

**TC.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ANKARA**

**ALOPESİ AREATALI HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE
HASTALIK őrİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

Sabir HASANOV
Tbp.Tğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakóltesi'nin
Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.
için öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Mustafa TUNCA
Doç.Tbp. Alb.

ANKARA – 2016

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

“Alopesi areatalı hastalarda D vitamini düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Alb. Mustafa TUNCA

Üye : Prof. Tbp. Alb. Ahmet AKAR

Üye : Prof. Dr. Erol KOÇ

Üye : Prof. Tbp. Alb. Ercan ARCA (yedeK)

Üye : Doç. Tbp. Alb. Gürol AÇIKGÖZ (yedeK)

ONAY

Tbp. Tğm. Sabir HASANOV'un **30.06.2016** tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİÇ

Profesör Tabip Tümamiral

GATA Komutan Bilimsel Yardımcısı,

Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı ve

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 24.12.2014 gün ve Deri Hst. AD.:50687469-3070-385-14/1552-385 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada polikliniğimize “yama” şeklinde saç dökülmesi şikayeti ile başvuran hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilip yazılı onam formları alındıktan sonra D vitamini düzeylerinin çalışılması ve hastalık şiddeti ile arada ilişki olup-olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince yetişmemde emekleri geçen, eğitimime önemli katkılar sağlayan, derin bilgi ve eşsiz deneyimlerinden yararlandığım, daima büyük saygı duyduğum, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Tbp. Alb. Ahmet AKAR'a, tez danışmanım Doç. Tbp. Alb. Mustafa TUNCA'ya, uzmanlık öğrenciliğim sırasında desteklerini esirgemeyen Prof. Tbp. Alb. Ercan Arca'ya, Prof. Dr. Erol KOÇ'a (E. Tbp. Kd. Alb.), Doç. Tbp. Alb. Gürol AÇIKGÖZ'e, Yrd. Doç. Dz. Tbp. Bnb. Ercan ÇALIŞKAN'a, Doç. Dr. Didem DİNÇER'e (E. Hv. Tbp. Bnb.) içtenlikle teşekkür ediyorum. Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım ile bütün klinik personeline, içten ve samimi desteğini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan değerli aileme teşekkür ediyor, saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

Tbp. Tğm.

Sabir HASANOV

ANKARA-2016

ÖZET

Tbp. Tğm. Sabir HASANOV, “Alopesia areatalı hastalarda D vitamini düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi”, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı: Doç. Tbp. Alb. Mustafa TUNCA, Ankara 2016.

Bu çalışmanın amacı, alopesi areata’da D vitamininin rolünün ve hastalık şiddetiyle ilişkisinin araştırılması idi. Bu amaçla çalışmaya 41 alopesi areata hastası (35’i erkek, 6’sı kadın, yaş ortalaması: $26,85 \pm 7$) ve 41 kontrol (5’i kadın, 36’sı erkek, yaş ortalaması: $26,88 \pm 6,95$) alındı. Tüm hasta ve kontrollerin serum D vitamini düzeyleri ölçüldü. Daha sonra hastalık grubu da hastalık şiddetine göre 4 gruba (sınırlı alopesi areata, yaygın alopesi areata, alopesi totalis ve alopesi universalis) ayrıldı. Hasta grubunda ölçülen D vitamini ortalaması $32,1 \pm 19,5$ ng/ml, kontrol grubunda ise $39,6 \pm 15,7$ ng/ml idi. Hasta ve kontrol gruplarındaki D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,058$). D vitamini düşüklüğü (<30 ng/ml) görülen katılımcı sayısı hasta grubunda 19 (%61,3), kontrol grubunda ise 12 (%38,7) idi ve bu sonuçlar da istatistiki olarak farklı değildi ($p=0,111$). Ortalama serum D vitamini düzeyleri sınırlı alopesi areata grubunda 31,8 ng/ml, yaygın alopesi areata grubunda 34,6 ng/ml, alopesi totalis grubunda 26,4 ng/ml, alopesi universalis grubunda ise 40,9 ng/ml idi. Hastalık şiddetine göre ayrılmış gruplar D vitamini düzeyleri açısından istatistiki farklılık göstermiyordu ($p=0,72$). Bizim bulgularımız alopesi areata’lı hastalarda D vitamini düzeylerinin normal popülasyondan farklı olmadığına ve hastalık şiddeti ile D vitamini düzeylerinin korele olmadığına işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: alopesi areata, serum D vitamini, $25(OH)D_3$

SUMMARY

Lieutenant Sabir HASANOV MD., “Vitamin D levels in alopecia areata patients and it’s relation with disease severity”, Gulhane Military Medical Academy, School of Medicine, Department of Dermatology, Dissertation-Specialization in Medicine, Counselor: Ass. Prof. Col. Mustafa TUNCA MD, Ankara, 2016.

The aim of this study was to investigate the role of vitamin D and its relation with severity of the disease in alopecia areata. For this purpose, 41 patients with alopecia areata (35 males and 6 females with a mean age of 26.85 ± 7 years) and 41 controls (36 males and 5 females with a mean age of 26.88 ± 6.95 years) were included into the study. Serum vitamin D levels of all patients and controls were measured. The patients were further divided into 4 groups according to disease severity (localized patchy alopecia areata, extensive alopecia areata, alopecia totalis and alopecia universalis). The mean vitamin D level were 31.1 ± 19.5 ng/ml in alopecia areata patients and 39.6 ± 15.7 ng/ml in controls. Vitamin D levels between the patients and controls were not significantly different ($p=0.058$). Vitamin D deficiency (<30 ng/ml) was present in %61.3 ($n=19$) of the patients and %38.7 ($n=12$) of the controls and these findings were not significantly different ($p=0.111$). The mean vitamin D levels were 31.8 ng/ml in localized patchy alopecia areata group, 34.8 ng/ml in extensive alopecia areata group, 26.4 ng/ml in alopecia totalis group and 40.9 ng/ml in alopecia universalis group. Vitamin D levels between the patient groups with different disease severity were not significantly different ($p=0.72$). Our findings indicate that, vitamin D levels in alopecia areata patients are not different from that of normal population and not correlated with extend of the disease.

Key words: alopecia areata, serum vitamin D, $25(\text{OH})\text{D}_3$

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	Error! Bookmark not defined.
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kılın Embriyolojisi	2
2.2. Folikül Anatomisi.....	2
2.3. Kılın Tipleri ve Özellikleri	3
2.4. Saç Siklüsü	4
2.4.1. Anagen Evre	5
2.4.2. Katagen Evre	5
2.4.3. Telogen Evre	5
2.5. Alopesiler	6
2.5.1. Alopesi Areata	7
2.5.1.1. Genel Bakış	7
2.5.1.2. Tarihçe	8
2.5.1.3. Epidemiyoloji.....	8
2.5.1.4. Etiyolojik Faktörler ve Patogenez.....	8
2.5.1.5. Klinik	13
2.5.1.6. Tanı	15
2.5.1.7. Ayırıcı Tanı	15
2.5.1.8. Tedavi	16
2.5.1.9. Prognoz	18
2.6. Vitamin D Metabolizması.....	19
2.6.1. Vitamin D Düzeyinin Değerlendirilmesi	21

2.6.2. Vitamin D Durumu Üzerine Etkili Faktörler	22
2.6.3. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Dışındaki Fonksiyonları	23
2.6.3.1. Vitamin D'nin İmmun Sistemdeki Rolü ve Otoimmün Hastalıklar Üzerine Etkisi	23
2.6.3.2. Vitamin D'nin Diğer Etkileri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçimi	27
3.2. Örneklerin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler	28
3.3. İstatiksel Analiz	29
3.4. Etik Kurul Onayı	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	56
EKLER	
EK-A: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	
EK-B: OLGU RAPOR FORMU	

KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH)₂D₃	: 1,25-dihidroksi vitamin D ₃ (= kalsitriol)
25(OH)D₃	: 25-hidroksi vitamin D ₃
AA	: Alopesi Areata
Alb	: Albumin
AT	: Alopesi Totalis
AU	: Alopesi Universalis
Ca	: Kalsiyum
HLA	: Human Leukocyte Antijen (İnsan Doku Uygunluk Antijeni)
IL	: İnterlökin
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Majör Histokompatibilite Kompleksi)
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
T₃	: Triiodotironin
T₄	: Tiroksin
TG	: Tiroglobulin
Th 1	: T- helper 1
Th 2	: T- helper 2
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone (Tirotropin Salgılayıcı Hormon)
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone (Tiroid Stimüle Edici Hormon)
UV-B	: Ultraviyole-B
VDR	: Vitamin D reseptörü

ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa no.
Şekil 2. 1. Kılın yapısı: a- kılın enine kesisinin şematik tesviri; b- kıl folikülünün şematik tesviri.	3
Şekil 2. 2. Kıl siklusu.	6
Şekil 2. 3. Vitamin D metabolizması.	21



Grafik	Sayfa no.
Grafik 4. 1. Hastalık şiddetine göre hasta sayıları.	34
Grafik 4. 2. Hastalık şiddeti ve tırnak tutulumu ilişkisi.	35
Grafik 4. 3. Hastalık şiddeti ve stres ilişkisi.	36
Grafik 4. 4. Hasta ve kontrol gruplarında erkek ve kadın katılımcıların ortalama D vitamini düzeyleri.	39
Grafik 4. 5. Hastalık şiddetine göre erkek ve kadın katılımcılarda ortalama D vitamini düzeyleri.	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa no
Tablo 2. 1. Skarsız alopesilerin sınıflaması.	7
Tablo 2. 2. Vitamin D yapımı üzerine etkili olan faktörler.	22
Tablo 4. 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.	31
Tablo 4. 2. Hastaların tutulum bölgeleri.	32
Tablo 4. 3. Hastalık şiddetine göre hasta grupları.	33
Tablo 4. 4. Hastalık şiddetine göre kötü prognostik faktörler.	37
Tablo 4. 5. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerleri.	38
Tablo 4. 6. Hasta ve kontrol grubunda D vitamini normal ve düşük hastalar.	38
Tablo 4. 7. Hastalık şiddetine göre laboratuvar değerleri.	40
Tablo 4. 8. D vitamini alt grupları ile demografik özellikler ilişkisi.	42
Tablo 4. 9. D vitamini alt grupları ile kötü prognostik faktörler ilişkisi.	42
Tablo 4. 10. D vitamini alt grupları ile hastalık şiddeti arasında ilişki.	43
Tablo 4. 11. D vitamini alt grupları ile kötü prognostik faktörler ve hastalık şiddeti arasında ilişki.	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata (AA); özellikle saç, sakal, kaş ve kirpikler olmak üzere diğer vücut kıllarının da skatrissiz dökülmesi ile karakterize bir dermatozudur. Genellikle keskin sınırlı, yuvarlak veya oval lezyonlarla seyreder, ama tüm saçlı derinin, bazen de tüm vücut kıllarının dökülmesi şeklinde de ortaya çıkabilir. Tırnak değişiklikleri de eşlik edebilir (1).

Etiyolojisinde birçok faktör suçlanmakta olup, bunların başında genetik, psikiyatrik faktörler, atopi, hücrel ve humoral immünite, endokrin, enfeksiyöz ve nörolojik faktörler gelmekte, ama halen altta yatan neden tam olarak bilinmemektedir (2-4). Özet olarak hastanın kıl folikül keratinositlerinin bazı endojen ve eksojen uyarılara anormal hassasiyet gösterdiği düşünülmektedir (1, 3).

Genel popülasyonda AA'nın görülme sıklığı %1,7'dir (2, 5, 6). AA herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Buna rağmen en sık ortaya çıktığı yaşlar 10-20 ve 30-40 yaş arasındır (3, 7). İlk atak %60 oranında 20 yaşın altındadır ve yaşam boyu nüks oranı %50'dir (1).

Alopesi areatalı hastalar ile birlikteliği bildirilen hastalıklar; tiroid hastalıkları, otoimmün glandüler sendrom, pernisiyöz anemi, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, multipl skleroz, miyastenia gravis, liken plan, Çölyak hastalığı, kronik ürtiker, vitiligo, poliendokrinopati sendromu tip I'dir (4, 7). AA ile birlikteliği en sık tanımlanan hastalık tiroid hastalıklarıdır (8).

Bu çalışmanın amacı; D vitamini düzeylerine bakılarak hastalık ve hastalık şiddeti ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kılın Embriyolojisi

İnsanda kıl folikülleri, embriyonik gelişimin dokuzuncu haftasında gelişmeğe başlar. Yirmi ikinci haftada tüm foliküllerin gelişimi tamamlanmıştır (11).

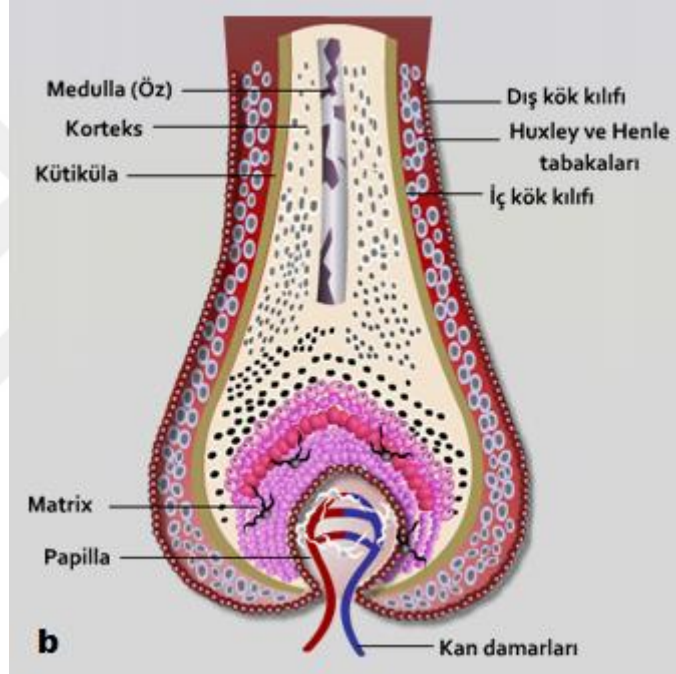
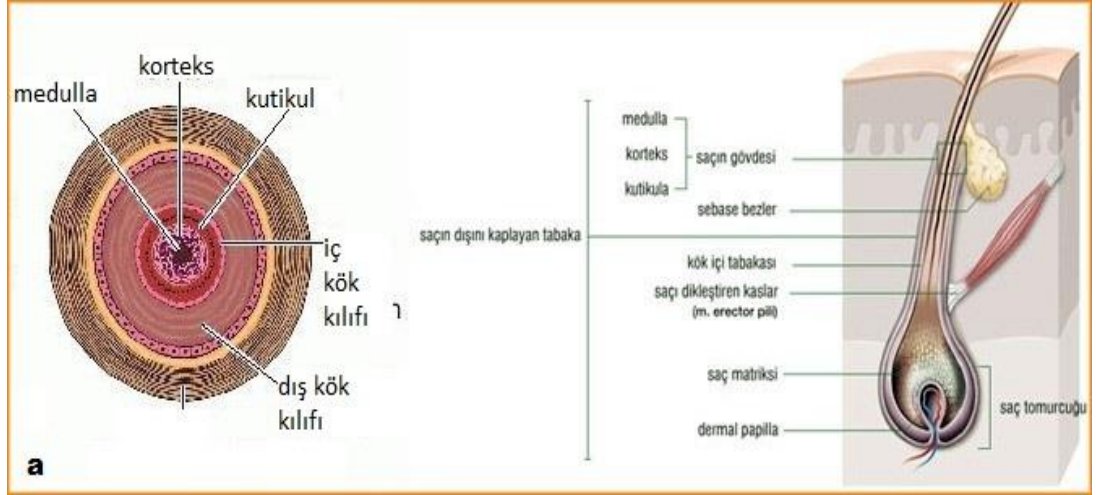
İnsanda yaklaşık olarak beş milyon kıl folikülü mevcuttur. Bunların 80.000-150.000 kadarı saçlı deride yerleşmektedir. Erişkin dönemde yeni foliküller gelişmez (3, 11).

D vitamininin kıl keratinositlerinin büyüme ve farklılaşmasında önemli rolü vardır (9). Vitamin D reseptöründen (VDR) yoksun edilmiş sıçanlarda sağlıklı kıl döngüsü oluşmaz ve alopesi izlenir (10).

2.2. Folikül Anatomisi

Kıl anatomik olarak; alt (bulbus), orta (istmus) ve üst (infundibulum) olmak üzere üç bölümden oluşur. Alt bölümde dermal kıl papillası, matriks, medulla, korteks, kütikula, iç ve dış kök kılıfı bulunmaktadır. Orta bölüm, errektör pili kasının bağlandığı yer ile sebace kanalın açılma yeri arasında kalan bölümdür. Üst bölüm ise sebace kanal açılma yerinden folikül ağzına kadar olan kısımdır (3, 11, 12). Şekil 2.1’de kılın yapısı gösterilmiştir (14).

Kıl foliküllerinde VDR eksprese edilmektedir (13). Kim ve ark. sundukları olguda AA tanılı hastanın alopesik alanından aldıkları biyopside VDR eksikliği saptadıklarını, tedavi sonrası tekrarlanan biyopside keratinositlerin reseptör eksprese etmeye başladıklarını gördüklerini belirtmiştir (15).



Şekil 2. 1. Kılın yapısı: a- kılın enine kesisinin şematik tesviri; b- kıl folikülünün şematik tesviri.

