei A, Dinh QT, Handjiski B, Fischer T, Peters EM, et al. Neuronal plasticity of the “brain–skin connection”: stress-triggered up-regulation of neuropeptides in dorsal root ganglia and skin via nerve growth factor-dependent pathways. J Mol Med. 2007;85(12):1369-78.

110. Peters EMJ, Handjiski B, Kuhlmei A, Hagen E, Bielas H, Braun A, et al. Neurogenic inflammation in stress-induced termination of murine hair growth is promoted by nerve growth factor. Am J Pathol. 2004;165(1):259-71.

111. Simons JS, Gaher RM. The Distress Tolerance Scale: Development and validation of a self-report measure. Motiv Emot. 2005;29(2):83-102.

112. Sargın AE, Özdel K, Çisem U, Erkan K, Alkar ÖY, Türkçapar MH. Distress tolerance scale: a study of reliability and validity. JCBPR. 2012;1(3):152-61.

113. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. Behav Res Ther. 1995;33(3):335-43.

114. Saricam H. The psychometric properties of Turkish version of Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21) in health control and clinical samples. JCBPR. 2018;7(1):19-30.

115. Colón EA, Popkin MK, Callies AL, Dessert NJ, Hordinsky MK. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. Compr Psychiatry. 1991;32(3):245-51.

116. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. JAMA Dermatol. 2013;149(7):789-94.

117. Sellami R, Masmoudi J, Ouali U, Mnif L, Amouri M, Turki H, et al. The relationship between alopecia areata and alexithymia, anxiety and depression: a case-control study. Indian J Dermatol. 2014;59(4):421.

118. Okhovat J-P, Marks DH, Manatis-Lornell A, Hagigeorges D, Locascio JJ, Senna MM. Association between alopecia areata, anxiety, and depression: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2019;S0190-9622(19)30890-4

119. Jagtiani A, Nishal P, Jangid P, Sethi S, Dayal S, Kapoor A. Depression and suicidal ideation in patients with acne, psoriasis, and alopecia areata. J Ment Health Hum Behav. 2017;22(1):50-4.

120. Baghestani S, Zare S, Seddigh SH. Severity of depression and anxiety in patients with alopecia areata in Bandar Abbas, Iran. Dermatol Reports. 2015;7(3):6063.

121. Cakirca G, Manav V, Celik H, Saracoglu G, Yetkin EN. Effects of anxiety and depression symptoms on oxidative stress in patients with alopecia areata. Postepy Dermatol Alergol 2020;37(3):412-16.

122. Ataseven A, Saral Y, Godekmerdan A. Serum cytokine levels and anxiety and depression rates in patients with alopecia areata. Eurasian J Med. 2011;43(2):99-102.

123. Rajoo Y, Wong J, Cooper G, Raj I, Castle D, Chong A, et al. The relationship between physical activity levels and symptoms of depression, anxiety and stress in individuals with alopecia areata. BMC Psychol. 2019;7(1):48.

124. Matzer F, Egger JW, Kopera D. Psychosocial stress and coping in alopecia areata: a questionnaire survey and qualitative study among 45 patients. Acta Derm Venereol. 2011;91(3):318-27.

125. Arbabi N, Salami F, Forouzesh F, Gharehbeglou M, Riyahin A, Shahrzad M. Effects of stress and stressful events on Alopecia areata. Life Science Journal. 2013;10(6).

126. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Assessment of a bidirectional association between major depressive disorder and alopecia areata. JAMA Dermatol. 2019;155(4):475-9.

127. Güleç AT, Taşkıntuna N, Duru Ç, Saray Y, Akçalı C. Alopesi areatada psikolojik faktörlerin rolü ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisi. TÜRKDERM. 2002;36(3):178-81.

128. Buckner JD, Keough ME, Schmidt NB. Problematic alcohol and cannabis use among young adults: The roles of depression and discomfort and distress tolerance. Addict Behav. 2007;32(9):1957-63.

129. Keough ME, Riccardi CJ, Timpano KR, Mitchell MA, Schmidt NB. Anxiety symptomatology: The association with distress tolerance and anxiety sensitivity. Behav Ther. 2010;41(4):567-74.

130. Howell AN, Leyro TM, Hogan J, Buckner JD, Zvolensky MJ. Anxiety sensitivity, distress tolerance, and discomfort intolerance in relation to coping and conformity motives for alcohol use and alcohol use problems among young adult drinkers. Addict Behav. 2010;35(12):1144-7.

131. Anestis MD, Selby EA, Fink EL, Joiner TE. The multifaceted role of distress tolerance in dysregulated eating behaviors. Int J Eat Disord. 2007;40(8):718-26.

132. Daughters SB, Sargeant MN, Bornovalova MA, Gratz KL, Lejuez CW. The relationship between distress tolerance and antisocial personality disorder

among male inner-city treatment seeking substance users. J Pers Disord. 2008;22(5):509-24.

133. Truzzi F, Marconi A, Pincelli C. Neurotrophins in healthy and diseased skin. Dermatoendocrinol. 2011;3(1):32-6.

134. Namura K, Hasegawa G, Egawa M, Matsumoto T, Kobayashi R, Yano T, et al. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers of disease severity in patients with atopic dermatitis. Clin Immunol. 2007;122(2):181-6.

135. Brunoni A, Lotufo P, Sabbag C, Goulart A, Santos I, Benseñor I. Decreased brain-derived neurotrophic factor plasma levels in psoriasis patients. Braz J Med Biol Res. 2015;48(8):711-4.

136. Bulur I, Erdoğan HK, Çiftçi E, Canaz F, Yiğitaslan S, Yıldız P, et al. Evaluating the Role of Neurotrophins in the Psoriasis and Metabolic Syndrome Relationship. Turkish J Dermatol. 2017;11(4):168-73.

137. Yanik ME, Erfan G, Albayrak Y, Aydin M, Kulac M, Kuloglu M. Reduced s erum brain-derived neurotrophic factor in patients with first onset vitiligo. Neuropsychiat Dis Treat. 2014;10:2361-7.

138. Rössing K, Novak N, Mommert S, Pfab F, Gehring M, Wedi B, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy. 2011;41(10):1392-9.

139. Özseker F, Büyüköztürk S, Gelincik A, Depboylu B, Genç S, Giris M, et al. Neurotrophins: are they meaningful in chronic spontaneous urticaria? Asian Pac J Allergy İmmunol. 2008;26(2-3):83-8.

140. Erfan G, Albayrak Y, Yanık ME, Ünsal C, Güneş H, Kulaç M, et al., editors. Alopesi Areata Hastalarında Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Düzeyleri: Bir Ön Çalışma. New Symposium J; 2014;52(1):12-16.

141. Kang R, Gao S. Expression of Nerve Growth Factor (NGF) in Lesion of Alopecia Areata. Chinese J Dermatovenereology. 2004(1):5.

142. Meyronet D, Jaber K, Gentil-Perret A, Cambazard F, Misery L. Decreased CGRP staining in alopecia areata. Br J Dermatol. 2003;149(2):422-4.

143. Bath K, Schilit A, Lee F. Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex, and form of stress. Neuroscience. 2013;239:149-56.

144. Layegh P, Arshadi HR, Shahriari S, Nahidi Y. A comparative study on the prevalence of depression and suicidal ideation in dermatology patients suffering from Psoriasis, Acne, Alopecia areata and Vitiligo. Iran J Dermatol. 2010;13(54):106-111.