2.3. Kılın Tipleri ve Özellikleri

İntrauterin yaşamın 5.-6. ayı civarında fetus lanugo kılları ile kaplıdır. Bu kıllardan, saçlı deri, kaş ve kirpik bölgesi dışındakiler doğumdan önce kaybolur. Lanugo kılları; medullasız, ince ve uzun kıllardır.

Doğumdan kısa bir süre sonra yeni gelişen medullasız, genelde pigmentsiz, ince ve kısa vellus kılları androjen hormonların etkisi ile terminal kıllara dönebilir.

Püberte döneminde pubis ve aksilla bölgeleri ile erkeklerin yüz ve göğsünde terminal kıl olarak adlandırılan dağınık pigmentli, medullalı, kalın ve uzun kıllar gelişir. Saç, sakal, koltuk altı ve pubis kılları bu gruba girer (4, 7, 11, 12, 17).

2.4. Saç Siklüsü

Kıl oluşum ve gelişim siklusu karmaşık yeniden yapılandırılma sürecidir.

Kıl gelişim siklusu ile ilgili olarak günümüze kadar sirkadiyen ritimle ilişkili olması, mevsimsel özellik göstermesi gibi pek çok hipotez ortaya konmuş olup, son zamanlarda her foliküler ünitenin diğerlerinden bağımsız bir otonomisi olduğuna ait kanıtlar ve düşünceler artmaktadır (18).

Kıl siklüsü üç evreyi kapsar: Anagen veya büyüme fazı (ortalama 2-6 yıl), katagen veya geçiş fazı (birkaç hafta), telogen veya dinlenme fazı (ortalama 2-4 ay). Şekil 2.2'de kıl siklusu şematize edilmiştir.

Saç siklüs değerlendirilmesinde kullanılan trikogramda saçların %85-90'ı anagen, %10'u telogen ve %1'den daha azı katagen fazdadır.

D vitamini ve VDR'nin kıl gelişimindeki önemi önceki çalışmalarla gösterilmiştir. Buna rağmen, D vitamininden fakir diyetle beslenen farelerde alopesi yaygın bir bulgu değilken, VDR geni mutantlaştırılmış farelerde, D vitamini dirençli rikets olgularının bazılarında alopesi izlenmesi kıl döngüsünde VDR'nin rolünün hormonun kendisinden daha güçlü olabileceğini düşündürmektedir (16, 24-26).

2.4.1. Anagen Evre

Kıl folikülünün aktif büyüme evresidir. Anagen fazın süresi vücuttaki bölgeye göre değişkenlik gösterir. Saçlı deride 2-6 yıl, bacakta 19-26 hafta, kolda 6-12 hafta ve bıyık bölgesinde 4-14 hafta kadardır (11, 19).

Alopesi areatada etkilenen kıl folikülleri anagen evreki foliküllerdir (27, 30).

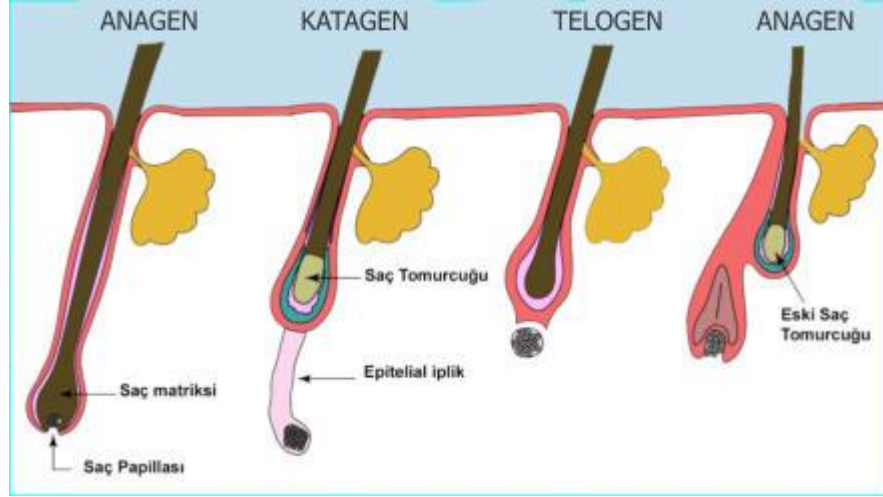
2.4.2. Katagen Evre

Anagen ve telogen arasında geçiş evresidir. Büyümekte olan kıl, nedeni bilinmeyen bir uyarı ile büyümesini durdurur. Katagen faz saçlı deride 2-4 hafta sürer (11, 12, 19, 20).

2.4.3. Telogen Evre

Kıl folikülünün dinlenme evresidir. Bazı intra ve/veya ektrafoliküler sinyallerle reaktif oluncaya kadar folikül bu evrede kalır (11, 12, 21).

Telogen foliküllerin yaklaşık %1'i her gün dökülür (12).



Şekil 2. 2. Kıl siklusu.

2.5. Alopesiler

Alopesi; sistemik ve lokal faktörlere bağlı oluşan kıl gelişim siklüsündeki bozukluk veya kılın hasarlanması sonucunda görülebilir (22, 23).

Alopesiler skarlı ve skarsız olmak üzere iki gruba ayrılır. Skarlı alopesilerde kıl folikülleri irreversibl hasarlanır. Skarsız alopesilerde ise kıl dökülmesi reversibldır (6). Alopesi areata da skarsız alopesiler arasında yer almaktadır.

Skarsız alopesiler de kendi içlerinde yerleşimlerine göre lokal ve difüz olarak (Tablo 2.1), skarlı alopesiler ise primer ve sekonder olarak sınıflandırılırlar (1, 7).

Tablo 2. 1. Skarsız alopesilerin sınıflaması.

Diffüz	Lokal
Alopesi totalis veya universalis	Alopesi areata
Androgenetik alopesi	Enfeksiyon (tinea kapitis süperfisiyalis/profundus/favoza)
Telogen effluvium	Trikotillomani
Anagen effluvium	Basıncı tetiklenen alopesi
Fiziksel veya kimyasal travma sonucu saç kaybı	Travmatik alopesi
Kıl şaftı bozuklukları	Sifiliz II. dönemi (güve yemiş kürk görünümü)
Sifilitik alopesi	
Gevşek anagen sendromu	
Senil alopesi	
Kıl folikül üretiminde azalma veya anormal üretim	

2.5.1. Alopesi Areata

2.5.1.1. Genel Bakış

Alopesi areata, aniden, özellikle saçta, yuvarlak veya oval alopesik alanlarla ortaya çıkan, spontan remisyon ve alevlenmelerle seyreden, atrofi veya skatris bırakmayan bir hastalıktır (32). *Alopecia circumscriptum*, *pelad* ve *ofiyazis* gibi sinonimleri vardır (4, 20).

Alopesi areata; başta saçlı deri olmak üzere, vücudun herhangi bir yerinde, kıllarda aniden ortaya çıkan, deride görünür herhangi bir inflamasyon belirtisi olmaksızın keskin sınırlı yuvarlak ya da oval alanlar halinde görülen ve skatrise yol açmayan dökülmedir. Spontan olarak gerileyebilir. Ama bunun yanında progresyon göstererek tüm saçlı deriyi ve diğer vücut kıllarını da tutabilir.

Alopesi areata; toplumda %0,1, dermatoloji polikliniklerine başvuran hastalarda da %1-2 oranında görülmektedir. Irk ve cinsiyet farkı yapmaz. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte genç erişkinlerde daha sık görülmektedir.

2.5.1.2. Tarihçe

Alopesi areatanın etiyolojisinde 17. yüzyıldan günümüze kadar stres, parazitik enfeksiyon, otoimmün tiroid hastalıkları ve toksik maddelerin yer aldığı düşünülmüştür (33).

2.5.1.3. Epidemiyoloji

Alopesi areata genel popülasyonda %0,1-0,2 oranında gözlenmektedir (34). En sık 10- 40 yaşlar arasında gözlenmekte (7) olup, AA, ırk ve cinsiyet ayrımı yapmadan herkeste görülebilir (35). AA'lı hastalarda aile hikâyesi %4-28 arasında değişen oranlarda mevcuttur (36). AA, çocuklardaki sık görülen deri hastalıkları içinde %6,7 ile üçüncü sırada yer almaktadır (37).

2.5.1.4. Etiyolojik Faktörler ve Patogenez

Alopesi areata nedeni belli olmayan hastalıklar arasında yer almaktadır. Birçok bulgunun immünolojik orijini gösteriyor olmasına rağmen, ne tetikleyici, ne de patojenik mekanizma açık değildir (1, 19). Etiyolojik faktörler arasında, hastanın genetik yapısı, atopik durum ve organa özgü otoimmün reaksiyonlar, enfeksiyonlar, nöropeptitler, psikolojik faktörler ve son zamanlarda özellikle D vitamini düzeyleri ve/veya VDR sayısı ve/veya fonksiyonu ile ilişkisi sayılabilir (38).

Genetik Faktörler

AA'da aile öyküsü %10-42 arasında bildirilmiştir. İlk alopesik lezyonu 30 yaşından önce oluşan olgularda ailesel insidans %37 iken, 30 yaşından sonra başlayanlarda bu oran %7,1 olarak saptanmıştır. Bir çalışmada monozigot ikizler arasında alopesinin eş zamanlı görülme oranı %55 iken, dizigotik ikizlerde böyle bir beraberlik görülmemiştir (7, 23, 32, 38).

HLA Genleri ile AA İlişkisi

Alopesi areatanın insan doku uygunluk antijen (HLA) ile ilişkisini araştıran çok sayıda araştırma olmasına rağmen, bu çalışmalar tartışmalı sonuçlar vermiştir (1). Önceleri HLA sınıf I genleriyle birliktelik olduğu düşünülmüşse de, sonraları AA'nın aslında HLA sınıf II genleriyle, özellikle HLA-DR4, DR5 ve DQ3 ile olan ilişkisi gösterilmiştir (36, 38). AA'da erken başlangıç, hastalığın şiddeti, artmış ailesel insidans ile HLA- DR4, DR11 ve DQ7 arasında anlamlı ilişki vardır (39, 40). Bu ilişkilerden HLA-DR ve HLA-DQ gibi sınıf II antijenlerle olanlar, AA'da CD4+ T hücrelerinin rolünü kanıtlamaktadır (38, 41). Colombe ve ark. (42), HLA ilişkisinin hastalığın kronik formlarında daha belirgin görüldüğünü, uzun süreli plak tipi AA'da DQ3 ile, uzun süreli AT ve AU olgularının ise DR4, DR5, DR11 ve DQ7 ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Nanda ve ark. (37), bir çalışmada 12 yaş altı 50 AA'lı çocuk hastada HLA-B21, B40 ve B12 ile AA'nın ilgili olduğunu göstermiş ve diğer çalışmalarda olan farklılıkları etnik varyasyonlara bağlamışlardır. Utaş ve ark. (43), hasta grubunda HLA-DR14 sıklığını artmış olarak bulmuşlardır. Kavak ve ark. (44), AA'lı hasta grubunda HLA-A1, B62, DQ1 ve DQ3'de, erken başlayan grupta HLA-CW7'de, AT ve AU'lilerde HLA-DR1'de artış olduğunu göstermişlerdir. Akar ve ark. (45) AA'da HLA sınıf II DR ve DQ alellerini moleküler yöntemle araştırmışlar ve DQB1*03'ün AA'da genel yatkınlıkla ilişkili olduğunu ve türk toplumunda bu alelin AA'nın daha şiddetli formlarında da etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Bu bulgular ışığında bakıldığında zaman, HLA subtipleri ile AA arasında bir ilişki olduğu söylenebilir. Bu bilgi beraberinde AA'da T hücrelerinin rolü olduğu bilgisini de bir kez daha desteklemektedir. D vitamininin de T hücre fonksiyonları üzerine olan etkileri bilinmektedir ve bu nedenle farklı HLA subtipleri ile D vitamini ve/veya VDR sayı ve/veya fonksiyonu arasında da bir ilişki olabileceği ön görülebilir.

HLA Dışı Diğer Genlerle AA İlişkisi

Sitokin Genleri

D vitamininin makrofaj, Langerhans hücreleri ve lenfositler (özellikle T lenfositler) üzerine olan etkileri bilinmektedir. Bu da immun sistem hücrelerinin ürettiği olduğu sitokinlerin de AA'da etkili olabilecekleri fikrini ortaya koymaktadır.

a-İnterlökin-1 benzeri molekül 1 (İL-1L1): interlökin-1 reseptör antagonisti (İL1RN) ile gen sekans homolojisine sahiptir ve enflamatuar süreçlerin kontrolünde rolü vardır. Yapılan 2 vaka-kontrol çalışmasında İL-1RN2 allelinin AA şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür (46, 47).

b-İnterferon gama (İFN-γ): İFN-γ CD4+ Th1 aracılı immunitenin bir parçası olarak AA hastalarında perifoliküler lenfositlerden fazla eksprese edilmekte ve anagen büyümeyi önlemekte. AT ve AU'li hastalarda göreceli olarak daha yüksek seviyelerde bulunmuştur (48, 49).

c-Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α): AA patogenezinde önemli rolü vardır ve proliferasyonu inhibe ettiği bilinmektedir (50). Galbraith ve Pandey yama şeklinde olan AA hastalar ile total ve universal hastalar arasında TNF-α fenotiplerinde anlamlı farklılıklar bulmuşlardır (51).

Otoimmun regülatör gen (AİRE geni)

Otoimmun regülatör aynı isimli gen tarafından üretilen bir transkripsiyon genidir. AA ile ilişkisine ait çelişkili çalışmalar mevcuttur. AİRE916G ve T1029C gibi allellerin beyaz AA hastalarında, özellikle de AT'de yüksek olduğunu gösteren çalışmalar (52) olduğunu gibi, AA ile AİRE geni arasında ilişkinin olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (53).

Miksovirus rezistans geni 1 (MX₁)

AA için yeni aday gendir. Sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde AA hastalarının lezyonlu bölgesindeki anagen kıl bulbuslarında fazla

bulunmaktadır (54). D vitamininin MX_1 ile ilişkisi şu anki bilgiler ışığında bakıldığında bilinmemekte olup, ileriki çalışmalar açısından önem arz etmektedir.

Endotelial nitrik oksit sentaz geni (eNOS gen)

NOS_3 genindeki polimorfizmlerin AA ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (55).

Protein tirozinaz fosfataz nonreseptör 22 geni (PTPN22)

Çalışmalarda 1858T alleli kontrol grubuna göre AA hastalarında, özellikle de şiddetli formlarda yüksek bulunmuştur (56, 57). D vitamini ile ilişkisi bilinmemektedir.

Atopi

Alopesi areatalı hastalarda artmış atopi sıklığını bildiren birçok çalışma yapılmış ve AA'nın atopik kişilerde daha erken yaşta başladığı ve atopik olmayanlara göre daha şiddetli seyrettiği çalışmalarda gösterilmiştir (6, 58).

Alopesi Areatada Otoimmünite

Alopesi areata'nın, organ spesifik otoimmün bir hastalık olduğu kabul görmektedir (43).

AA'lı hastalarda başta tiroid hastalıkları ve vitiligo olmak üzere, otoimmün glandüler sendrom, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ülseratif kolit, liken planus, miyastenia gravis, çölyak hastalığı ve poliendokrinopati sendromu gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (58-61). Thomas ve ark. (62), tiroid hastalığı sıklığını kontrol grubunda %3,2, 71 AA'lı hastada %18,3 saptamışlardır. Vitiligo ile AA arasındaki belirgin ilişki bir çalışmada %4 olarak belirlenmiştir (58).

Ayrıca AA'lı hastalar, kontakt duyarlandırııcılarla immünoterapiye ve sistemik kortikosteroidlerin immünsüpresif dozlarına cevap verir. Tüm bunlar otoimmün etiopatogenezini desteklemektedir (41).

AA etiolojisinde hem humoral immünite hem de hücreyel immüniteden bahsedilmektedir (6).

Humoral immünite: AA'da otoantikorların rolü tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tobin ve ark. (63), AA'lılarda birçok anagen kıl folikülü yapısına karşı yüksek seviyede otoantikor tespit etmiş ve epidermal keratinosit ve melanositlerde gösterilememesine rağmen, kıl folikül keratinosit ve melanositlerinde eksprese edilen bazı antijenleri ve bunlara karşı oluşan otoantikorları yüksek bulmuşlardır (63-66).

Hücreyel immünite: Alopesi areatada hücreyel immünite ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hastalardaki saç kaybı, intrafoliküler CD8+ ve perifoliküler CD4+ lenfositik infiltrat ve T-süpresör hücre sayısında azalma ile beraberdir (41). T lenfositlerin ve sitokinlerinin AA etiopatogenezinde rolünün olması, D vitamininin T lenfosit baskılayıcı özelliklerinden dolayı, AA'da düşük olabileceği fikrini ortaya koymaktadır.

Sitokinler, hücre proliferasyonunu regüle eden ve inflamasyonu düzene sokan immünomodülatör yapılardır. Epidermal keratinositlerden üretilen IL-1 α ve IL-1 β ile TNF- α , folikül büyümesini inhibe eder ve AA'da görülene benzer bir değişiklik yaparlar. AA'da interferon- γ , IL-2 ve IL-1 β yüksek bulunmuştur. Bu sebeple Th-1 hücrelerin, hastalığın patogeneğinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (41). Bazı çalışmalarda AA patogeneğinde İFN- γ , IL-5, IL-6 ve IL-16'nın da ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

D vitamini VDR eksprese eden T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler aracılığı ile doğal ve adaptiv immun cevapta rol oynamaktadır (31). D vitamininin immun yanıt oluşmasındaki etkisi göz önüne alındığında, AA hastalarında D vitamini düzeyinin normal popülasyondan farklı olabileceği düşünülebilir.

Nöropeptitler

AA'lı olgularda, saçlı deri ve serumda kalsitonin gen ilişkili peptit ve substans P düşük bulunmuştur (38).

Çevresel Faktörler

Alopesi areata gelişimi ve hastalık şiddetine katkıda bulunabilecekleri öne sürülen çevresel faktörlerin hiçbirisi doğrulanamamıştır (19).

Alopesi areatanın tetiklenmesinde en çok suçlanan dış faktör psikolojik strestir (6). Psikiyatrik bir test olan Rorschach testi, AA'lı hastaların yaklaşık %90'ının psikolojik olarak normal olmadığını ortaya koymuştur (67).

2.5.1.5. Klinik

Alopesi areatada başlangıç lezyonlar iyi sınırlı, oval veya yuvarlak alopesik alanlar şeklindedir (6). Çoğunlukla asemptomatiktir. Bazen hastalar yeni lezyon çıkışı öncesi parestezi ve hassasiyet belirtebilmektedirler (3, 22). Saçlı deride endurasyon, ağrı, akıntı, skuamlanma ve folikül kaybı yoktur.

AA'nın klinik seyri kestirilemez. Yeniden saç çıkışı birkaç ay içinde olabilmekte veya yeni lezyonlar ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla saçlı derideki bir alanda saç çıkışını başka bir alandaki dökülme izler (3). Hastalık; tüm saçlı deriyi tutarsa AT, tüm vücut kıllarını tutarsa AU olarak adlandırılır. Ancak AT'lerde diğer vücut kıllarında da dökülme olabildiği gibi, AU'larda saçlı deride seyrek terminal kıllar veya vellus kılları bulunabilmektedir (68). Her türlü kıl bölgesini tutabilir. Ama genelde olguların %60'ında ilk etkilenen bölge saçlı deridir. İlaveten sakal, kaş, kirpik ve diğer kıl bulunan bölgeler de etkilenebilir (1, 3, 4, 12, 69).

Çekme testi ile elde edilen kıl, mikroskopta incelendiğinde, distal kısmı proksimale göre daha geniş, ünlem işaretine benzeyen, kırılmış, kısa kıl halinde görülmektedir. Alopesik alanın çevresinde komedonlara benzeyen, ancak nekrotik matriks kalıntısı içeren kıllar da görülebilir (19). Bu iki bulgu hastalığın aktif dönemde olduğunu ve ilerleyebileceğini gösterir (70).

Alopesi areatanın klinik görünüşleri saç kaybının şiddetine göre sınıflandırılmıştır (39, 71):

1- Plak tipi: En sık görülen, yuvarlak veya oval alopesik plaklarla karakterize tiptir (39).

2- Ofiyazis tipi: Pariyeto-temporo-okspital bölgede, saç çizgisi ile derinin birleşim yerinde görülen formudur (39, 71).

3- Ofiyazis inversus (sisaifo) tipi: Fronto-pariyeto-temporal bölgeyi tutan bant tipi dökülmenin olduğu, nadir görülen formdur (38, 71).

4- Retiküler tip: Çok sayıda ayrık dar bantlar şeklinde dökülme görülür.

5- Diffüz tip: Tüm saçlı deride saç yoğunluğunda azalma vardır.

6- Trianguler tip: Üçgen şekilde dökülme vardır (38, 39, 71).

Alopesi areatada saç dökülmesi dışında %10-66 oranında tırnak tutulumu da görülebilir (6). En sık pitting olmak üzere, Beau çizgisi, longitudinal çizgilenme, koilonişi, onikoreksis, lökonişi, onikomadezis, kırmızı lekeli lunula ve kaba, kalın, opak görünümlü tırnaklar görülür (39). Tırnak değişiklikleri çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Plak tipi alopeside tırnak tutulumu %2,25, AT'de %3,7, AU'de %15,4 oranında görülür (35). Bu değişiklikler saç dökülmesinden önce veya birlikte olabilir. Tırnak bulguları saç dökülmesi iyileştikten sonra düzelebilir.

Bazı AT olgularında katarakt, Horner sendromu, pupil ektopisi, iris atrofi veya fundus damarlarında kıvrımlanma şeklinde oküler bulgular da bildirilmiştir (6).

2.5.1.6. Tanı

Alopesi areatanın tanısı genellikle klinik görünümle konmaktadır. Anamnezde; hastalığın semptomsuz seyredişi ve saçların birden dökülmüş olması tanıyı destekleyen bulgulardır. Alopesik alanların kenarından hafif bir çekme ile ünlem işareti veya distrofik kılların gösterilmesi tanıyı doğrulayabilir.

Erken skatrisyel alopesi, AA ve telogen effluvium gibi durumlarda ayırıcı tanıda skalp biyopsisi gerekebilmektedir. Patolojik bulgular da tanı koymada her zaman tam güvenilir değildir. Bu yüzden klinik tanısal kapasitenin artırılması açısından yeni araçlara ihtiyaç vardır (63, 65).

Histopatoloji

AA'nın histopatolojisinde anagen evre kıl folikülü çevresinde karakteristik bulgusu olan peribulbar lenfositik infiltrasyon görülür. İnfiltratta CD4+ lenfosit hakimiyeti olup makrofajlar, Langerhans hücreleri (19) ve eozinofiller de izlenebilir (1).

2.5.1.7. Ayırıcı Tanı

Hastalığın ayırıcı tanısında; tinea kapitis, trikotillomani, traksiyon alopesisi, gevşek anagen saç sendromu, aplazia kutis ve psödopelad akla gelmelidir. Difüz tiplerde ise telogen effluvium ve androjenetik alopesi dışlanmalıdır. Sekonder sifilizde bazen diffüz veya yama tipte alopesi oluşabilmektedir (70).

2.5.1.8. Tedavi

Alopesi areatada tedavi edici veya koruyucu bir tedavi bulunmamaktadır (3, 72) ve AA tedavilerinin hepsi palyatiftir (19). AA'nın tedavisinde, genellikle hastalığın yaygınlığı ve hastanın yaşına göre planlar yapılsa da, hastalığın süresi, tutulan bölgenin özellikleri, hastanın cinsiyeti, gebelik ve emzirme durumlarının yanında ilaçların kullanım şekilleri de göz önünde bulundurulmalıdır (39, 71). Hastaların bir çoğunda spontan gerileme görülebilmektedir (7). AA'nın tedavisinde topikal, sistemik ya da intralezyonel kortikosteroidler, minoksidil, immünmodülatörler, antralin, siklosporin A, sülfosalazin, interferon, takrolimus, pimekrolimus, topikal immünoterapi, fotokemoterapi gibi farmakolojik tedaviler, psikoterapi, hasta eğitimi önerilmekte ve lokal saç aksesuarları gibi kozmetik yaklaşımlar da uygulanabilmektedir (71, 73, 74).

Kortikosteroidler

Kortikosteroid (KS)'lerin hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynayan T lenfositlerin aktivasyonu üzerine güçlü inhibisyon etkisinin olduğu bilinmektedir. Topikal, intralezyonel veya sistemik olarak kullanım çeşitliliği bulunmaktadır.

Topikal kortikosteroidler

Çok güçlü KS'ler en az 3 ay kullanılmalı ve etkili ise devam edilmelidir (75). Tedavi kesildiğinde veya hatta tedavi sırasında nüks oranları % 37 ile 63 arasındadır (76, 77).

İntralezyonel kortikosteroidler

Saç kaybı %50'den az olan hastalarda ilk basamak tedavidir (78, 79, 82). Triamsinolon asetonoid 2.5-10 mg/ml konsantrasyon önerilir. Saçlı deri için otörler 5 mg/ml dozunda 4-6 haftada bir uygulama önermektedirler ve her

seansta en fazla 3 ml ürün kullanılmasını tavsiye etmektedirler. Eğer altı aydan sonra yanıt yok ise intralezyonel steroid tedavisi kesilmelidir (28, 79).

Sistemik kortikosteroidler

Alopesi areata tedavisinde sistemik steroid kullanımı halen tartışmalıdır (75). Çünkü tedavi kesilince saçlar tekrar dökülür (28, 75, 81).

Minoksidil

Anagen fazı uzattığı düşünülmektedir. Minoksidilin immun baskılayıcı özelliğinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (83, 84, 85). AT/AU' de etkisizdir (75, 79, 82).

İmmunomodülatuvar tedaviler

Kontakt duyarlandırıcılar olarak da isimlendirilmektedirler.

Antralin (ditranol)

TNA- α ve TNF- β salınımında azalmaya sebep olduğu fare çalışmalarında gösterilmiştir (86). Bu tedavi seçeneği erişkin hasta grubunda ikinci basamak tedaviler arasında değerlendirilmelidir. Kısmi saç kayıplarında % 75, alopesi totaliste % 25 olguda saç gelişimi bildirilmiştir (87). 3 ay içinde klinik yanıt yoksa, tedavi kesilmelidir (99, 89).

Diğerleri (topikal immunoterapi)

En etkili immunoterapi ajanları dinitroklorobenzen (DNCB-mutajenik olduğundan kullanılmamaktadır), skuarik asit dibütil ester (SADBE) ve difenil siklopropenon=difensipron (DPCP veya DCP)'dur.

DCP saç kaybı %50'den fazla olanlarda kullanılmaktadır (79, 82, 90, 91, 92) ve alopesi totalisli erişkin hastaların tedavisinde birinci basamak tedavilerden sayılabilir. DCP şiddetli alopesi areatalı çocuklarda %27-33 arasında etkin bulunmuştur (93).

Prostaglandin analogları

Latanoprost ve bimatoprost prostaglandin F2- α analoglarıdır. Prostaglandin F reseptörlerinin kirpiklerin dermal papillasında ve dış kök kılıfında eksprese edildiği gösterilmiştir (95). Tedavinin ortalama 4 ile 12 hafta arasında sürdürülmesi önerilmektedir.

Fototerapi

Yaygın olarak UVB kullanılır. Ancak etkinliği tatmin edici değildir. Tedavi kesildiğinde relapslar görülür (29, 79, 94).

Sistemik siklosporin

Siklosporin T helper hücre aktivasyonu inhibe eden ve IFN- γ üretimini azaltan bir immunsupresif ajandır (75, 79).

Sülfasalazin

Sülfasalazin immun supresyon etkileri olan bir ilaçtır. Günde 1,5 gramdan fazla alınan sülfasalazin ile hastaların % 25'inde başarı sağlanmıştır (80, 82).

Metotreksat

20-25 mg/hafta metotreksatın 20 mg/gün oral prednizonla kombinasyonu 22 alopesi totalis ve universalis'li hastada kullanılmış ve 14 hastada tam iyileşme görülmüş (96).

2.5.1.9. Prognoz

Hastalığın prognozu ile ilgili söylenebilecek tek şey, aslında seyrin ne olacağının bilinmemesidir. Olguların yaklaşık üçte birinde altı ay içinde kıllar yerine gelir, diğer üçte bir olguda yeniden kılların gelmesi diğer altı ayı bulur.

Geri kalan üçte bir olguda ise alopesi birinci yılın sonunda da devam eder (69).

Postpübertyal başlangıçlı hastalarda spontan iyileşme eğilimi vardır (4).

Başlıca kötü prognostik kriterler; atopik dermatit varlığı, çocukluk döneminde başlaması, yaygın tutulum, aile öyküsü, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik, ofiyazis, beş yıldan daha uzun sürmesi ve onikodistrofidir (4, 69).

2.6. Vitamin D Metabolizması

Diğer vitaminlerden farklı olarak D vitamini vücutta sentezlenmektedir. D vitamininin insan vücudunda 2 kaynağı bulunmaktadır. İnsan vücudundaki toplam D vitamininin %10-20'si besinlerle ergokalsiferol (vitamin D₂) olarak alınır. D vitamininin geri kalan %80-90'ını ise derinin epidermis tabakasında solar spektrumun 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole-B (UV-B) etkisiyle yağda çözünen bir sekosteroid yapısında prohormon olan 7-dehidrokolekalsiferol (7-DHK)'dan sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) oluşturur. Bu yüzden ki ileri yaş, koyu cilt, güneş koruyucu kremlerin kullanımı ya da kapalı giyim tarzı D vitamini sentezini kısıtlamaktadır. Ayrıca yaşanan coğrafi bölge (enlem), güneşte kalış süresi ve mevsimler de üretimini etkilemektedir (97, 98).

Sentezlenen vitamin D₃ serumda vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanır.

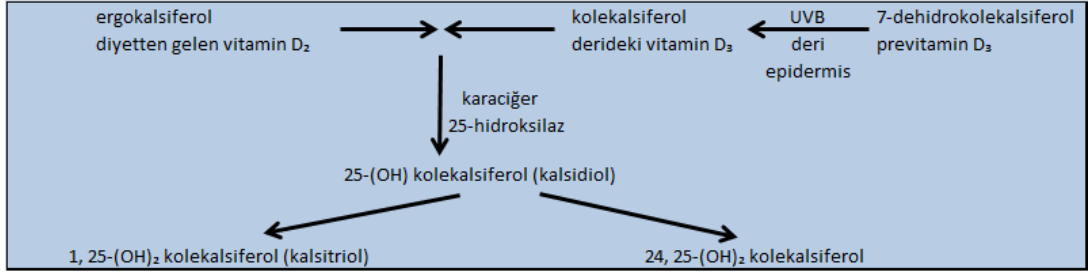
Deriden gelen vitamin D₃ ve beslenme ile gastrointestinal sistemden vücuda giren vitamin D₂ önce karaciğer parankiminde 25-hidroksilaz enzimi aracılığı ile 25-hidroksi-vitamin D₃ [25(OH)D₃]’e dönüşür. 25(OH)D₃ dolaşımda bulunan başlıca vitamin D metabolitidir ve D vitamininin serumdaki en iyi göstergesidir. 25(OH)D₃, serum kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve parathormon (PTH) konsantrasyonlarına bağımlı olarak böbrekte 1α-

hidroksilaz enzimi ile aktif hormon olan 1,25-dihidroksi vitamin D₃ [(1,25(OH)₂D₃= kalsitriol)]'e dönüştürülür. 1 α -hidroksilaz enzim düzeyi, PTH tarafından kontrol edilmektedir. PTH'nin sentezi ise serumdaki Ca ve P ile regüle edilmektedir. Yüksek serum Ca ve P konsantrasyonunda, 1,25(OH)₂D₃ düzeyi arttığında renal 24-hidroksilaz aktive olur ve tubulus hücresinde 24,25(OH)₂D₃ oluşarak 1,25(OH)₂D₃ sentezi azalır (97, 99, 100).

D vitamini metabolizması Şekil 2.3'te gösterilmiştir.

Aktif VDR birçok dokuda (hipofiz, overler, deri, mide, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler, aktive T ve B lenfositler başta olmak üzere 30'dan fazla dokuda) tanımlanmıştır. Aktif D vitamini barsaklardan Ca ve P emilimini sağlayarak Ca ve P homeostazını sağlamakta ve böylece kemik mineral dansitesinin optimal düzeyde idamesine katkıda bulunmaktadır (99, 100). Aktif D vitamini hücre içinde nükleer reseptörle etkileşime girer ve retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Böylece, aktif D vitamininin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan "vitamin D cevap elemanına (responsive element, VDRE)" bağlanır. Sonuçta, 1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR-VDRE etkileşimi ile barsaklarda kalsiyum kanallarının ve kalbindinin ekspresyonu gerçekleşir ve kalsiyum emilimi sağlanır (100, 101).

D vitamini eksikliği varsa, diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i ve fosforun %60'ı bağırsaktan emilir. D vitamini eksikliği devam ederse, paratiroid bezler de uyarılır ve sonuçta sekonder hiperparatiroidizm gelişir (99).



Şekil 2. 3. Vitamin D metabolizması.

2.6.1. Vitamin D Düzeyinin Değerlendirilmesi

Erişkin ve çocukların yaklaşık %50'si D vitamini eksikliği açısından risk altındadır ve günümüzde D vitamini eksikliği dünya çapında bir epidemi olarak kabul edilmektedir. D vitamini eksikliği, yetersizliği ya da tam tersi fazlalığını saptamak için D vitamini durumunun en iyi göstergesi olan serum 25(OH)D₃ düzeyi ölçülür (97). Günümüzde D vitamini yetersizliği ya da eksikliğin kesin sınırları açısından tam bir uzlaşma yoktur. Genel kabul gören yaklaşım Ca ve PTH düzeyini normal aralıkta sabit tutabilen D vitamini düzeylerinin yeterli olarak kabul edilmesi şeklindedir. İdeal 25(OH)D₃ düzeyi 50 ng/ml civarındadır (102). Yeterli 25(OH)D₃ düzeylerinde serum PTH'sı normal sınırlar içinde seyreder.

PTH düzeyini sabit tutabilen 30 ng/ml 25(OH)D₃ düzeyi "vitamin D yetersizliği" için sınır kabul edilebilir (103). Serum 25(OH)D₃ düzeyinin 20-30 ng/ml olması "vitamin D eksikliği", 25(OH)D₃ < 20 ng/ml olması "vitamin D yetersizliği" olarak tanımlanır. Serum 25(OH)D₃ düzeyi 10-20 ng/ml arasında kemik histolojisinde değişimlerin başladığı ve PTH'nin hafif düzeyde (%15) yükseldiği gözlenen "hafif vitamin D yetersizliği" olarak tanımlanır. 25(OH)D₃ < 10 ng/ml ise "ağır vitamin D yetersizliği" olarak tanımlanmaktadır (103). D vitamini yetersizliği durumunda PTH düzeyindeki yükseklik uzun sürerse daha önce de bahsedildiği gibi kemik dokusunda kayıplara neden olmaya başlar (103).

2.6.2. Vitamin D Durumu Üzerine Etkili Faktörler

Ciltteki 7-DHK miktarını ve/veya ultraviyole ışınların cilde ulaşan miktarını etkileyen faktörler, ciltte D vitamininin yapımını da etkileyecektir (104). D vitamini yapımını etkileyebilecek etkenler tablo 2.2’de sıralanmıştır.

Tablo 2. 2. Vitamin D yapımı üzerine etkili olan faktörler.

Dış engeller	Kişisel engeller
Deniz seviyesi	Deri tipi
Ozon miktarı	Yaş
Hava kirliliği	Cinsiyet
Bulutlar	Giyim şekli
Aerozoller	Güneş kremi kullanımı
Zenith açısı	
Coğrafi enlem	
Mevsimler	
11:00-15:00 arası saatler	

Giysiler, deri ile ultraviyole ışınları arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Bu sebeple örtülü giyim tarzını benimseyenlerde D vitamini eksikliği daha sık görülmektedir (105).

Kapalı alanlarda geçirilen sürenin artması ve açık alanlarda geçirilen zamanın azalması gün ışığına maruz kalınan süreyi azaltmaktadır. Bu da doğal olarak D vitamini sentezini azaltmaktadır.

Güneşten koruyucu kremler UV-B ve son zamanlarda UV-A (321-400 nm) ışınlarını da absorbe etmek için üretilmiştir. Bu ürünler D vitamini yapımını engellemektedir ve bu ürünleri düzenli kullananlarda, kullanmayanlara göre D vitamini düzeyleri daha düşük bulunmuştur.

2.6.3. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Dışındaki Fonksiyonları

2.6.3.1. Vitamin D'nin İmmun Sistemdeki Rolü ve Otoimmün Hastalıklar Üzerine Etkisi

Son 20 yılda yapılan çalışmalar D vitamininin, sadece kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerine değil, hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immunomodülasyon gibi başka biyolojik süreçler üzerine de etkili olduğunu ortaya koymuştur. Periferik kan mononükleer hücrelerinde VDR'nin tespit edilmesiyle ve aktive olmuş dendritik hücrelerde D vitamini sentezlediğinin ortaya konulması ile D vitamininin immün sistemin regülasyonunda da rolü olduğu düşünülmüştür (106).

VDR'nin dendritik hücreler, antijen sunan hücreler, mononükleer hücreler, aktive T ve B lenfositlerinde, ayrıca primer lenfoid organlar olan kemik iliği ve timusta da bulunduğu gösterilmiştir. İlk kez Manolages ve ark. (102) tarafından lenfositlerin anlamlı miktarda VDR içerdiği gösterilmiştir. VDR, CD4 (+) lenfositlerde anlamlı oranda bulunmaktadır.

T helper hücreler tüm antijen bağımlı immün cevapta merkezi bir role sahiptir (106). Th 1 ve Th 2 hücreler $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün direkt hedefleridir. Th 1 hücreler IFN- γ , IL-2 ve TNF- α sekrete ederler. Th 2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-13 sekrete ederler (107).

CD4+ T hücreleri normalde düşük konsantrasyonlarda VDR eksprese ederken, aktive olduklarında bu ekspresyon beş kat artmaktadır.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün edinilmiş antijen spesifik immün yanıtta etkisi özellikle Th 1 kolunu içeren T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu ile olur (107).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin CD4(+) T hücrelerine bağlanması ile, sitokin üretimi ve Th 1 hücre proliferasyonu inhibe olur. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ CD4 (+) T hücreleri tarafından IFN- α , TNF- α , IL-2 ve IL-12 salgılanmasını azaltır, IL-5 ve IL-10 üretimini teşvik eder. IL-12 immün sistemin Th 1 yönünde farklılaşması ve gelişimine yardımcı sitokindir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün Th 1 fenotipini baskılayıp Th 2 fenotipini

güçlendirerek Th 1 aracılı otoimmün hastalıkları baskıladığını çalışmalarla gösterilmiştir (107).

D vitamininin; Th 17 ve regülatuar T hücre (Treg) alt tipleri üzerine etkileri gösterilmiştir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, periferik öztoleransın korunması için gerekli olan Treg oluşumu ve fonksiyonunu artırarak otoimmün hastalıkları baskılamakta ve T lenfosit aktivasyonunu inhibe eden IL-10 salgısını artırmaktadır (108). Th 17 hücreleri IL-6, IL-1 ve TNF- α 'ya ek olarak Th 1 hücre migrasyonunu stimüle eden kemokinleri de indükleyerek otoimmün reaksiyonlarda rol oynarlar. Uyarılma sonrası, Th 17 hücreleri IL-17, IL-21 ve IL-22 üretir ve IL-23 reseptörü eksprese ederler. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, IL-6 ve IL-17 salınımını engelleyerek Th 17 fonksiyon ve farklılaşmasını engellemiş olur ve bu şekilde otoimmun süreçleri baskılar (109).

D vitamininin lenfositler üzerine olan etkileri, dolayısıyla da otoimmünite sürecindeki rolü, öz-tolerasyondan sorumlu mekanizmalardan biri olduğunu düşündürmektedir.

D vitamininin mevcut immunomodulator etkileri, çeşitli otoimmun hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon modellerinde, rejeksiyon gelişimini önlemede kullanılmasını gündeme getirmiştir ve yapılan çoğu deneyde etkinliği kanıtlanmıştır.

Otoimmün hastalıklardan bir tanesi olan romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada, kan $25(\text{OH})\text{D}_3$ seviyesi %60 oranında düşük bulunmuştur (110). Çalışmalarda romatoid artritli hastalara D vitamini verilmesi ile IL-6 , CRP ve TNF- α seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca romatoid artrit şiddeti ile serum D vitamini konsantrasyonları da ilişkili bulunmuştur (111). Yapılan bir başka çalışmada, yüksek doz oral alfa-kalsidol [$1\alpha\text{-}25(\text{OH})\text{D}_3$] alımıyla RA olan hastaların %89'unun hastalık aktivitesinin azaldığı görülmüştür (112).

Psöriazis, D vitamini tedavisinin başarılı bulunduğu ve Th 1 immün yanıt artışı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Topikal D vitamini analogları psöriazis tedavisinde etkili bulunmuştur (113).

Çalışmalarda yeni tanı almış SLE'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre 25(OH)D₃ düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu hastalarda hastalığın şiddeti ile düşük D vitamini düzeyleri arasında korelasyon da bulunmuştur. Bu bulgular ışığında SLE'li hastalarda vitamin D eksikliği varsa, tedavi edilmesi önemlidir ve önerilmektedir (114).

Non-obez diyabetik (NOD) farelerde, 1,25(OH)₂D₃ ve analoglarının kullanımı ile tip 1 diyabet gelişimi engellenmiştir. NOD farede, D vitamini eksikliği, tip 1 diyabetin daha erken ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine neden olmuştur (115). Yaşamın erken döneminde D vitamini eksikliği veya raşitizm gelişen çocuklarda, daha ileri dönem de diyabet geliştirme risklerinde 3 kat artış olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, yaşamın erken döneminde D vitamini alımı ile tip 1 diyabet gelişme riski arasında da ters ilişki gösterilmiştir (116).

Bu çalışmalar D vitamini desteğinin otoimmün hastalıklarda, aynı zamanda AA'da da koruyucu veya tedavi edici olabileceği fikrini de ortaya koymaktadır.

2.6.3.2.Vitamin D'nin Diğer Etkileri

Vitamin D'nin Enfeksiyonlar Üzerine Etkileri: Günümüzde D vitamini eksikliğin tüberküloz enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir (117, 118, 119).

Vitamin D'nin Kanser Üzerine Etkisi: D vitamini kanserde potansiyel yararlı etkilerinden dolayı önerilmektedir (120).

Vitamin D'nin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri: Hayatın erken evrelerinde alınan 1, 25(OH)₂D₃ desteğinin tip 1 diyabet gelişimini önlediği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (116).

Vitamin D'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi: Gözlemsel çalışmalarda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler olaylara bağlı ölümler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (121).

Vitamin D'nin Astım Üzerine Etkisi: D vitamini eksikliğinin astım semptomlarında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve gebelik sırasında alınan yüksek doz D vitamininin süt çocukluğunda tekrarlayan hışiltı ataklarının azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (122). Yapılan çalışmalarda VDR'yi kodlayan genlerdeki polimorfizmin astım fenotipi ile ilişkisi bulunmuştur (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya polikliniğimize başvuran ve AA tanısı alan 18 yaş üzeri gebe olmayan hastalar alındı. Kontrol grubu olarak ise yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, AA açısından sağlıklı olan diğer 18 yaş üzeri hastalar seçildi. Çalışma öncesinde etik kurul onayı alındı.

3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışmaya 08.03.2016-31.05.2016 tarihleri arasında Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 18 yaş üzeri, gebe olmayan, 41 AA'lı hasta alındı. Son 6 ay içinde kalsiyum, D vitamini gibi kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanımı öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Aynı zamanda D vitamini düzeylerini etkileyebileceğinden VKİ (Vücut Kitle İndeksi) >25 olan hastaları da çalışmaya almadık. Kontrol grubuna ise, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile eşleştirilmiş AA dışındaki başka sebeplerle polikliniğe başvuran 41 AA açısından sağlıklı, 18 yaş üzeri ve gebe olmayan kişiler alındı. Hastalardan ve kontrol grubundan çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş onam alındı (Bkz. EK-A). Tez sahibi hekim tarafından başvuru anında tüm hastalara hastalık süresi, daha önce aldığı tedaviler ve etkinlikleri, AA, vitiligo, tiroid hastalıkları açısından aile hikayesinin olup-olmadığı gibi soruları içeren anket formları, hastalara sorular sorularak uygulandı. Ofiazis, tırnak bulguları, atopik dermatit bulguları fiziki muayene ile bakıldı (Bkz. EK-B).

3.2. Örneklerin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler

Aydınlatılmış hasta bilgilendirme ve onam formları imzalatılarak alınan ve muayeneleri yapılan hastaların ve kontrol grubunun sabah saat 08:00-09:00 arasında venöz yoldan 10 ml'lik kırmızı kapaklı tüpe ve 4 ml'lik mor kapaklı EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı. Serum eldesi için alınmış örnekler pıhtılaşmak üzere 15-20 dakika bekletildikten sonra, plazma eldesi için alınmış örnekler ise tam kan sayımı yapıldıktan sonra hemen 4000 rpm hızda 10 dakika santrifüj (Rotina 380, Hettich, Germany) edildi ve elde edilen serum örnekleri biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Eppendorf tüplerine bölünerek -80° C'de UF 401 (Electrolux, Sweden) marka dondurucuda saklandı. Serum örneklerinden rutin olarak çalışılan serbest T₃, T₄, TSH, ferritin ve vitamin B12'ye ek olarak Ca, P, Alb ve PTH ölçümleri yapıldı. Mor tüplerden tam kan sayımı yapıldıktan sonra elde edilen plazmadan ise 25(OH)D₃ çalışıldı.

D vitamini ölçümü sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (Liquid Chromatography Mass Spectrometry/Mass Spectrometry:LC-MS/MS) yöntemi ile yapıldı. LC-MS/MS cihazı 2 üniteden oluşmaktadır: yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography:HPLC) ve kütle spektrometresi (MS). HPLC ayırımı Thermo Scientific Surveyor USA cihazı kullanılarak yapıldı. Kolon olarak stasioner faz kolonu (Thermo Scientific Hypersil GOLD aQ stationary phase column 50x2.1 mm, 3 µm) kullanıldı. MS analizi TSQ Quantum Access MAX triple stage quadrupole mass spectrometer, USA cihazı ile yapıldı. İon MAX ve APCI iyon kaynağı olarak kullanıldı. Yöntemin tayin içi varyasyon katsayıları (%CV) 10 ng/ml'de %2 ve 200 ng/ml'de %0,5 iken, tayinler arası %CV'si 10 ng/ml'de %6,8 ve 200 ng/ml'de %3,19 idi.

Kalsiyum kolorimetrik yöntem ile (AU5800, Beckman Coulter, USA) ölçüldü ve üretici firma referans aralığı 13 yaş üzeri kişiler için 8,8-10,6 mg/dl idi. Tayin içi %CV değerleri 8,12 mg/dl'de %0,54 iken, 13,92 mg/dl'de %0,55,

tainler arası %CV değerleri 8,12 mg/dl'de %1,34 iken, 13,92 mg/dl'de %0,84 idi.

Fosfor kolorimetrik yöntem ile (AU5800, Beckman Coulter, USA) ölçüldü ve üretici firmanın referans değerleri 12 yaş üzeri kişilerde 2,5-4,5 mg/dl idi. Tayin içi %CV'si 2,01 mg/dl'de %1,9 iken, 5,7 mg/dl'de %0,6, tainler arası %CV'si 2,01 mg/dl'de %2,1 iken, 5,7 mg/dl'de %0,9 idi.

Albumin kolorimetrik yöntem ile (AU5800, Beckman Coulter, USA) ölçüldü ve üretici firmanın önerdiği referans değerleri 30 günden büyük kişilerde 3,5-5,2 g/dl idi. Tayin içi %CV değerleri 2,9 g/dl'de %0,8 iken, 5,35 g/dl'de %0,8, tainler arası %CV değerleri ise 2,9 g/dl'de %1,5 iken, 5,35 g/dl'de %1,3 idi.

PTH elektrokemoluminesans immuno-assay (ECLIA) yöntemi ile (Cobas e601, Roche Diagnostics, Switzerland) çalışıldı ve üretici firmanın referans aralıkları 15-65 pg/ml idi. Tayin içi %CV değerleri 21,9 pg/ml'de %2 iken, 123 pg/ml'de %1,1, tainler arası %CV değerleri 21,9 pg/ml'de %3,4 iken, 123 pg/ml'de %2,8 idi.

3.3. İstatiksel Analiz

Hasta ve kontrol gruplarından toplanan veriler bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Science, SPSS for Windows v. 15.0, Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar kesikli değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler için ise normal dağılıma uyanlarda ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayanlarda ise ortanca, en düşük (min.) ve en yüksek (max.) değer olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup-uymadıkları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler açısından iki grup karşılaştırılmasında parametrik testlerden Student-t testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda varyans analizi-ANOVA, normal dağılım göstermeyen

sürekli değişkenler için ise non-parametrik testlerden iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, daha fazla grup karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kesikli değişken yapısındaki verilerin kıyaslanmasında ki kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon varlığı sürekli değişkenlerde Pearson, sınıflamalı kesikli değişkenlerde ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve alfa hata yüzde beşten küçük olduğunda ($P < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Yürütülen çalışma, Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınan 2016/121 karar numaralı (08.03.2016. , oturum: 3, kayıt no: 121) onay doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan olgular (hasta ve kontrol grubu) çalışma konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formları imzalatılarak katılımcıların onayları alındı.

4. BULGULAR

Kırk bir hasta ve kırk bir kontrol olmak üzere seksen iki gönüllü üzerinde yapılan çalışmaya, hasta grubunda altı kadın (%14,6) ve otuz beş erkek (%85,4), kontrol grubunda ise beş kadın (%12,2) ve otuz altı erkek (%87,8) katılımcı alındı ($p>0,05$). Hasta grubundaki katılımcıların yaşı $26,8\pm7$, kontrol grubundakilerin yaşı ise $26,9\pm6,9$ idi ($p>0,05$). Hastalar ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamadı.

Hayatında her hangi bir stres faktörü olduğunu belirten katılımcı sayısı kontrol grubunda on altı iken, hasta grubunda yirmi altı idi. Kontrol grubundaki katılımcılar başka bir otoimmün hastalık tarif etmiyorlardı. Hasta grubundaki katılımcıların ise sekizinde (%19,5) ek otoimmün hastalık mevcut idi. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

n/%	Hasta (n=41)	Kontrol (n=41)	P
Kadın/Erkek	6/35 (14,6/85,4)	5/36 (12,2/87,8)	0,75
Yaş (ort.±ss)	26,85±7	26,88±6,95	1
Evli/Bekar	13/28 (31,7/68,3)	20/21 (48,8/51,2)	0,11
Stres	26 (63,4)	16 (39)	0,03
Ek otoimmün hastalık	8 (19,5)	0 (0)	0,003

Tablo 4.2’de özetlendiği üzere çalışmaya alınan otuz beş erkek hastanın yirmi üçünde (%65,7) saçlı deri kılları, üçünde (%8,6) sakal kılları, dokuzunda ise (%25,7) tüm vücut kılları tutulmuştur. Çalışmaya alınan altı kadın hastanın hepsinde saçlarda tutulum gözlenmiş olup, vücut kıllarında dökülme izlenmemiştir.

Tablo 4. 2. Hastaların tutulum bölgeleri.

Tutulum yeri	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Saç	23	65,7	6	100	29	70,7
Sakal	3	8,6	0	0	3	7,3
Tüm vücut	9	25,7	0	0	9	22

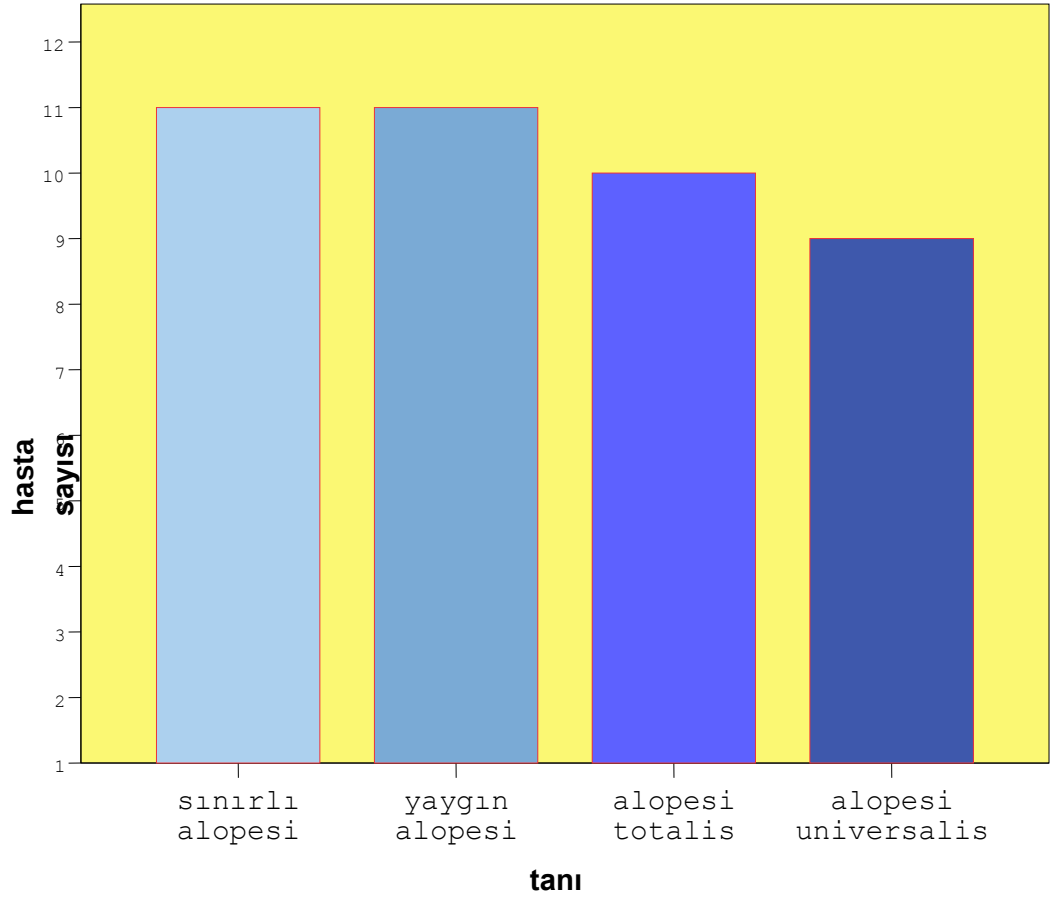
Hastaları sınırlı alopesi areata, yaygın alopesi areata, alopesi totalis ve alopesi universalis olmak üzere dört farklı gruba ayırdığımızda, hasta grubu içindeki dağılımları ve cinsiyete göre ayrımları Tablo 4.3’te verilmiştir. Toplam kırk bir hastanın on birinde (%26,8) sınırlı alopesi areata, on birinde (%26,8) yaygın alopesi areata, onunda (%24,4) alopesi totalis, dokuzunda ise (%22) alopesi universalis görülmektedir. Çalışmaya alınan kadın hastalarda sınırlı alopesi ve alopesi universalis gözlenmemiş olup, toplam altı kadın hastanın dördünde (%66,7) yaygın alopesi areata, diğer ikisinde ise (%33,3) alopesi totalis izlenmiştir. Hasta gruplarında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4. 3. Hastalık şiddetine göre hasta grupları.

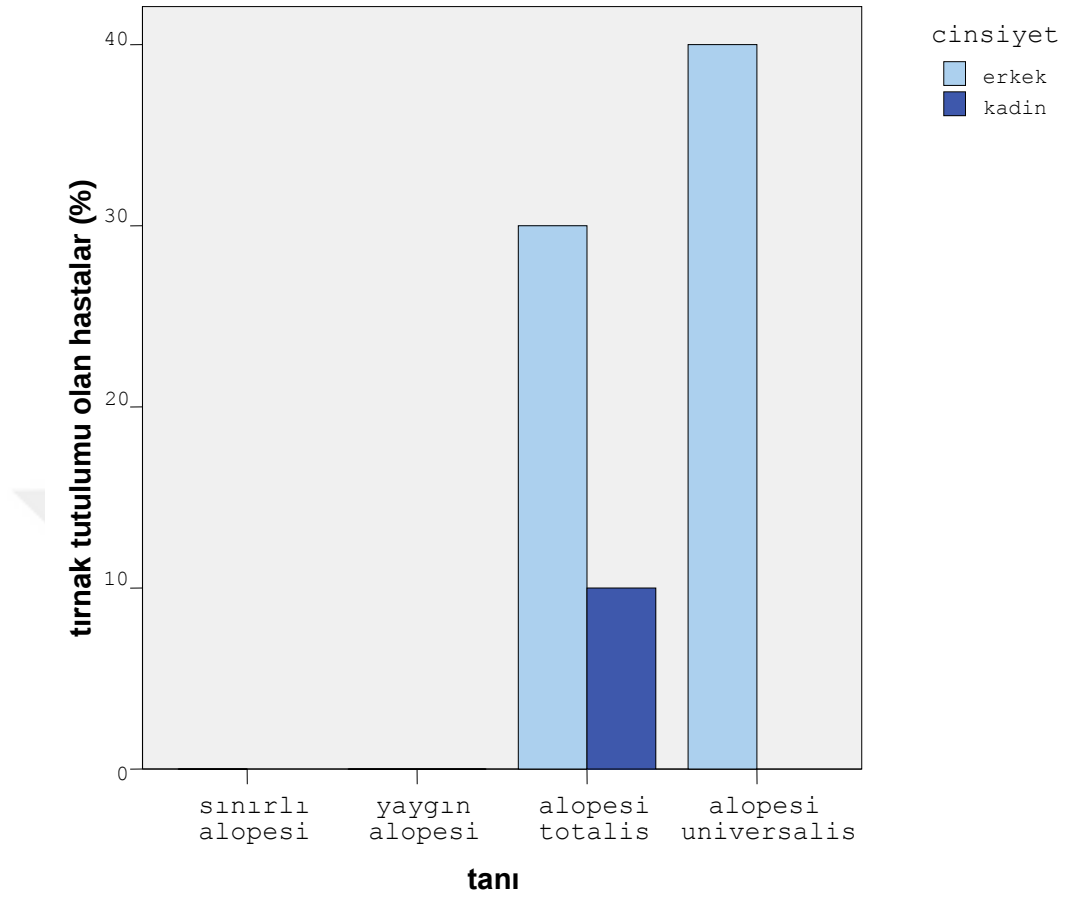
Tutulum şekli	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Sınırlı AA	11	31,4	0	0	11	26,8
Yaygın AA	7	20	4	66,7	11	26,8
AT	8	22,9	2	33,3	10	24,4
AU	9	25,7	0	0	9	22

Hastalık tutulum şiddetine göre dört gruba ayrıldı (Grafik 4.1.).

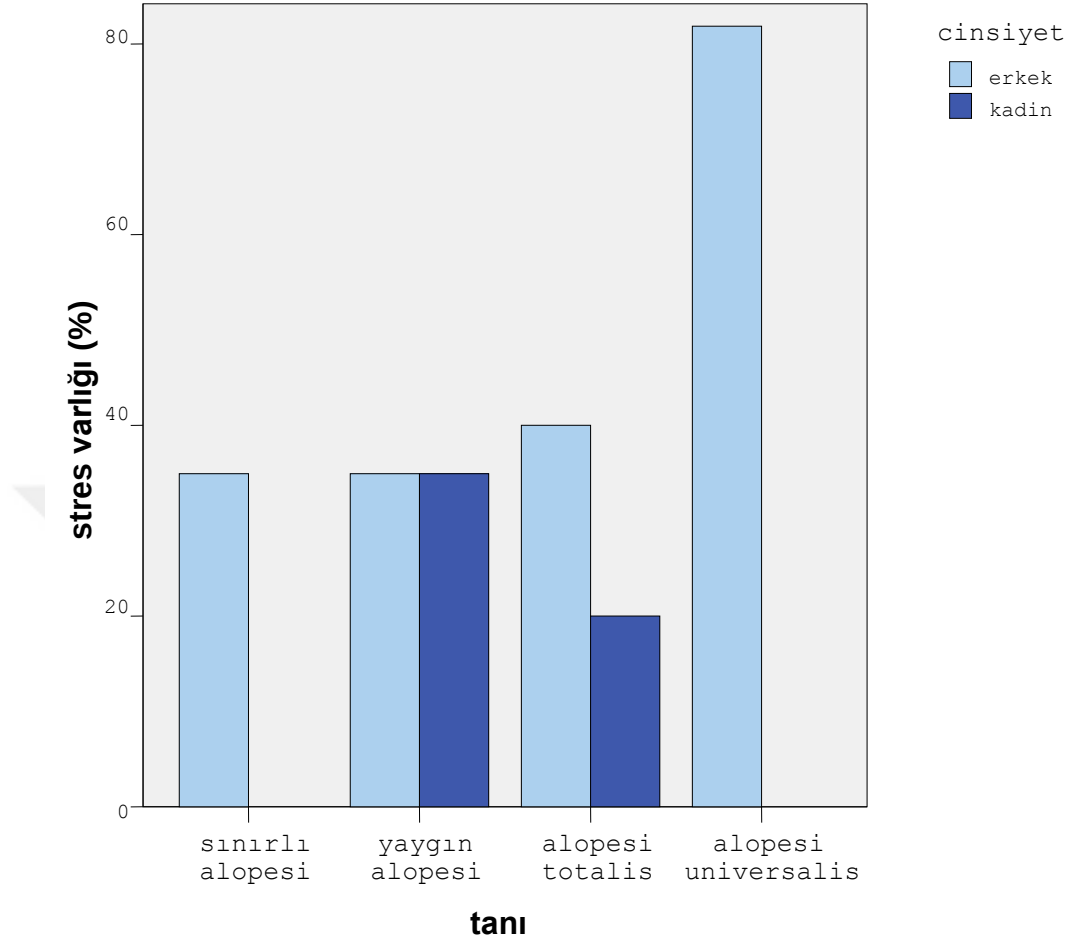
Alopesi areata hastaları kötü prognostik faktörler yönünden araştırıldı ve tırnak tutulumu (Grafik 4.2.) ve stres (Grafik 4.3.) yönünden hastalık şiddetine göre ayrılmış gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p=0,009 / 0,09$). Stres varlığı ve tırnak tutulumu ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon mevcuttur (sırasıyla korelasyon katsayısı/ $p=0,3/0,03, 0,5/0,001$). Fark özellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır ve özellikle tırnak tutulumunda bu daha anlamlıdır (Grafik 4.2.).



Grafik 4. 1. Hastalık şiddetine göre hasta sayıları.



Grafik 4. 2. Hastalık şiddeti ve tırnak tutulumu ilişkisi.



Grafik 4. 3. Hastalık şiddeti ve stres ilişkisi.

Diğer kötü prognoz belirteçleri ile hastalık şiddeti arasında istatistiki anlamlı fark bulunamamıştır. Tablo 4.4.'te özetlenmiştir.

Tablo 4. 4. Hastalık şiddetine göre kötü prognostik faktörler.

n/%	Tutulmuş şekli				P
	Sınırlı AA	Yaygın AA	AT	AU	
Stres	4/36,4	8/72,7	6/60	8/88,9	0,09
Ek otoimmün hastalık	2/18,2	4/36,4	2/20	0/0	0,24
(+) aile hikayesi	0/0	1/9,1	0/0	0/0	0,42
Tırnak tutulumu	0/0	0/0	4/40	4/44,4	0,009
Ofiazis	2/18,2	8/72,2	10/100	9/100	<0,001
Atopik dermatit	0/0	0/0	1/10	1/11	0,48

Hasta ve kontrol grupları serum D vitamini, serum kalsiyumu, serum forforu, serum albumini ve PTH açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında ölçülen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hasta grubunda serum D vitamini için ortalama değer $32,1 \pm 19,5$ ng/ml iken, kontrol grubunda bu $39,6 \pm 15,7$ ng/ml olarak bulunmuştur ($p=0,06$). Hasta grubunda serum kalsiyumu için ortalama değer $9,9 \pm 0,3$ iken, kontrol grubunda $9,9 \pm 0,4$ bulunmuştur ($p=0,28$). Serum fosfor düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla $4,4 \pm 2,4$ ve $4,7 \pm 2,2$ olarak bulunmuştur ($p=0,13$). Serum albumin düzeyi hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $4,6 \pm 0,3$ ve $4,7 \pm 0,3$ olarak ($p=0,29$), serum PTH düzeyi ise sırasıyla $32,6 \pm 11,3$ ve $32,1 \pm 11,6$ olarak bulunmuştur ($p=0,65$). Değerler Tablo 4.5.'te özetlenmiştir.

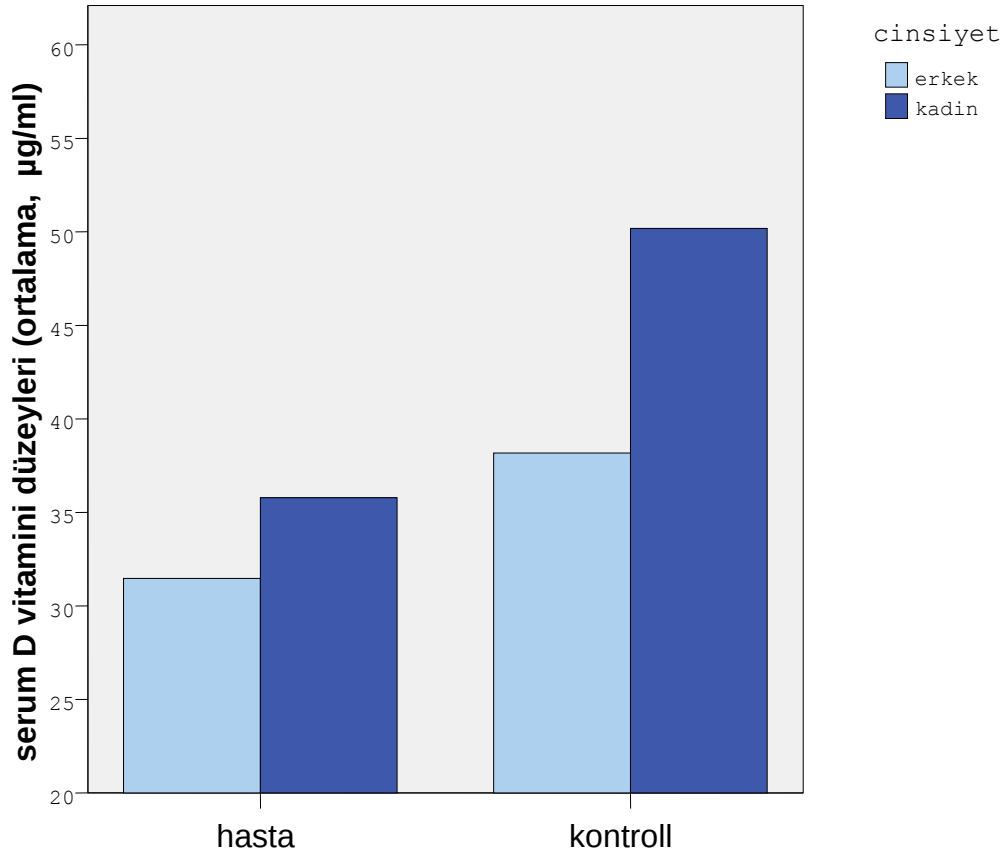
Tablo 4. 5. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerleri.

Ort.±ss	Hasta	Kontrol	P
Ca	9,9±0,3	9,9±0,4	0,28
P	4,4±2,4	4,7±2,2	0,13
Alb	4,6±0,3	4,7±0,3	0,29
PTH	32,6±11,3	32,1±11,6	0,65
D vit.	32,1±19,5	39,6±15,7	0,058

Hasta ve kontrol grupları ile serum D vitamini seviyelerine göre düşük ve normal olarak oluşturulan iki grup karşılaştırıldığında, hasta grubunda D vitamini düzeylerinin düşük olduğu katılımcı sayısının kontrol grubundakilere göre daha fazla olduğu tespit edildi. Hasta grubunda serum D vitamini düzeylerinin düşük olduğu katılımcı sayısı 19 (%61,3) iken, kontrol grubunda bu sayı 12 (%38,7) idi. Bu sonuçlarda hasta grubunda D vitamini düşükluğünün kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir. Buna rağmen, istatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldığı zaman iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,111). Değerler Tablo 4.6.'da özetlenmiştir.

Tablo 4. 6. Hasta ve kontrol grubunda D vitamini normal ve düşük hastalar.

Ort.±ss		Hasta	Kontrol	P
D vit.grup (n/%)	normal	22 (43,1)	29 (56,9)	0,111
	düşük	19 (61,3)	12 (38,7)	

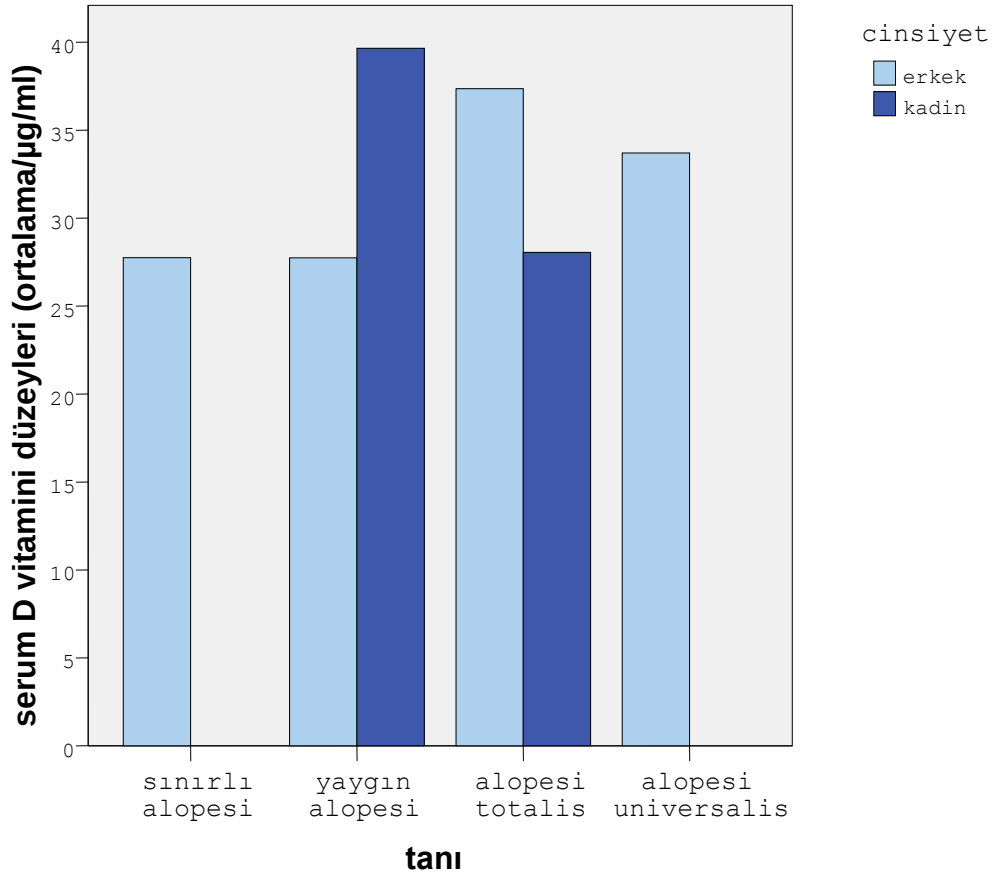


Grafik 4. 4. Hasta ve kontrol gruplarında erkek ve kadın katılımcıların ortalama D vitamini düzeyleri.

Hastalarda kontrol grubuna göre serum D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadıktan sonra hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış gruplarda da çalışılan laboratuvar tetkikleri tekrar değerlendirildi. Sonuç olarak, yine hasta ve kontrol gruplarındaki karşılaştırılmaya benzer şekilde serum kalsiyumu, serum fosforu, serum albumini, serum PTH'u ve serum D vitamini açısından hastalık şiddetine göre ayrılan gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0,35 / 0,27 / 0,11 / 0,76 / 0,72$). Serum D vitamini değerleri sınırlı alopesi areata grubunda ortalama $27,7 \pm 12,6$ ng/ml, yaygın alopesi areata grubunda ortalama $32 \pm 15,6$ ng/ml, alopesi totalis grubunda ortalama $35,5 \pm 30,7$ ng/ml, alopesi universalis grubunda ise $33,7 \pm 16,9$ ng/ml olarak bulundu ($p=0,72$). Bilgiler Tablo 4.6.'da özetlenmiştir.

Tablo 4. 7. Hastalık şiddetine göre laboratuvar değerleri.

Ortanca (min- max)	Tutulum şekli				P
	Sınırlı AA	Yaygın AA	AT	AU	
Ca (ort.±ss)	9,9±0,4	9,9±0,3	9,8±0,2	10±0,3	0,36
P	4,1 (3-16,6)	3,9 (3-5,7)	3,9 (3,1-5,1)	3,5 (3-4,2)	0,27
Alb	4,7 (4,2-5)	4,7 (4,2-5)	4,6 (4,3-4,8)	4,9 (4,3-5)	0,11
PTH	31,5 (12,4-63,8)	32,5 (15,7-57,7)	32 (25,1-66,4)	30,8 (16,2-37,8)	0,76
D vit.	31,8 (4,3-42,6)	34,8 (7,6-53,2)	26,4 (15,7-120,4)	40,9 (5,6-49,9)	0,72



Grafik 4. 5. Hastalık şiddetine göre erkek ve kadın katılımcılarda ortalama D vitamini düzeyleri.

Tüm çalışma katılımcıları serum D vitamini açısından normal (≥ 30 ng/ml) ve düşük (< 30 ng/ml) olarak iki gruba ayrıldı ve genel demografi özellikler açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.7.). Serum D vitamini normal ve düşük seyreden gruplar arasında hasta sayısı ve kontrol sayısı ve yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0,11$ / $0,87$). D vitamini düzeyleri açısından ayrılmış iki grup arasında cinsiyet yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,03$).

Tablo 4. 8. D vitamini alt grupları ile demografik özellikler ilişkisi.

n/%		D vitamini düzeyleri		P
		≥30ng/ml	<30ng/ml	
Hasta		22 (53,7)	19 (46,3)	0,1
Kontrol		29 (70,7)	12 (29,3)	
Cinsiyet	E	41 (57,7)	30 (42,3)	0,03
	K	10 (90,9)	1 (9,1)	
Yaş (ort.±ss)		26,9±7,1	26,8±6,7	0,87

Serum D vitamini düzeyine göre ayrılan iki grup arasında, sadece hastalarda kötü prognostik faktörler yönünden farklılık olup-olmadığına bakıldı (Tablo 4.8.). İki grup arasında kötü prognostik faktörler açısından istatistiksel anlamlı hiçbir fark bulunamadı.

Tablo 4. 9. D vitamini alt grupları ile kötü prognostik faktörler ilişkisi.

n/%		D vitamini düzeyleri		P
		≥30ng/ml	<30ng/ml	
Otoimmün hastalık	var	17 (51,5)	16 (48,5)	0,43
	yok	5 (62,5)	3 (37,5)	
Aile hikayesi	var	1 (100)	0 (0)	0,54
	yok	21 (52,5)	19 (47,5)	
Tırnak tutulumu	var	3 (37,5)	5 (62,5)	0,27
	yok	19 (57,6)	14 (42,4)	

n/%		D vitamini düzeyleri		P
		≥30ng/ml	<30ng/ml	
Ofiazis	var	13 (44,8)	16 (55,2)	0,08
	yok	9 (75)	3 (25)	
Atopik dermatit	var	1 (50)	1 (50)	0,72
	yok	21 (53,8)	18 (46,2)	
Hastalık süresi [ortanca (min-max)]		6ay (1ay-15 yıl)	1yıl (1ay-19yıl)	0,64
Atak sayısı [ortanca (min-max)]		1 (1-4)	1 (1-5)	0,76

Serum D vitamini düzeyine göre ayrılan iki grup arasında, sadece hastalarda hastalık şiddeti yönünden farklılık olup-olmadığına bakıldı (Tablo 4.9.). İki grup arasında hastalık şiddeti açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4. 10. D vitamini alt grupları ile hastalık şiddeti arasında ilişki.

n/%	D vitamini düzeyleri		P
	≥30ng/ml	<30ng/ml	
Sınırlı AA	7 (63,6)	4 (36,4)	0,37
Yaygın AA	7 (63,6)	4 (36,4)	
AT	3 (30)	7 (70)	
AU	5 (55,6)	4 (44,4)	

Tüm çalışma katılımcıları serum D vitamini değerlerine göre normal (≥ 30 ng/ml), sınırda düşük veya eksiklik (20-29,9 ng/ml), düşük veya ciddi yetersizlik (< 20 ng/ml) olarak üç gruba ayrıldı ve bu gruplar kötü prognostik faktörler, genel demografik özellikler ve hastalık şiddetleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.10.). Karşılaştırma sonucunda serum D vitamini grupları arasında karşılaştırılan hiçbir değişken açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo 4. 11. D vitamini alt grupları ile kötü prognostik faktörler ve hastalık şiddeti arasında ilişki.

n/%		D vitamini düzeyleri			P
		>30ng/ml	20-29,9 ng/ml	<20ng/ml	
Hasta		22 (53,7)	9 (22)	10 (24,4)	0,17
Kontrol		29 (70,7)	8 (19,5)	4 (9,8)	
Cinsiyet	E	41 (57,7)	17 (23,9)	13 (18,3)	0,09
	K	10 (90,9)	0 (0)	1 (9,1)	
Yaş [ortanca (min-max)]		26 (17-51)	26 (17-33)	27 (21-51)	0,60
Stres	var	26 (61,9)	8 (19)	8 (19)	0,85
	yok	25 (62,5)	9 (22,5)	6 (15)	
Otoimmün hastalık	var	5 (62,5)	2 (25)	1 (12,5)	0,68
	yok	17 (51,5)	7 (21,2)	9 (27,3)	
Aile hikayesi	var	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,64
	yok	21 (52,5)	9 (22,5)	10 (25)	
Tırnak tutulumu	var	3 (37,5)	2 (25)	3 (37,5)	0,54
	yok	19 (57,6)	7 (21,2)	7 (21,2)	

n/%		D vitamini düzeyleri			P
		>30ng/ml	20-29,9 ng/ml	<20ng/ml	
Ofiazis	var	13 (44,8)	9 (31)	7 (24,1)	0,08
	yok	9 (75)	0 (0)	3 (25)	
Atopik dermatit	var	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0,60
	yok	21 (53,8)	9 (23,1)	9 (23,1)	
Hastalık süresi [ortca (min-max)]		6ay (1ay-15 yıl)	1yıl (1ay-19yıl)	10ay (3ay-5yıl)	0,88
Atak sayısı [ortca (min-max)]		1 (1-4)	1 (1-5)	1,5 (1-3)	0,95
Sınırlı AA		7 (63,6)	1 (9,1)	3 (27,3)	0,33
Yaygın AA		7 (63,6)	1 (9,1)	3 (27,3)	
AT		3 (30)	5 (50)	2 (20)	
AU		5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)	

5. TARTIŞMA

On sekiz yaş üzeri alopesi areata hastaları ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş alopesi açısından sağlıklı olan 18 yaş üzeri kontrol grubunda yaptığımız çalışmada serum D vitamini, serum kalsiyumu, serum forforu, serum albumini ve serum PTH'u karşılaştırıldı. İlaveten alopesi areata hastaları kendi içlerinde sınırlı alopesi areata, yaygın alopesi areata, alopesi totalis ve alopesi universalis olmak üzere dört ayrı gruba ayrıldı ve bu gruplarda da yukarıdaki laboratuvar incelemeleri yapıldı ve hastalık şiddeti açısından gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hasta grubu ve kontrol grubu demografik özellikler yönünden karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. İki grup arasında yapılan karşılaştırmaların istatistiki anlamlı olabilmesi açısından hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildiğinden, bu sonuç beklenen sonuçtu.

Çalışmaya alınan 41 hastanın 35'i (%85,4) erkek, 6'sı ise (%14,6) kadın idi. Aslında alopesia areata hastalığı her iki cinsi de eşit oranda etkiler ve görülme sıklığı açısından cinsiyetler arası farklılık bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda erkek hastaların daha fazla olmasının sebepleri olarak hastanemizin asker hastanesi olması ve kadın hastaların hastalığın kozmetik sorun oluşturmamasından dolayı dışarı erkek hastalara göre daha az çıkması ve hastaneye daha az gelmesi olduğunu düşündük. Özellikle alopesi universalis'li kadın hastamızın olmaması bu açıdan dikkat çekici idi.

Kontrol grubundaki katılımcılarda otoimmün hastalık bulunmazken, hasta grubundaki 41 katılımcının 8'inde (%19,5) alopesi areataya eşlik eden başka bir otoimmün hastalık mevcuttu. Bu fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Bu sonuç beklenen bir sonuçtur. Bir bireyde her hangi bir otoimmün hastalık mevcutsa, aynı kişide başka otoimmün hastalıkların da bulunma ihtimalinin yüksek olduğu bilinmektedir.

Çalışmaya aldığımız 35 erkek hastanın sadece 3'ünde (%8,6) sakal tutulumu mevcuttu. Alopesi areata'da sakal tutulumu %25-30 (124) oranında görülmekte olup, bizim bulduğumuz değer genel literatür bilgisinden daha düşük idi. Bunun sebebi hastanemizin asker hastanesi olduğu, askerlerin ve subayların günlük sakal traşı olmak mecburiyetinde olmaları ve bu sebeple de sakalda olan, özellikle de küçük lezyonları fark edemedikleri olabilir.

İki grup stres açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda 26 (%63,4) katılımcı, kontrol grubunda ise 16 (%39) katılımcı uygulanan anket sonrasında kendilerinde stres faktörü olduğunu beyan ettiler ve testler sonucunda hasta grubunda stres mevcudiyetinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,03$). Uzun süredir dermatolojik hastalıkların bazılarında, özellikle alopesi areata'da stres faktörünün rolü bilinmektedir ve bu sonuç beklenen bir sonuçtur.

Hastalık şiddetine göre hastalar sınırlı alopesi areata, yaygın alopesi areata, alopesi totalis ve alopesi universalis olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ayırdığımız dört grubu (sınırlı aa, yaygın aa, at, au) cinsiyet açısından karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatistiki anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastalık şiddetine göre ayrılan dört grup stres varlığı ve eşlik eden başka otoimmün hastalık varlığı, aile hikayesi pozitifliği, tırnak tutulumu, ofiazis, atopik dermatit eşlik etmesi gibi kötü prognostik faktörler yönünden karşılaştırıldığında, stres varlığının, tırnak tutulumunun ve ofiazis bulgusunun hastalık şiddeti ile istatistiki olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Pozitif aile hikayesi, eşlik eden başka otoimmün hastalık, atopik dermatit birlikteliği açısından hastalık şiddetine göre ayrılmış gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu serum kalsiyumu, serum fosforu, serum albumini, serum PTH'u ve serum D vitamini değerleri açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında D vitamini dahil tüm ölçümler açısından istatistiki anlamlı fark yoktur.

D vitamini deęerleri normal (≥ 30 ng/ml) ve dūřuk (< 30 ng/ml) olmak űzere iki gruba ayrılıp, bu açıdan hasta ve kontrol grupları karřılařtırıldıęında, hasta grubunda D vitamini dūřukluęu kontrol grubuna göre fazla bulundu. D vitamininin dūřuk bulunduęu 31 hastanın 19'u (%61,3) hasta grubunda, geri kalan 12'si (%38,7) ise kontrol grubunda idi. Buna raęmen gruplar arası karřılařtırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Hastalık şiddetine göre ayrılmış dört grup ölçülen kalsiyum, fosfor, albumin, PTH ve D vitamini değerleri açısından karşılaştırıldı. Kalsiyum, fosfor, albumin, PTH ve D vitamini değerleri açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Hasta ve kontrol grubundakiler serum D vitamini düzeylerine göre normal (≥ 30 ng/ml) ve dūřuk (< 30 ng/ml) olmak űzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında cinsiyet dışındaki tüm değişkenler açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiki anlamlı fark bulundu ($p=0,032$). Toplam 11 kadın hastanın sadece birinde (%9,1) D vitamini dūřuk bulundu. Serum D vitamini dūřukluęunun kadınlarda daha az görüldüğü şeklinde bir literatür bilgisi mevcut değildir (125). Bu konunun daha detaylı araştırılması için daha geniş katılımcı grupları ile daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

D vitamini düzeylerine göre ayrılmış iki grup kötü prognostik faktörler yönünden karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

D vitamini düzeylerine göre ayrılmış iki grup hastalık şiddeti yönünden karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalar, serum D vitamini düzeylerine göre ű farklı gruba ayrıldı. Serum D vitamini ölçüm sonuçları 30 ng/ml değeri ve űzerinde olanlar normal düzey olarak seçildi. Ölçülen serum D vitamini değerleri 20 ng/ml sınırının altında olanlar ciddi yetersizlik, 29,9 ng/ml ile 30 ng/ml değerlerinin arasında

olanlar ise D vitamini eksikliği olarak kabul edildi. Ayrılan 3 grup katılımcı sayıları, cinsiyet, yaş, stres mevcudiyeti, atak sayısı ve başka otoimmün hastalığın eşlik etmesi, pozitif aile hikayesi, tırnak tutulumu, ofiazis mevcudiyet, atopik dermatit birlikteliği, hastalık süresi gibi kötü prognostik faktörler yönünden karşılaştırıldı. Ayrıca bu 3 grup, hastalık şiddeti açısından oluşturmuş diğer grupla da karşılaştırıldı. 3 grup arasında hastalık şiddeti dahil, karşılaştırılan hiçbir değişken açısından farklılık bulunmadı.

Ülkemizden Yılmaz ve ark.'nın (126) 2012 yılında yaptığı çalışmaya 28'i kadın olmak üzere yaş ortalaması $30,8 \pm 8,2$ olan 42 hasta ve 29'u kadın olmak üzere yaş ortalaması $29,3 \pm 7,4$ olan 42 kontrol grubu seçilmiş ve hem $25(\text{OH})\text{D}_3$, hem de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri ölçülmüştür. Hasta grubunda $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi $33,4 \pm 17,7$ nmol/l, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi $40,5 \pm 12,8$ pg/ml, kontrol grubunda ise $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi $51,2 \pm 21,1$ nmol/l, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi ise $56 \pm 18,4$ pg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmada iki grup arasında her iki değer açısından istatistiki anlamlı fark bulunmuştur (her iki ölçüm için de $p < 0,001$) ve alopesi'li hastalarda değerlerin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri hasta grubunda $32,1 \pm 19,5$ idi ve Yılmaz ve ark.'nın çalışması ile benzerlik gösteriyordu. Buna rağmen kontrol grubundaki $25(\text{OH})\text{D}_3$ değerleri bizim çalışmamızda daha düşük idi ($39,6 \pm 15,7$) ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Yılmaz ve ark. çalışmasında AA hasta grubunda $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi hastaların %85'inde 50 nmol/l'nin, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi ise hastaların %33'ünde 30 pg/ml'nin altında idi. $25(\text{OH})\text{D}_3$ ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri ile hastalık süresi, tırnak tutulumu ve tutulum şiddeti gibi klinik parametreler arasında istatistiki anlamlı fark bulunamamış. Biz de çalışmamızda hastalık süresi, atak sayısı, tırnak tutulumu, eşlik eden ek otoimmün hastalıklar gibi kötü prognostik faktörler ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulamadık. Buna rağmen şiddetli tutulumlu alopesi areata'lı hastalar toplumsal stigmatizasyon nedeni ile daha az açık havada kalmayı tercih edebilir ve bu nedenle de serum D vitamini düzeyleri toplumdan düşük kalabilir. 8 (%19) AA hastasında otoimmün

hastalık eşlik etmekteymiş ($p<0,001$). Benzer bir şekilde Kılıç ve ark. (127) da bir çalışmada AA hastalarının 17'sinde (%13,6) otoimmün hastalık birlikteliği saptamışlardır. Ahmed ve ark. (128) da kendi çalışmalarında AA ve otoimmün hastalık birlikteliğini göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda bu sonuçlara benzer sonuçlar bulduk. Bizim çalışmamızda 41 kişilik kontrol grubunda hiç eşlik eden otoimmün hastalık tariflenmezken, 41 kişilik hasta grubunda 8 kişi (%19,5) ek otoimmün hastalık tarifliyordu.

İtalyada yapılan bir çalışmada erişkin tekrarlayıcı alopesi areata hastalarında relapsların son bahar ve kış dönemlerinde yoğunlaştığı saptanmıştır. Bu sonuca istinaden relapsların mevsimsel özellik gösteren bir otoantijen artışı veya yazın artıp kış aylarında azalan bir faktörle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (129). Bu sonuçlar da alopesi areata ve D vitamini arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Kış aylarında güneşe maruz kalma süresi daha az olduğundan, deride D vitamini sentezi de azalmaktadır ve buna bağlı olarak alopesi areata atak sayısında da artış gözlenebilir.

d'Ovidio ve ark. (130) yaş ortalaması 37,7 olan (32,2 yaş ortalamalı 45 erkek, 40,1 yaş ortalamalı 111 kadın hasta), skalpın %25'den fazla tutulumun olduğu 156 kronik ve tekrarlayıcı alopesi areata hastası ve 148 (ortalama yaş-34,5 , 18 erkek, 130 kadın) sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışma sonucunda iki grup arasında D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulamamışlar. Bunun sebebini 25(OH)D₃ değeri yönünden sağlıklı popülasyonda da düşüklüğün olduğu şeklinde açıklamışlardır. Biz de çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeyleri açısından istatistiki farklılık bulmadık. d'Ovidio ve ark. çalışmasında hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeyleri açısından farklılık bulunmamış olsa bile, serum D vitamini değerlerinin 20 ng/ml'nin altında olduğu grup alopesi areata hastalarında istatistiksel anlamlı ($p<0,025$) derecede fazla bulunmuştur (erkeklerin %44,4'ü ve kadınların %41,5'i olacak şekilde hastaların %42,4'ü ve kontrol grubunun ise sadece %29,5'i). Aynı zamanda hastalarda D vitamini düşüklüğü ile korele bir şekilde

PTH yüksekliği de mevcuttu (korelasyon katsayısı= -0,24, $p<0,01$). Yılmaz ve ark. yaptığı çalışmadaki sonuçla uyumlu bir şekilde hasta grubundaki 25(OH)D₃ seviyeleri dökülme şiddeti ile korele bulunmamıştır. Biz de çalışmamızda hastalık şiddeti ile D vitamini düzeyleri arasında ilişki bulmadık.

Oğrum ve ark. (131) yaş ortalaması 31,23±7,34 (21-50) olan 40 (21 kadın, 19 erkek) alopesi areata hastası ve yaş ortalaması 30,58±7,19 (21-48) olan 40 (21 kadın, 19 erkek) kontrol grubu arasında 25(OH)D₃ düzeyleri açısından fark olup-olmadığına bakmış ve iki grup arasında Yılmaz ve ark. çalışmasından farklı olarak istatistiksel anlamlı fark bulamamışlardır ($p>0,05$). Her iki grupta da değişken %97,5 oranında düşük saptanmıştır. Çalışmada 25(OH)D₃ düzeyleri >30 ng/ml ise normal, 15-30 ng/ml arasında ise eksik, <15 ng/ml ise yetersiz olarak kabul edilmiştir. 25(OH)D₃ düzeyleri cinsiyetler açısından da farklılık göstermemekte ($p>0,05$). 25(OH)D₃ düzeyleri normalin altında olanlar (eksik ve yetersiz) veya yetersiz olanlar olarak gruplandırıldığında da hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanamamış ($p>0,05$). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak bu çalışmadan farklı olarak, biz çalışmamızda D vitamini düşük olan grupta kadın hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğunu saptadık.

A. Aksu ve ark. (132) yaş ortalaması 32,21±9,6 olan, 30 kadın ve 56 erkek olmak üzere toplam 86 alopesi areata hastası ve yaş ortalaması 32,55±9,78 olan, 24 kadın ve 34 erkek olmak üzere 58 sağlıklı kontrol grubu arasında 25(OH)D₃ düzeyleri açısından farka bakmışlardır. AA hasta grubunda ortalama 25(OH)D₃ düzeyleri (11,84±6,18 ng/ml) kontrol grubuna (23,57±9,03 ng/ml) göre anlamlı düzeyde ($p<0,001$) düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama D vitamini düzeyleri kontrol ve hasta grupları arasında farklılık göstermemekteydi. Aksu ve ark. çalışmalarında D vitamini eksikliği olarak ≤ 20 ng/ml değerlerini kabul etmişler. D vitamini eksikliği alopesi areata hasta grubunun %91'inde ($n=78$), kontrol grubunun ise %33'ünde ($n=19$) görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$)

bulunmuştur. Bizim çalışmamızda D vitamini düşüklüğü hasta grubunda 19 (%61,3) kişide, kontrol grubunda ise 12 (%38,7) kişide görülmekteydi. D vitamini düşüklüğü hasta grubunda daha sık görülmüş olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Aksu ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak, hastalık şiddeti ile 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (korelasyon katsayısı= -0,409 , p<0,001). Hastalık süresi ile serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamış (korelasyon katsayısı= 0,143 , p=0,189). Biz de çalışmamızda benzer sonuç bulduk. AA hasta grubunda 25(OH)D₃ düzeyleri anlamlı bir şekilde (p=0,041) kadınlarda erkeklere göre daha düşük (sırasıyla 10,01±4,72 ng/ml ve 12,82±6,77 ng/ml) bulunmuştur. Biz de çalışmamızda benzer bir şekilde, D vitamini düşük olan grupta kadın katılımcı sayısını istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulduk. Aynı zamanda çalışmada 25(OH)D₃ düzeyleri ile yaş arasında da korelasyon bulunamamış (p>0,05). Çalışmada kontrol grubuna göre hasta grubunda serum D vitamini düzeylerinin düşüklüğünü normal sağlıklı popülasyonda da %30'lara varan D vitamini düşüklüğü ve hastaların psikolojik stresten dolayı daha az açık alanda bulunmaları ile açıklamışlar. Buna rağmen, bizim çalışmamızın aksine, hastalık şiddeti ile serum D vitamini düzeyleri arasında ters korelasyon bulunmuştur.

Mahmud ve ark. (133) yaş ortalaması 24,2±12,3 olan, 14'ü erkek, 9'u kadın olmak üzere 23 alopesi areata hastası ve yaş ortalaması 27±11,26 olan, 13'ü erkek, 7'si kadın olmak üzere 20 katılımcıdan oluşan kontrol grubunu serum 25(OH)D₃ açısından karşılaştırmış. Katılımcıların değerleri kış ve yaz olmak üzere iki kez değerlendirilmiş. AA hasta grubunda kontrol grubuna göre D vitamini seviyeleri anlamlı derecede düşük saptanmış (sırasıyla 11,32±10,18 ng/ml ve 21,55±13,62 ng/ml, p<0,05). Biz çalışmamızda iki grup arasında farklılık bulmadık. Aynı zamanda çalışmada CRP (C reaktif protein) değerlerine de bakılmış ve serum D vitamininin tam tersi AA hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış (sırasıyla 1,1±0,7 mg/dl ve 0,4±0,8 mg/dl, p<0,05). AA hasta

grubunda 16 (%69,5) katılımcıda, kontrol grubunda ise 5 (%25) katılımcıda serum D vitamini düzeyleri düşük saptanmıştır.

Ülkemizden Akar ve ark. (134) 30'u erkek, 2'si kadın olmak üzere 32 AA'lı erişkin hastada ve 24'ü erkek, 3'ü kadın olmak üzere 27 sağlıklı kontrolde iki grup arasında VDR gen polimorfizmi yönünden ilişkiyi araştırmış ve allel subgrupları açısından iki grup arasında fark saptamamışlar. Bu bulgular AA'da VDR subgruplarından çok sayısının önemli olduğunu düşündürmektedir.

Birkaç çalışmada D vitamininden fakir diyetle beslenen farelerde alopesi areata çok sık gözlenmezken, VDR geni mutantlaştırılmış farelerde (VDR null fare) veya D vitamini dirençli tip II rikets olgularında alopesi areata'nın daha sık izlenmesi kıl siklusunda D vitamininin rolünün çok az olduğunu/olmadığını, buna karşılık VDR sayı ve/veya yapısındaki sorunların daha ön planda rol aldığını düşündürür (16, 24-26). Gelecekteki çalışmalarda D vitamini düzeyinin ölçülmesinin yanı sıra dokuda D vitamini reseptör sayı ve yapısının da incelenmesi ile bu sorular aydınlatılacaktır.

Katılımcıların güneş koruyucu kullanımının, günlük açık havada kalma sürelerinin ve giyinme alışkanlıklarının sorgulanmamış olması çalışmamızdaki bir eksikliktir.

İtalya (36-47 kuzey) ile Türkiye (36-42 kuzey) benzer enlemlerde yer alan ve iklim benzerliği gösteren ülkeler olduğundan, d'Ovidio ve ark. , Oğrum ve ark. ve bizim yaptığımız çalışmada benzer sonuçlar almamız (hasta ve kontrol gruplarında serum 25(OH)D₃ açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamaması) D vitamini sentezinde UV ışıklarının önemli olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda Oğrum ve ark. ve bizim çalışmamızda hastalar benzer zaman dilimlerinde alındığından (Oğrum ve ark.: Mart-Mayıs, biz: Mart-Haziran) sonuçlarımızın benzerlik göstermesi beklenen bir durumdur.

6. SONUÇ

Çalışmaya yaş ortalaması $26,85 \pm 7$ olan, altı kadın, otuz beş erkek olmak üzere kırk bir alopesi areata hastası ve yaş ortalaması $26,88 \pm 6,95$ olan, beş kadın, otuz altı erkek olmak üzere kırk bir sağlıklı kontrol alındı. İki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,75$ ve 1). Gruplar arasında eşleştirme yapıldığından, bu beklenen bir sonuçu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre stres faktörleri anlamlı derecede fazla idi ($p=0,03$). Alopesi areata'da stres faktörlerinin rolü bilinen bir konudur.

Kadın hastalarda sadece saç tutulumu mevcutken, erkek hastalarda hem saç, hem sakal, hem de vücut tutulumu mevcut idi. Sakal tutulumu ile başvuran hasta az idi. Bu literatür bilgisi ile uyuşmamakta olup, bunun sebebinin sakal tutulumunun daha az kozmetik sorun oluşturduğu ve bu yüzden hastaların hastaneye daha az başvurduğu, hastanemizin asker hastanesi olduğundan dolayı askerlerin ve subayların her gün sakal traşı olmak zorunda oldukları ve bu nedenle de sakaldaki, özellikle küçük lezyonları fark edememiş olabilecekleri olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda sınırlı alopesi areata ve alopesi universalis'li kadın hasta olmamasına rağmen, hastalık şiddeti ile cinsiyet arasında diğer çalışmaların sonuçlarına benzer bir şekilde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalık şiddetine göre kötü prognostik faktörlere bakıldığı zaman hastalık şiddeti ile sadece tırnak tutulumu ($p=0,009$) ve ofiazisin ($p<0,001$) ilişkili olduğu görüldü. Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda da benzeri sonuçlar elde edilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında ölçülen değerler (kalsiyum, fosfor, albumin, PTH ve D vitamini) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu konuda daha önce yapılan çalışmaların bir kısmında D vitamini ile hastalık arasında ilişki saptanırken, bir kısmında da ilişki saptanamamıştır. Bu

konuda daha geniş örneklemelerin olduğu geniş çaplı, çokmerkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta grubunda hastalık şiddetine göre ölçülen parametreler (Alb, PTH, Ca, P, vitamin D) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Daha önce yapılan çalışmaların bir kısmında D vitamini değerleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki saptanırken, bir kısmında da ilişki saptanamamıştır. Bu konuda daha fazla katılımcının olduğu çok merkezli daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamini normal ve düşük olan gruplarda cinsiyet açısından anlamlı fark bulundu ve farkın kaynağının D vitamini düşük olan grupta kadın hasta sayısındaki düşüklük olduğu görüldü. Daha önce yapılan bir çalışmada da benzer bir şekilde kadınlarda D vitamini daha düşük bulunmuştur.

D vitamini açısından normal ve düşük gruplar arasında kötü prognostik faktörler açısından anlamlı fark bulunmadı.

D vitamini açısından normal ve düşük gruplar arasında hastalık şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı.

D vitamini normal, eksik ve yetersiz olan gruplarda demografik özellikler, kötü prognostik faktörler ve hastalık şiddeti açısından istatistiki anlamlı farklılık bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Balevi Ş. Alopesi areata. T Klin Dermatol J Int Med Sci 2006;2(31):1-18.
2. Gönül M, Gül Ü, Pişkin E. Alopesi areatalı hastaların geriye dönük değerlendirilmesi. Turk J Dermatol 2011;5:43-7.
3. Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç hastalıkları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (Editörler). Dermatoloji'de. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s.1295-344.
4. James WD, Berger TG, Elston DM. Diseases of the skin appendages. In: Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology. 10th ed. Canada: W.B. Saunders Co; 2006. p.749-67.
5. Oğuz O, Serdaroğlu S, Kalaycıyan A. Alopesi areatada klinik bulguların ve saç dökülmesi şekillerinin klinik seyir ile ilişkisi. T Klin J Dermatol 2007;17:145-9.
6. Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Hair growth disorders. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (Eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.753-77.
7. De Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of hair. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Eds). Rook's Textbook of Dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p.3201–321.
8. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. BMC Dermatol 2005;31(5):1-5.
9. Reichrath J, Schilli M, Kerber A, Bahmer FA, Czarnetzki BM, Paus R. Hair follicle expression of 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptors during the murine hair cycle. Br J Dermatol 1994; 131: 477-82.
10. Sakai Y, Kishimoto J, Demay MB. Metabolic and cellular analysis of alopecia in vitamin D receptor knockout mice. J Clin Invest 2001; 107: 961-6.

11. Cotsarelis G, Botchkarev V. Biology of hair follicles. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (Eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill;2008. p.739-49.
12. Tüzün Y. Derinin yapısı ve gelişmesi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (Editörler). Dermatoloji'de. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s.17-32.
13. Chen CH, Sakai Y, Demay MB. Targeting expression of the human vitamin D receptor to the keratinocytes of vitamin D receptor null mice prevents alopecia. Endocrinology 2001; 142(12): 5386-9.
14. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. Semin Cutan Med Surg2006;25(1):2-10.
15. Dong Ha Kim, M.D. Jin Woong Lee, M.D. Successful Treatment of Alopecia Areata with Topical Calcipotriol. Ann Dermatol Vol. 24, No. 3, 2012.
16. Mathews CH, Brommage R, DeLuca HF. Role of vitamin D in neonatal skeletal development in rats. Am J Physiol 1986; 250: E725-3013.
17. Baransü O. Saç hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B (Editörler). Pediyatrik Dermatoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. s.519-27.
18. Blume-Peytavi U, Hillman K, Guerrera M. Hair growth assesment techniques. Hair growth and disorders. 1'nci baskı. Berlin, Springer. 2008, 125-57.
19. Wolff H. Diseases of hair. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (Eds). Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p.1029-59.
20. Karaca N. Alopesili areatada tiroid hastalığı sıklığı (Uzmanlık Tezi) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
21. Alkurt M. Alopesi areatanın tanı ve takibinde dermoskopinin yeri (Uzmanlık Tezi) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
22. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott D, McMichael A. Alopecia areata. Int J Dermatol 2007;46:121-31.

23. Springer K, Brown M, Stulberg DL. Common hair loss disorders. *Am Fam Physician* 2003;68(1):93-107.
24. Beer S, Tieder M, Kohelet D, et al. Vitamin D resistant rickets with alopecia: A form of end organ resistance to 1,25 dihydroxy vitamin D. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 395-402.
25. Pavlovitch JH, Galoppin L, Rizk M, Didierjean L, Balsan S. Alterations in rat epidermis provoked by chronic vitamin D deficiency. *Am J physiol* 1984; 247: E228-33.
26. Li YC, Pirro AE, Amling M, et al. Targeted ablation of the vitamin D receptor: An animal model of vitamin D-dependent rickets type with alopecia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9831-5.
27. McElwee KJ, Tobin DJ, Bystryn JC et al. Alopecia areata: an autoimmune disease? *Exp Dermatol* 1999; 8: 371-9.
28. Bruno A, Bernard PhD. Hair shape of curly hair. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(6): 120-6.
29. Sperling LC. Normal hair anatomy and architecture. An atlas of hair pathology With Clinical correlation. USA, Parthenon Publishing, 2005: 1-32.
30. Wang E, McElwee K. Etiopathogenesis of alopecia areata: why do our patients get it? *Dermatol Ther* 2011; 24: 337-47.
31. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 64-9.
32. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006;5(1):64-9.
33. Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int J Dermatol* 2002;41(3):189-90.
34. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis and unusual cases. *Dermatol Ther* 2011;24(3):348-54.
35. Rivitti EA. Alopecia areata: a revision and update. *An Bras Dermatol* 2005;80(1):57-68.
36. McDonagh SJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(5):405-9.

37. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002;19(6):482-5.
38. Arca E, Kurumlu Z. Alopesi areatada etyopatogenez, klinik ve tanı. *Dermatose* 2003;2(3):83-9.
39. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):549-66.
40. McElwe K, Freyschmidt P, Ziegler A, Happle R, Hoffmam R. Genetic susceptibility severity of alopecia areata in human and animal models. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;11(1):11-6.
41. Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatol Ther* 2001;14(4):322-8.
42. Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II association help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995;31:186-9.
43. Utaş S, Patiroğlu T, Özcan H. Alopesi areatalı hastalarda HLA class I ve class II antijenleri. *Türkderm* 1997;31:120-3.
44. Kavak A, Baykal C, Özarmağan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000;39(8):589-92.
45. Akar A, Orkunoğlu E, Şengül A, Özata M, Gür AR. HLA class II alleles in patients with alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2002;12:236-9.
46. Tarlow JK, Clay FE, Cork MJ, Blakemore AI, McDonagh AJ, Messenger AG, et al. Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Invest Dermatol*. 1994;103:387-90.
47. Cork MJ, Crane AM, Duff GW. Genetic control of cytokines: cytokine gene poly morphisms in alopecia areata. *Dermatol Clin*. 1996;14:671-8.
48. Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H. Strong expression of CD40, CD54 and HLA-DR antigen and lack of evidence for direct cellular cytotoxicity are unique immunohistopathological features in alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 2003;294:536-43.
49. Arca E, Muşabak U, Akar A, Erbil H, Taştan HB. Interferon-gamma in alopecia areata. *Eur J Dermatol*. 2004;14:33-6.

50. Symington FW. Lymphotoxin, tumor necrosis factor, and gamma interferon are cytostatic for normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1989;92:798-805.
51. Galbraith GMR, Pandey JR. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism in alopecia areata. *Hum Genet.* 1995;96:433-6.
52. Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Gawkrödger DJ, Birch MP, Wengraf D, McDonagh AJ, et al. Role of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata: Strong association of a potentially functional AIRE polymorphism with alopecia universalis. *Tissue Antigens.* 2002;60:489-95.
53. Pforr J, Blaumeiser B, Becker T, Freudenberg-Hua Y, Hanneken S, Eigelshoven S, et al. Investigation of the p.Ser278Arg polymorphism of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata. *Tissue Antigens.* 2006;68:58-61.
54. Betz RC, König K, Flaquer A, Redler S, Eigelshoven S, Kortüm A-K, et al. The R620W polymorphism in PTPN22 confers general susceptibility for the development of alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2007;158:389-91.
55. Alfadhli S, Kharrat NJ, Al-Tememy B, Nanda A, Rebai A. Susceptible and protective endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in alopecia areata in the Kuwaiti population. *Autoimmunity.* 2008;12:1.
56. Weidinger S, Rodriguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Klopp N, Illig T, et al. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007;127:724-6.
57. Kemp EH, McDonagh AJ, Wengraf DA, Messenger AG, Gawkrödger DJ, Cork MJ, et al. The non-synonymous C1858T substitution in the PTPN22 gene is associated with susceptibility to the severe forms of alopecia areata. *Hum. Immunol.* 2006;67:535-9.
58. Serarslan G, Savaş N, Yenin JZ. Is atopy and autoimmunity more prevalent in patients with alopecia areata? A comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(6):720-3.
59. Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Australas J Dermatol* 2000;41(4): 213-8.

60. Kılınç I, Alper S, Ceylan C. Alopesi areatalı olgularda hasta profili: Bir retrospektif çalışma. Ege Tıp Derg 2002;41(1):25-7.
61. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott D, McMicheal A. Alopecia areata. Int J Dermatol 2007;46:121-31.
62. Thomas EA, Kadyan RS. Alopecia areata and autoimmunity: a clinical study. Indian J Dermatol 2008;53(2):70-4.
63. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, Bystryn JC. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. J Invest Dermatol 1994;102:721-4.
64. Tobin DJ. Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti-hair follicle immune response. Invest Dermatol 2003;8:176-81.
65. Tobin BJ, Bystryn JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. J Invest Dermatol 1995;104:13-4.
66. Tobin DJ, Hann SK, Song MS, Bystryn JC. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. Arch Dermatol 1997;133:57-61.
67. Güleç T, Tanrıverdi N, Dürü Ç, Saray Y, Akçali C. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. Int J Dermatol 2004;43(5):352-6.
68. Olsen E, Hordinsky MK, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. J Am Acad Dermatol 1999;40:242-6.
69. Kyriakis KP, Paltatzidou K, Kosma E, Sofouri E, Tadros A, Rachioti E. Alopecia areata prevalence by gender and age. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(5):572-3.
70. Hordinsky MK. Clinical presentations of alopecia areata. Dermatol Ther 2001;14:291-6.
71. Aktaş E. Alopesi areata tedavisindeki yenilikler. T Klin Dermatol 2005;1(48):103-8.
72. Serdaroğlu S, Gürkan A. Alopesi areata. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S (Editörler). Dermatolojide Tedavi'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s.58–61.

73. Arca E, Kurumlu Z. Alopesi areatada tedavi. *Dermatose* 2003;2(3):151-8.
74. Gürkan A, Serdaroğlu S, Oğuz O. Ofiyazik modelli alopesi areata hastalarının tedavisinde skuarik asit dibütilester'in (Sadbe) etkinliği. *Dermatose* 2010;1(1):9-13.
75. Bolduc C, Saphiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatol Ther* 2001; 14: 306-16.
76. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:96-8.
77. Pascher F, Kurtin S, Andrade R. Assay of 0.2 percent fluocinolone acetonide cream for alopecia areata and totalis. Efficacy and side effects including histologic study of the ensuing localized acneform response. *Dermatologica* 1970;141:193-202.
78. Freyschmidt-Paul P, Happle R, McElwee KJ, Hoffmann R. Alopecia areata: Treatment of today and tomorrow. *JID Symposium Proceedings* 2003; 8: 12-7.
79. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Saphiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 191-202.
80. Sohn KC, Jang S, Choi DK, Lee YS, Yoon TJ, Jeon EK, et al. Effect of thioredoxin reductase 1 on glucocorticoid receptor activity in human outer root sheath cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;356:810-5.
81. Garg S, Messenger AD. Alopecia Areata: Evidence-Based Treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 15-8.
82. Galán-Gutiérrez, Rodríguez-Bujaldón A, Moreno-Giménez JC. Update on the Treatment of Alopecia Areata. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 266-76.
83. Galbraith GM, Thiers BH. In vitro suppression of human lymphocyte activity by minoxidil. *Int J Dermatol* 1985;24:249-51.
84. Fiedler-Weiss VC. Potential mechanisms of minoxidil-induced hair growth in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:653-6.

85. Alkhalifah A: Alopecia areata update. *Dermatol Clin* 2013;31:93-108.
86. Tang L, Cao L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J. Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthralin. *Exp Dermatol* 2004;13:5-10.
87. Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G, et al: Treatment of alopecia areata by anthralin induced dermatitis. *Arch Dermatol* 1979;115:1254-5.
88. Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987;123:1491-3.
89. Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ, Metzler C, DeVillez RL. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Arch Dermatol* 1990;126:756-9.
90. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999; 38: 19-24.
91. Lavanya MS, Singh G. Topical Immunotherapy in Alopecia Areata. *Int J Trichology* 2010; 2(1): 36–9.
92. Dombrowski NC, Bergfeld WF. Alopecia areata: What to expect from current treatments. *Cleve Clin J Med* 2005; 72: 758, 760-1, 765-6.
93. Gilhar A, Etzioni A, Paus R: Alopecia areata. *N Eng J Med* 2012;366:1515-25.
94. Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 138-9.
95. Coronel-Perez IM, Rodríguez-Rey E, Camacho-Martinez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 481–5.
96. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:632-6.
97. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005; 98: 1024-7.

98. Holick MF. Vitamin D: a delightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66 : 182-94.
99. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 2739- 48.
100. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2062-72.
101. Chesney WR, Rickets: An old form for a new century. *Pediatrics International*. 2003; 45; 509 - 11.
102. Manolagas, SC, Werntz DA, Tsoukas CD, Proveddini DM, Vaughan JH. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 595- 600.
103. Lips P, Pluijm SMF, Smit JH, van Schoor NM. Vitamin D status and the threshold for secondary hyperparathyroidism in the longitudinal aging study Amsterdam. *Bone* 2005;36 Suppl:141.
104. Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1287– 9.
105. Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, et al Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci* 1998; 30: 431- 7.
106. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D : its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15 : 2579 - 85.
107. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 alpha, 25- Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th 2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974– 80.
108. Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med* 2006;12: 1372 -9.
109. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of Th17 cells. *Nature* 2009;453:1051-7.

110. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004; 229:1136 - 42.

111. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.*2004; 50: 72-7.

112. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:453-6.

113. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports Tcell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004; 25: 295-305.

114. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17: 6-10.

115. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004;47: 451 -62.

116. Hyppönen E, Laara, E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 58: 1500-3.

117. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis:a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.

118. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364-8.

119. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr Ca. Association between serum 25 hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-90.

120. Holick MF. Vitamin D and Sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. Clin J Am Soc Nephrol 2008 Jun 11.
121. Pittas, A.G.et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med.2010; 152(5): p. 307–14.
122. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. Am J Clin Nutr 2007; 85: 788 – 95.
123. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D, respiratory infections and asthma. Cur Allergy Astma Rep 2009; 9: 81-7.
124. Chantal Bolduc, 08/04/2016. Alopecia Areata Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/1069931-clinical> [16/06/2016].
125. Fatma U, Mine YT, Ayşe ÖB, Nurgül Ö. 25-OH Vitamin D Levels in Patients Admitted to Ankara Etlik Ihtisas Training and Research Hospital. Eur J Basic Med Sci 2012; 2 (1): 12-15.
126. Yilmaz N, Serarslan G, Gokce C. Vitamin D concentrations are decreased in patients with alopecia areata. Vitamins & Trace Elements 2012; 1: 105-9.
127. Kiliç S, Ersoy F, Sanal O, Türkbay D, Tezcan I. Alopecia universalis in a patient with common variable immunodeficiency. Pediatr Dermatol 1999; 16: 305-307.
128. Ahmed I, Masreen S, Bhatti R. Alopecia areata in children. J Coll Psysicians Surg Pak. 2007; 170: 587-590.
129. d'Ovidio R, d'Ovidio F. Recidive stagionali dell'alopecia areata. G Ital Dermatol Venerol 1995; 295: 130-4.
130. d'Ovidio R, Vessio M, d'Ovidio FD. Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing alopecia areata. Dermatoendocrinol 2013; 5: 271-3.
131. Oğrum A, Nermin B, Arzu KT, Seval K, Hatice ME. Alopesi areatalı hastalarda 25 hidroksi vitamin D₃ düzeyinin değerlendirilmesi. Türkderm 2015; 49: 50-3.

132. A. Aksu C, S. Sarikaya S, I. Kivanc A. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *British Journal of Dermatology* 2014; 170: 1299-1304.

133. Mahmud M, Omar A, Mosab S, Ahmad M, William N. Association between Vitamin D Levels and Alopecia Areata. *IMAJ* 2014; 16: 367-370.

134. Ahmet A, Funda EO, Mustafa T, Halis BT, Zafer K. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not associated with alopecia areata. *International Journal of Dermatology* 2007; 46: 927-929.



EKLER



EK-A: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı : Alopesia areata'lı hastalarda vitamini düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 5)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Alopesi kıl kaybı için kullanılan genel bir terimdir. Alopesi areata ise her yaşta görülebilen saç kaybının yaygın bir sebebidir.

Hastalıkta saçlar dökülür, çünkü etkilenen bireylerin kıl folikülleri, bağışıklık sistemi tarafından hastanın kendisinin olarak tanınmaz ve yabancı olarak algılanarak reddedilir (otoimmünite). Bunun neden olduğu, neden sadece belli bölgelerin etkilendiği ve kılların tekrar neden büyüdüğü bilinmemektedir.

Hastalık sakal, kaş ve kirpikler, vücut, kol ve bacaklar gibi kıl bulunan her yeri etkileyebilmekle beraber, genellikle saçlı deride küçük, madeni para büyüklüğünde, yuvarlak kel alanlara sebep olur. Bazen saçlı derinin tamamını tutabilir (alopesi totalis) veya saçlı deri ve vücut kıllarının tamamında da kayıp olabilir (alopesi universalis). Saç kaybının ne kadar olacağını önceden bilmek mümkün değildir.

Tipik alopesi areatada kılların yeniden büyümesi aylarca, bazen yıllarca zaman alabilir, fakat bu da garanti edilemez. Yeni çıkan saçlar bazen beyazdır. Alopesi totaliste ve alopesi universaliste kılların yeniden tam olarak büyüme olasılığı düşüktür.

Alopesi areatalı bir hastada tiroid hastalığı, diyabet ve vitiligo (deride beyaz yamalar) gibi diğer otoimmün hastalıkların gelişimi sağlıklı birine göre daha yüksek orandadır.

Hastalık bulaşıcı değildir. Stres hastalık için tetikleyici olabilir.

Alopesia areata hastalarındaki serum D vitamini, parathormon, fosfor, kalsiyum ve albumin değerlerini ölçmek ve hastalık şiddeti ile bu değerler arasında bağlantı olup-olmadığını değerlendirmek amaçlı bir araştırma yapmaktayız. Araştırmamızın ismi “Alopesia areata’lılarda D vitamini düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi’dir ve çalışma GATA Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğinde yürütölmektedir. 18 yaşından büyük, yaklaşık 40-50 alopesia areata hastası çalışmaya alınacaktır ve çalışma yaklaşık bir yıl sürecektir.

Bu çalışma kapsamında onay verdiğiniz takdirde, Dr.Mustafa TUNCA (mtunca@gata.edu.tr) veya onun görevlendireceği bir hekim hastalığınız ile ilgili bilgileri kaydedecek. Sizden çalışma için ek kan örneği alınmayacak, hastalığınız ile ilgili yapılan rutin kan kontrolleri için alınan kan örnekleri (2 tüp) laboratuvar ortamında incelenecek ve serum D vitamini, parathormon, fosfor, kalsiyum ve albumin düzeyleri değerlendirilecektir. İncelemeler sonucunda hastalığınız ile ilgili ileri tetkik ve tedavi yöntemleri gerekli göröürse bilgilendirilecek ve yönlendirileceksiniz. Elde edilen kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan Örneklerinin Saklanması: Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul’a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Siz bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz taktirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir

kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Çalışmanın getirebileceği olası yararlar: Çalışma sonucunda D vitamini ile hastalık arasında ilişki bulunursa, D vitamini tedavisinin hastalığın önlenmesi veya tedavisinde kullanılıp-kullanılamayacağı konusunda yeni araştırma yapılabilir ve bu şekilde yeni tedavi seçenekleri düzenlenebilir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr.Sabir HASANOV tarafından GATA Deri ve Zührevi Hastalıkları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Sabir HASANOV'u, 0507-110-56-30'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK-B: OLGU RAPOR FORMU

Alopesia areata'lı hastalarda D vitamini düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi

HASTA TAKİP FORMU

../../....

Ad/soyad:

Yaş:

TC:

Cinsiyet:

Tel.:

Meslek:

Tanı:

Memleket:

Medeni hali:

Hikaye: Hastalık süresi ... yıl/ay

Aldığı tedaviler:

Atak sayısı:

Stres faktörleri:

Tedaviye yanıt:

Eşlik eden otoimmün hastalık:

Aile hikayesi:

Fizik muayene: Tutulum tipi: Sınırlı A.A./Yaygın A.A./A.T./A.U.

Tutulum alan yüzdesi:

Hastalık aktiflik durumu:

Tırnak tutulumu: ()

Atopik dermatit: ()

Ofiazis: ()

Serum D vitamini değeri:

Serum kalsiyum, fosfor, albumin değerleri:

Serum PTH (parathormon) değeri: