

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı



**SKATRİSYEL ALOPESİ OLGULARINDA PİLOSEBASE
FOLİKÜL KÖK HÜCRELERİNİN DURUMU VE T LENFOSİT
İNFİLTRASYONU ALT TIPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem KOCABAŞ YENİPAZAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. GÜNSELİ ÖZTÜRK

İZMİR 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden bu yana desteğini esirgemeyen ve tez çalışmalarım boyunca her zaman yanımda olan, değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Günseli Öztürk'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve emeklerini hep üzerimde hissettiğim, asistanları olmaktan gurur duyduğum, değerli hocalarım Prof. Dr. Fezal Özdemir, Prof. Dr. İdil Ünal, Prof. Dr. Tuğrul Dereli, Prof. Dr. Can Ceylan, Prof. Dr. İlgen Ertam, Prof. Dr. Işıl Karaarslan, Doç. Dr. Bengü Gerçeker Türk'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman çok büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve klinik personelimize,

Tez çalışmalarım boyunca benden desteğini bir an bile esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen değerli hocalarım Prof. Dr. Gülşen Kandiloğlu ve Doç. Dr. Banu Yaman'a,

Tez çalışmalarını sırasında yardımlarını eksik etmeyen, güleryüzlü, anlayışlı tüm Patoloji Anabilim Dalı asistan ve personel arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Arş. Gör. Aslı Suner Karakülah'a,

Ayrıca bana her anımda destek ve yardımcı olan eşim Dr. Ahmet Emre Yenipazar'a, canım annem, babam, kardeşime ve her zaman bana yaşama sevinci veren canım oğlum Kerem'e

Teşekkür ve sevgilerimle...

Dr. Gizem KOCABAŞ YENİPAZAR

ÖZET

SKATRİSYEL ALOPESİ OLGULARINDA PİLOSEBASE FOLİKÜL KÖK HÜCRELERİNİN DURUMU VE T LENFOSİT İNFİLTRASYONU ALT TIPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sikatrisyel alopesiler etiyojisi ve patogenezi henüz net aydınlatılmamış kronik, inflamatuvar bir hastalık grubudur. Kıl folikülü primer sikatrisyel alopesilerde (PSA) otoagresif immunitenin primer hedefi olarak bilinmektedir. Kıl folikülü kök hücrelerinin (KFKH) geri dönüşümsüz harabiyetinin genellikle inflamatuvar mekanizmalar sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir. Patogeneizde birçok mekanizma suçlanmıştır. Bunlardan en çok göze çarpanı inflamasyon ve kök hücre harabiyetidir.

Çalışmamızda PSA'larda pilosebase foliküldeki kök hücrelerin varlığı, hastalık ilişkili inflamatuvar infiltratın tipinin belirlenmesi, varsa aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2007-2015 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 26 liken pılanopilaris (LPP), 15 diskoid lupus eritematozus (DLE), 7 (Brocq'un psödopeladı) BP olmak üzere toplam 48 PSA olgusu ve 9 normal saçlı deri örneği kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastalar dermatolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Dermatolojik muayenede olguların alopesik alanları, lokalizasyonu, skar varlığı, PSA alt tipi tanısına yönelik atrofi, eritem, skuam, püstül, perifoliküler hiperkeratoz, perifoliküler papüllerin varlığı değerlendirildi. Patolojik değerlendirmede ise tüm hastaların hematoksilin&ezin (H&E) boyalı preparatları fibrozis, inflamasyon, folikültropizm açısından incelenirken ayrıca her olguya sitokeratin-15 (CK-15), CD34, nestin, CD4 ve CD8 immun boyama yapılarak immunhistokimyasal (İHK) olarak da değerlendirildi.

PSA'larda klinik olarak gözlenen ana bulgu skatris, alopesik odaklar iken, LPP'de perifoliküler likenoid papüller ve hiperkeratoz; DLE'de eritem, skuam, atrofi; BP'de ise değişik paternlerde gözlenen atrofik yamalar izlendi. PSA'larda histopatolojik olarak gözlenen ana bulgu sebace atrofi, perifoliküler yangısal infiltrasyon ve kıl folikülü harabiyeti idi. Dermoeptidermal hasar bulgularından bazal membran kalınlaşması DLE'li olgularda, foliküler dilatasyon ve multinükleer dev

hücre varlığı da LPP'li olgularda daha sık gözlemlendi. Perifoliküler inflamasyon DLE tanılı olgularda, LPP ve BP tanılı gruplara göre belirgin olarak daha yoğun izlendi. Perifoliküler yerleşimli infiltrasyon PSA alt tiplerinde en yoğunundan en hafife sırasıyla DLE, LPP, BP şeklinde sıralandı.

Kök hücre belirteçleri olan CK-15, CD34 ve nestin pozitif hücreler folikülün farklı bölgelerinde gözlemlendi. Hastaların %89,6'sında CK-15 kaybı izlendi, CK-15 tam kaybı gözlenen hastalarda belirgin inflamasyon ve minimal fibrozis izlendi. CK-15'in DLE'de diğer PSA alt tipleri ve kontrol gruba göre hem epidermal hem foliküler bölgede kayıp olması anlamlı bulundu.

Sikatrisyel alopesilerin patogenezi ve kök hücre kaybı ile ilişkisi karmaşık bir süreçtir. Kök hücre harabiyetinin belirgin olduğu olgularda inflamatuvar infiltratın yoğun olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Yine de bu hastalık grubunun patofizyolojisinin daha net anlaşılabilmesi, patogenezi kök hücrelerin rolünü tanımlanabilmesi ve tedavide yeni, etkili terapötik ajanların geliştirilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: sikatrisyel alopesi; kök hücre; inflamasyon

ABSTRACT

THE CONDITION OF PILOSEBACEOUS FOLLICULAR STEM CELLS AND THE EVALUATION OF THE SUBTYPES OF T LYMPHOCYTE INFILTRATION IN CASES OF SCARRING (CICATRICIAL) ALOPECIA

Scarring alopecias are a group of chronic, inflammatory diseases and their etiology and pathogenesis are not clearly identified. The hair follicle is the primary target of the auto-aggressive immunity in primary scarring alopecias (PSA). The irreversible injury of the hair follicle stem cells is thought to have occurred usually as a result of inflammatory mechanisms. Several mechanisms have been implicated in the pathogenesis. The most prominent of those are inflammation and stem cell injury.

In our study, we aimed to investigate the presence of stem cells in the pilosebaceous follicle in PSAs, to determine the type of disease associated inflammatory infiltrate and if any, the relationship between them.

A total of 48 PSA cases consisting of 26 LPPs, 15 DLEs and 7 BPs that were diagnosed in Ege University Medical School Departments of Dermatology and Pathology between the years 2007 and 2015 and 9 normal scalp samples as the control group were included in the study. The patients were evaluated both dermatologically and histopathologically. In dermatologic examination, the alopecic areas, their localization, presence of scarring, and the presence of atrophy, erythema, scale, pustula, perifollicular hyperkeratosis and perifollicular papules for the PSA diagnostic subtype were evaluated. In the pathological examination, the hematoxylin-eosin stained slides of all the patients were examined in terms of fibrosis, inflammation and follicle tropism and every case was also evaluated immunohistochemically with the immun stains of CK-15, CD34, Nestin, CD4 and CD8.

The main clinical findings observed in PSAs were scarring and alopecic areas, whereas they were perifollicular lichenoid papules and hyperkeratosis in lichen planopilaris (LPP); erythema, scaling, atrophy in discoid lupus erythematosus (DLE) and atrophic patches seen in different patterns in pseudopelade of Brocq (BP). The main histopathologic findings observed in PSAs were sebaceous atrophy,

perifollicular inflammatory infiltration and hair follicle injury. The basement membrane thickening which is one of the findings of dermoepidermal injury was observed more in cases with DLE and follicular dilatation and the presence of multinucleated giant cells were observed more in cases with LPP. Perifollicular inflammation was observed more intensely in cases with DLE rather than in cases with LPP and BP. The perifollicular localized infiltration from the most intense to the mildest in PSA subtypes was listed as DLE, LPP, BP, respectively.

The cells that are positive with the stem cell markers which are CK-15, CD34 and nestin were observed in different regions of the follicle. CK-15 loss was observed in 89,6% of the patients. Prominent inflammation and minimal fibrosis were observed in patients who had total loss of CK-15. The loss of CK-15 in both epidermal and follicular areas in DLE rather than in other PSA subtypes and the control group was found to be significant.

The pathogenesis of scarring alopecias and the relationship with the loss of stem cells are complicated processes. The intense inflammatory infiltrate in cases with prominent stem cell injury supports this idea. However, more extensive studies are needed in order to understand the pathophysiology of this disease group more clearly, to identify the role of the stem cells in the pathogenesis and to develop new and effective therapeutic agents in treatment.

Key words: Cicatricial alopecia; stem cell; inflammation

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	XII
KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kıl Folikülü	3
2.1.1 Kıl folikülünün gelişimi ve moleküler kontrolü	3
2.1.2. Olgun kıl folikülünün yapısı	4
2.1.3. Kıl folikülü kök hücreleri (KFKH).....	6
2.1.4. Erişkinde kıl folikülü döngüsü	9
2.2. Sikatrisyel Alopesiler.....	11
2.2.1. Primer Sikatrisyel Alopesiler	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1. Hasta seçimi	34
3.2. Patolojik değerlendirme	34
3.3. Verilere uygulanan istatistiksel yöntemler.....	35
4. BULGULAR	37
4.1. Klinik ve histopatolojik değerlendirme.....	37
4.2. Yaş ve Cinsiyet	43
4.3. Yangı (yüzeyel/derin)	44
4.4. Yangı (perifoliküler/perivasküler/folikülotropizm)	45
4.4.1. Perifoliküler infiltrasyon	45

4.4.2. Perivasküler infiltrasyon	46
4.4.3. Folikülotropizm.....	46
4.5. Fibrozis	47
4.6. CD4/CD8 oranı	48
4.7. Kök hücre belirteçleri.....	49
4.7.1. Sitokeratin 15	50
4.7.2. CD34.....	54
4.7.3. Nestin	57
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: Kıl folikülünün bölümleri.....	6
Şekil 2	: PSA'da olası patogenetik faktörler	13
Şekil 3	: Kontrol olgu saçlı deri örnekleri. A.Kıl folikülü, vertikal kesit (H&E x40), B. Kıl folikülleri, sebace bez seviyesi, transvers kesit (H&E x100), C. Kıl folikülleri, kıl kökü-yağ doku seviyesi, transvers kesit (H&Ex100).....	37
Şekil 4	: LPP tanılı olgunun klinik fotoğrafı (dağınık yerleşimli alopesik alanlar).....	38
Şekil 5	: LPP tanılı olgunun klinik fotoğrafı (FFA varyantı)	39
Şekil 6	: LPP'de histopatolojik görünüm, A. Dermoepidermal hasar, lenfosit infiltrasyonu (H&E x40), B. Dermoepidermal hasar (H&Ex200), C. Kıl folikül epitel hasarı (H&E x200).....	39
Şekil 7	: DLE tanılı olgunun klinik fotoğrafı	40
Şekil 8	: DLE'de histopatolojik görünüm, A. Yüzeyde hiperkeratoz, yüzeyel dermal belirgin ödem, perifoliküler yoğun yangı, ve sebace atrofi (H&Ex40), B. Bazal membran kalınlaşması, dermoepidermal hasar, perifoliküler yoğun yangı (H&Ex100), C. Perifoliküler yoğun yangı X100, D. Yüzeyde hiperkeratoz ve dermoepidermal hasar X100	40
Şekil 9	: BP tanılı 4 olgunun klinik fotoğrafı.	41
Şekil 10	: BP'de histopatolojik görünüm, perifoliküler yoğun yangı ve fibrozis izlenmekte, A. (H&Ex40), B-C-D. (H&Ex100).....	42
Şekil 11	: PSA'lı olgu ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı.	44
Şekil 12	: LPP ve DLE tanılı hasta gruplarında perifoliküler yangının yüzeyel/derin yerleşiminin karşılaştırılması.	44
Şekil 13	: Perifoliküler infiltrasyonun PSA alt tipleri arası dağılımı.	46
Şekil 14	: PSA alt tipleri ve kontrol grupta folikülotropizm değerlendirilmesi.	47

Şekil 15 : Kıl folikülünde lenfosit infiltrasyonu, A. H&Ex200, B. CD4 boyama (x200), C. CD8 boyama (x200).....	49
Şekil 16 : Normal saçlı deride CK-15 boyanması, A. Vertikal kesitte epidermis ve kıl folikülünde CK-15 pozitifliği, (x100), B. Transvers kesitte foliküler CK-15 pozitifliği, (x200).....	50
Şekil 17 : Olgu ve kontrol grupları arası CK-15 boyanma yüzdeleri.....	51
Şekil 18 : LPP'de CK-15 boyanması, A. Foliküllerde fokal CK-15 kaybı (x100), B. Folikülde CK-15 kaybı (x200), C. Folikülde normal CK-15 boyanması (x100).....	51
Şekil 19 : DLE'de CK-15 boyanması, A. Epidermal bölgede fokal CK-15 kaybı (x100), B. Folikülde CK-15 kaybı (x400), C. Folikülde CK-15 pozitifliği (x200)	52
Şekil 20 : BP'de CK-15 boyanması, A. Epidermal CK-15 kaybı (x100), B. Foliküllerde fokal CK-15 kaybı (x40), C. CK-15 kaybı olan folikül (x100), D. CK-15 kaybı olmayan folikül (x100).....	53
Şekil 21 : PSA alt tipleri arası CK-15 boyanma yüzdeleri.....	53
Şekil 22 : Olgu ve kontrol grupları arası CD34 boyanma yüzdeleri	55
Şekil 23 : CD34 boyanması. A. Pilosebase folikülde normal CD34 boyanması, (x100), B. LPP'de CD34 kaybı, (x200), C. DLE'de CD34 kaybı, (x200), D. BP'de CD34 kaybı, (x400).....	56
Şekil 24 : PSA alt tipleri arası CD34 boyanması yüzdeleri.....	57
Şekil 25 : Normal pilosebase folikülde nestin pozitifliği, A. Sebese bez hizasındaki infundibuler bölge (üst bölge) (x100), B. Pilar kasın tutunma bölgesi altında kalan dış kök kılıfının iç yüzü (alt bölge), (x100)	58
Şekil 26 : Olgu ve kontrol gruplar arası nestin üst bölge boyanması yüzdeleri.....	58
Şekil 27 : Olgu ve kontrol gruplar arası nestin alt bölge boyanması yüzdeleri.....	59

- Şekil 28** : LPP’de nestin boyanması, A. Sebace bez hizasında normal nestin pozitifliği, (x200), B. Folikülün alt bölümünde normal nestin pozitifliği, (x200), C. Sebace bez hizasında nestin kaybı, (x100), D. Folikülün alt bölümünde nestin kaybı, (x100)60
- Şekil 29** : DLE’de nestin kaybı, (x200).....61
- Şekil 30** : BP’de nestin boyanması, A. Dış kök kılıfı iç yüzünde nestin pozitifliği, (x200) B. Nestin kaybı, (x200).....61
- Şekil 31** : PSA alt tipleri arasında nestin üst ve alt bölge boyanması yüzdeleri62



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneğinin önerdiği primer sikatriyel alopesilerin sınıflaması.	18
Tablo 2 : H&E boyamada gözlenen diğer histopatolojik bulgular ve PSA alt tiplerinde gözlenme sıklıkları.	43
Tablo 3 : Kök hücre beliteçlerinin (CD34, CK-15 ve nestin) PSA alt tiplerinde pozitif boyanma verileri.	50
Tablo 4 : CK-15 boyanmasının PSA alt tiplerine göre karşılaştırılması.	54
Tablo 5 : Nestinin üst bölge boyanmasının PSA alt tipleriyle karşılaştırılması.	63
Tablo 6 : Nestinin alt bölge boyanmasının PSA alt tipleriyle karşılaştırılması.	63

KISALTMALAR DİZİNİ

PSA	: Primer sikatrisyel alopesi
LPP	: Liken pilanopilaris
DLE	: Diskoid lupus eritematozus
AA	: Alopesi areata
EKH	: Epidermal kök hücre
KFKH	: K11 folikülü kök hücresi
CK	: Sitokeratin
FD	: Folikülitis dekalvans
PPAR	: Peroksizom proliferatör-aktive reseptör
HBV	: Hepatit B virus
SSSA	: Santral santrifugal sikatrisyel alopesi
BP	: Brocq'un psödopeladı
FFA	: Frontal fibrozan alopesi
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
KKLE	: Kronik kutanöz lupus eritematozus
ANA	: Anti-nükleer antikor
DİF	: Direkt immun floresan
İHK	: İmmunhistokimyasal
DAB	: Diaminobenzidin tetrahidroklorit
H&E	: Hematoksilen & Eozin
İBY	: İlgili bölüm yok
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon

1. GİRİŞ

Saç tarih boyunca; sağlık, canlılık, güç ve çekiciliğin simgesi olmuştur. Bu sebeple saç dökülmesi (alopesi) hem erkek hem de kadınlar için önemli psikolojik sıkıntılar oluşturabilmektedir (1). Alopesiler dermatolojik hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Çok sayıda lokal veya sistemik hastalığa bağlı olarak oluşan, bazen kalıcı saç kaybına neden olabilen alopesi alt tiplerine doğru tanının konulması, uygun tedavinin erken dönemde başlanabilmesi açısından son derece önemlidir (2).

Alopesi klasik olarak sikatrisyel ve sikatrisyel olmayan tip olmak üzere iki gruba ayrılır (3, 4). Sikatrisyel alopesi primer veya sekonder nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Primer sikatrisyel alopesilerde (PSA) asıl hedef kıl folikülüdür; liken pilanopilaris (LPP) ve diskoid lupus eritematozus (DLE) başta olmak üzere birçok farklı hastalık bu grupta yer alır. Sekonder sikatrisyel alopeside ise başlıca tinea kapitis favosa, skalp derisine metastaz ve travma gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar. Sikatrisyel alopesilerde kıl foliküllerinde kalıcı hasar olup, hastalığın son evresinde foliküler epitel, bağ dokusuyla yer değiştirdiği için çoğu zaman geriye dönüş olmaz (4, 5).

PSA'nın patogenezi net olarak bilinmemektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda olası hedefin çıkıntı (bulge) bölgesi olduğu ileri sürülmekte ve bu bölgede yer alan kök hücrelerin harabiyetinin kalıcı folikül kaybına yol açan faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir (6).

Son yapılan çalışmalarla epidermal kök hücrelerin kıl folikülü, sebace bez ve interfoliküler epidermiste yerleştiği bilinmektedir (6). Kıl folikülünün anajen, katajen ve telojen döngüsünden sorumlu kök hücrelerin ise folikülün çıkıntı bölgesinde yerleştiği bildirilmiştir (7). Her yeni anagen oluşumunda öncelikle kıl folikülü, folikül kök hücreleri rezervuarı ile rejenere olur. Her yeni kıl siklusu başlangıcında çıkıntı bölgesi yerleşimli kök hücreler proliferasyon için aktive olurlar. Yapılan çalışmalarda da tek bir çıkıntı bölgesi kök hücresinin sebace bez, kıl folikülü ve epidermisi oluşturma yeteneğinin olduğu gösterilmiştir (8).

Kıl folikülü, bu kök hücre havuzu yok edilmediği sürece rejenerasyon kapasitesini kaybetmez. Bu da epidermal kök hücrelerin her bir bireyin yaşamı boyunca farklılaşmamış durumunu sürdürdüğünü göstermektedir (9).

Kıl folikülü çıkıntı bölgesi, epidermis ve pilosebace folikülün (kıl folikülleri ve sebace bezler) gelişimini sağlayan multipotent kök hücrelerin yerleşim yeridir. Bu kök hücrelerin çıkıntı bölgesi yerleşimli olması; sikatrisyel alopesi gibi bazı inflamatuvar alopesilerde neden irreversibl (geri dönüşümsüz) kayıp olurken alopesi areata (AA) gibi diğer alopesilerde reversibl (geri dönüşümlü) saç kaybı olduğunu açıklayabilir (10).

Bu proje PSA'lar olarak bilinen ve patogenezi henüz net aydınlatılmamış olan kronik inflamatuvar, geri dönüşümsüz saç kaybı ile giden bir hastalık grubunun patogenezi katkıda bulunmak ve geri dönüşümsüz saç kaybına neden olabilecek kök hücre kaybının varlığını ortaya koymak amacıyla planlanmıştır. PSA tanısı alan hastaların kıl foliküllerindeki kök hücrelerin varlığı araştırılarak geri dönüşümsüz saç kaybına neden olan bölge daha net saptanabilir. Folikül kök hücrelerindeki hasar bu grup hastalıkla karakterize skar gelişimini açıklayabilir. PSA tanısı alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılarak yapılması planlanan bu çalışmada skar gelişim patogenezi çıkıntı bölgesindeki kök hücrelerin rolü araştırılacaktır.

Bu çalışmanın amacı sikatrisyel alopesi olgularında kök hücre antikorlarını kullanarak foliküler çıkıntı bölgesi kök hücrelerinin durumunu göstermenin yanısıra CD4 ve CD8 boyama ile de T lenfosit infiltrasyon tipini belirlemek ve varsa kök hücre kaybı ile infiltrasyon tipi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kıl Folikülü

Saç terminal düzeyde farklılaşmış ve saç shaftını oluşturan ölü keratinositlerden (trikositler) oluşur. Saç shaftları derinin kompleks mini organı olarak kıl folikülü tarafından yapılır. Kıl folikülü kendisiyle ilişkili yapılar olan; sebace bez, apokrin bez ve erekteör pili kası ile 'pilosebace birim'i yapar. Kıl folikülü gelişimi esasen fetal ve perinatal deri gelişim sürecinde gerçekleşmesine rağmen, deri yaralanmalarından sonra da yeni kıl folikülü oluşumu gözlenmektedir (11).

2.1.1 Kıl folikülünün gelişimi ve moleküler kontrolü

Kıl folikülünün gelişiminin ilk şartı derinin üst tabakası olan epidermis (ektoderm) ve altındaki mezenşim (mezoderm) arasında moleküler iletişimidir. Ektoderm kökenli kıl folikülü kök hücreleri, kıl folikülünün sebace bez ve apokrin bez de dahil bütün epitelyal bileşenlerini oluştururken; mezoderm kökenli hücreler dermal papilla ve kıl folikülünü çevreleyen bağ dokusu kılıfını yapar. Buna karşılık; nöral krest kökenli melanosit öncüsü hücreler ise kıl folikülünün pigment birikimini oluşturur (8).

Kıl folikülünün gelişimi 3 ana bölümden oluşur;

1. İndüksiyon; evre 0 ve 1 (plakot)
2. Organogenez; evre 2 (germ) ve evre 3-5 (peg)
3. Olgunlaşma; evre 6-8 (bulboz peg).

Morfolojik olarak ayrı ayrı izlenebilen gelişim evrelerine ayrılır ve her bir evre özgün moleküler ilişkilerden etkilenir.

İlk sinyal dermisin üzerindeki epitel hücrelerini uyarması şeklinde başlar ve daha sonra karşılıklı olarak devam eder ancak kıl folikülünün oluşumunu uyaran ilk moleküler sinyalin doğası henüz açık değildir. Bu ilk indüksiyon ile üstteki epitel hücreleri aşağıya doğru çoğalarak kıl plakotunun oluşumunu sağlar. Epidermiste yer alan epidermal keratinositlerin hepsi foliküler keratinosit oluşturmayacaktır ki deride kılsız bölgelerin oluşu ve kılların düzenli dizilişi, kıl folikülü aktivatörü ve inhibitörü

lokal gradiyent kokteylinin olduğunu düşündürmektedir. Wnt/Beta-katenin sinyali kıl folikülü oluşumunun başlangıcının temel anahtarıdır. Wnt inhibitörü olan Dkk1'in epitelde ekspresyonu veya Beta-katenin ekspresyonunun eksikliği kıl folikülü gelişimi indüksiyonun meydana gelmemesine neden olur (12, 13). Buna karşılık, Beta-katenin'in aşırı eksprese edildiği fare modellerinde ise epidermal keratinositler global olarak kıl folikülü oluşturma kapasitesi kazanırlar ki bu da fazla sayıda plakot oluşumuna neden olur (14, 15). Epitelyal karakterdeki plakot hücreleri altlarındaki mezenşimde (ilerideki dermis) dermal hücrelerin bir araya gelmelerini ve dermal topluluğu oluşturmalarını ve bu topluluğun da dermal papillayı oluşturmalarını sağlayan sinyalleri verir. Dermal papilla oluşumu ve olgunlaşmasında rol oynayan temel sinyal ise Shh sinyalidir (16, 17). Dermal topluluk hücreleri üzerindeki epidermise özgün büyüme sinyalleri göndererek, plakotun alttaki mezenşime doğru çoğalarak uzamasını sağlar ve karşılıklı ilerleyen epitelyal-mezenşimal etkileşimler ile kıl folikülü tabakalarının farklılaşmaları ve olgulaşması gerçekleşir. Sebace bez, kıl folikülünün epitel kökenli hücrelerinden gelişirken, erekör pili kası ise kıl folikülünden bağımsız olarak mezenşimal dokuda gelişir ve daha sonra aşağıya doğru büyüyerek kıl folikülünün kök hücrelerini içeren çıkıntı bölgesi ile bağlantı kurar (11).

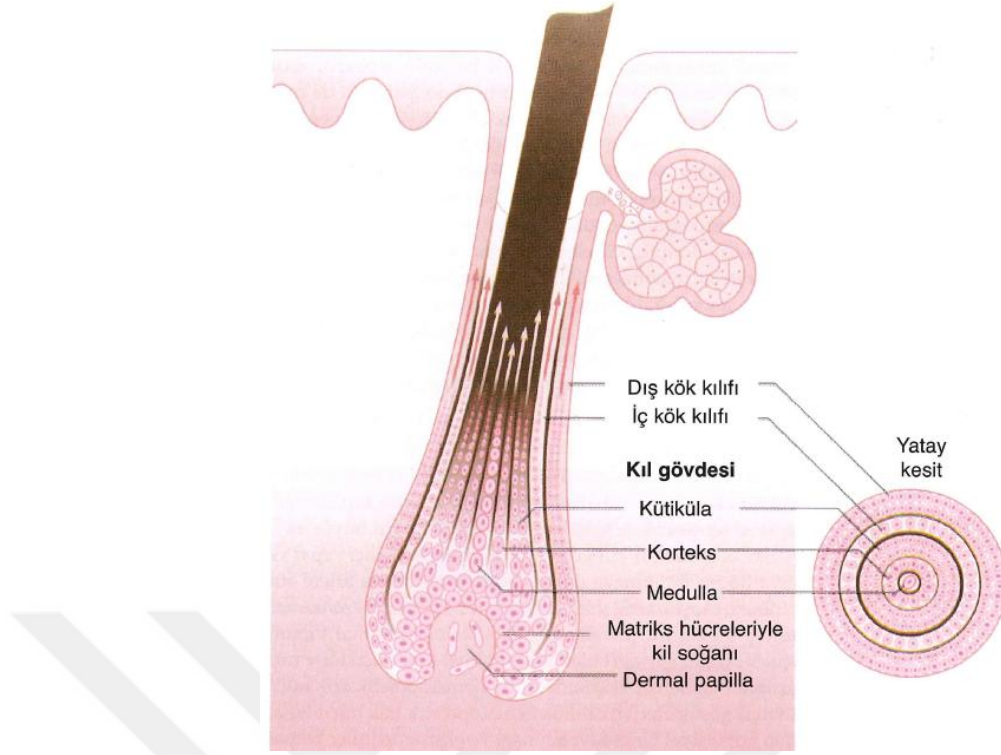
2.1.2. Olgun kıl folikülünün yapısı

Olgun (anagen) kıl folikülü, saç döngüsü sürecinde yenilenmeyen kalıcı üst kısım ve düzenli olarak yenilenen alt kısımdan oluşur. Üst kısım, infundibulum ve istmustan oluşurken, döngüyle alt kısım ise kıl şaftı ve kıl tokmağından (bulb) oluşur. Üst kısımda yer alan infundibulum kıl kanalının deriye açıldığı bölümdür. İfundibulum bölümü sebace bezin kıl folikülüne girişi ile belirlenmiştir. İfundibulumun proksimalinde yer alan istmusta ise erekör pili kasının girişi gözlenir ve bu bölge için sınırı belirler. İstmusta epitelyal ve melanosit kök hücrelerini barındıran bir bölge olan çıkıntı bölgesi yer alır, bu bölge kalıcı olarak hasarlanırsa, kıl büyümesi gerçekleşmez. Çıkıntı bölgesi, kıl folikülünün yenilenmeyen kalıcı bölgesinin son bölümüdür. Çıkıntı bölgesi erekör pili kasının kıl folikülüne giriş yaptığı seviyede dış kök kılıfının genişlemesiyle oluşan anatomik lokalizasyonu ifade etmektedir ve bu bölgenin özel bir immünolojik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (18). Bu bölgede bulunan hücrelerin yüksek seviyede β -1

integrin ve düşük seviyede E-kadherin, β -Y katenin içerdiği bilinmektedir. Bu ekspresyon daha çok indifferansiye bir morfolojiyi temsil etmekte olduğundan kıl folikülü için kök hücre popülasyonunun bu alanda yer aldığı düşünülmektedir (19, 20). Sikatrisyel alopesilerde de patolojik immün yanıtın çıkıntı bölgesine karşı geliştiği düşünülmektedir. Bu bölgede immün yanıt ile gelişen yıkım öncü (progenitor) hücrelerin kalıcı olarak zedelenmesine yol açarak foliküler rejenerasyonu engellemekte ve kıl folikülünün geri dönüşümsüz olarak bozulduğu görülmektedir (18).

Yenilenen bölümde yer alan kıl tokmağında; matriks keratinositleri ve kıl folikülünün pigmentli birimi bulunur. Çıkıntı bölgesinden göç ederek kıl shaftını oluşturmak üzere aktive olan matriks keratinositleri hızla çoğalırlar (geçici çoğalan hücreler) ve sayıları saç tokmağının boyutunu ve kıl shaftının çapını belirler (21). Matriks hücreleri çoğalmalarını durduklarında ve farklanmaya başladıklarında kıl shaftının hücre tabakalarını ve iç kök kılıfını oluştururlar. Dış kök kılıfı ise farklı öncü hücrelerden köken alır (22, 23). İnfundibulum, istmus, çıkıntı ve kıl tokmağı ektoderm kökenli kıl folikülü epitelinden köken alırken, dermal papilla ise mezoderm kökenlidir. Dermal papilla, sıkı paketlenmiş fibroblast hücrelerini içerir ve kıl tokmağı boyutunu, kıl shaftının çapını ve uzunluğunu ve anagen fazın süresini belirler (23, 24).

Kıl folikülü kesiti, epitelinin birbirinden farklı tipte keratin eksprese eden, en az 8 farklı konsantrik tabakadan oluşur. En dıştan içe doğru; dış kök kılıfı, eşlik eden tabaka (companion), iç kök kılıfı ve kıl shaftı tabakaları rahatlıkla izlenebilir. İç kök kılıfı ise kendi içinde dıştan içe şu tabakalara ayrılmıştır; eşlik eden tabaka - Henle'nin tabakası- Huxley'in tabakası- iç kök kılıfı kütikülü. Kıl shaftı tabakaları şunlardır; ortada medulla ve her iki yanında korteks. Kıl shaftı iç kök kılıfının kütikülü tarafından sarılmıştır. Tüm kıl folikülü epitel tabakaları da en dışta mezoderm kökenli olan, kollajen ve stroma hücreleri içeren bağ dokusu kılıfı ile çevrelenmiştir (11) (Şekil 1).



Şekil 1: Kıl folikülünün bölümleri.

2.1.3. Kıl folikülü kök hücreleri (KFKH)

Kök hücreler, kendilerini süresiz olarak yenileme kapasitesine sahip, uygun şartlar altında insan vücudunda birçok matür hücre tipine dönüşebilen özelleşmiş hücrelerdir. Kendini yenileyebilme, ana hücreye benzer özellikte en az bir yavru hücre oluşturabilme, en az bir diferansiye hücre oluşturabilme yeteneği, in vivo somatik homeostazdan sorumlu olma ve doku tamir ile rejenerasyonuna katılma yeteneği kök hücre popülasyonunu tanımlayabilecek ana özelliklerdir (25, 26).

Deri ve kıl folikülündeki kök hücreler şunlardır: epidermal kök hücreler (EKH), epidermis bazal tabakasında; folikül multipotent kök hücreler, kıl folikülü çıkıntı bölgesinde; melanosit kök hücreler, kıl folikülü çıkıntı bölgesinde; mezenşimal kök hücre benzeri hücreler, dermiste; dermal kılıf kök hücreleri, kıl folikülü dermal kılıfta; nöral kök hücreler, kıl folikülü dermal papillada; hematopoetik kök hücreler, kıl folikülü dermal papillada; endotelyal kök hücreler, dermiste yerleşim gösterirler (27).

Kıl folikülünde bulunan multipotent kök hücrelerin ise kıl folikülü dış kök kılıfında, sebace bezin altında, arrektor pili kasının tutunma bölgesine yakın olan

çıkıntı bölgesi olarak tanımlanan lokalizasyonda bulunduğu bilinmektedir (28). Çıkıntı (bulge) terimi ilk kez 1903 yılında Alman morfolojist P. Stöhr tarafından tanımlanmıştır (29). Bu folikül kaynaklı multipotent kök hücreler, hasarlı epitel olması halinde kıl folikülünden göç ederek yara iyileşmesine katkıda bulunur, fakat sağlam epidermise katkısı minimaldir. Ayrıca bu kıl folikülü kök hücreleri folikülün ve sebace bezlerin büyümesinden de sorumludur (28).

Çıkıntının farklı hücre türlerinden kaynaklanan değişik düzenleyici sinyalleri barındırması ve böylece hücreler için zengin bir mikro çevre sunuyor olması “kök hücre nişi” kavramı açısından çok çarpıcıdır. Çıkıntının üst kısmında birbirine yakın duran dört farklı tipteki duyuşal sinir uçları derideki kök hücrelerin davranışıyla uyumlu olan ve duyuşal yanıtlara uygun bir ortam oluştururlar. Buna ek olarak, çıkıntı, kök hücrelere hormon ve besin desteği sağlamak için kan damarlarıyla çevrelenmiştir. Nişin diğer bileşenleri ve bunların birbirleriyle etkileşimlerine ilişkin bildiklerimizin çoğu kıl folikülü kök hücrelerinin (KFKH) düzenlenmesi üzerine odaklanmıştır. KFKH kendi davranışlarını düzenleyen birçok faktör sentezler. Ek olarak, çıkıntıda ki nişin içinde ve etrafında yer alan birkaç farklı hücre tipi bir biçimde KFKH'nin etkinliklerinin düzenlenmesine katılmaktadır (16). Dermisi kıl folikülü hücrelerinden ayıran bazal membranın (camsı membran) diğer tarafındaysa kök hücre etkinliğini ve çoğalmasını sağlayan sinyallerin engellendiği görülür. Bu sinyallerin önemli bir kaynağı kıl germinin hemen altında bulunan ve uzun süredir bir etkinlik merkezi olarak kabul edilen dermal papilladır (30). KFKH normalde sessiz hücreler olup, etkinlik kazandıklarında önce kıl germine doğru göç edip daha sonra farklılaşarak çoğalan geçici hücreler (transit-amplifying) olarak aşığı doğru hareket eder ve kıl matriksini oluşturan hücrelere dönüşüm gösterirler (11).

Bazal tabakada bulunan epidermal kök hücreler için çok sayıda moleküler belirteç saptanmasına rağmen bunlardan hiçbiri epidermal kök hücreye özgü belirteç olarak kabul edilmemektedir. Epidermal kök hücre belirteçleri bugün için; Beta-1 integrin, alfa-6 integrin, CD34, CD71, sitokeratin 19 (CK-19), Ki-67, p63, nestin'dir (25, 31, 32). Kıl folikülünde bulunan multipotent kök hücreler ayrıca sitokeratin 15 (CK-15) ve melanom kondroitin sülfat proteoglikan (MCSP) eksprese ederler.

Yapılan çalışmalar sonucunda çıkıntı bölgesi kök hücreleri için bu zamana kadar saptanabilen en iyi belirtecin CK-15 olduğu düşünölmektedir (33). İnsan çıkıntı kök hücrelerinin kıl folikül döngüsünün her aşamasında CK-15 eksprese ettiği

bulunmuştur (6). CK-15'in sitoplazmik boyanması pozitif boyanma olarak kabul edilirken; çıkıntı bölgesi yanısıra epidermis bazal tabakası, pilar kasin tutunma bölgesi üzerindeki dış kök kılıfının periferik tabakası ve ekrin bezlerde de CK-15 pozitifliği gözlenmektedir (6). CK-15 taraması için kullanılan antikolar iki farklı klondan türemiştir; biri C8/144B diğeri LHK-15'tir (33,34). LHK-15 antikoru insan kıl folikülü dış kök kılıfının tamamını boyarken T lenfositleri boyamamaktadır (32). C8/144B antikoru ise çıkıntı bölgesi çevresindeki dış kök kılıfı hücrelerini boyamakta, epidermis ya da folikülün diğer kısımlarını boyamamaktadır. Ayrıca bu antikor, sitotoksik T lenfositleri de boyamaktadır (35).

Bir diğeri belirteç ise fare kıl folikülü çıkıntı bölgesi keratinositlerinden eksprese edilen CD34'tür (36). Kıl folikülü, insanda CD34'ün epitelyal hücreleri boyadığı tek yapıdır (37). CD34'ün membranöz boyanma gösterdiği; endotelyal hücreler, dendritik dermal hücreler ve perifoliküler iğsi hücrelerde pozitif olduğu bildirilmiştir (6). Ancak yapılan çalışmalarda CD34 ekspresyonunun insan folikuler çıkıntı bölgesine spesifik olmadığı, anagen kılın dış kök kılıfının alt bölümünde sentezlendiği gösterilmiştir (38, 39). CD34 immunoreaktivitesinin çıkıntı bölgesi hücrelerinin içermeyecek şekilde çıkıntı bölgesi altında kalan dış kök kılıfı hücrelerinde pozitif olduğu saptanmıştır (39).

Yapılan çalışmalarda nöral progenitör hücre belirteci olan nestinin kıl folikülü çıkıntı bölgesindeki kök hücreler tarafından sentezlendiği ve bu kök hücrelerin nöron, glia, keratinosit, düz kas hücreleri, melanositler ve hatta kan damarlarına diferansiye olabilme potansiyellerinin olduğu gösterilmiştir (40, 41). Nestin, sitoplazmik boyanma göstererek normal insan saçlı derisinde epidermis, kıl folikülünün üst 2/3 lük kısmı (42, 43), kıl folikülünün alt 1/3'lük kısmı (6) ve endotelyal hücrelerde eksprese olmaktadır (6, 42, 43). Kıl folikülünde nestin eksprese eden hücrelerin yerleşimi, kılın döngüsüne göre farklılık göstermektedir. Telogen ve erken anagen dönemde sebace bez altında, çıkıntı bölgesinde pozitif iken orta ve geç anagen dönemde dış kök kılıfının üst kısmında pozitif saptanmaktadır. Katagen dönemde ise dış kök kılıfındaki nestin pozitif hücreler azalmaktadır (42).

Literatürde CK-15, CD34 ve nestini kök hücre belirteci olarak kullanılarak yapılan sikatrisyel ve sikatrisyel olmayan alopesileri karşılaştıran bir çalışma mevcuttur. Çalışmada CK-15(+), CD34(+) ve nestin(+) hücrelerin herbirinin yerleşimlerinin farklı olduğu saptanmıştır. CK-15(+) hücreler, sikatrisyel olmayan

alopesili hastalarda çıkıntı bölgesi ve folikülün üst 2/3'lük kısmı dış kök kılıfında %100 pozitif saptanmış, sikatrisyel alopesili hastalarda çıkıntı bölgesinde kayıp gözlenirken, üst 2/3'lük bölümde kayıp gözlenmemiştir. CD34(+) hücreler, sikatrisyel olmayan grupta folikülün alt 1/3'lük kısmında dış kök kılıfının periferik tabakasında %100 pozitif iken, sikatrisyel grupta %69 pozitif saptanmıştır. Nestin(+) hücreler ise iki farklı yerleşimde değerlendirilmiştir. Bunlardan ilki sebace bezin başlangıç yeri hizasındaki infundibuler bölge iken diğeri de pilar kasın tutunma yerinin altında kalan dış kök kılıfının iç yüzüdür. Epidermiste nestin ekspresyonu saptanmamıştır. Sikatrisyel olmayan grupta folikülün pilar kasın tutunduğu yerin altında kalan bölümünde %100 nestin pozitifliği saptanırken, sikatrisyel grupta aynı bölgede azalmış boyanma saptanmıştır. Sebace bezin hizasındaki bölgede ise sikatrisyel alopesili hasta grubunda artmış boyanma saptanmıştır (6).

LPP ve AA örnekleriyle sikatrisyel ve sikatrisyel olmayan alopesileri karşılaştıran bir çalışmada ise kök hücre belirteci olarak nestin, PHLDA1, CK-15 (LHK 15 ve C8/144B klonları), CK-19 ve CD200 kullanılmıştır. Çalışma sonucunda sikatrisyel alopesili grupta nestin harici diğerk tüm belirteçlerin azalmış olduğu saptanırken, nestinin artmış (%6-50) olduğu gösterilmiştir (44).

Literatürde epidermal kök hücrelerin aktivasyonunu sağlayan bazı moleküler yollar da tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada fare modellerinde c-myc'in aktivasyonu sonucu epidermal kök hücrelerin aktivasyonu ile proliferasyon ve diferansiyasyonun indüklendiği gösterilmiştir. Bu çalışma ile kıl folikülü ve epidermin bazal tabakasında c-myc ekspresyonunun azalmasının progresif saç kaybına, yara iyileşmesinde ciddi hasara neden olabileceği sonucuna varılmıştır. C-myc dışında tanımlana diğerk yollar ise beta-katenin, WNT/Lef/Tcf yolağı, TGF-beta sinyal yollarıdır (25).

2.1.4. Erişkinde kıl folikülü döngüsü

Erişkin insanlarda iki tip kıl vardır; terminal kıllar ve vellus kıllar. Kıl folikülü hayat boyu 'gerileme ve yenilenme' döngüsü geçirir. Bu döngü anagen, katagen, telogen ve eksogen evrelerden oluşur (11). Vücuttaki kılların hemen hepsi yaşam boyunca farklı sürelerle sahip evrelerden geçerler ve kılların buldukları yere göre evrelerin süreleri değişkenlik gösterir. Örneğin, koltuk altı kıllarının yaşam

süresi yaklaşık 4 ay iken saçlı derideki kıllar 6 yıla kadar anagen fazda, 4 aya yakın da telogen fazda kalabilirler (45).

Bir kılın büyüme döngüsü hem folikül içi ve hem de dışı faktörlerin etkisi altındadır. Kıl folikülünde bulunan iç faktörlerden en önemlisi kök hücreler içinde yer alan iki sinyal yolağının arasındaki dengedir; ilki Wnt sinyal yolağının etkinlik kazanması iken ikincisi BMP sinyal yolağının engellenmesidir. Bu iki yolak kıl germindeki hücrelerin çekirdeğindeki β -katenin'in parçalanmasını engelleyerek kıl folikülünün yenilenmesini ve büyümesini uyarır (46). Dermal papilla kıl döngüsünün sessiz fazı olan telogen faz süresince giderek artan düzeylerde BMP yolağının engelleyici faktörlerini üretirken kıl germ hücreleri de artan düzeylerde Wnt üretir (47). Telogen-anagen fazı geçişindeyse dermal papilla tarafından TGF β 2 üretilir ve taşınır. Kıl germ hücreleri de BMP yolağını engelleyen ve dolayısıyla KFKH'yi etkinleştiren TMEFF1 (transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 1)'i uyararak buna yanıt verir (48). Buna ek olarak dermisteki adiposit öncülleri PDGF α salgılayarak çıkıntıyı çevreleyen mezenkimi uyarır. Sonuç olarak, KFKH'ye aktarılan bütün bu uyarıcı sinyaller hep birlikte nişteki diğer hücrelerden gelen engelleyici sinyallerin üstesinden gelir, böylece kıl germ hücreleri çoğalmaya başlar ve yeni kıl folikülünü oluşturur. Bunu bir iki gün sonra çıkıntı içindeki KFKH çoğalması izler (45).

Anagen evre hızlı büyüme evresidir ve 2-6 yıl arasında sürer. Bu evrede; çıkıntı bölgesinde yer alan epitelyal kök hücrelerin aşağıya doğru göç ederek önce geçici çoğalan hücreleri oluşturması ve ardından matriks keratinositlerine dönüşerek kıl folikülü epitel tabakalarını oluşturması gözlenir (49,50). Mutant fare modellerinden elde edilen bulgular; Wnt/beta-katenin sinyalinin varlığının, BMP antagonistlerinin (Noggin) ve Shh sinyallerinin, embriyonik dönemde kıl folikülü gelişime benzer biçimde; erişkinde de anagen evrenin indükleyicisi olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra, IGF-1, VEGF ve HGF'nin anagen evresinin devamlılığından sorumlu oldukları gösterilmiştir (49, 51). Anagen evreyi kontrol ettiği bilinen diğer önemli moleküller ise Vitamin D reseptörü, Hairless ve retinoik asit reseptörüdür (52– 55). Katagen evre; apoptoz aracılı hücre ölümü görülen gerileme evresidir ve yaklaşık 2-3 hafta sürer. Bu evrede; kıl folikülünün 2/3 alt bölümü hızla gerilerken, matrikste, iç kök kılıfında ve dış kök kılıfında bulunan keratinositler apoptoz ile ölürken, çıkıntı bölgesindeki KFKH'i hücre ölümünden

kaçarlar. Kıl shaftında hücre ölümü gerçekleşmesi ile birlikte, kıl folikülü boyutu azalır, kısalır ve böylece dermal papilla kıl folikülünün kök hücrelerini içeren çıkıntı bölgesine yakınlaşır. Dermal papilla çıkıntı bölgesine ulaşamaz ise kıl folikülü döngüsü durur ve kıl folikülü kaybedilir (11).

Katagen evrenin tamamlanmasından sonra, kıl folikülü göreceli sessiz olarak tanımlanan ve saçlı deride yaklaşık 3 ay süren telojen evresine girer. Bu evrede hücrelerin çoğalması ve biyokimyasal aktiviteleri diğer evrelere göre düşüktür. Bir önceki döngüden kalan eski kıl shaftı (club) folikülden atılır. Geçmişte eski kıl shaftının mekanik kuvvetlerle pasif biçimde dışarı atıldığı düşünülse de, bu sürecin de henüz net olarak aydınlatılmamış moleküler mekanizmalarla kontrol edilen aktif bir süreç olduğu ve “eksogen” evre olarak adlandırıldığı günümüzde bilinmektedir. Kenogen evre ise kıl folikülünün atılmasından sonra telogen ile anagen evre arasındaki evredir (11).

Telogen evrede; dermal papilla çıkıntı bölgesi ile çok yakın ilişkiye geçer ve dermal papilla hücreleri ve çıkıntı bölgesi kök hücrelerinin direkt ilişkileri ile kök hücrelerin aktivasyonu başlar ve yeni bir kıl folikülü döngüsü başlamış olur. Kök hücrelerin aktivasyonunu içeren moleküler detaylar çok iyi bilinmemekle birlikte bazı aktivatör ve inhibitör sinyallerin konsantasyonları arasındaki dengenin buna karar verdiği düşünülmektedir (11).

2.2. Sikatrisyel Alopesiler

Sikatrisyel alopesi terimi ortak olarak son aşamada folikuler yapının yerini fibröz dokuya bıraktığı az bilinen bir grup hastalığı ifade etmektedir. Sekonder sikatrisyel alopesilerin etiyolojisinde dermatofit enfeksiyonları, infiltratif durumlar (örn. metastatik kanserler) ve travma (örn. yanık, radyasyon vb.) gibi birçok iyi tanımlanmış durum yer alırken PSA'ların birçoğunda neden ya da klinikopatolojik durum net olarak bilinmemektedir (56). Birkaç saç hastalığında bifazik patern görülür, hastalığın seyrinde erken evrede skar bırakmayan saç kaybı görülürken, daha ileri evrelerde kalıcı saç kaybı belirgin hale gelir. Androjenetik alopesi, AA ve traksiyon alopesisi bu durumlara örneklerdir. Alopesinin bu formlarının genellikle skar bırakmadığı kabul edilir. Ancak yıllar ve dekatlar boyunca süren aktif hastalık sonucunda foliküllerin kalıcı kaybı görülür (5).

PSA'da inflamasyonun hedefi kıl folikülüdür. Sekonder sikatrisyel alopeside ise folikül dışı bir hastalık indirekt yollarla veya nonspesifik bir şekilde foliküllerde hasar ve kayba neden olur (57). Derin yanıklar, radyasyon dermatiti, kutanöz maligniteler, kutanöz sarkoidoz ve tüberküloz, morfea, nekrobiozis lipoidika gibi kronik enfeksiyonlar sekonder sikatrisyel alopesiler içerisinde. Sekonder sikatrisyel alopesilerin farklı formları altta yatan hastalığa özgü klinik ve histolojik bulgular içerir (58).

Skalp biyopsisi, alopesi alt tiplerinin tanısını koymak veya klinik ön tanıyı desteklemek amacıyla alınır (2). Tüm sikatrisyel ve klinik olarak tanımlanamayan alopesilerde skalp biyopsisi alınarak histopatolojik inceleme yapılması önerilmektedir (2, 59). Histopatolojik bulgular alopesilerin çoğunda tanı koymanın yanısıra prognozun belirlenmesinde de büyük önem taşır (3, 4). Uygun bölgeden biyopsi alınması durumunda folliküler hasarın derecesi ve fibrozis varlığı araştırılarak yeni saç çıkması ve tedaviye yanıt olasılığı değerlendirilebilir (59). Biyopsi alınacak bölgenin seçimi çok önemlidir. Hastalığa ait primer morfolojik özelliklerin gözlemlendiği en yeni ve aktif lezyonun periferal sınırından biyopsi alınması önerilmektedir. Eski lezyonlardan, skar veya atrofi gelişiminin olduğu, folliküler açıklıkların silindiği bölgelerden, ekskoriyasyon ve impetiginizasyon izlenen sekonder lezyonlardan biyopsi alınması uygun değildir (60). Saçlı deri biyopsilerinin çapı en az 4 mm olmalı ve yağ dokusuna kadar uzanmalıdır. İdeal olanı vertikal ve horizontal kesitler için iki ayrı biyopsi alınmasıdır. Vertikal kesit ikiye bölündükten sonra yarısı formalin ile fikse edilirken diğer yarısı immunfloresan incelemeler için kullanılmalıdır. Transvers kesitlerde tek örnekte çok sayıda follikülün değerlendirilebilmesi nedeniyle terminal, vellüs ve minyatürize olmuş folliküllerin yoğunluğu, anagen/katagen/telogen evredeki terminal folliküllerin oranı gibi nicel veriler elde edilebilir (59, 61). Vertikal kesitlerde ise epidermis, dermoepidermal bileşke ve dermisteki atrofi, infiltrasyon, fibrozis gibi bulguların değerlendirilmesi daha uygundur. Bu verilere dayanarak sikatrisyel alopesilerin histopatolojik değerlendirilmesinde vertikal ve horizontal olacak şekilde iki ayrı biyopsi alınması önerilmektedir (60).

Sikatrisyel alopesilerde inflamasyon, foliküler kök hücre bölgesinde yani çıkıntı kısmında olup, bu nedenle kalıcı hasara yol açarken, skar bırakmayan

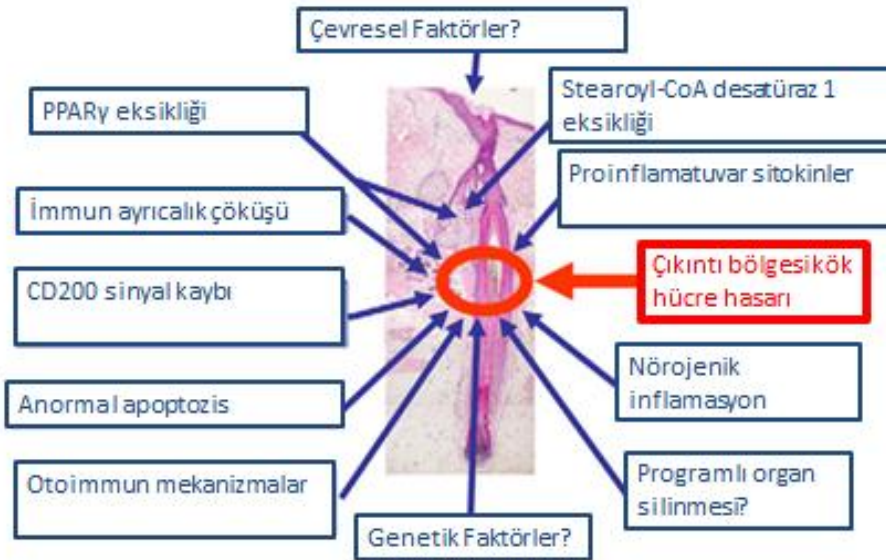
alopesilerde geri dönüşüm potansiyeline sahiptir ve inflamatuvar infiltrat, folikülün bulbus kısmına lokalizedir (62).

2.2.1. Primer Skatrisyel Alopesiler

PSA kalıcı saç kaybına neden olan kronik inflamatuvar hastalıklardır (63). Hem medikal hem de psikososyal açıdan önemli olan bu hastalıklar yalnızca deri fonksiyonunu olumsuz etkilemekle kalmayıp aynı zamanda yaşam kalitesi ve kendine güveni de olumsuz olarak etkilemektedir (63, 64). Etiyoloji ve patogenezin net bilinmemesi, alt tiplerinin spesifik ayrımının yapılamaması, etkili tedavi seçeneklerinin olmaması bu hastalık grubunun yönetimini zorlaştırmaktadır (62, 65). Gelecekte başarılı tedaviye yönelik yeni terapötik hedeflerin tanımlanabilmesi için bu hastalık grubunun patogenezinin daha iyi anlaşılması kritik öneme sahiptir (66, 67).

2.2.1.1. Patogenez

PSA etiyoloji ve patogenezi henüz net bilinmemektedir (56). Literatürde PSA patogenezinden birçok faktör sorumlu tutulmuştur (Şekil 2).



Şekil 2. PSA'da olası patogenetik faktörler (66).

PSA anormal, otoagresif immun yanıtın epitelyal KFKH tahrip etmesi sonucu gelişmektedir (68).

PSA'larda inflamasyonun sıklıkla çıkıntı bölgesini tutması, kök hücre harabiyeti yapması ve kök hücrelerin yerini fibrozise bırakması, bu bölge yerleşimli kök hücre hasarının, kalıcı saç kaybında rolü olma olasılığını kuvvetle akla getirmektedir (67, 69).

PSA patogenezi ve bunun kök hücre tutulumu ile ilişkisi karmaşık bir süreçtir. Epitelyal kök hücrelerin geri dönüşümsüz hasarının sıklıkla kıl folikülünü hedef alan otoagresif immunité ve inflamatuvar mekanizmalar sonucu gerçekleştiği bilinmektedir (32, 66).

Epitelyal KFKH'i PSA patobiyolojisinde anahtar rol oynamaktadır. Bu hücreler inflamatuvar olaylarda geri dönüşümsüz tahrip olarak kıl folikülünün döngü ve rejenerasyon yeteneğinin tamamen ortadan kalkmasına neden olmakta, bu da kalıcı saç kaybı ile sonuçlanmaktadır (66, 67, 70). Yine de insanda PSA'da epitelyal KFKH'nin gerçekten öldüğü ile ilgili kanıt yetersizdir. Bu hücreleri hasarlayan inflamatuvar olayların nasıl geliştiği, insanda bu hücrelerin bu durumlara nasıl yanıt verdiği ve immunolojik olarak bu harabiyetin nasıl önlenebileceği henüz bilinmemektedir (63).

İnsan saçlı deri kıl foliküllerinde epitelyal KFKH'i erekör pili kasının tutunma bölgesi yakınındaki dış kök kılıfında yerleşim göstermektedir. Bu bölge çıkıntı bölgesi olarak adlandırılmıştır (23). Çıkıntı bölgesi normalde göreceli olarak 'immun ayrıcalıklı' özelliklere sahip bir bölgedir. 'İmmun ayrıcalıklı' terimi istenmeyen immun yanıtlara karşı koruma sağlayan intrinsik mekanizmaları tanımlamaktadır (68, 71). MHC sınıf I ve $\beta 2$ mikroglobulin moleküllerinin down regülasyonu ve immun-inhibitör sinyaller ile oto-antijen sunumunu kısıtlamaktadır. Bu şekilde epitelyal KFKH'ni immun ilişkili hasardan koruduğu ve kıl folikülünün döngüsü ile yenilenme kapasitesinin devamını sağladığı düşünülmektedir (19, 68, 72, 73). Çıkıntı bölgesi kök hücrelerinin bu immunolojik korunmasının kaybının da PSA patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (67). Yapılan bir çalışmada insan sağlıklı saçlı deri kıl foliküllerinde anlamlı olarak MHC sınıf Ia ve II antijenlerinde azalmış ekspresyon, immun-inhibitör moleküller olan CD200, α MSH, TGF β 2 ve indolamin-2,3 dioksijenazda overekspresyon saptanmıştır (73). CD200,

tip1 transmembran glikoproteini olup insan kıl folikülü çıkıntı bölgesinde baskın olarak sentezlenmektedir (73). CD200, CD200 reseptörü (CD200R)'ne bağlandığında anti-inflamatuvar sinyaller oluşturulmaktadır. CD200 yokluğunda farelerde PSA ile sonuçlanan masif perifoliküler inflamasyon gözlenmiştir (74,75). Aktive T lenfositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler de CD200(+) dendritik hücreler tarafından baskılanmış ve CD200R ile bağlanma sonrası antijen sunan hücre aktivitesinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu verilerle CD200 molekülünün lokal immun sistemde tehlikesiz sinyal olarak rol oynadığı düşünülmektedir (74, 75). 2013 yılında Harries ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada LPP hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz saçlı deri örnekleri karşılaştırılmıştır. Lezyonlu örneklerde lezyonsuz örneklere ve kontrol grubuna göre MHC I, β 2 mikroglobulin ve MHC II düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. LPP'li hastanın lezyonlu örneği ile lezyonsuz kıl folikülü arasında çıkıntı bölgesi immun ayrıcalığını gösteren anahtar belirteçlerin farklılık gösterdiği saptanmıştır. Çıkıntı bölgesindeki bu immun ayrıcalığın çöküşü aynı LPP hastasının lezyonlu ve lezyonsuz derisinin ayrımında önemli bir bulgu olabilir (63). Ayrıca aynı çalışmada interferon gama (IFN γ) uyarısı ile epitelyal kök hücre belirteci olan CK-15 ve CD200 düzeylerinin de anlamı olarak azaldığı saptanmıştır (63). IFN γ 'nın kıl folikülü çıkıntı bölgesi immun ayrıcalık özelliğini çöküşe uğrattığı ve immun ilişkili epitelyal KFKH'ni tahrip ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (73, 76). Chiarini ve ark.'nın folikülitis dekalvans (FD) immunopatogenezi araştırdıkları bir çalışmada FD, LPP ve AA'lı hastaların foliküler epitel ve dermis örneklerinde IFN γ ve interlökin 4 (IL-4)'ün diffüz dağılım gösterdiği, buna karşılık kontrol grubunda neredeyse hiç bulunmadığı saptanmıştır (77).

Çıkıntı bölgesindeki bu immun ayrıcalıklı durumun PSA olgularında çöküşü sonucu KFKH'nin bu duruma yanıtını değerlendirmede Harries ve ark., insan saçlı deri çıkıntı bölgesi epitel hücre belirteçleri olan CK-15, CD200 ve β 1 integrin düzeylerini araştırmışlar ve tüm belirteçlerde lezyonlu deride lezyonsuz deri ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı kayıp saptamışlardır. Bununla birlikte LPP patogenezi sürecinde çıkıntı bölgesi kök hücrelerinin ya tahrip olduğunu ya da differansiye olduğunu öne sürmüşlerdir (63).

Mobini ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada etkilenmeyen foliküller ve sağlıklı kontrollere kıyasla çıkıntı bölgesi yerleşimli Ki-67(+) prolifer hücrelerde belirgin

azalma gözlenmiştir (78). Orta ve ağır inflamasyonun gözlendiği 15 PSA'lı hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da CK-15 kullanılarak foliküler çıkıntı hücrelerinin eksikliği gösterilmiştir (79).

Normal kıl folikülü immun sisteminde lenfositler ve antijen sunan hücreler muhtemelen foliküler ostiumdan patojen girişini önlemeye yönelik kıl folikül epiteli distalinde yerleşim gösterirler ve CD4(+) hücreler, CD8(+)’lere kıyasla hakim komponenti oluştururlar (19, 68, 76). Normal kıl foliküllerinde CD4/CD8 oranı 2/1 olarak bildirilmiştir (19). CD4(+) hücrelerin en yoğun bulunduğu intraepitelyal alan dış kök kılıfının distali olarak saptanmıştır. Bu rakam istmus bölgesi, proksimal kıl folikülü ve kıl tokmağında dramatik şekilde azalmıştır (19). CD8(+) hücreler ise epidermiste bulunur ve en fazla yoğunluğa distal ORS’de ulaşırlar. İstmus bölgesinde belirgin şekilde CD8(+) hücre sayısında azalma gözlenirken proksimal kıl folikül epiteli ve dermal papillada CD8(+) hücre gözlenmemiştir (19). PSA’larda inflamatuvar infiltrasyon karakteristiğine bakılacak olursa CD8(+) hücrelerin infundibulum ve çıkıntı bölgesi epitelinde sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin artmış olduğu gözlenmiştir. LPP tanılı hastalarda CD4/CD8 oranı 1/1.2 saptanırken normal kontrol örneklerde 1/0.4 saptanmıştır (63). Mobini ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada da CD4/CD8 oranı CD8(+) T lenfositler lehine artmış ve 1/1-2 aralığında bulunmuştur (78). Bu veriler ışığında sitotoksik CD8(+) hücrelerin LPP inflamatuvar infiltratında CD4(+) hücrelere göre predominant olduğunu düşündürmektedir (63, 78). Pozdnyakova ve Mahalingam’ın 16 PSA tanılı hastada yaptıkları çalışmada ise inflamasyonda baskın hücrenin CD4(+) T lenfositler olduğu saptanmıştır (79).

Otuz altı DLE’li hastanın dahil edildiği bir çalışmada ılımlı-orta inflamatuvar infiltratın olduğu olgularda normal-orta derecede CK-15 ekspresyonu saptanırken ciddi inflamasyonu olan olgularda CK-15 ekspresyonu zayıf olduğu ya da olmadığı saptanmıştır (35). Hoang ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada CK-15 kaybı olan sikatrisyel alopesili hastalarda belirgin fibrozis gözlenirken minimal inflamasyon gözlenmiştir (6). İnflamasyon ile çıkıntı bölgesi kök hücrelerinin varlığı arasındaki negatif korelasyon, bu hastalıktaki skar patogenezinde sitotoksik T lenfositlerin rolü olduğunu desteklemektedir (32). Pozdnyakova ve Mahalingam’ın yaptıkları çalışmada ise erken evre, ciddi inflamasyonu olan hastalarda CK-15 kaybı gözlenirken, geç evre belirgin fibrozis olan hastalarda CK-15 kaybı gözlenmemiştir (79). CK-15 boyanmasındaki azalmanın, kök hücre harabiyetine bağlı olabileceği

gibi folikül sarn sitotoksik lenfositlerin yarattığı hasarı tamir amaçlı kök hücrelerin differansiye olmasına da bağı olabileceğı belirtilmiştir (32).

PSA'ların histolojik değerlendirmesinde apoptotik keratinositler sıklıkla gözlenmektedir, bu da apoptozun PSA patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (66). Yapılan çalışmaların sonucunda LPP patogenezinde p53'ün, DLE patogenezinde ise Fas, FasL, Bcl-2 genlerinin rolünün olabileceğı öne sürülmüştür (66).

Peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) γ 'nın eksikliğinin de PSA patogenezinde rol oynadığı hipotezi mevcuttur. LPP'li hastalarda yapılan gen ekspresyon analizleri sonucu defektif lipid metabolizması ilişkili PPAR γ sinyalinde eksiklik saptanmıştır. PPAR γ ilişkili sinyallerin uygun endojen ligandlar aracılığıyla normal KFKH fonksiyonu üzerinde önemli etkiye sahip olduğı düşünölmektedir (80). Sonuç olarak pioglitazon gibi klinik olarak kullanılabilen PPAR γ agonisti bir ajanın gelecekte LPP benzeri PSA varyantlarında umut vaat edici bir tedavi seçeneğı olarak kullanılabileceğı öne sürülmüştür (81, 82).

Harries ve Paus, PSA patogenezinde nörojenik inflamasyonun da rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (66). Psikoemosyonel stresin, nörojenik inflamasyonun uyarıcısı olan sinir büyüme faktörü ve Substans P'yi arttırarak farelerde kıl büyümesi ve döngüsünü etkilediğı saptanmıştır (83). Substans P pozitif sinir lifleri, stres ile indüklenen perifoliküler inflamasyon ve apoptozun belirgin olarak gözlendiğı çıkıntı bölgesinde yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca substans P bir fibroblast büyüme faktörü olduğundan PSA'da skar gelişimini bu yoldan da uyarabileceğı düşünölmektedir (67).

Birçok çevresel faktör PSA patogenezinde tetikleyici olarak öngörölmüştür. Enfeksiyonlar (Staphylococci, Streptococci), travma, ilaçlar (antikonvulzanlar, siklosporin) ve HBV aşısı PSA'yı tetikleyen faktörler olarak bildirilmiştir (66).

2.2.1.2. Sınıflama

PSA'da hastalığın seyri sırasında hem klinik hem patolojik görünömlerin gelişmeye devam etmesi, her bir antitenin klinik görünömlerinin geniş bir spekturuma yayılması ve her bir bireyin genetik ya da ırksal özelliklerinin de klinik görünöme etki ediyor olması klinikopatolojik çeşitliliğe neden olmaktadır (56). Bu

varyasyonlar nedeniyle PSA'nın sınıflaması karışık ve çelişkilidir. Bu hastaların çoğu klinik ve histolojik olarak çakışan özellikler göstererek hastalıklar arasındaki ayrımı zorlaştırır.

2001 yılında Duke Üniversitesinde gerçekleştirilen Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneğinin çalışma grubunda gelecekte yapılacak tartışma ve araştırmaları kolaylaştıracak, daha çok patolojik özelliklere dayanan geçici bir sınıflama geliştirilmiştir. Bu sınıflamada PSA inflamatuvar infiltratın baskınlığına göre alt gruplara ayrılmıştır (57). Bu sınıflamada hastalıklar 'lenfositik', 'nötrofilik' ve 'mikst lenfositik ve nötrofilik' formlar olarak ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneğinin önerdiği primer sikatrisyel alopesilerin sınıflaması (58).

Primer Sikatrisyel Alopesiler
Grup 1: Lenfositik
<ul style="list-style-type: none">• Kronik kutanöz lupus eritematozus• Liken pilanopilaris✓ Klasik LPP✓ Frontal fibrozan alopesi✓ Graham Little sendromu
<ul style="list-style-type: none">• Klasik psödopelad (Brocq)• Santral santrifugal sikatrisyel alopesi• Alopesi müsinoza• Keratozis folikülaris spinuloza dekalvans
Grup 2: Nötrofilik
<ul style="list-style-type: none">• Folikülitis dekalvans• Disekan selülit
Grup 3: Mikst
<ul style="list-style-type: none">• Akne keloidalis• Akne nekrotika• Eroziv püstüler dermatoz
Grup 4: Nonspesifik

Histolojik bulgulara dayanan bu sınıflamayı destekleyenler bile bu sınıflamanın güvenilir klinikopatolojik korelasyonun sağlanmasında yetersiz kalabileceğini belirtmişlerdir. Sınıflamayı basitleştirmek için primer inflamatuvar sikatrisyel alopesilerin;

- Santral santrifugal sikatrisyel alopesi (SSSA),
- Liken pilanopilaris,
- Kronik kutanöz lupus eritematosus (diskoid lezyonlar),
- Akne keloidalis (akne keloidalis nuchae),
- Disekan selülit (perifolikülit absedens et suffodiens),
- Sikatrisyel alopesi, farklı şekilde sınıflanmamış olmak üzere altı tanısal gruba ayrılacağı bildirilmiştir (58).

Ancak bu listede psödopelad, Brocq'un psödopeladı (BP), FD, tufted folikülit ve bazı terimler bulunmamaktadır. Bu tablolar iyi tanımlanamamıştır ve bu terimler farklı yazar ve klinisyenler tarafından farklı şekillerde kullanılmaktadır. Bu eski terimlerin hemen hepsi yukarıda listelenen altı kategoriden birine dahil edilebileceği belirtilmiştir (58).

Biz ise çalışmamızda Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneğinin çalışma grubunun önerdiği sınıflamayı kullanarak hastaları gruplamayı tercih ettik. Bu sınıflamayı baz alarak olgulara LPP, DLE ve BP tanısı konuldu.

2.2.1.3. Primer Sikatrisyel Alopesilerin Epidemiyolojisi

PSA'nın genel popülasyondaki epidemiyolojisi bilinmemektedir (5). Üniversitelerin saç polikliniklerinde yapılan iki geniş klinikopatolojik olgu serisi bu konuda ışık tutmaktadır. Whiting'in yaptığı retrospektif bir çalışmada 10 yıllık süreçte sikatrisyel alopesi tanısı alan hastaların oranı % 7.3'tür. Hastaların çoğu kadın ve 3-79 yaş arasındaki bu toplulukta erkeklerin ortalama yaşı 36 iken kadınların ortalama yaşı 43'tür. Bu sikatrisyel alopesi hastalarının çoğunluğu PSA hastasıdır (4:1) (84). Tan ve ark.'nın yaptığı 5 yıllık retrospektif bir çalışmada saç hastalığı olanların %5.2'sinde PSA mevcut olup olguların çoğunluğu histopatolojik olarak lenfositik infiltratla (4:1) karakterizedir (85).

Whiting'e göre psödopelad (%40.6) en sık görülen PSA tipi iken bunu LPP (%12.6) ve FD (%11.2) izlemektedir (84). Tan ve ark.'na göre ise DLE (%33.9) daha sık konulan bir tanıdır, bunu psödopelad (%24.1) ve LPP (%22.3) izlemektedir (85). Hastaların demografik özellikleri ve psödopeladın klinikopatolojik tanı kriterlerindeki farklılıklar bu eşitsizliğin nedeni olarak öne sürülmüştür (5).

2.2.1.4. Lenfositik Primer Sikatriyel Alopesiler

2.2.1.4.1. Liken Pilanopilaris

LPP, liken planusun foliküler varyantı olarak kabul edilmektedir (86). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür ve beyaz tenliler koyu tenli bireylere göre hastalıktan daha sık etkilenir (58). Hastaların %50'sinde liken planusa özgü kılsız deri, muköz membran veya tırnak değişiklikleri görülür (87). Liken planus gibi LPP'nin de etyolojisi bilinmemekle birlikte benzer nedenli oldukları düşünülmektedir (58). Erken evre hastalıkta etkilenmiş epitelde Langerhans hücrelerinde artış gözlenmesi hastalığın başlangıcında antijenik bir tetikleyicinin olduğunu düşündürmektedir (88, 89). Farklı etiyolojik ajanların keratinosit otoantijenleri uyardığı ve T hücreleri aktive ederek foliküler bazal epitel destrüksiyonuna neden olan likenoid yanıtı yol açarak hastalık oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir (88, 90).

2.2.1.4.1.1. Klinik bulgular

LPP erişkinlerin hastalığıdır ve sıklıkla orta yaş grubunda görülür. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözlenir. Sık görülen semptomlar artmış saç dökülmesi/saç kaybı ve kaşıntıdır. Ayrıca kepeklenme, ağrı, yanma ve saçlı deri hassasiyeti de gözlenebilir (85, 86).

Hafif derecede saçlı deri tutulumu olan hastalar asemptomatik olabilir, ancak sıklıkla kaşıntı ve hassasiyet bulunur. Aynı zamanda deri ve mukozada liken planusu olan hastalarda bu lezyonlara ait semptomlar görülebilir (58). Liken pilanopilaris, diğer otoimmün hastalıklar, eritema diskromikum perstans ve hipertiroidizm ile birlikte gözlenebilmektedir (91). Bir çalışmada LPP'li hastaların %28'inde androjenetik alopesinin eşlik ettiği bildirilmiştir (85).

LPP'de klinik seyir hafif veya fulminan olabilir ve saç kaybının şekli oldukça değişkendir (58). Sıklıkla dağınık şekilde yerleşmiş saç kaybı odakları, perifoliküler eritem ve birleşme eğilimi gösteren morumsu kahverengi hiperkeratotik foliküler çıkıntılar görülür. Foliküler çıkıntılar bir araya gelmesiyle düz, atrofik, poligonal kenarlı alopesik plaklar ortaya çıkar (91). Aktif hastalığın klinik bulguları foliküler eritematöz ya da mor-kahverengi papüller ve spinöz foliküler hiperkeratozdur (85, 86, 92). Multifokal hastalık tipik olmakla birlikte santral yerleşim de sık

gözlenmektedir (85, 86, 93). Etkilenmiş saçın dökülmesi ve klinik olarak belirgin sikatris oluşumu aylar sonra gözlenebilir (92). Skarlar genellikle atrofik ve depigmente değildir, çapları değişkendir (5).

Üç klinik formu tanımlanmıştır; klasik LPP, Graham- Little Sendromu ve Frontal fibrozan alopesi (FFA) (92).

FFA, ilk kez 1994 yılında Kossard tarafından tanımlanmıştır (94). LPP'nin esas olarak postmenapozal beyaz kadınlarda görülen ve frontoparietal saç çizgisinde sikatrisyel alopesi ile karakterize lokalize formudur (5). Tipik olarak postmenapozal kadınlarda görülse de, nadiren daha erken yaşlarda ve erkeklerde de görülebilir (95). Klinik olarak frontoparietal bölgede tam olmayan saç kaybının gözlendiği parlak bir bant şeklinde görülür (96). Klasik LPP'den ayırt edilmesi mümkün olmayan perifoliküler eritem ve hiperkeratoz içerir. Fakat bu hastalarda başka bir yerde liken planusa ait lezyon bulunmaz ve likenoid inflamasyon interfoliküler epidermisi etkilemez (91). Hastaların çoğunda kaşların lateralinde seyrelme görülür (97). *FFA*'da nadiren aksilla ve ekstremitelerde de sikatrisiz kıl kaybı görülebilir. Ayırıcı tanıda diğer sikatrisyel alopesi nedenleri düşünülmelidir. Ayrıca *FFA* klinik olarak androjenetik alopesinin ofiyazis formu ile karışır; ancak yakından bakıldığında *FFA* foliküler açıklıklarda kayıp, perifoliküler eritem ve saç sınırında gözlenen perifoliküler hiperkeratoz ile ayrılır (91).

Graham-Little Sendromu (Piccardi-Lassueur-Little sendromu); nadir görülen bu durum saçlı deride yamalı sikatrisyel alopesi, aksiller ve pubik bölgede skar bırakmayan alopesi ve gövde ve ekstremitelerde liken spinulozus veya keratozis pilaristekine benzer gruplaşmış spinöz foliküler papüller ile karakterizedir (5). İlk kez 1915 yılında Graham-Little tarafından sikatrisyel alopesisi olan genç bir kadında tarif edilen bu sendrom, klinik olarak deride ve mukozada liken planus lezyonlarının görülmesinden ve immunofloresan değerlendirmede liken planusa benzerliğinden dolayı liken planusun bir formu olarak kabul edilmektedir. Hastalar genellikle 30 ile 70 yaş arasındaki kadınlardır. Hastalığın ilk evrelerinde, saçlı derinin periferinde alopesik yama tarzı lezyonlar, korneal papüller ve perifoliküler eritem bulunur. Pubis ve aksillada kıl foliküllerinde kayıp olmasına rağmen atrofi gözlenmez. Daha çok gövde ve ekstremitelerde bulunan foliküler keratoza nadiren kaşlarda ve yüzün dış kısmında da rastlanabilir (91).

2.2.1.4.1.2. Patoloji

Klinik olarak aktif hastalıkta likenoid interfaz değişiklikleri gözlenmektedir. Tüm foliküller etkilenmez. Folikülün üst kısmı ve infundibulum sıklıkla foliküler dermoepidermal bileşkeyi de saran değişik yoğunlukta lenfositlerce bant tarzında sarılmıştır (5, 86). Foliküler epitel ve dermis arasındaki interfazı belirsizleştiren bant tarzında mononükleer hücre infiltrasyonu; infundibulumlarda interfazda vakuoler değişiklikler ve hipergranüloz tipiktir. Kolloid veya Civatte cisimcikleri nadiren interfaz değişikliğinin parçası olarak bulunur. İnflamasyon en şiddetli olarak folikülün üst kısmını etkiler (infundibulum ve istmus). Yağ bezleri sıklıkla atrofik ya da eksiktir (98, 99).

Nadiren liken planusun epidermal değişiklikleri bulunur (86, 98). Zaman içerisinde perifoliküler fibrozis belirginleşir ve lenfositik infiltrat folikülden çekilir. Epitel ve stroma arasında epitelin ‘yüzdüğü’ yapay bir yarık bulunur. Foliküler epitele bitişik gruplaşmış globular immunofloresans (genellikle IgM) karakteristik paterndir (58). DLE’de görülen epidermal ve dermal mürin birikimine ise liken pilanopilariste rastlanmaz.

2.2.1.4.2. Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus

Lupus eritematozus, periferik dolaşımında hücre nükleer antijenlerine karşı organ spesifik olmayan otoantikokorlarla karakterize konnektif doku hastalığıdır. Lupus eritematosusun sistemik (SLE), subakut ve kronik lupus olmak üzere 3 farklı formu bulunmaktadır (91). Diskoid lezyonlar kronik kutanöz lupus eritematozusun (KKLE) bir formudur (100). DLE, KKLE’nin PSA’ya neden olan tek formudur (5). DLE’nin patogenezi bilinmemektedir; genetik ve çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır. Duyarlı bireylerde ultraviyole ışık maruziyetinin keratinosit apoptozunu arttırdığı ve reaktif T hücre ya da immun kompleks ilişkili yanıtı yol açarak hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (101, 102). KKLE genellikle erişkinlerde görülür ve kadınlarda daha sıktır (58). Sadece deri hastalığı olanların %50’sinde saçlı deri lezyonları bulunur ve saçlı deride diskoid lezyonları olanların çok az bir kısmında SLE gelişir (103).

2.2.1.4.2.1. Klinik bulgular

Tipik başlangıç yaşı 20 ile 40 arasında olan hastalık, kadınlarda daha sık görülür. (104). Saçlarda dökülme/saç kaybı ve kaşıntı sık gözlenen semptomlar iken sızlama, yanma ve saçlı deri hassasiyeti de gözlenmektedir (5). Başlangıç lezyonu eritematöz papül veya plaktır (105). Lezyonların sentrifugal dağılımı ile birlikte alopesi, eritem, epidermal atrofi ve dilate, tıkalı foliküler açıklıkların varlığı ile saçlı deri dışındaki diskoid lezyonlara benzeyebilir (5). Koyu tenli bireylerde sıklıkla santral hipopigmentasyon ve periferik hiperpigmentasyon görülür (104). Hastalık progresyonuyla plak genişler, eritem azalırken atrofi, telenjektazi, hipo/hiperpigmentasyon gelişir ve foliküler ostiumların kaybı kalıcı hale gelir (105).

KKLE’li hastaların yaklaşık olarak %35’inde antinükleer antikor (ANA) pozitifdir. Olgularında %10’unda ise Anti-Ro antikorlarına rastlanabilir. Yaklaşık %5-10 hastada DLE, SLE’ye dönebilir (104). Saçlı deri tutulumu komplikasyonları, ülserasyon ve lezyon üzerinde skuamöz hücreli karsinom gelişimi (85,104) olan KKLE saçlı deri diskoid lezyonlarının klinik görünümüne dayanarak tanısı konamaz ve kesin tanı için histolojik doğrulama gerektirir (58).

2.2.1.4.2.2. Patoloji

Aktif hastalık klasik olarak foliküler epitelde vakuoler interfaz değişiklikler ile karakterizedir. Diskeratotik keratinositler, sitoid cisimcikler, dermal müsin birikimi ve değişken yoğunlukta peridneksiyal ve interstisyel lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir (106, 107). Bazal tabakada vakuoler dejenerasyon ve epidermal atrofi en önemli ipucudur, ancak genellikle ikisi beraber bulunmaz. Dermal müsin birikimi de bir diğer önemli belirteçdir (97). Perifoliküler infiltrasyon sıklıkla folikülün üst kısmını tutarken folikülün tamamının tutulduğu patern de gözlenebilir. Perivasküler infiltrasyon hem yüzeysel hem derin yerleşimlidir. Yağ bezleri atrofik ya da eksiktir. Komşu epitel de hastalıktan etkilenebilir, tipik olarak atrofi, vakuoler değişiklikler ve ortokeratozik hiperkeratoz gözlenir. Daha ileri evre hastalıkta bazal membran kalınlaşması, pigment inkontinansı, papiller ve retiküler dermiste fibrozis gözlenir. Son dönem lezyonlarda ise folikül çevresinde konsantrik lameller fibrozis gözlenir (5). Bazen ekrin ter bezlerinin ve erektil pilinin sıklıkla plazma hücrelerini içeren kronik inflamasyonu bulunur (58). Hipergranüloz ve

perifoliküler fibrozisin olmaması, hastalığın liken planopilaristen ayrımında yardımcıdır. Ancak iki hastalığın histopatolojik olarak ayrımı her zaman mümkün değildir. Bu nedenle bazı olgularda immunfloresan inceleme gerekebilir. Lupus eritematozuslu olguların %80'inde immunofloresan değerlendirmede bazal membranda kalın bir bant tarzında C3, IgM ve IgG birikimi saptanır (91).

Bazı durumlarda DLE ve LPP'yi ayırmak güç olmaktadır. Periekrin ve derin perivasküler inflamasyon, dermal mûsin ve göreceli olarak DLE'de interfaz değişiklikler likenoid değil vakuollerdir ve sıklıkla bazal membran kalınlaşması gözlenmektedir (5).

2.2.1.4.3. Brocq'un Pseudopeladı

İlk kez 1905 yılında Brocq tarafından tanımlanan psödopelad "psödo alopesi areata" anlamına gelmektedir. Brocq, çok sayıda küçük alopesik alanları "karda ayak izi" olarak tanımlamıştır (108). BP, yavaş ilerleyen, kronik seyirli, inflamasyonun olmadığı yama tarzı sikatrisyel alopesik plaklarla karakterize nedeni bilinmeyen bir hastalıktır (91). Uzun yıllar hastalığın ne olduğu konusunda pek çok tartışma yaşanmıştır. Bazı araştırmacılar BP'nin klinikopatolojik olarak farklı bir antite olduğunu savunurken; bazıları ise hastalığın LPP ve DLE gibi PSA'ların son noktası olduğu kabul etmektedir (109, 110). Tanı diğer tanılarının dışlanmasıyla konur (91). Klinik, histolojik veya immünofloresan bulgulara dayanarak sikatrisyel alopesinin başka bir formunun kesin tanısı konulabiliyorsa, Brocq'un alopesisi terimi kullanılamaz (58). Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneği çalışma grubu son olarak BP'nin klinik tanımlamasını, foliküler hiperkeratoz ya da perifoliküler inflamasyon gözlenmeyen dağınık, düz, parlak yüzeyle alopesi plakları şeklinde yapmıştır (56). Hastalığın etyolojisi ve patogenezi bilinmemektedir. Genellikle sporadik olgular olmasına rağmen, her iki erkek kardeşte ortaya çıkması hastalığın oluşumunda genetik faktörün de rol oynadığını düşündürmektedir (111). Farklı klinikopatolojik tanımlamalardan dolayı hastalığın kesin epidemiyolojisi bilinmemektedir (5).

2.2.1.4.3.1 Klinik bulgular

BP, PSA'nın kronik ve sinsi bir formu olarak kabul edilmektedir. Her iki cinste ve herhangi bir yaş grubunda görülebilmekle beraber sıklıkla 40 yaşın

üzerindeki kadınlarda ortaya çıkar (5). Tipik olarak asemptomatik olan hastalıkta nadiren hafif kaşıntı ve lezyon duyusunda azalma görülebilir (112). Brocq tarafından klinik olarak 3 farklı pseudopelad tipi tanımlanmıştır: Bunlar dağınık ufak plaklar, büyük plaklar ve bu morfolojilerin kombinasyonu şeklindedir. Hastalıkta sıklıkla verteks tutulumu görülür. Başlangıç lezyonları genellikle birkaç mm çapında yuvarlak-oval plaklar olup, daha sonra genişlerler. Açık tenli bireylerde lezyonlar fildişi veya inci beyazı rengindedir (113). Plaklar genellikle düz, yumuşak ve hafif deprese özellik gösterirler. Braun Falco ve ark. tarafından hastalığın klinik ve histopatolojik tanı kriterleri tanımlanmıştır;

Klinik kriterler

- ✓ Düzensiz sınırlı ve birleşme eğilimi gösteren alopesik plaklar
- ✓ Orta dereceli atrofi (geç evrelerde)
- ✓ Hafif foliküler eritem (erken evrelerde)
- ✓ Kadın: erkek oranı 3:1
- ✓ Uzun seyir (2 yıldan fazla)
- ✓ Yavaş seyir (spontan remisyon mümkün)

Direkt İmmunfloresan

- ✓ Negatif (veya güneş gören deri alanlarında sadece zayıf IgM varlığı)

Histolojik kriterler

- ✓ Belirgin inflamasyonun olmaması
- ✓ Yaygın sikatrisin olmaması
- ✓ Belirgin foliküler tıkaçın olmaması
- ✓ Sebase glandların olmaması veya en azından azalması
- ✓ Epidermisin normal olması (nadiren atrofi görülebilir)
- ✓ Dermiste fibrozis varlığı (97).

2.2.1.4.3.2. Patoloji

BP'nin rutin histolojik incelemesi genellikle nonspesifik bulgular göstermektedir (114, 115). Erken evre hastalıkta değişken yoğunlukta perifoliküler lenfosit infiltrasyonu, foliküler infundibular epitelde atrofi, kıl folikülünün üst kısmında konsantrik lamellar fibroplazi, yağ bezlerinde kayıp ve son olarak da tüm

pilosebase birimde destrüksiyon gözlenmektedir (5). İlerleyen evrelerde ise subkutan dokuya uzanan foliküler fibrotik bantlar ve seyrek lenfohistiyositik infiltrasyon gözlenir (99, 115). Epidermal atrofi ise yalnızca Brocq tarafından tanımlanmıştır (112). DLE ya da LPP'nin aksine, BP'nin ileri evresinde elastin boyasıyla fibrotik foliküler bantların yoğun boyanma gösterdiği saptanmıştır (116, 117).

Direkt immunfloresan (DİF) bulguları genellikle negatiftir, ancak DLE ve LPP'te görülen paternden farklı olarak foliküler bazal membran boyunca az sayıda globuler IgM birikimi gözlenebilir (115).

2.2.1.4.4. Santral Santrifugal Sikatrisyel Alopesi

Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneği çalışma grubu, SSSA teriminin sıcak tarak (hot comb) alopesisi, foliküler dejenerasyon sendromu ve Afro-amerikalıların psödopeladı terimlerini kapsadığını kabul etmişlerdir (56). Sıklıkla saçlı deri santral bölgesinde görülen zaman içerisinde genişleyen parlak renkli, non-inflamatuvar sikatrisyel alopesi tipidir. Bu alopesi tipinin diğer alopesilerden bağımsız bir hastalık mı olduğu yoksa farklı alopesilerin ortak morfolojisini mi yansıttığı halen tartışma konusudur (5).

SSSA önemli sayıda zenci hastanın olduğu populasyonda sikatrisyel alopesinin en sık görülen formudur (58). SSSA'lı zenci hastaların çoğu kadındır ve kadın erkek oranı 3:1'dir (118).

SSSA'sı olan zenci Amerikalı kadınların şekil verme amacıyla hastalık öncesinde veya halen kimyasal saç düzleştirici kullandığı ve tüm kimyasal tedavilerin kesilmesinden sonra da hastalığın ilerlemeye devam edebildiği görülmüştür. Kostik kozmetikler veya sıcak tarakların kullanımı hastalığı alevlendirebilir veya ilerlemesine neden olabilir, ancak hastalık patogenezini açıklamaz (58).

Mevcut hipotez, hastalarda iç kök kılıfının erken deskumasyonu olarak tanımlanan anatomik anormalliğe bağlı foliküler hasar görülmesidir. IRS'nın erken deskumasyonu dışında foliküllerin normal olması, bu bulgunun hastalığın çok erken evresine özgü olduğunu gösterir (119, 120).

2.2.1.4.4.1. Klinik bulgular

Saç dökülmesi, aktif dönemde verteks bölgesinden başlayarak perifere doğru ve simetrik olarak genişler. Kronik ve ilerleyici bir seyir gösterir (3, 5). Genellikle asemptomatik olmakla birlikte kaşıntı, duyarlılık ve iğnelenme hissi eşlik edebilir (118). Belirgin inflamasyon bulgusu yoktur. Skar gelişen bölgelerde yer yer normal saç kümeleri gözlenir (3, 5). Perifoliküler hiperpigmentasyon ve infundibular füzyona bağlı politrişi (oyuncak bebek veya taraktaki gibi küme şeklinde saç) görülebilir (5). Hızlı ilerleyen hastalığı veya bakteriyel süperenfeksiyonu olan küçük bir hasta grubunda püstül ve krutlanma görülebilir ('folikülitis dekalvans') (4).

2.2.1.4.4.2. Patoloji

Prematür iç kök kılıfı deskuamasyonu karakteristik ancak özgül olmayan bir bulgudur (99, 121). İlerleyen evrelerde eksantrik epitelyal atrofi, konsantrik lamellar fibroplazi, infundibulum ve isthmusta perifoliküler lenfositik infiltrasyon ve infundibular füzyon izlenir (4, 121). Ekrin bezler korunurken, sebace bezlerde erken dönemlerde kayıp söz konusudur. Kıl folikülü yıkımı şiddetli ve yaygındır, yerine konsantrik lameller fibrozis bırakarak geriler. İleri dönem hastalıkta kıl fragmanlarının dermise dökülmesi ile perifoliküler granülomatöz inflamasyon ve yabancı cisim dev hücreleri oluşur (91). Folikülitis dekalvans tipinde; intrafoliküler ve perifoliküler nötrofil infiltrasyonu ve folikül epitelinde parçalanma mevcuttur (4).

2.2.1.4.5. Alopesi Müsinoza

Foliküler müsinoza olarak da bilinen alopesi müsinoza, foliküler papüller, eritem ve perifoliküler alanda skuam oluşumu ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (91). Müsin birikimine bağlı olarak kıl foliküllerinin hasara uğraması sonucu gelişir (3, 122). Erken evrelerde geri dönüşümlü olan hastalık kıl foliküllerinde hasarın görüldüğü ileri dönemlerde sikatrisyel alopesi ile sonlanır (91).

İdiyopatik olan primer ve lenfoma ilişkili sekonder tip olmak üzere iki farklı tipi tanımlanmıştır (5). Bu iki tipin birbirinden ayrımı önemlidir. Literatürde alopesi müsinozal hastaların %30'unda kutanöz T hücreli lenfoma bildirilmiştir (84). Hangi hastalarda lenfoma ilişkili alopesi müsinoza olduğunun belirlenmesi güç olduğundan bu hastaların uzun süreli izlemi önerilmektedir (5, 123).

Hastalık tüm yaş gruplarında görülebilir. Primer idiyopatik tip çoğunlukla çocukluk ve erken erişkin yaşta ortaya çıkar. Bu tipin lenfomaya dönüşümü çok nadirdir (84, 123). Çocuklarda çoğunlukla kendi kendini sınırlayan hastalık, yaşlılarda sıklıkla lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte seyreder. Erişkinlerin %30'unda mikozis fungoides başta olmak üzere lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte görülürken, %70'inde ise lezyonlar deriye lokalizedir (91).

2.2.1.4.5.1. Klinik Bulgular

İnflamatuvar olmayan alopesik yamalardan eritemli, skuamli infiltrate plak ve nodüllere kadar değişik özellikte lezyonlar görülebilir (124, 125). Daha çok saçlı deri, boyun ve yüzde lokalize olan lezyonlar, keskin sınırlı eritematöz plaklarla kendini gösterir. Lezyonlarda mün birikimi olduğu alanlara denk gelen kısımlarda skuam oluşumu görülür (91). Tutulan alanlarda hem sikatrisyel hem de sikatrisyel olmayan tip alopesi görülebilir (126).

2.2.1.4.5.2. Patoloji

Dış kök kılıfında mün birikimi en erken bulgudur (115, 125). Hastalık ilerledikçe oluşan mün dolu kistik yapılar foliküler epiteli bozar (84, 115). Perivasküler ve perifoliküler lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Konsantrik lamellar fibroplazi gözlenmez (84). Epidermotropizm, hücreli atipi ve dermal lenfosit infiltrasyonu kesin göstergeler olmamakla birlikte eşlik edebilecek kutanöz T hücreli lenfomalar açısından uyarıcı olmalıdır (84, 124).

2.2.1.4.6. Keratozis Folikularis Spinuloza Dekalvans (Keratozis Pilaris Atrofikans)

Generalize foliküler hiperkeratoz, sikatrisyel alopesi ve fotofobinin birlikte görüldüğü genetik bir sendromdur (5, 127). Hastalık X'e bağlı geçiş gösterebildiği gibi sporadik olarak da görülebilir (58). Epidemiyolojisi bilinmemektedir (5).

2.2.1.4.6.1. Klinik Bulgular

Foliküler hiperkeratozlar, genellikle bebeklik veya çocukluk döneminde, yanaklar, alın ve burun başta olmak üzere yüzde başlar (128). Lezyonlar çoğunlukla deri rengindedir fakat eritemli ya da kırmızı- kahverengi olduğu ve telenjektazilerin eşlik ettiği de bildirilmiştir (129). Bu lezyonlar daha sonra saçlı deri, boyun, gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde yayılım gösterirler. Lezyonlarda hafif kaşıntı ve hassasiyet görülebilir. Saçlı deri, kaş ve kirpiklerde yama tarzı alopesi ortaya çıkar ve bunu takiben alopesik alanlarda sikatris gelişimi görülür (128, 130).

2.2.1.4.6.2. Patoloji

Erken evrede üst foliküler epitelde kompakt hiperkeratoz ve hipergranüloz, akut ve inflame lezyonlarda süperfisyal intrafoliküler ve perifoliküler ödem ile nötrofiller izlenir (131). Geç evrede dağınık, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, granülomatöz inflamasyonla birlikte foliküler hasarlanma, konsantrik perifoliküler lamellar fibrozis bulunur (3, 5).

2.2.1.5. Nötrofilik Primer Sikatrisyel Alopesiler

2.2.1.5.1. Folikülitis Dekalvans

Destruktif ve süperatif folikülit ile karakterize bir hastalıktır (5). FD nedeni tam olarak bilinmemektedir. Primer lezyondan sıklıkla *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) izole edilmekte ve bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından *S. aureus*, folikülitis dekalvans gelişimden sorumlu tutulmaktadır (132, 133). Mikroorganizma ile konak arasındaki immun etkileşim folikülitlerin seyrini belirleyen en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (132–134).

2.2.1.5.1.1. Klinik Bulgular

Her iki cinste eşit sıklıkta görülen hastalık, genellikle erkeklerde adolesan dönemde, kadınlarda ise orta yaşlarda başlar (91). Hastalığın başlangıç lezyonu, sıklıkla tek, ancak nadiren çok sayıda olabilen ağrılı veya kaşıntılı eritemli foliküler püstül veya papüllerdir (133). Daha sonra hızla yeni püstüller ortaya çıkar ve bir araya gelen püstüller miliyer abseler halini alır. Sonuçta periferinde az sayıda püstül ve krut bulunan, yuvarlak veya düzensiz şekilli sikatrisyel alopesi plakları oluşur

(105, 114). Sonunda alopesik yama, benekli rezidüel saç demetleri şeklinde görünümüne (boya fırçası işareti) dönüşür (97).

Tek bir dilate foliküler orifisten birden fazla sayıda kılın çıkması ile karakterize olan 'tufted folikülit' bazı yazarlar tarafından FD için patognomonik bulgu olarak kabul edilir (133, 135). Ancak genel olarak kabul edilen görüş, bu durumun pek çok başka primer ve sekonder sikatrisyel hastalıkta da izlenmesi nedeniyle sikatrisyel alopesilerin özgül olmayan bir bulgusu olduğu yönündedir (136, 137).

2.2.1.5.1.2. Patoloji

FD kesin tanısı için mutlaka püstülden biyopsi alınmalıdır. Histopatolojik değerlendirmede, erken evrede akneiform infundibular dilatasyon ile üst ve orta folikülde intrafoliküler ve perifoliküler nötrofilik infiltrasyon mevcuttur (84, 99). Hastalık ilerledikçe infiltratta nötrofillerle birlikte lenfositler ve plazma hücreleri de görülür (5). Granümatöz inflamasyon, yabancı cisim dev hücreleri tarafından çevrelenmiş çıplak kıl gövdeleri ile geç evrede foliküler ve dermal fibrozis diğer bulgulardır (99, 115).

2.2.1.5.2. Saçlı Derinin Dissekan Selülit (Perifolikülitis kapitis absedens et suffodiens)

Dissekan selülit, dissekan folikülit, dissekan perifolikülit, perifolikülitis kapitis ve Hoffman Hastalığı olarak da bilinir (5). Akne konglabata, hidradenitis süpürativa ve pilonidal sinüs ile birlikte foliküler okluzyon tetradının bir bileşenidir (138). Akne vulgarisin de bir alt tipi olarak bilinir (5). Saçlı deride perifolikülit, dermiste yüzeysel ve derin abseler, sinüs traktı ve sikatris oluşumu ile karakterizedir. Dissekan selülit en çok genç erkekleri, özellikle zenci erkekleri etkiler, fakat beyazlarda ve kadınlarda da görülebilir (138, 139). Nadiren ailevi olgular da bildirilmiştir (140).

2.2.1.5.2.1. Klinik bulgular

Lezyonlar çoğunlukla verteks ve oksipital bölgeye yerleşir (3, 5). Üzerinde foliküler püstüller ve krutların olduğu genellikle ağrısız, fluktuan birleşim gösteren nodül ve plaklar izlenir (59, 141). Hastalık ilerledikçe karakteristik klinik bulgu olan

çok sayıda, birbiriyle birleşen sinüsler ve kötü kokulu, kendiliğinden drene olan apseler gelişir (59, 115). Geç evrelerde bu lezyonların yerinde skar dokusu oluşur (141). Yoğun, derin inflamasyona rağmen şaşırtıcı derecede hafif ağrı olabilir ve hastalar sıklıkla nodüller üzerinde zamanla sikatris ve kalıcı saç kaybı ile kötü kokulu akıntı nedeniyle tedaviye ihtiyaç duyarlar (58).

Olguların bazılarında servikal adenit görülebilir. Kronik seyirli olan hastalıkta sıklıkla akut ataklar görülür. Sikatrisyel alopesi zemininde fatal seyirli skuamöz hücreli karsinom gelişebilir (91).

2.2.1.5.2.2. Patoloji

Erken evrede infundibular akneiform genişleme, intrafoliküler ve perifoliküler nötrofilik infiltrasyon vardır (115). Foliküler perforasyona bağlı olarak nötrofil, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan apseler gelişir (5). Birbiriyle birleşen dermal ve subkutan abseler, sinüs traktları ve yaygın adneksiyal hasar patognomonik bulgulardır (5, 59). Geç evrede dermis ve subkutan dokuda sinüs traktlarının etrafında yaygın fibrozis gelişir (115, 121).

2.2.1.6. Mikst Tip Primer Sikatrisyel Alopesiler

2.2.1.6.1. Akne Keloidalis

Akne keloidalis, oksipital kafa derisi ve boynun posteriorunda keloid benzeri papül ve plakların varlığıyla karakterizedir (5). Bu hastalık hemen hemen sadece Afrika kökenli erkeklerde ortaya çıkar (142). Hastalık kadınlarda da ortaya çıkabilir, ancak erkek kadın oranı 20:1'dir (143).

Akne keloidalis nedeni bilinmemektedir. Kısa, sıkı yerleşimli ve kıvrıkcık kılın (koyu tenli birçok bireyde bulunan) tıraş edilmesi veya kesilmesi, ardından kılın yeni bir kıvrım kazanmasına ve deriye penetre olmasını sağlayarak tetikleyici bir faktör olabilir. Sıklıkla suçlanan diğer etyolojiler kısa yakaların sürekli irritasyonu, kronik düşük evreli folikülit ve otoimmün süreçtir (144).

2.2.1.6.1.1. Klinik bulgular

Hastalarda başlangıçta posterior kafa derisi ve boyunda kronik folikülit ve perifolikülit gelişir, ardından bu lezyonlar keloid benzeri papüller ile iyileşirler. Zaman içinde bu papüller birleşerek bir veya birkaç büyük plak oluştururlar ve bu plaklar yıllar içinde kademeli olarak genişler. Lezyonlar genellikle kaşıntılıdır, ağrılı da olabilir. Bu durum ne kadar erken tedavi edilirse kozmetik görünüm de o kadar iyi olabilir (5).

2.2.1.6.1.2. Patoloji

Erken lezyonlarda foliküler dilatasyon ve sebace bez seviyesinde intrafoliküler ve perifoliküler lenfoplazmositik infiltrasyon izlenir (121, 145). Hastalık ilerledikçe fokal ya da tam foliküler rüptür, kıl gövdesi parçaları etrafında granümatöz reaksiyon veya mikroabseler oluşur. Zamanla sebace bezlerde kayıp, plazma hücrelerinden zengin kronik inflamasyon ve belirgin dermal fibrozis gelişir (84, 145).

2.2.1.6.2. Akne Nekrotika

Folikülitis nekrotika olarak da bilinen akne nekrotikanın klinik olarak iki formu vardır: Akne nekrotika varioliformis ve akne nekrotika miliaris. Akne nekrotika varioliformis kıl folikülünün varioliform sikatrisle iyileşen bir formudur (5). Akne nekrotika miliaris ise sikatris oluşturmayan yüzeysel bir folikülitir (146).

2.2.1.6.2.1. Klinik Bulgular

Akne nekrotika varioliformis genellikle yetişkinleri etkileyen zaman zaman alevlenmelerle seyreden kronik bir hastalıktır. Sıklıkla ön saç çizgisinde göbekli papülopüstüllerle karakterizedir. İlerleyen lezyonlarda nekroz ortaya çıkar ve varioliform sikatris bırakarak iyileşir. Histopatolojik olarak yaygın infundibular nekroz ve nötrofilik folikülit ile karakterizedir (5).

2.2.1.6.2.2. Patoloji

Erken evrede lenfositik ekzositoz, spongiyoz, üst pilosebase ünitteki keratinositlerde tek hücre nekrozu ile yoğun perifoliküler ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu izlenir (5, 84). Genellikle belirgin subepidermal ödem vardır. Hastalık ilerledikçe foliküler epitel ile komşu epidermis ve dermiste giderek birbiriyle birleşen nekroz gelişir (5).

2.2.1.6.3. Eroziv Püstüler Dermatoz

Eroziv püstüler dermatoz saçlı derinin sikatrisyel alopsiyle sonuçlanan tekrarlayan, kronik seyirli, amikrobiyal püstüler dermatozudur (5).

Özellikle ileri yaşlarda görülen bu klinik tablonun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak Grattan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada lokal travma ve güneş hasarının hastalığın oluşumunda rol oynadığı saptanmıştır (147). Cerrahi tedavi, kriyoterapi, deri greftleme ve radyoterapi eroziv püstüler dermatoz oluşumunu tetikleyebilir (148, 149).

2.2.1.6.3.1. Klinik Bulgular

Hastalık ileri yaşlardaki kadınlarda daha sık görülür. Öncesinde travma öyküsü olan olgularda hastalık travma ile aynı zamanda veya travmadan aylar sonra ortaya çıkabilir (147, 150). Karakteristik lezyon üzeri yapışık krutla kaplı asemptomatik, keskin sınırlı geniş bir plaktır. Krut kaldırıldığında nemli eroziv zemin üzerinde çok sayıda püstül görülür. Hastalık ilerledikçe lezyon bölgesinde sikatris gelişir (5, 147).

2.2.1.6.3.2. Patoloji

Epidermiste erozyon, atrofi, akantoz, parakeratoz ve subkorneal püstüller görülür. Dermiste folikül merkezli olmayan yoğun, kronik, karışık tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve yabancı cisim dev hücreleri mevcuttur (5, 147).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 14.07.2014 tarih ve B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/1033/502 sayı, 14-5.1/21 karar no'lu onayı alınmıştır.

2007-2015 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 26 LPP, 15 DLE, 7 BP olmak üzere toplam 48 PSA olgusu ve Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi operasyon materyallerinden elde edilen 9 normal saçlı deri örneği kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinin taranması sonucu sikatrisyel alopesi tanısı alan 108 olgu incelendi. Uygun olan olguların Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim arşivinden klinik bilgileri ve fotoğrafları tarandı. Klinik bilgisi olmayan hastalar çağırılarak dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hem klinik hem de histopatolojik olarak PSA tanısı alan 48 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-65 yaş arası olmak, klinik ve histopatolojik olarak PSA tanısı almış olmak idi.

Dermatolojik muayenede olguların alopesik alanları, lokalizasyonu, skar varlığı, PSA alt tipi tanısına yönelik atrofi, eritem, skuam, püstül, perifoliküler hiperkeratoz, perifoliküler papüllerin varlığı değerlendirildi.

3.2. Patolojik değerlendirme

Hastaların punch biyopsi materyalleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden sağlandı. Her hastaya ait punch biyopsi materyalinden hazırlanan formalin ile tespitli parafin bloklardan beş mikronluk hemotoksilen eosin boyalı kesitler hazırlandı ve değerlendirildi. Fibrozis, perifoliküler bölgede yüzeysel ve dermal alanda olmak üzere 3 başlık altında değerlendirildi. Yangı da hem yüzeysel/derin ayırımı yapılarak hem de perifoliküler, perivasküler ve folikülotropizm şeklinde lokalizasyon belirtilerek değerlendirildi. Dermoepidermal bileşke değişiklikleri, epidermis, bazal membran ve yağ bezlerinin durumu değerlendirildi.

Primer sikartrisyel alopesilerde internal pozitif kontrol özelliği taşıyan beş mikron kalınlıkta kesilmiş formalin tesbitli, parafine gömülü doku kesitlerinde, CD34 (klon QBEnd/10, Cell Marque, 1:150 dilüsyon), CK 15 (klon LHK15, Santa Cruz, 1:25 dilüsyon) , nestin (klon 10C2, Cell Marque, 1:50 dilüsyon), CD4 (SP35, Ventana, perdilue) ve CD8 (SP57, Ventana, predilue) primer antikorlarının varlığı immunhistokimyasal (İHK) yöntem ile araştırıldı. İHK boyama sistemi olarak biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3, 3' – diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren (*ultraView™ Universal DAB Detection Kit*, Catalog number 760–500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) ile tam otomatik immünohistokimya boyama cihazı (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı.

Doku kesitleri elektrostatik yüklü lamlara (X-tra™, Surgipath Medical Industries, Richmond, Illinois, USA) alındı ve 50-55°C'de en az iki saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm İHK boyama süreci BenchMark XT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Antikorlar otomatik olarak damlatıldı ve 37°C'de 32 dakika enkübe edildi. Cihazda zıt boyaması hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları elde yapılarak işlem sonlandırıldı.

İnternal pozitif kontrol olarak CD34 için endotel hücreleri, CK-15 için keratinositler, nestin için ekrin duktuslar kullanıldı. Pozitif kontrol örnekleri olarak CD34 için lenf nodülü, CK-15 ve nestin için normal saçlı deri dokusu, CD4 ve CD8 için de lenf nodülü örnekleri seçildi.

3.3. Verilere uygulanan istatistiksel yöntemler

Veri analizinde öncelikle tüm olgu ve kontrol grupları için değişkenlerin frekans tabloları oluşturulup, yaş ve CD4/CD8 oranı için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Daha sonra her bir olgu ve kontrol grubu için ayrı ayrı frekans tabloları hazırlanıp, her grupta yaş ve CD4/CD8 oranı için tanımlayıcı istatistikler elde edildi. Sonrasında LPP, DLE, BP grupları olgu grubu, normal olan hastalar da kontrol grubu olarak 2 grupta değerlendirilip, frekans tabloları oluşturuldu. Olgu ve kontrol grupları için yaşa ve CD4/CD8 oranına ilişkin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı.

LPP, DLE, BP ve kontrol gruplarında kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığının incelenmesinde çapraz tablo ve ki-kare analizi kullanıldı. Olgu (LPP, DLE, BP) ve kontrol grupları arasında CD4/CD8 oranı için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığının belirlenmesinde $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. LPP, DLE, BP ve kontrol grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığının belirlenmesinde $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Anlamlı çıkan test sonucu olduğu durumda ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

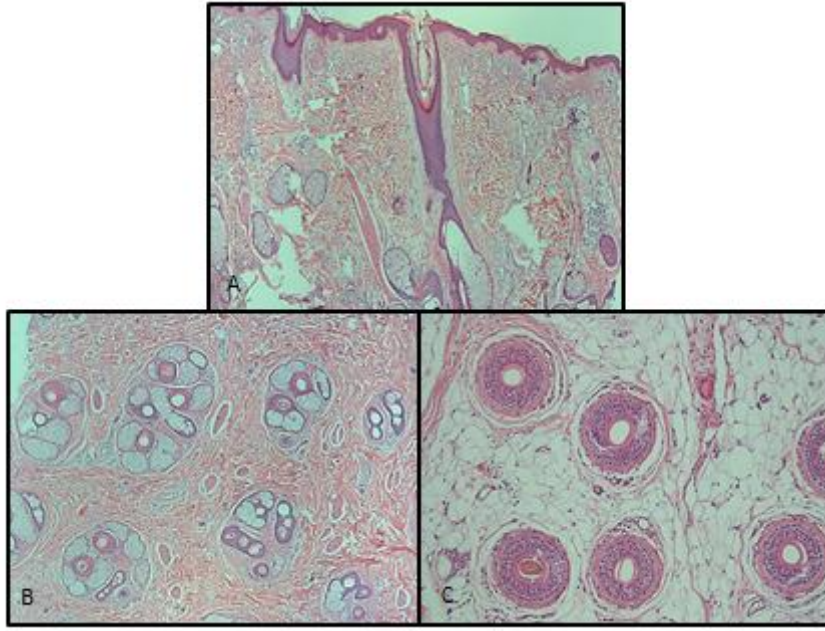
Sadece olgular kendi içerisinde değerlendirildiğinde kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığının incelenmesinde çapraz tablo ve ki-kare analizi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığının belirlenmesinde Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve histopatolojik değerlendirme

Kırk sekiz hastanın 48 saçlı deri biyopsisi ve 9 kontrol olgu olmak üzere toplam 57 saçlı deri biyopsisi değerlendirilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol olguların vertikal ve transvers kesitlerinin hematoksilin&eozin (H&E) boyalı preparatları değerlendirilmiştir. Şekil 3'te normal kıl folikülü, vertikal ve transvers kesitleri (hem sebase bez seviyesi hem kök seviyesinden) birlikte gösterilmiştir.



Şekil 3. Kontrol olgu saçlı deri örnekleri. **A.**Kıl folikülü, vertikal kesit (H&E x40), **B.** Kıl folikülleri, sebase bez seviyesi, transvers kesit (H&E x100), **C.** Kıl folikülleri, kıl kökü-yağ doku seviyesi, transvers kesit (H&E x100).

Çalışmamıza alınan 48 hastanın klinik ve histopatolojik bulguların bir arada değerlendirilmesi sonucunda 26'sı (%54,2) LPP, 15'i (%31,3) DLE, 7'si (%14,6) BP tanısı almıştır.

Çalışmamıza alınan 48 olgunun tamamının H&E boyalı preparatları epidermal değişiklikler, bazal membran değişiklikleri, sebase bezlerin durumu ve diğer eşlik edebilecek histopatolojik bulgular açısından değerlendirildi.

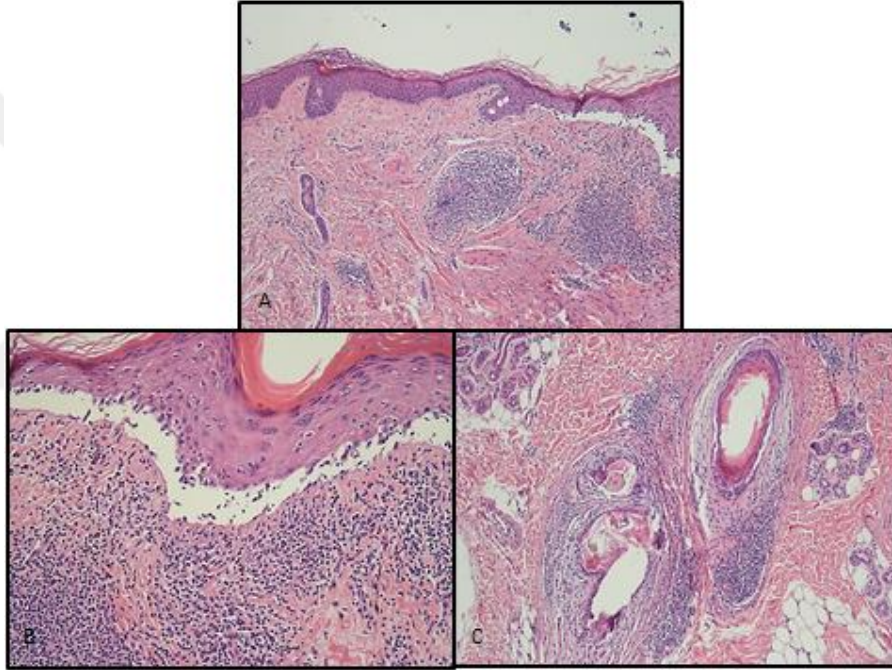
LPP tanısı almış olan hastaların dermatolojik muayenesinde bir kaç farklı paternde saç dökülmesi gözlemlendi. Bunlardan en sık gözlenen dağınmık şekilde yerleşmiş alopesik alanlar olmakla birlikte verteksten periferde doğru yayılım gösteren patern ve frontal saç çizgisi ve kaşlarda ilerleyici dökülmeye seyreden LPP'nin varyantı kabul edilen FFA de LPP tanısı alan hastalarda gözlenen alopesi paternleriydi (Şekil 4, 5). Hastaların hemen tamamında perifoliküler eritem, hiperkeratotik papüller gözlemlendi. Skar alanlarında ise ostiumların kaybı ve total alopesik alanlar izlendi. Histopatolojik incelemede ise LPP tanısını destekleyecek şekilde foliküler epitel ve dermis arasında bant tarzında mononükleer hücre infiltrasyonu, foliküler vakuoler dejenerasyon, kimi olgularda interfaz değişiklikleri (kolloid/ civatte cisimcikleri) gözlemlendi. İnflamasyon sıklıkla folikülün üst kısmını etkilemekle birlikte bazı olgularda folikül boyunca derinlere doğru uzanım gösterdiği gözlemlendi. Liken planusta gözlenebilen interfoliküler değişiklikler, sebace bezlerde atrofi, geç evre hastalarda ise infundibulumda keratinöz debris, perifoliküler fibrozis ve subepidermal ayrılma gözlemlendi (Şekil 6).



Şekil 4. LPP tanılı olgunun klinik fotoğrafı (dağınmık yerleşimli alopesik alanlar).



Şekil 5. LPP tanılı olgunun klinik fotoğrafı (FFA varyantı).



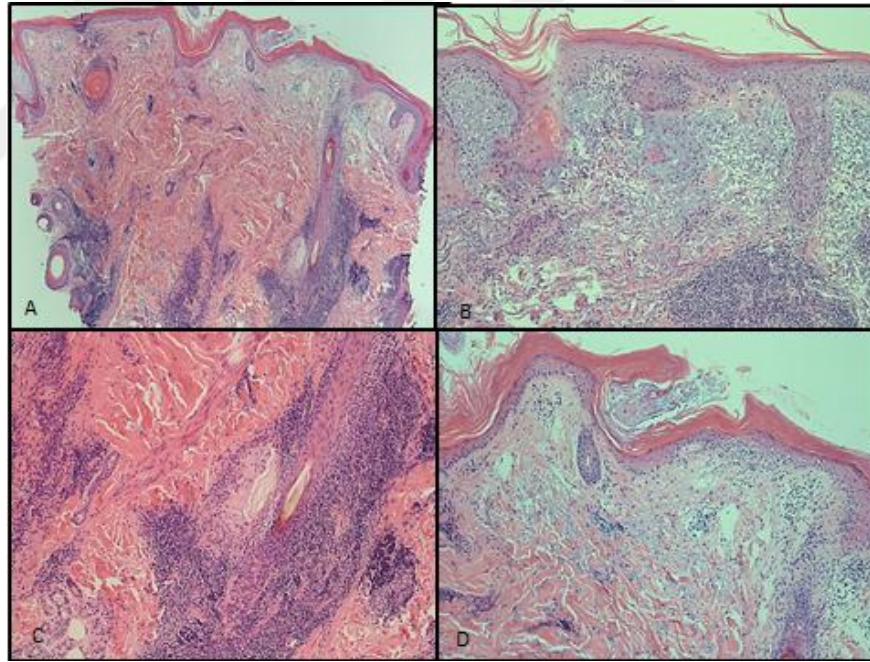
Şekil 6. LPP’de histopatolojik görünüm, **A.** Dermoepidermal hasar, lenfosit infiltrasyonu (H&E x40), **B.** Dermoepidermal hasar (H&Ex200), **C.** Kıl folikül epitel hasarı (H&E x200).

DLE tanısı almış olguların dermatolojik muayenesinde hastaların hemen hepsinde saçlı deri dışında yüz, gövde ve oral mukozada da diskoid lezyonlar mevcuttu. Saçlı deride keskin sınırlı eritemli, mor viyolose renkli, skuamlı atrofik plaklar ve alopesik alanlar izlendi (Şekil 7). Bazı plaklar üzerinde hipo/hiperpigmentasyon ve telenjiektazi varlığı gözlemlendi. Hastaların 2’sinde aynı zamanda SLE tanısı mevcuttu. Histopatolojik incelemede epidermis ve foliküler epitelin vakuoler değişiklikleri izlendi. Diskeratoz LPP’ye kıyasla daha nadir

gözlendi. Yüzeysel ve derin yerleşimli orta- yoğun inflamasyon hem perivasküler hem periadneksiyal alanda saptandı. Perifoliküler inflamasyon en yoğun infundibuler seviyede izlenirken bazı hastalarda kıl folikülünün derinine kadar uzanmış olduğu hatta inflamatuvar hücrelerin folikül epitelinin içine girdiği de gözlendi (Şekil 8).



Şekil 7. DLE tanılı olgunun klinik fotoğrafı.

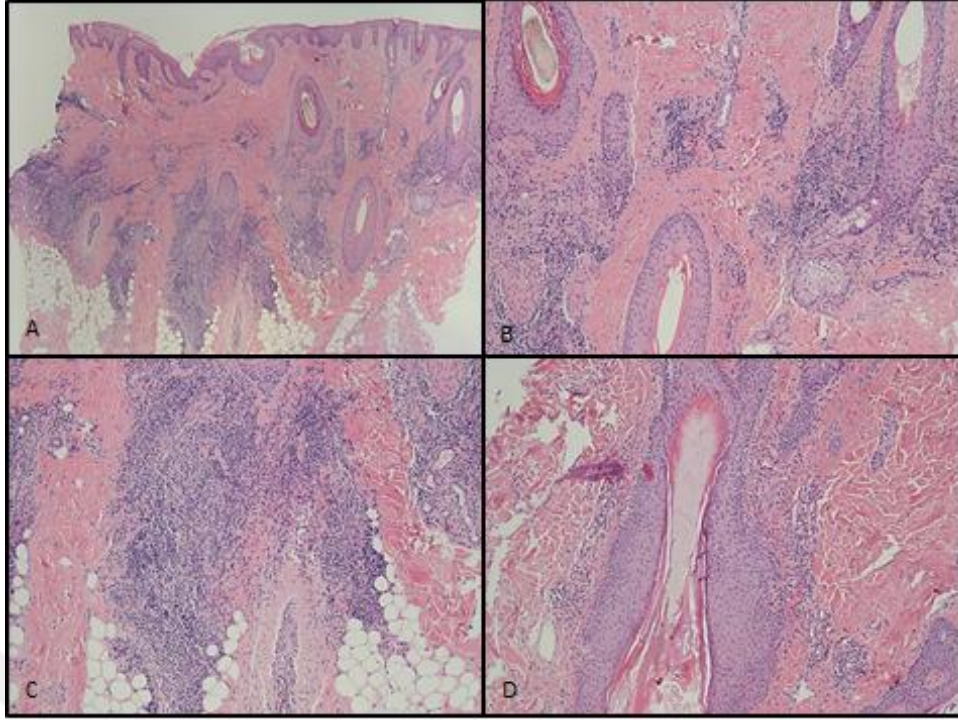


Şekil 8. DLE'de histopatolojik görünüm, **A.** Yüzeysel hiperkeratoz, yüzeysel dermal belirgin ödem, perifoliküler yoğun yangı, ve sebase atrofi (H&Ex40), **B.** Bazal membran kalınlaşması, dermoepidermal hasar, perifoliküler yoğun yangı (H&Ex100), **C.** Perifoliküler yoğun yangı X100, **D.** Yüzeysel hiperkeratoz ve dermoepidermal hasar X100.

BP tanısı almış olguların dermatolojik muayenesinde değişik tiplerde saç kaybı izlendi. Hastaların bir kısmında verteksten başlayıp sentrifugal yayılan oval alopesik alanlar izlenirken bir kısmında 'karda ayak izi'ne benzetilen tarzda asemptomatik, 1-2cm boyutlarda multipl, atrofik alopesik alanlar gözlemlendi (Şekil 9). Hastaların hiçbirinde eritem, hiperkeratoz ya da skuam saptanmadı. Histopatolojik bulgular nonpesifik olmakla birlikte perifoliküler lenfositik infiltrasyon, sebase bez atrofisi, belirgin perifoliküler fibrozis izlenen bulgular arasında idi (Şekil 10).



Şekil 9. BP tanılı 4 olgunun klinik fotoğrafı.



Şekil 10. BP’de histopatolojik görünüm, perifoliküler yoğun yangı ve fibrozis izlenmekte, **A.** (H&Ex40), **B-C-D.** (H&Ex100).

Değerlendirme sonucu saptanan diğer patolojik bulgular PSA alt tiplerinde gözlenme sayılarıyla birlikte Tablo 2’de gösterilmiştir. Sikatrisyel alopesi grubunu kapsayan hastalarımızın tümünde en sık izlenen ek bulgu sebace bezlerde atrofi idi. Bu bulgu toplam 48 hastanın 45’inde gözlemlendi.

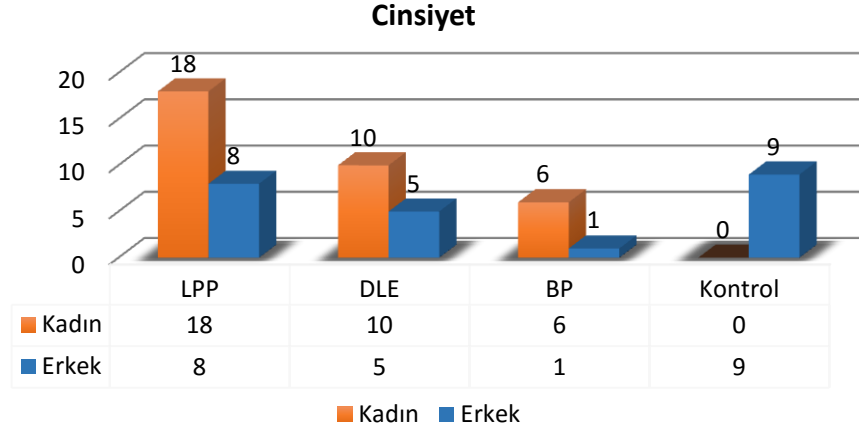
Tablo 2. H&E boyamada gözlenen diğer histopatolojik bulgular ve PSA alt tiplerinde gözlenme sıklıkları.

	<i>LPP</i> (<i>n</i>)	<i>DLE</i> (<i>n</i>)	<i>BP</i> (<i>n</i>)	<i>Toplam</i> (<i>n</i>)
Solar hasar	1	2	1	4
BM kalınlaşması	-	6	-	6
Subepidermal ayrılma	4	2	1	7
Bazal hasar	2	5	-	7
Epidermal atrofi	8	6	-	14
Dermal melanofajlar	3	-	1	4
Dermal ödem	-	3	-	3
Lenfosit ekzositozu	6	3	1	10
Kolloid cisimcikler	2	-	-	2
Foliküler dilatasyon	3	1	1	5
Akantoz	2	-	-	2
MN dev hücreler	4	-	-	4
Foliküler tıkaç	-	3	-	3
Sebase atrofi	25	13	7	45
Politrişi	1	1	-	2

4.2. Yaş ve Cinsiyet

Çalışmamıza alınan 48 hastanın 34'ü (%70,8) kadın, 14'ü (%29,2) erkektir. Hasta grubun yaşları 18-65 yaş arası değişmekte olup yaş ortalaması 44,25 ($\pm 1,86$) saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen grupta en sık gözlenen yaş aralığı %12 ile 50-55 yaş, en az gözlenen ise %3 ile 20-25 yaş aralığıdır. Kontrol grupta bulunan 9 hastanın ise tamamı erkek (9/9), yaş ortalaması 57 ($\pm 1,86$) (minimum 45, maximum 64 yaş) 'dir.

LPP tanılı 26 hastanın yaş ortalaması 43,6 (18-62) bulunmuştur. LPP tanılı 26 hastanın 8 (%30,8)'i erkek, 18 (%69,2)'si kadındır. DLE tanılı 15 hastanın yaşları 35-64 arası değişirken yaş ortalaması 44 bulunmuştur. 15 hastanın 5(%33,3)'i erkek, 10 (%66,7)'u kadındır. BP tanılı 7 hastanın yaş ortalaması 47 (25-65) saptanmıştır. 7 hastanın 1(%14,3)'i erkek, 6 (%85,7)'si kadındır. Hasta ve kontrol grupta cinsiyet dağılımı Şekil 11'de gösterilmiştir.

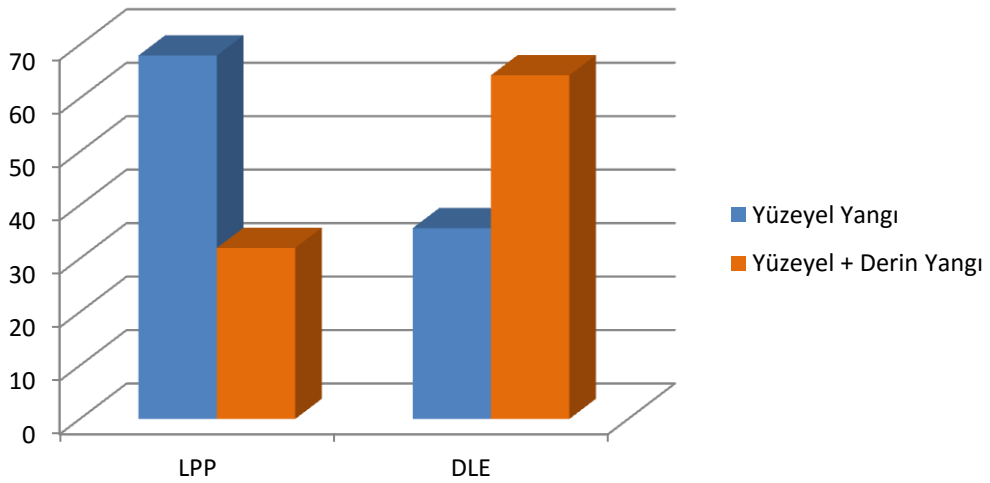


Şekil 11. PSA'lı olgu ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı.

4.3. Yangı (yüzeysel/derin)

H&E boyalı preparatlarda değerlendirilen yangı yüzeysel ve derin yerleşimli olmak üzere sınıflandırılmıştır.

LPP ve DLE tanılı olgular perifoliküler yüzeysel ve derin yangı açısından da karşılaştırılmıştır. İki grupta da 1'er hastada derin bölge gözlenmediği için değerlendirmeye alınmamıştır. LPP tanılı 25 hastanın 17 (%68)'sinde yalnızca yüzeysel yerleşimli perifoliküler inflamasyon gözlenirken, DLE tanılı 14 hastanın 9 (%64,3)'ünde hem yüzeysel hem derin yerleşimli perifoliküler inflamasyon saptanmıştır (p:0,053) (Şekil 12).



Şekil 12. LPP ve DLE tanılı hasta gruplarında perifoliküler yangının yüzeysel/derin yerleşiminin karşılaştırılması.

Kırksekiz hastanın tamamında (%100) yüzeysel infiltrasyon saptandı. Bunların 19 (%42,2)'unda hem yüzeysel hem derin bölgede inflamasyon saptanmıştır. Biri BP, 1' DLE, 1'i LPP tanılı olmak üzere toplam 3 olgunun kesitlerinde derin bölge izlenmediğinden değerlendirmeye alınmamıştır.

LPP tanılı 26 hastanın tamamında yüzeysel inflamasyon saptanmıştır. Bu olguların 8 (%32)'inde derin inflamasyon da eşlik etmektedir. DLE tanılı 15 hastanın da tamamında (%100) yüzeysel inflamasyon saptanmıştır. Bunların 9 (%64,3)'unda derin inflamasyon da gözlenmiştir. BP tanılı 7 hastanın tamamında (%100) yüzeysel inflamasyon izlenirken bunların 2 (%33,3)'sinde hem yüzeysel hem derin inflamasyon izlenmiştir.

Yüzeysel ve derin yerleşimli inflamasyon kontrol gruba kıyasla PSA'lı olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif saptanmıştır ($p<0,000$, $p:0,019$).

4.4. Yangi (perifoliküler/perivasküler/folikülotropizm)

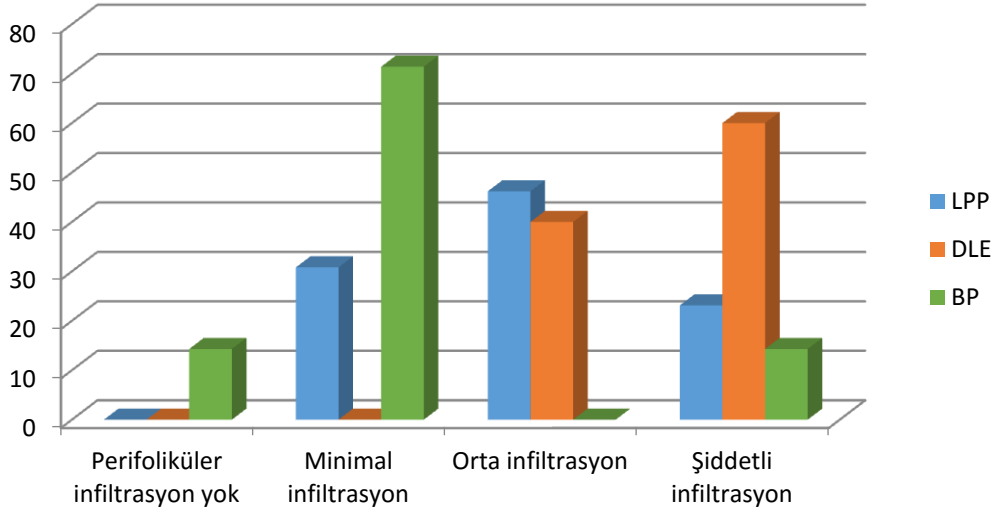
İnflamasyon ayrıca perifoliküler ve perivasküler alanlarda semikantitatif olarak; 0-yok, +; minimal, ++; orta, +++; şiddetli inflamasyon şeklinde değerlendirildi. Her olgu için ayrıca folikül epitelinde lenfosit infiltrasyonu (folikülotropizm) varlığı da değerlendirildi.

4.4.1. Perifoliküler infiltrasyon

Perifoliküler alanda 13 (%27,1) olguda minimal infiltrasyon, 18 (%37,5) olguda orta şiddetli, 16 (%33,3) olguda şiddetli infiltrasyon varlığı gözlemlendi. BP tanılı 1 olguda perifoliküler infiltrasyon izlenmedi.

LPP tanılı 26 olgunun 8 (%30,8)'inde minimal, 12 (%46,2)'sinde orta, 6 (%23,1)'sında şiddetli infiltrasyon gözlemlendi. DLE tanılı 15 hastanın 6 (%40)'sında orta, 9 (%60)'unda şiddetli infiltrasyon izlendi. BP tanılı 7 hastanın 5 (%71,4)'inde minimal, 1 (%14,3)'inde şiddetli infiltrasyon izlendi. Perifoliküler infiltrasyonun PSA alt tipleri arası dağılımı Şekil 13'de gösterilmiştir.

DLE tanılı olgularda infiltrasyon LPP ve BP tanılı gruplara göre belirgin olarak daha yoğun gözlemlendi. Perifoliküler yerleşimli infiltrasyon PSA alt tiplerinde en yoğunundan en hafife sırasıyla DLE, LPP, BP şeklinde sıralanmıştır.



Şekil 13. Perifoliküler infiltrasyonun PSA alt tipleri arası dağılımı.

4.4.2. Perivasküler infiltrasyon

Perivasküler alanda 21 (%43,8) olguda minimal infiltrasyon, 17(%35,4) olguda orta şiddetli, 9 (18,8) olguda şiddetli infiltrasyon gözlemlendi.

LPP tanılı 26 olgunun 10 (%38,5)'unda minimal, 12 (%46,2)'sinde orta, 3 (%11,5)'inde şiddetli infiltrasyon gözlemlendi. 1(%3,8) hastada perivasküler infiltrasyon saptanmadı. DLE tanılı 15 olgunun 6 (%40)'ında minimal, 3(%20)'sinde orta, 6 (%40)'ında şiddetli infiltrasyon gözlemlendi. BP tanılı 7 olgunun 5(%71,4)'ünde minimal, 2(%28,6)'sında orta derecede infiltrasyon izlendi.

PSA alt tipleri arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.4.3. Folikülotropizm

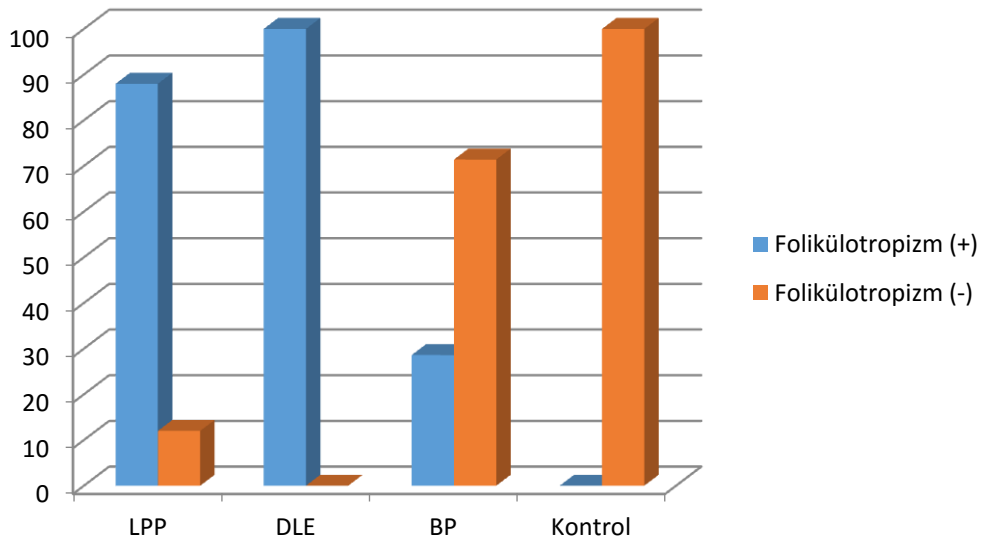
Folikülotropizm 39 (%81,3) olguda pozitif saptanırken 8 (%16,7) olguda gözlemlenmedi. Bir LPP tanılı olgunun kesitlerde folikül gözlemlenmediğinden folikülotropizm açısından değerlendirilemedi.

LPP tanılı 26 olgunun 22(%88)'inde folikülotropizm saptanırken 1 olgu kesitlerde folikül epiteli izlenemediğinden değerlendirmeye alınmamıştır. DLE tanılı 15 olgunun tamamında (%100)'ünde folikülotropizm saptanmıştır. BP tanılı 7

olgunun 2 (%28,6)'sinde folikülotropizm saptanmıştır. Folikülotropizmin PSA alt tipleri ve kontrol grupta görülme yüzdeleri Şekil 14'de gösterilmiştir.

Tüm PSA'lı hasta grubu ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında folikülotropizm açısından istatistiksel olarak anlamlı pozitiflik saptanmıştır ($p<0,000$).

LPP ve DLE olgularında folikülotropizm pozitifliği kontrol grup ve BP tanıli olgularla karşılaştırıldığında belirgin artış saptanmıştır.



Şekil 14. PSA alt tipleri ve kontrol grupta folikülotropizm değerlendirilmesi.

4.5. Fibrozis

Fibrozis varlığı perifoliküler alanda yüzeysel-derin yerleşimli ve dermal yerleşimli olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın 41 (%85,4)'inde fibrozis perifoliküler alanda yüzeysel yerleşimli, 12 (%25)'sinde derin yerleşimli saptandı. Dermal alanda ise 6 (%12,5) olguda fibrozis gözlemlendi.

Çalışmaya dahil edilen 48 hasta içerisinde sadece perifoliküler yüzeysel fibrozis gözlenen 29 hasta, hem yüzeysel hem derin perifoliküler fibrozis izlenen 12 hasta saptanırken fibrozisin gözlenmediği 6 hasta saptanmıştır.

LPP tanılı 26 hasta içerisinde perifoliküler fibrozisin değerlendirilmesinde yalnızca yüzeysel perifoliküler fibrozis 20 (%76,9) hastada izlenirken, 6 (%23,1) hastada hem yüzeysel hem derin perifoliküler fibrozis izlenmiştir. Toplamda 26 olgunun 26'sında (%100) yüzeysel perifoliküler fibrozis saptanmıştır. Dermal fibrozis incelemesinde yalnızca 4 (%15,4) hastada dermal fibrozis izlenmiştir.

DLE tanılı 15 hastanın 5'inde (%33,3) yalnızca yüzeysel perifoliküler fibrozis, 4'ünde (%26,7) hem yüzeysel hem derin perifoliküler fibrozis saptanmıştır. Toplam 9 (%60) DLE tanılı hastada yüzeysel perifoliküler fibrozis saptanmıştır. Dermal fibrozis varlığının değerlendirilmesinde DLE tanılı hastaların hiçbirinde dermal yerleşimli fibrozis gözlenmemiştir.

BP tanılı 7 hastanın fibrozis açısından değerlendirilmesinde 4 hastada yalnızca yüzeysel perifoliküler fibrozis saptanmış, 2 (%28,6) hastada hem yüzeysel hem derin perifoliküler fibrozis saptanmıştır. Toplam 6 (%85,7) BP tanılı hastada perifoliküler yüzeysel fibrozis saptanmıştır. Dermal fibrozis değerlendirilmesinde 2 (%28,6) hastada dermal fibrozis izlenmiştir.

Perifoliküler yüzeysel fibrozis PSA tanılı olguların %85,4'unda gözlenmektedir. Kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,000$).

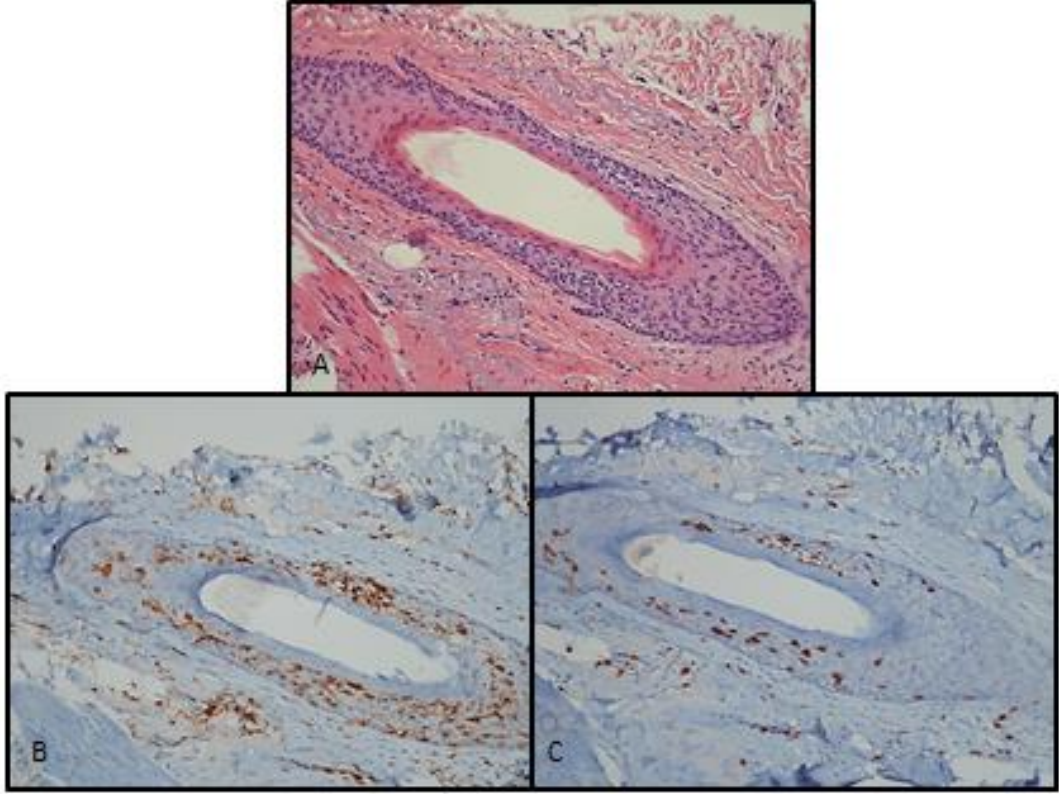
Perifoliküler derin yerleşimli fibrozis açısından hem kontrol grupla hem de PSA alt tiplerinin kendi aralarında karşılaştırılması sonucu olguların çoğunda derin yerleşimli fibrozis gözlenmediğinden anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.6. CD4/CD8 oranı

CD4 ve CD8 boyanmanın değerlendirilmesinde olguların CD4 ve CD8 immün boyalı preparatlarında her ikisi de aynı bölgeyi içerecek şekilde 40'lık büyütme fotoğrafları çekildi ve x40 büyütmede lenfosit sayımı yapıldı.

Toplam 48 olgunun CD4(+) T lenfosit sayısı x40 büyütmede ortalama 159,23 (min.4, max.490), CD8(+) T lenfosit sayısı ortalama 103,85 (min. 2, max. 320) olarak saptandı. CD4/CD8 oranı ortalama 1,93 (min. 0,11, max. 9) bulundu. Bir olgunun CD4-CD8 sayımı yapılan foliküler alanı Şekil 15'de gösterilmiştir.

PSA alt tiplerinde bakılacak olursa LPP'de CD4/CD8 oranı 1,94; DLE'de 1,53; BP'de 2,74 saptanmıştır. LPP, DLE ve BP arasında CD4/CD8 oranlarını arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil 15. Kıl folikülünde lenfosit infiltrasyonu, **A.** H&Ex200, **B.** CD4 boyama (x200), **C.** CD8 boyama (x200).

4.7. Kök hücre belirteçleri

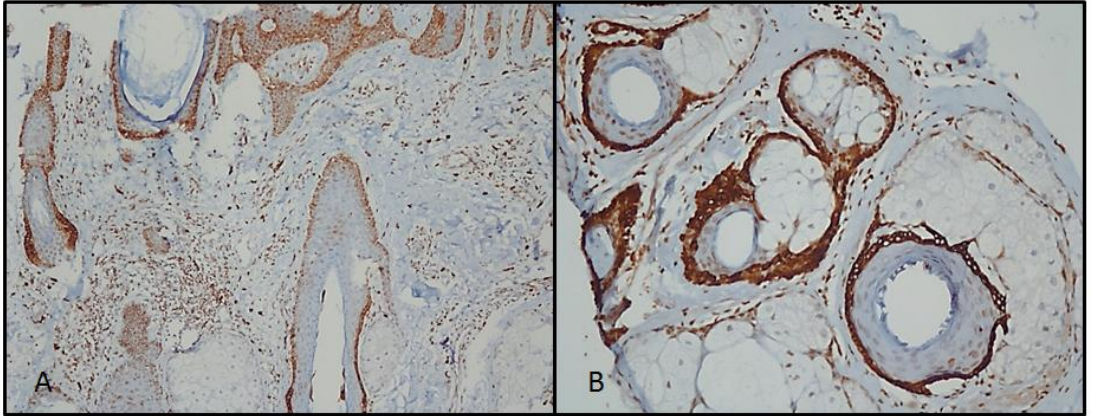
Kök hücre belirteçleri olan CD34, CK-15 ve nestin ile boyanmada PSA alt tiplerinin (LPP, DLE ve BP) pozitiflik sayı ve yüzdeleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kök hücre beliteçlerinin (CD34, CK-15 ve nestin) PSA alt tiplerinde pozitif boyanma verileri. (*: iORS; Dış kök kılıfının iç yüzü)

	LPP n (%)	DLE n (%)	BP n (%)	Toplam n
CD34				
<i>Folikülün alt 1/3 kısmı</i>	15/21 (%71,4)	3/7 (%42,9)	3/4 (%75)	21/32
CK-15				
<i>Normal</i>	1/26 (%3,8)	1/15 (%6,7)	2/6 (%33,3)	4/47
<i>Epidermis N, foliküler kayıp (+)</i>	13/26 (%50)	3/15 (%20)	3/6 (%50)	19/47
<i>Epidermal ve foliküler kayıp</i>	12/26 (%46,2)	11/15 (%73,3)	1/6 (%16,7)	24/47
Nestin				
<i>İnfundibulum</i>	22/23 (%95,7)	8/13 (61,5)	3/5 (%60)	33/41
<i>Pilar kas altı dış kök kılıfının iç yüzü</i>	20/21 (%95,2)	1/3 (%33,3)	5/6 (%83,3)	26/30

4.7.1. Sitokeratin 15

Sitoplazmik CK-15 boyanması pozitif kabul edilmiştir. CK-15 epidermisin bazal tabakasında ve folikülün isthmus bölgesinde çok sıralı pozitif boyanma göstermektedir. Kontrol grubun tamamında epitel ve isthmusta çok sıralı pozitif CK-15 boyanması saptanmıştır (Şekil 16).

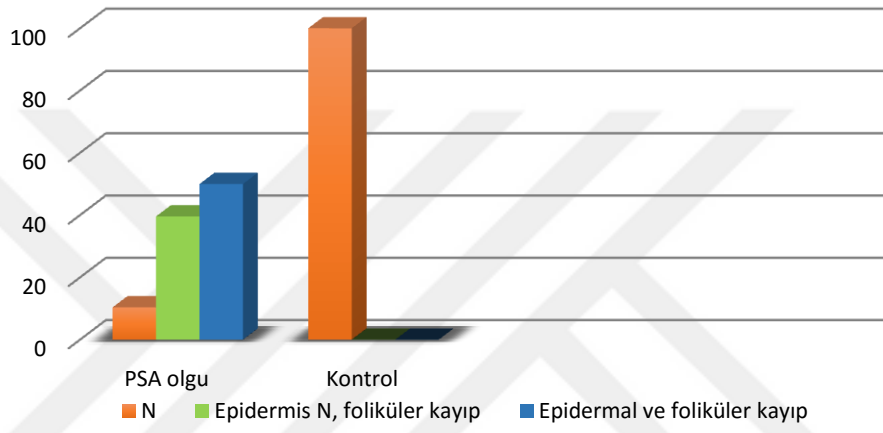


Şekil 16. Normal saçlı deride CK-15 boyanması, **A.** Vertikal kesitte epidermis ve kıl folikülünde CK-15 pozitifliği, (x100), **B.** Transvers kesitte foliküler CK-15 pozitifliği, (x200).

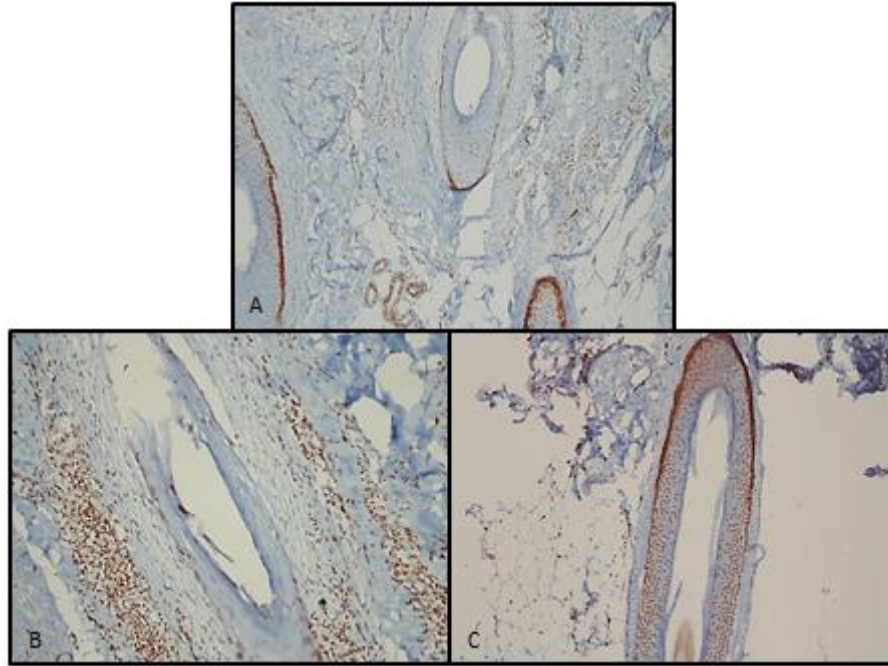
Çalışmada yer alan toplam 48 hastanın biyopsileri epidermis ve folikülde CK-15 boyanması açısından incelenmiştir. 48 hastanın 5'inde (%10,4) CK-15 kaybı

saptanmazken; 24 (%50) hastada hem epidermis hem folikülde kayıp, 19 (%39,6) hastada ise epidermis normal iken folikülde CK-15 kaybı izlenmiştir (Şekil 17). Kontrol grubun tamamında pozitif boyanma gözlenirken PSA olgularında belirgin CK-15 kaybı gözlemlendi.

LPP tanılı 26 hastanın 12'sinde (%46,2) hem epidermis hem folikülde kayıp saptanırken 13 (%50) hastada yalnızca folikülde CK-15 kaybı saptanmıştır. 1 (%3,8) hastada ise normal CK-15 boyanması izlenmiştir (Şekil 18).

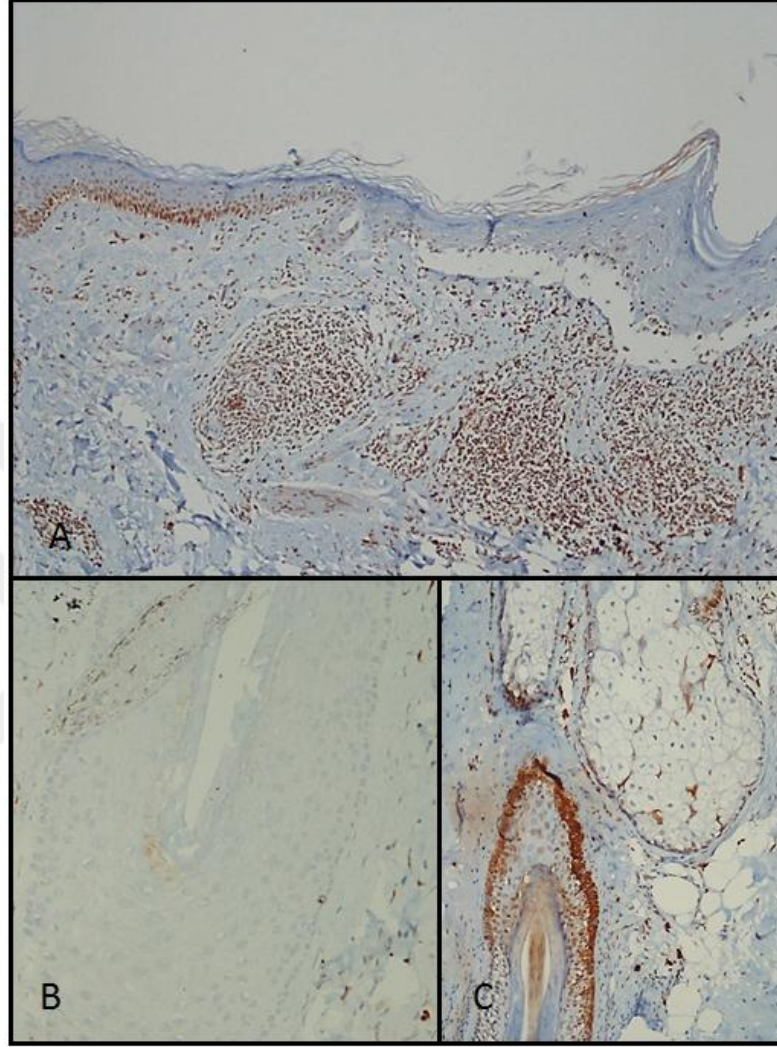


Şekil 17. Olgu ve kontrol grupları arası CK-15 boyanma yüzdeleri.



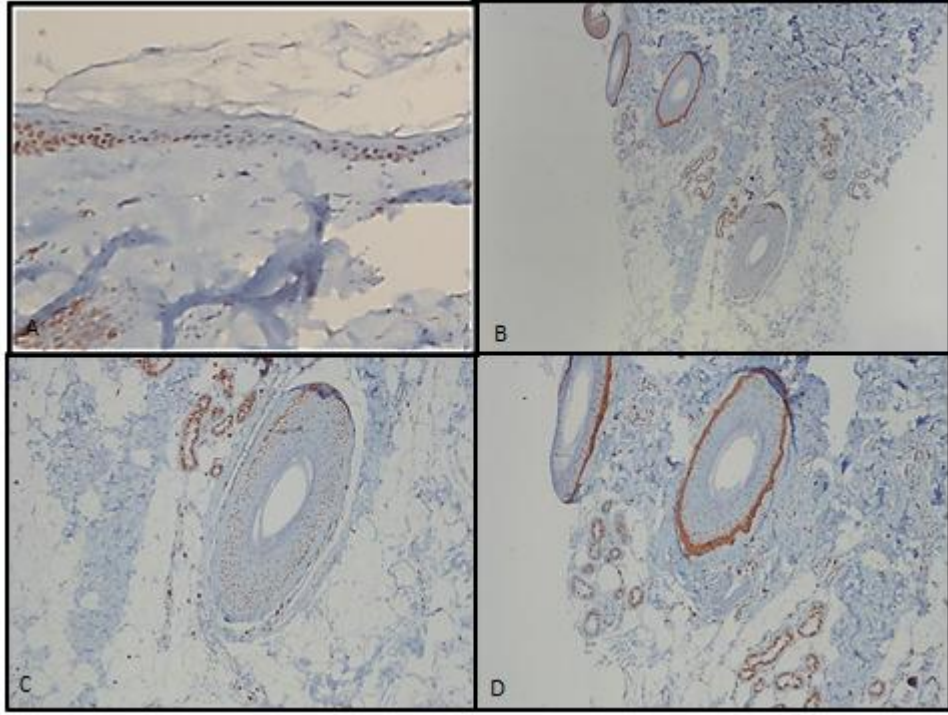
Şekil 18. LPP'de CK-15 boyanması, **A.** Foliküllerde fokal CK-15 kaybı (x100), **B.** Folikülde CK-15 kaybı (x200), **C.** Folikülde normal CK-15 boyanması (x100).

DLE tanılı 15 hastanın 11'inde (%73,3) hem epidermis hem de folikülde CK-15 kaybı, 3'ünde (%20) yalnızca folikülde CK-15 kaybı saptanmıştır. 1 (%6,7) olguda ise normal CK-15 boyanması izlendi (Şekil 19).



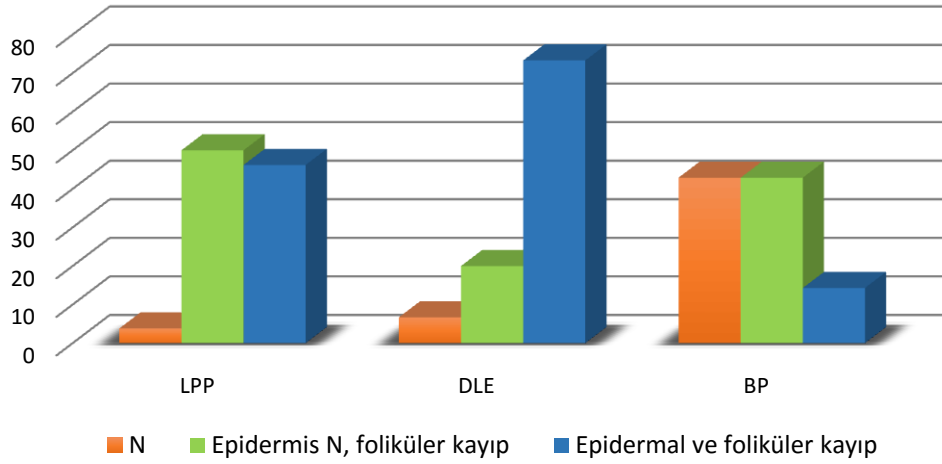
Şekil 19. DLE'de CK-15 boyanması, **A.** Epidermal bölgede fokal CK-15 kaybı (x100), **B.** Folikülde CK-15 kaybı (x400), **C.** Folikülde CK-15 pozitifliği (x200).

BP tanılı 7 hastanın 3 (%42,9)'sinde CK-15 kaybı gözlenmezken, 3 (%42,9) hastada foliküler CK-15 kaybı, 1 (%14,3) hastada ise hem epidermis hem de folikülde CK-15 kaybı saptanmıştır (Şekil 20). PSA alt tipleri arasında CK-15 boyanma yüzdeleri Şekil 21'de gösterilmiştir.



Şekil 20. BP’de CK-15 boyanması, **A.** Epidermal CK-15 kaybı (x100), **B.** Foliküllerde fokal CK-15 kaybı (x40), **C.** CK-15 kaybı olan folikül (x100), **D.** CK-15 kaybı olmayan folikül (x100).

CK-15



Şekil 21. PSA alt tipleri arası CK-15 boyanma yüzdeleri.

DLE’de diğer PSA alt tipleri ve kontrol gruba göre hem epidermal hem foliküler bölgede kayıp olması anlamlı bulundu (p:0,007).

PSA alt tipleri kendi aralarında değerlendirildiğinde hem epidermal hem foliküler CK-15 kaybının DLE ve LPP’de BP’ye göre daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,007).

BP tanılı hastaların %33,3’ünde CK-15 kaybı saptanmazken DLE’de %6,7, LPP’de ise %3,8 hastada CK-15 kaybı saptanmamıştır. BP tanılı olgularda CK-15 kaybının daha nadir gözlenmesi DLE ve LPP ile kıyaslandığında anlamlı saptanmıştır (p:0,007) (Tablo 4).

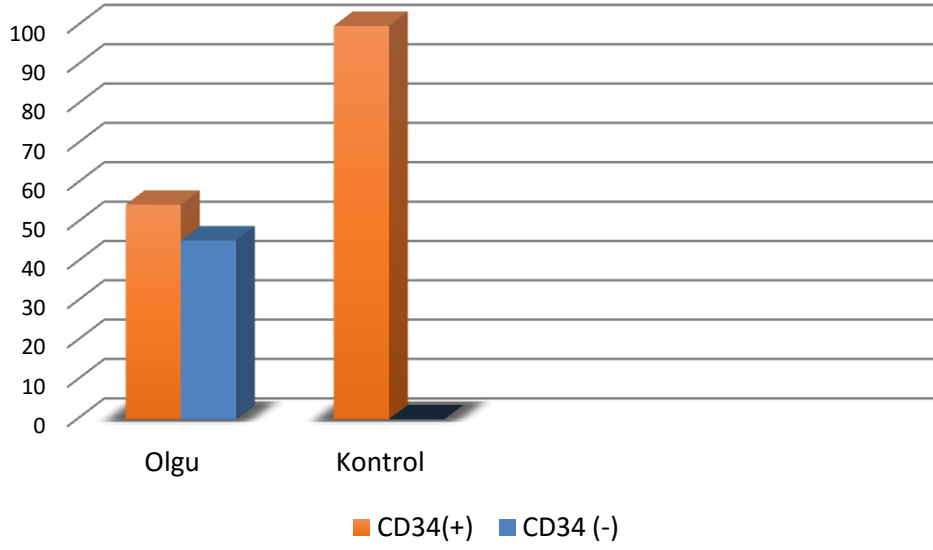
Tablo 4. CK-15 boyanmasının PSA alt tiplerine göre karşılaştırılması.

	CK-15			Toplam n	p değeri
	Epidermal ve foliküler kayıp n (%)	Epidermis normal, foliküler kayıp n (%)	Kayıp yok n (%)		
BP	1 (14,3%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	7	0,007
DLE	11 (73,3%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	15	
LPP	12 (46,2%)	13 (50,0%)	1 (3,8%)	26	

4.7.2. CD34

CD34’ün membranöz boyanması pozitif kabul edilmiştir. Pilosebace folikülde CD34 boyanması arrektor pilorum kası bağlanma bölgesi altında kalan alanda gözlenmektedir. Kontrol olağan saçlı deri örneklerinin hepsinde folikülün alt 1/3lük bu bölgesinde CD34 pozitif saptanmıştır (Resim 14). Kontrol grubu baz alınarak yapılan değerlendirmelerde CD34 boyanma; pozitif ve negatif olarak değerlendirilmiştir. İncelenen biyopsilerde folikülün bu bölgesini içermeyen örnekler CD34 açısından değerlendirilmemiş, ilgili bölüm yok (İBY) olarak rapor edilmiştir.

Tüm çalışma grubunda kontrol grubun hepsinde (9/9) CD34 pozitif saptanmıştır. Folikülün alt 1/3ünün görülemediği 15 olgu CD34 ile ilgili bölümün olmaması nedeniyle değerlendirilememiştir. Kalan 33 olgunun 18’i (%54,54) pozitif, 15’i (%45,46) negatif bulunmuştur (Şekil 22).

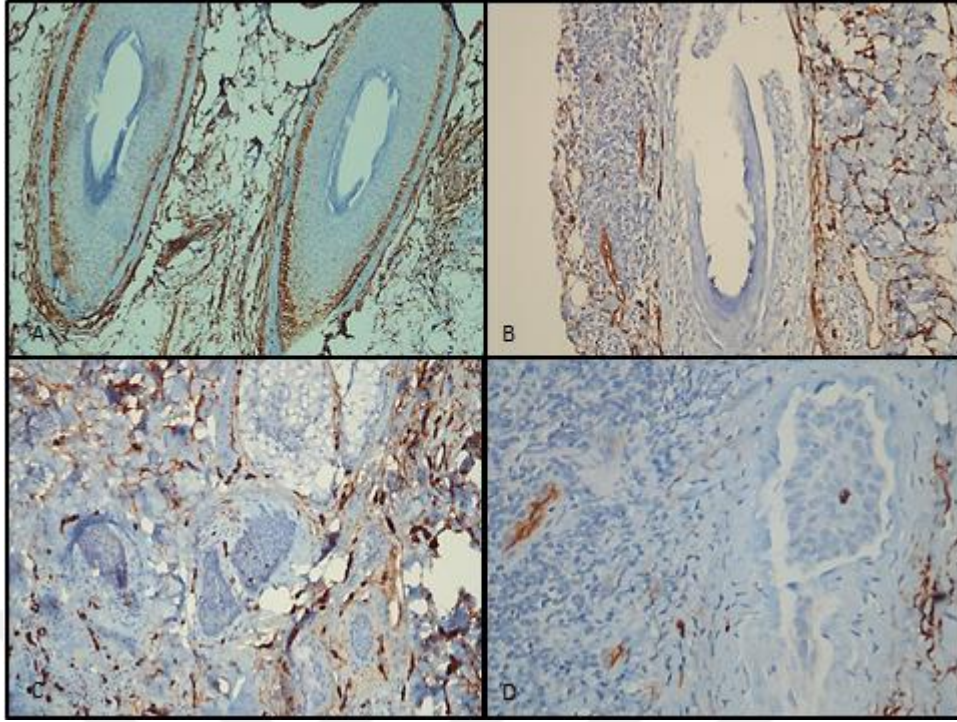


Şekil 22. Olgu ve kontrol grupları arası CD34 boyanma yüzdeleri.

LPP tanılı 26 hastanın 4'ü kesitlerde folikülün alt bölümü izlenmediği için değerlendirilmemiştir. Geri kalan 22 olgunun 12 (%54,5)'u pozitif, 10 (%45,5)'sı negatif olarak saptandı.

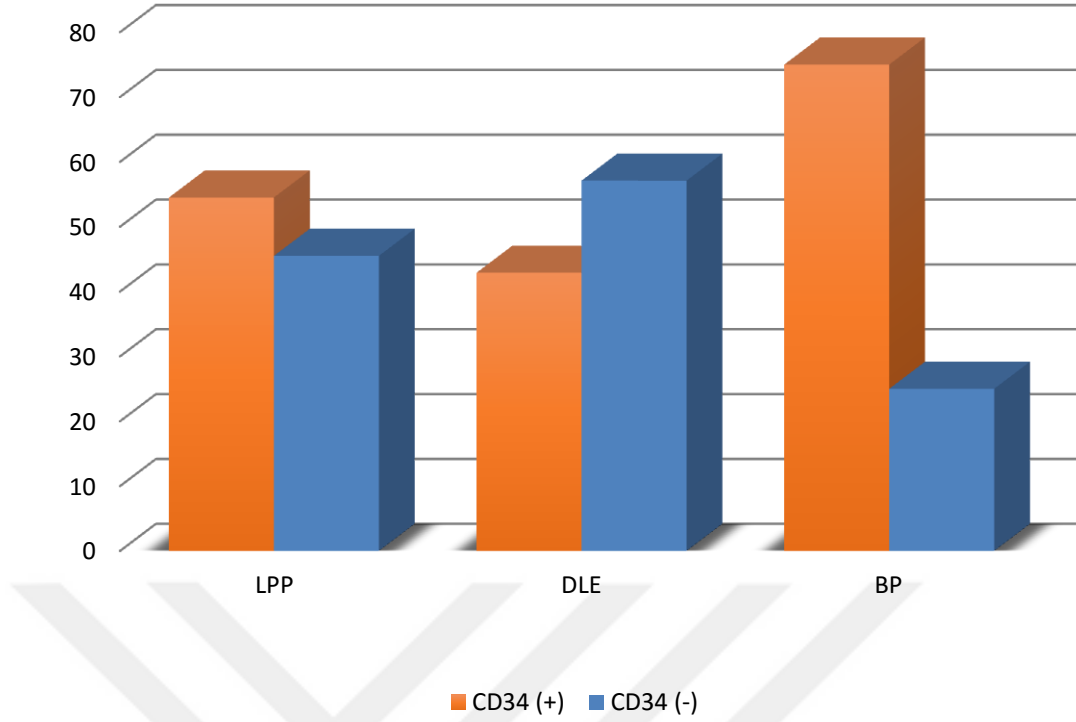
DLE tanılı 15 hastanın 8'i folikülün alt bölümü gözlenmediği için değerlendirilmedi. Kalan 7 olgunun 3 (%42,9)'ü pozitif, 4 (%57,1)'ü negatif olarak saptandı.

BP tanılı 7 hastanın 3'ü folikülün alt bölümü kesitlerde görülmediğinden değerlendirilemedi. Kalan 4 hastanın 3(%75)'i pozitif, 1 (%25)'i negatif saptandı. LPP, DLE ve BP'deki CD34 kaybı Şekil 23'te gösterilmiştir.



Şekil 23. CD34 boyanması. **A.** Pilosebase folikülde normal CD34 boyanması, (x100), **B.** LPP’de CD34 kaybı, (x200), **C.** DLE’de CD34 kaybı, (x200), **D.** BP’de CD34 kaybı, (x400).

PSA alt tiplerinin kendi aralarında kıyaslamalı değerlendirilmesinde CD34 boyanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Gruplar arası CD34 boyanma yüzdeleri Şekil 24’de gösterilmiştir.



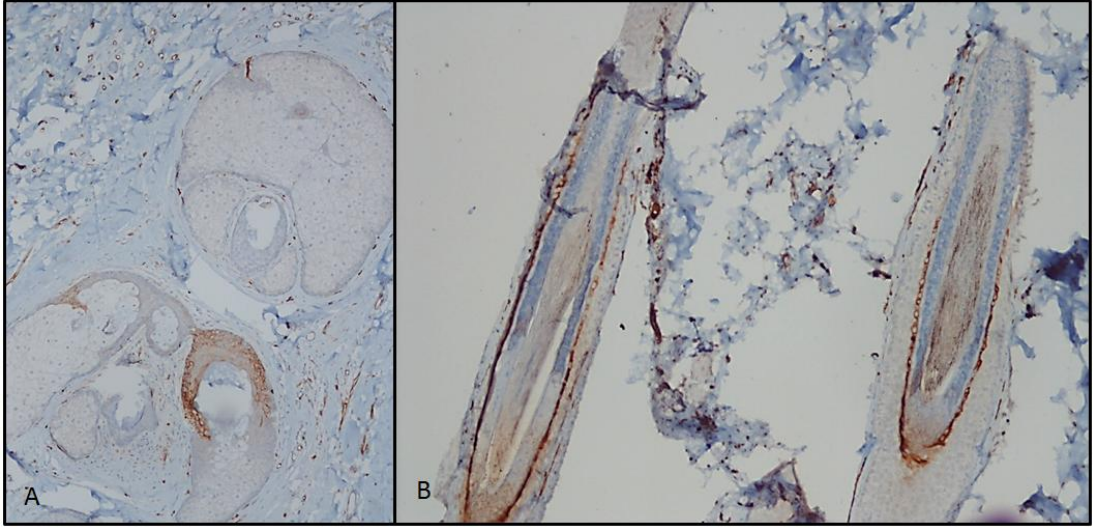
Şekil 24. PSA alt tipleri arası CD34 boyanması yüzdeleri.

4.7.3. Nestin

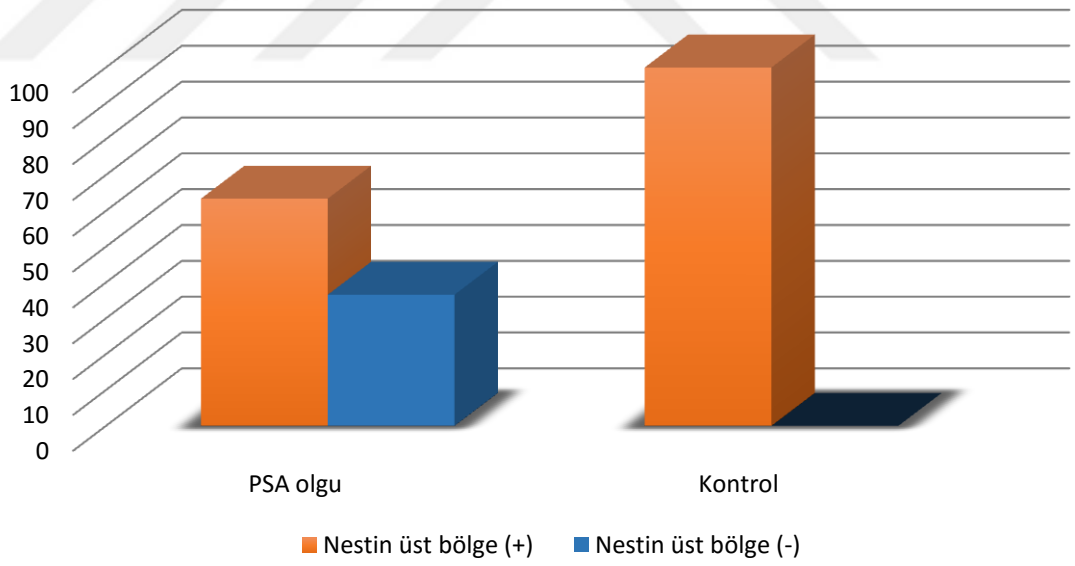
Nestinin sitoplazmik boyanması pozitif kabul edilmiştir. Normal saçlı deride epidermis, kıl folikülünün üst 2/3 lük kısmı ve endotelial hücrelerde pozitif boyanma göstermektedir. Nestin boyanması değerlendirilirken iki bölge ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bunlardan ilki sebese bezin başlangıç yeri hizasındaki infundibuler bölge, diğeri de pılar kasın tutunma yerinin altında kalan dış kök kılıfının iç yüzüdür.

Olgular incelenirken nestin boyanması beklenen bölgeleri kesitlerde görülebilen hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Sebese bez başlangıç yeri hizasındaki bölgeden üst, pılar kas altı bölgeden alt bölge olarak bahsedilecektir.

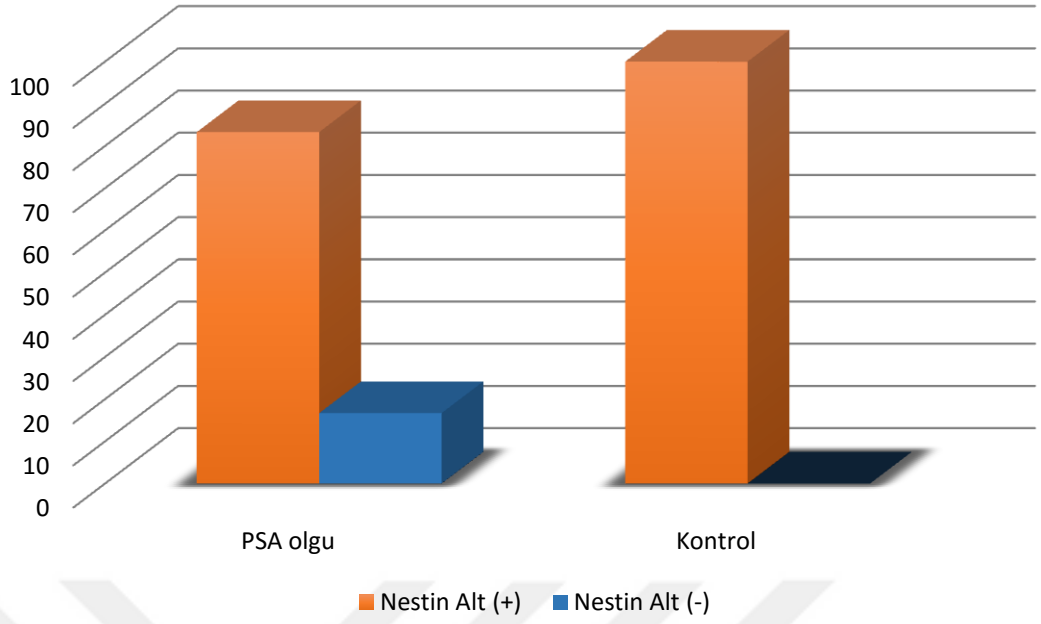
Kontrol grubun hepsinde (9/9) üst ve alt bölgede nestin pozitif saptanmıştır (Şekil 25). Üst bölge boyanması açısından bakıldığında 7 olguda ilgili bölüm kesitlerde yer almadığı için değerlendirmeye alınmamıştır. 26 (%63,4) olguda nestin üst bölgede pozitif, 15 (%36,6) olguda negatif saptanmıştır. Alt bölgenin değerlendirilmesinde 18 olguda ilgili bölüm kesitlerde görülemediğinden değerlendirmeye alınmamıştır. 25 (%83,3) olguda alt bölümde nestin pozitifliği saptanırken 5 (%16,7) olguda negatif saptanmıştır (Şekil 26, 27).



Şekil 25. Normal pilosebase folikülde nestin pozitifliği, **A.** Sebase bez hizasındaki infundibuler bölge (üst bölge) (x100), **B.** Pilar kasın tutunma bölgesi altında kalan dış kök kılıfının iç yüzü (alt bölge), (x100).



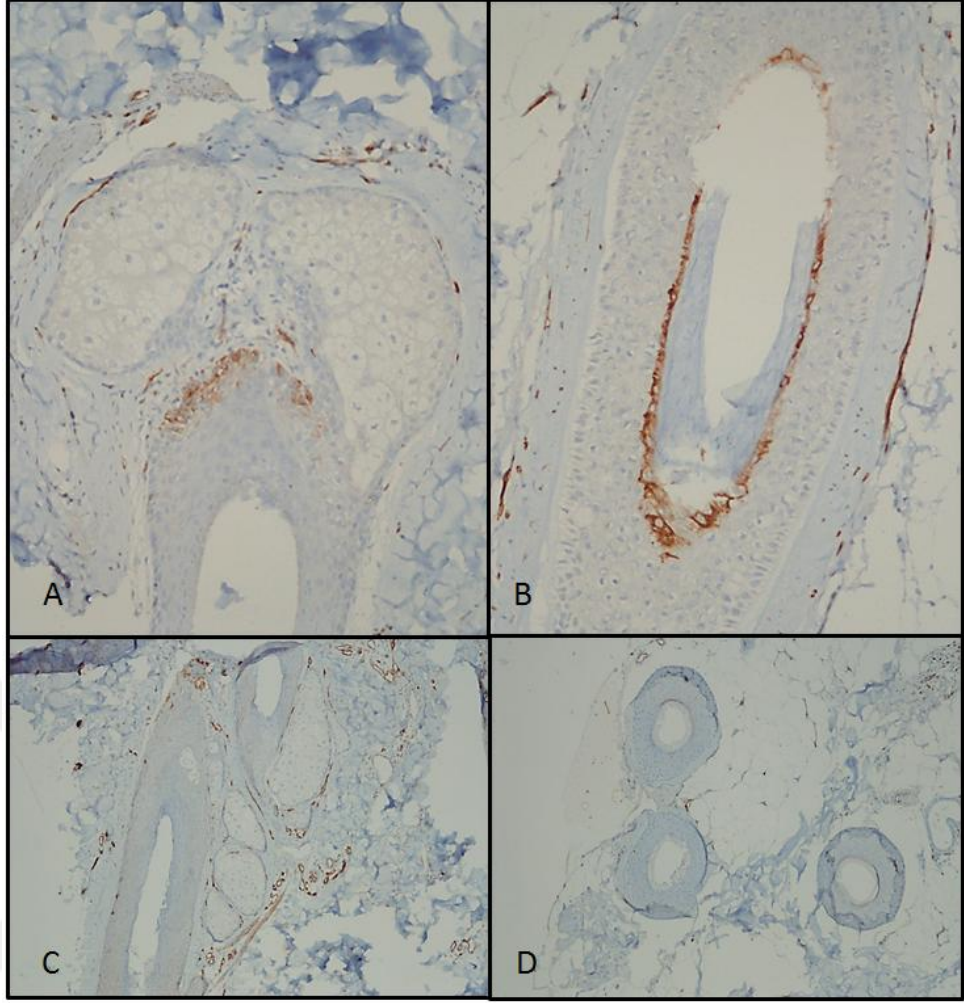
Şekil 26. Olgu ve kontrol gruplar arası nestin üst bölge boyanması yüzdeleri.



Şekil 27. Olgu ve kontrol gruplar arası nestin alt bölge boyanması yüzdeleri.

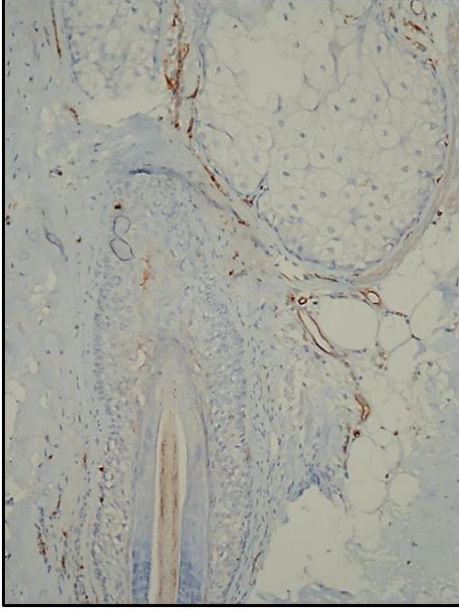
Üst bölge nestin boyanmasının değerlendirilmesinde LPP tanılı 26 olgunun 3'ünde ilgili bölüm kesitlerde yer almadığından değerlendirmeye alınmamıştır. Kalan 23 hastanın 19'u (%82,6) nestin ile pozitif boyanırken, 4'ünde (%17,4) boyanma gözlenmemiştir.

Alt bölge değerlendirmesinde 26 LPP tanılı olgunun 5'inde ilgili bölüm olmadığı için değerlendirilememiştir. 19 (%90,5) olgu nestin pozitif saptanırken 2 (%9,5) olgu nestin ile boyanma göstermemiştir (Şekil 28).



Şekil 28. LPP’de nestin boyanması, **A.** Sebace bez hizasında normal nestin pozitifliği, (x200), **B.** Folikülün alt bölümünde normal nestin pozitifliği, (x200), **C.** Sebace bez hizasında nestin kaybı, (x100), **D.** Folikülün alt bölümünde nestin kaybı, (x100).

Üst bölge değerlendirilmesinde 15 DLE tanılı olgunu 2si ilgili bölüm olmadığı için değerlendirmeye alınmamıştır. Kalan 13 hastanın 8 (%61,5) nestin pozitif iken 5 (%38,5) negatif boyanma göstermiştir (Şekil 29).



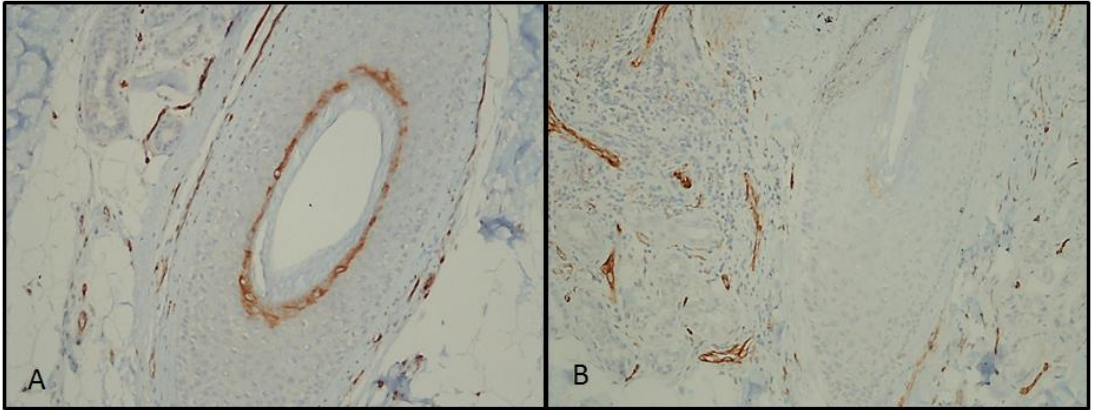
Şekil 29. DLE’de nestin kaybı, (x200).

Alt bölge değerlendirmesinde 15 hastanın 12sinde ilgili bölüm olmadığından değerlendirme yapılamamıştır. Kalan 3 hastanın 1 (%33,3)’i pozitif boyanma gösterirken 2 (%66,7)’si negatif boyanma göstermiştir.

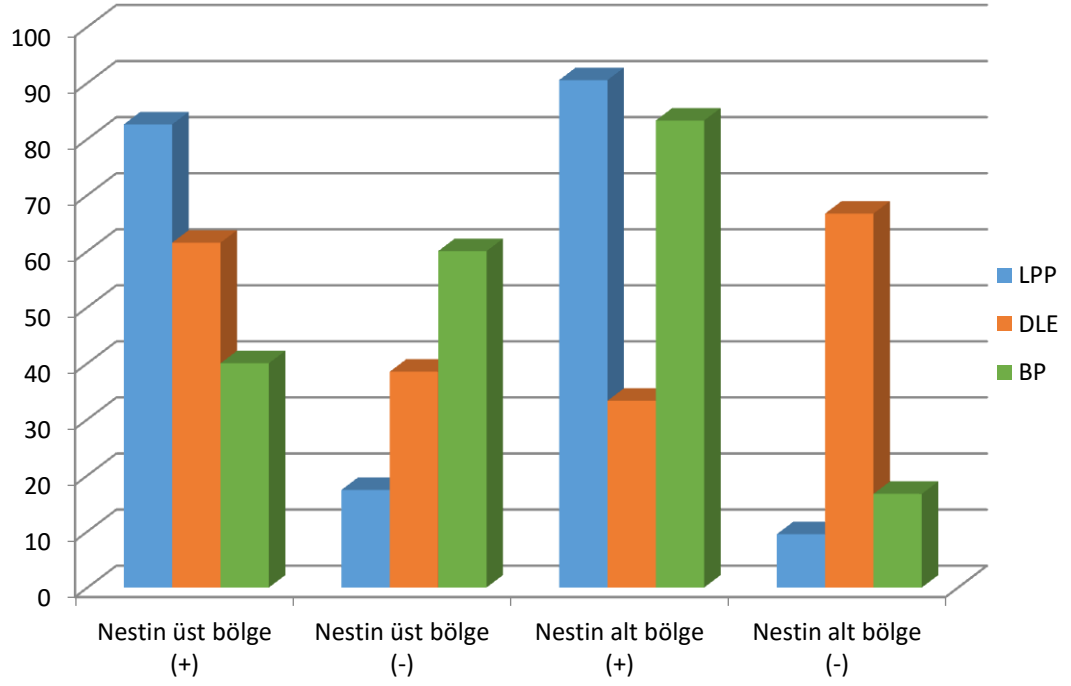
Üst bölge değerlendirmesinde 7 BP tanılı hastanın 2’sinde ilgili bölüm izlenmediğinden değerlendirmeye alınmamıştır. Kalan 5 hastanın 2 (%40)’ı pozitif boyanma gösterirken, 3 (%60)’ı negatif boyanma göstermiştir.

Alt bölge değerlendirmesinde 7 hastanın 1’inde ilgili bölüm izlenmediğinden değerlendirmeye alınmamıştır. Kalan 6 hastanın 5 (%83,3)’ünde nestin pozitif boyanırken 1 (%16,7)’inde boyanma gözlenmemiştir (Şekil 30).

PSA alt tipleri arası nestin boyanma grafikleri Şekil 31’de gösterilmiştir.



Şekil 30. BP’de nestin boyanması, A. Dış kök kılıfı iç yüzünde nestin pozitifliği, (x200) B. Nestin kaybı, (x200).



Şekil 31. PSA alt tipleri arasında nestin üst ve alt bölge boyanması yüzdeleri.

PSA’lı hasta grubu ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında hasta grupta nestin üst bölgede istatistiksel olarak anlamlı kayıp bulunmuştur (p:0,043). PSA alt tiplerinin kendi aralarında değerlendirmesinde nestinin üst bölgede DLE’de LPP’ye göre istatistiksel olarak anlamlı negatifliği saptanmıştır (p:0,016). Alt bölgede ise yine DLE’de LPP ve BP’ye göre istatistiksel olarak anlamlı negatiflik saptanmıştır (p:0,046) (Tablo 5, 6).

Tablo 5. Nestinin üst bölge boyanmasının PSA alt tipleriyle karşılaştırılması.

	Nestin_üst bölge		Toplam n	<i>p değeri</i>
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)		
BP	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5	0,016
DLE	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13	
LPP	4 (17,4%)	19 (82,6%)	23	

Tablo 6. Nestinin alt bölge boyanmasının PSA alt tipleriyle karşılaştırılması.

	Nestin alt bölge		Toplam n	<i>p değeri</i>
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)		
BP	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6	0,046
DLE	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3	
LPP	2 (9,5%)	19 (90,5%)	21	

5. TARTIŞMA

Sikatrisyel alopesiler, foliküler ostiumların kaybı ve geri dönüşümsüz alopesiyle karakterize bir grup hastalıktır (56, 84, 105). İnflamatuvar süreç genellikle folikülün sabit bölümü olan infundibulum ve kök hücre yerleşim yeri olarak bilinen çıkıntı bölgesi çevresinde gelişir, bu da geri dönüşümsüz saç kaybı ile sonlanır (84, 105). Hastalık etiyoloji ve patogenezi henüz net anlaşılmasına rağmen foliküler birimlerin yerini fibröz dokuya bırakmasının ilerleyici ve geri dönüşümsüz saç kaybıyla sonlandığı bilinmektedir. Çalışmamızda PSA'larda pilosebase foliküldeki kök hücrelerin varlığı, hastalık ilişkili inflamatuvar infiltratın tipinin belirlenmesi, varsa aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalığın epidemiyolojisiyle ilgili sınırlı sayıda literatür bulunmaktadır (56). Whiting'in yaptığı retrospektif bir çalışmada 10 yıllık periyotta sikatrisyel alopesi tanısı % 7.3'tür. Bu sikatrisyel alopesi hastalarının çoğunluğu PSA hastasıdır (4:1) (84). Tan ve ark.'nın 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada 112 PSA tanılı olgu değerlendirilmiş; olguların 90'ı lenfositik (kronik kutanöz lupus eritematozus, LPP ve BP), 22'si nötrofilik PSA olarak gruplandırılmıştır. Lenfositik PSA tanılı grupta en sık DLE gözlenirken bunu BP sonrasında LPP izlemiştir (85). Whiting'e göre psödopelad (%40.6) en sık görülen PSA tipi iken bunu LPP (%12.6) ve FD (%11.2) izlemektedir (84). Bizim çalışmamızda ise LPP tanılı hastalar çoğunlukta olup lenfositik PSA'lı hastaların %54,1'ini (26/48) oluşturmaktadır. Bunu %31,3 (15/48) ile DLE, %14,6 (7/48) ile BP izlemektedir. Ancak bizim çalışmamızdaki veriler PSA alt tiplerinin sıklığını yansıtmamaktadır çünkü çalışmamızda hem Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden klinik bilgilerine ulaşabildiğimiz hem de Patoloji Anabilim Dalı arşivinde histopatolojik olarak yeterli doku örneği bulunan hastalar dahil edilmiştir.

Literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da lenfositik PSA'ların kadınlarda daha sık gözlendiği saptanmıştır (84, 85, 105). Whiting'in yaptığı çalışmada da hastaların çoğu kadın ve yaşları 3-79 yaş arasında değişirken, erkeklerin ortalama yaşı 36 iken kadınların ortalama yaşı 43'tür. Çalışmamızda Tan ve ark.'nın çalışmasını destekler nitelikte hastalık sıklıkla orta yaş grubunda gözlenmiştir (85).

PSA'ların klinik ve histopatolojik görünümünün geniş spektrumda yer alması, zaman içerisinde değişim göstermesi, birbiriyle çakışması çoğu zaman hastalık tanısı koymada hem klinisyeni hem de dermatopatologları zorlamaktadır. Bu

nedenle çalışmamızda PSA tanısı koyarken klinisyen ve dermatopatologlar tarafından hem dermatolojik muayene hem de histopatolojik değerlendirme bir arada yapılmıştır.

İnflamasyonun derecesi biyopsi alındığında hastalığın hangi evrede (erken/geç) olduğu ile yakın ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada erken-aktif evre hastalıkta ılımlı-ağır (++/+++) perifoliküler inflamasyon gözlenirken geç evre hastalıkta zayıf (0/+) inflamasyon gözlendiği bildirilmiştir (79). Bizim çalışmamıza katılan hastaların hastalık evreleri bilinmediği için böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır.

LPP'de değişik yoğunlukta inflamatuvar hücreler folikülün üst kısmı, infundibulum ve sıklıkla foliküler dermoepidermal bileşkeyi de bant tarzında sararak kendini gösterir (5, 86). DLE'de perifoliküler inflamasyon sıklıkla folikülün üst kısmını tutarken folikülün tamamının tutulduğu patern de gözlenebilir (5,114). Literatürde LPP'de gözlenen inflamasyonun yüzeysel yerleşimli olduğu belirtilirken DLE'de gözlenen inflamasyonun hem yüzeysel hem derin yerleşimli olduğu vurgulanmıştır (151). Çalışmamızda hasta grubun tamamında yüzeysel yerleşimli inflamasyon gözlenmiştir. Buna ek olarak literatürleri destekler şekilde derin yerleşimde en yüksek oran DLE'li hasta grubunda saptanmıştır. LPP ve DLE'li hasta grupları karşılaştırıldığında DLE'de LPP'ye göre derin yerleşimli inflamasyonda artış gözlenmiştir. Bu bulgu histopatolojik açıdan DLE tanısı konulmasında, DLE/LPP ayırıcı tanısında anahtar rol oynamaktadır.

Çalışmamızda PSA alt tipleri kendi aralarında perifoliküler inflamasyonun yoğunluğu göz önüne alınarak karşılaştırılmıştır. En yoğunundan en hafife sıralama yapıldığında DLE, LPP ve BP şeklinde sıralanmıştır. BP'de inflamasyonun hafif olması BP tanı kriterleri (97) içerisinde olduğundan beklenen bir bulgudur. DLE'de LPP'ye kıyasla artmış olan perifoliküler inflamasyon DLE/LPP ayırıcı tanısı yapmada göz önünde bulundurulacak bir kriterdir. Yine de çalışmamızda PSA'lı olguların evrelerine dair bilgi olmadığından inflamasyonun şiddetinin biyopsi esnasındaki hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği de düşünülmelidir.

Kıl folikülünün infiltrasyon (folikülotropizm) açısından değerlendirildiğinde DLE ve LPP'li hastaların neredeyse tamamında folikülotropizm saptanmıştır. BP'de diğer alt gruplara kıyasla folikülotropizm nadir olarak saptanmıştır ki bu bulgu da BP histopatolojik tanısını desteklemektedir. Literatürde belirgin inflamasyon olmaması BP histopatolojik tanı kriterleri içerisinde yer almaktadır (97).

Fibrozis, histopatolojik olarak PSA'ların ileri evrelerinde yoğun gözlenen bir bulgudur. Hastalık ilerledikçe perifoliküler fibrozis belirginleşir ve lenfositik infiltrat folikülden çekilir (58). Çalışmamızda PSA'lı hastaların çoğunluğunda (%85,7) perifoliküler yüzeysel fibrozis saptanmıştır. LPP ve BP tanılı hastalarda DLE tanılı hastalara göre perifoliküler yüzeysel fibrozis yüzdelerinde artış gözlenmiştir (LPP'de %100, DLE'de %60, BP'de %85,7). Literatürde de bu sonucu destekler şekilde DLE'de perifoliküler fibrozisin olmaması, hastalığın liken planopilaristen ayrımında yardımcı bir bulgu olarak bildirilmiştir (91). Ancak çalışmamıza hastalık evreleri dahil edilmediğinden bu bulgularla fibrozis yoğunluğu ile hastalık ilişkisini yorumlamak sağlıklı olmayacaktır.

PSA'ların patogenezi her ne kadar anlaşılammış olsa da Mobini, Tam ve Kamino'nun yaptıkları bir çalışmada (78) inflamatuvar sikatrisyel alopesilerin prototipi olan LPP'deki inflamatuvar infiltratta CD8(+) T lenfositlerin CD4(+) 'lere göre göreceli olarak arttığı gösterilmiştir. Normal insan kıl folikülünde CD4/CD8 oranı 2/1 olarak bildirilmişken (19), bu çalışmada CD8(+) T lenfositlerdeki göreceli artış ile bu oran hastaların %70'inde 1/1-2 arasında değişim göstermiştir (78). Pozdnyakova ve Mahalingam'ın 16 PSA tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada eşlik eden inflamatuvar infiltratın baskın hücresinin CD4(+) T lenfositler olduğu bildirilmiştir (79). Çalışmamızda da bu araştırmaları destekleyecek şekilde CD4(+) T lenfositlerden baskın bir infiltrat olduğu gözlenmiştir. PSA'lı hasta grubunda Mobini ve ark.'nın çalışmasına (78) benzer olarak CD4/CD8 oranı 1,93 saptanmıştır. PSA alt tiplerinde bakılacak olursa LPP'de CD4/CD8 oranı 1,94; DLE'de 1,53; BP'de 2,74 saptanmıştır. DLE'de CD8(+) T lenfositler lehine kaymış olan oran DLE tanılı olgularımızda saptanan yoğun inflamasyon ile ilişkilendirilebilirken aynı şekilde BP'de gözlenen CD4(+) T lenfositler lehine kaymış olan oran da BP tanılı olgulardaki inflamatuvar infiltratın azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Epidermis ve kıl folikülünün devamlılığında sorumlu olan kök hücreler çıkıntı bölgesinde yerleşim gösterirler (7, 151). KFKH geçici çoğalan hücrelere dönüşerek folikülün devamlılığını sağlar. Mobini, Tam ve Kamino yaptıkları bir çalışmada LPP'li hastalarda geçici çoğalan hücrelerde pozitif saptanan bir belirteç olan Ki-67'nin azaldığını göstermişlerdir (78). Bu yüzden bu çalışma LPP patogenezinde KFKH hasarının potansiyel rolü olduğunu desteklemektedir. Çıkıntı bölgesindeki kök hücreler tahrip olduğunda kıl tekrar büyüme potansiyelini

kaybeder, katagen evreye girer ve nihayetinde fibröz trakt ve sikatrisyel alopesiyle sonlanır.

Kök hücre varlığını tespit etmek amaçlı kullandığımız CK-15, CD34 ve nestin antikörlerinin literatürde boyama yaptıkları yerler çeşitli olarak bildirilmiştir. CK-15 için folikül çıkıntı bölgesi kök hücreleri (33), arrektör pili kası tutunma bölgesinin üzerinde kalan dış kök kılıfının periferal tabakası (38), epidermin bazal tabakası (79), ektrin bezler (38); CD34 için arrektör pili tutunma bölgesi altında kalan folikül dış kök kılıfının periferal tabakası (6, 38); nestin için ise sebace bez giriş yeri üzerinde kalan infundibuler bölge, arrektör pili kası tutunma bölgesi altında kalan dış kök kılıfının iç yüzü (6) endotelyal hücreler (6, 43), epidermis, kılın 2/3 üst kısmı (42, 43) pozitif boyanma bölgeleri olarak bildirilirken bizim çalışmamızda da kontrol grupta bahsi geçen bölgelerde CK-15, CD34 pozitifliği saptanmıştır. Ancak nestin, Hoang ve ark.'nın çalışmasındaki (6) gibi sebace bez giriş yeri üzerinde kalan infundibuler bölge, arrektör pili kası tutunma bölgesi altında kalan dış kök kılıfının iç yüzünde pozitif saptanmıştır. Nestin boyanmasındaki bu çeşitliliğin her bir çalışmada kullanılan antikörlerin farklı klonlardan olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çıkıntı bölgesi kök hücrelerini spesifik olarak hedef alan monoklonal antikor olan CK-15'in bazı sikatrisyel alopesilerde kaybı gösterilmiştir (78). Sellheyer ve ark.'nın çalışmasında LPP ve alopesi areata hasta gruplarının karşılaştırılmasında CK-15'in her iki klonunda da (C8/144B ve LHK-15) LPP'de kayıp saptanmıştır (44). Hoang ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada sikatrisyel alopesi ile sikatrisyel olmayan alopesilerin karşılaştırılmasında sikatrisyel olmayan alopesilerde CK-15 hem çıkıntı bölgesi hem de folikülün üst 2/3'lük kısmı dış kök kılıfında %100 pozitif iken sikatrisyel alopesili hastaların çıkıntı bölgesinde %47 negatif saptanmıştır (6). Ayrıca CK-15 kaybı gözlenen bu hastalarda belirgin fibrozis yanında minimal inflamasyon saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda ise PSA'lı hastaların %50'sinde hem epidermal hem foliküler kayıp, %39,6'sında ise foliküler kayıp izlenmiştir. Toplamda hastaların %89,6'sında CK-15 kaybı izlenmiştir, bu da PSA'da çıkıntı bölgesi kök hücrelerindeki harabiyeti desteklemektedir. Ancak Hoang ve ark.'nın çalışmasının tersine bizim çalışmamızda CK-15 tam kaybı gözlenen hastalarda belirgin inflamasyon ve minimal fibrozis gözlenmiştir. Bu sonuca benzer bir sonuç Pozdnyakova ve Mahalingam'ın toplam 16 erken ve geç evre LPP tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada elde edilmiştir (79). Pozdnyakova ve Mahalingam da ılımlı-

ağır perifoliküler inflamasyon gözlenen hastalarda CK-15 boyanması saptamadıklarını bildirmişlerdir (79). Benzer şekilde çalışmamızı destekleyen başka bir çalışmada da DLE tanılı olgularda CK-15 pozitif kök hücre varlığı ile inflamasyon arasında ters korelasyon saptanmıştır (35). Çalışmalar arası saptanan bu farkın en olası açıklaması inflamasyonun çıkıntı bölgesinde ya da üzerinde gözlenmesi olabilir. Ayrıca CK-15 boyanmasındaki azalmanın kök hücre harabiyetine bağlı olabileceği gibi farklı bir görüş olarak da folikülü saran sitotoksik lenfositlerin yarattığı hasarı tamir amaçlı geçici çoğalan hücrelere differansiyasyonuna da bağlı olabileceği öne sürülmüştür (32). Bizim çalışmamızda da CK-15 tam kaybı olan hastalarda belirgin inflamasyon gözlenmesi lenfositik inflamasyonun kök hücreleri harap ettiği görüşünü desteklemektedir.

Hoang ve ark.'nın çalışmasında sikatrisyel olmayan alopesilerde CD34 kaybı gözlenmezken sikatrisyel alopesilerde hastaların %31'inde CD34 kaybı gözlenmiştir (6). Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollerde CD34 kaybı gözlenmezken benzer şekilde PSA'lı grubun %45,4'ünde CD34 kaybı gözlenmiştir.

Nestin, nöroepitelyal kök hücrelerde eksprese edilen bir intermediate filamandır (6). Yapılan çalışmalarda fare kıl folikülü çıkıntı bölgesinde nöral krestten gelişen kök hücrelerin varlığı saptanmıştır (153–155). Bu kök hücrelerin CK-15 negatif olduğu, nestin ve CD34 ile pozitif boyandığı gözlenmiş, ayrıca homeostatik durumlarda keratinosit kompartmanına katılmadığı ancak kıl folikülü büyümesi esnasında kan damarı oluşumuna katkıda bulunduğu saptanmıştır (154). Bu bilgi nestin pozitif hücrelerin dış kök kılıfının büyük kısmının oluşumuna katıldığı düşüncesiyle çelişmektedir (42). Yapılan çalışmalarda nestin ekspresyonunun kıl döngüsünün her evresinde farklılık gösterdiği saptanmıştır (42). Uchugonova ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada da kıl siklusunun her evresinde çıkıntı bölgesinde nestin pozitif boyanma gösteren hücrelerin varolduğu ve çıkıntı bölgesinde yerleşen nestin pozitif hücrelerin kıl folikülü pluripotent kök hücrelerinin temel kaynağı olduğu bildirilmiştir (156). Wang ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise nestinin epidermis ve folikülün üst 2/3'lük kısmında pozitiflik gösterdiği belirtilmiştir (43). Buna karşılık bizim çalışmamızda, Hoang ve ark.'nı (6) destekler şekilde nestin ekspresyonu sebace bez komşuluğundaki infundibuler bölge ve arrektör pilinin tutunma yerinin altında kalan dış kök kılıfının iç yüzünde pozitif bulunmuştur. Epidermis ve folikülün üst kısmında nestin pozitifliği gözlenmemiştir. Nestin

boyanma yerleri arasındaki bu farklılığın daha önce de belirtildiği gibi çalışmalarda antikorun farklı klonlarının kullanımından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sellheyer ve ark.'nın LPP ve alopesi areatayı örnek hastalık olarak sikatrisyel ve sikatrisyel olmayan alopesileri karşılaştırdıkları çalışmalarında nestin harici diğer kök hücre belirteçlerinin hepsinde (CK-15, PHLDA1, CK-19 ve CD200) sikatrisyel alopesilerde belirgin kayıp saptamışlardır. Nestinde ise sikatrisyel olmayan alopesilerde (%94 kayıp) sikatrisyel alopesilere (%50 kayıp) göre kayıpta artış saptamışlardır (44). Başka bir çalışmada ise infundibuler bölgede yine sikatrisyel alopesilerde sikatrisyel olmayanlara kıyasla artmış nestin pozitifliği saptanırken folikülün 1/3 alt kısmında tam tersi durum saptanmıştır. Çıkıntı bölgesinde sikatrisyel olmayan alopesilerde %78, sikatrisyel alopesilerde %61 nestin negatifliği gözlenirken, folikülün alt kısmında sikatrisyel olmayan alopesilerde nestin kaybı bildirilmemiş, sikatrisyel alopesilerde %74 nestin negatifliği bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise PSA'lı olgularda çıkıntı bölgesinde %36,6 nestin negatifliği, folikülün alt bölümünde ise %16,7 nestin negatifliği gözlenmiştir. LPP'li olguların çoğunda nestin kaybı gözlenmezken, BP ve DLE olgularında yüzde olarak bakıldığında kayıp saptanmıştır. Sellheyer ve ark.'nın (44) çalışma sonucu da göz önüne alındığında nestinin kıl folikülü kök hücrelerine yönelik uygun bir belirteç olmadığı düşünülebilir. Ancak bizim çalışmamızda PSA alt gruplarında değerlendirilebilen olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle nestin immunreaktivitesinin değerlendirilmesi sağlıklı olmayacaktır.

İnsan kıl folikülündeki kök hücrelerin lokalizasyonları uzun zamandır tartışma konusudur. Çıkıntı bölgesi KFKH'nin yoğun olarak bulunduğu bölge olarak bilinmektedir (23). Literatürde folikülün farklı yerlerinde yerleşim gösteren kök hücre toplulukları olduğu bildirilmiştir (6, 155). Bizim çalışmamızda da CK-15, CD34 ve nestin pozitif hücreler folikülün farklı bölgelerinde gözlenmiştir. Bu da kıl folikülünde bulunan kök hücrelerin folikülün farklı bölümlerine dağıldığını ve çıkıntı bölgesinin kıl folikülü kök hücreleri için tek rezervuar olmadığı görüşünü desteklemektedir. PSA'larda çıkıntı bölgesinde kök hücre harabiyeti belirgin olmakla birlikte folikülün diğer alanlarındaki kök hücre popülasyonlarında da kayıp gözlenmiştir. Ayrıca hem bizim hem de Hoang ve ark.'nın (6) çalışma sonuçlarına bakıldığında sikatrisyel alopesilerde çıkıntı bölgesinin tek hedef bölge olmadığı düşünülmektedir.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde sikatrisyel alopesilerde histopatolojik olarak gözlenen ana bulgu sebace atrofi, perifoliküler yangısal infiltrasyon ve kıl folikülü harabiyetidir. Ayrıca PSA alt gruplarından DLE ve LPP arasında erken evre-aktif hastalıkta klinik olarak ayırıcı tanı yapılabilirken ileri evre hastalıkta alt grupların birbirinden ayırımı güç olmaktadır. Erken evre hastalıkta LPP’de perifoliküler likenoid papüller ve hiperkeratoz varlığı, DLE’de ise eritem, atrofi ve viyolose renk değişikliğinin varlığı klinik ayırıcı tanı açısından önemlidir. Histopatolojik olarak ise DLE’de inflamasyonun ağırlıklı olarak yüzeysel ve derin, LPP’de daha sıklıkla yüzeysel sınırlı olması yanısıra dermoepidermal hasar bulgularından bazal membran kalınlaşmasının DLE lehine, foliküler dilatasyon ve multinükleer dev hücre varlığının LPP lehine değerlendirilebilir olması dikkat çekicidir.

Sonuç olarak sikatrisyel alopesiler etiyolojisi ve patogenezi henüz net aydınlatılmamış kronik, inflamatuvar bir hastalık grubudur. Patogenezi birçok mekanizma suçlanmıştır. Bunlardan en çok göze çarpanı inflamasyon ve kök hücre harabiyetidir. PSA patogenezi ve kök hücre ilişkisini aydınlatılabilmek için diğer kök hücre popülasyonlarının lokalizasyonlarını belirleyebilmek, varsa kayıpları gösterebilmek amaçlı daha spesifik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Sikatrisyel alopesi patogenezi kök hücrelerin rolünü tanımlayabilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sikatrisyel alopesilerin patogenezi ve kök hücre kaybı ile ilişkisi karmaşık bir süreçtir. Kıl folikülü PSA’larda otoagresif immunitenin primer hedefi olarak bilinmektedir. KFKH’nin geri dönüşümsüz harabiyetinin genellikle inflamatuvar mekanizmalar sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir. Kök hücre harabiyetinin belirgin olduğu olgularda inflamatuvar infiltratın yoğun olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Yine de bu hastalık grubunun patofizyolojisinin daha net anlaşılabilmesi ve tedavide yeni, etkili terapötik ajanların geliştirilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmada 48 PSA olgusu ve 9 kontrol olgu olmak üzere toplam 57 saçlı deri biyopsisi değerlendirildi.
- Klinik ve histopatolojik bulguların birarada değerlendirilmesi sonucu 48 hastanın 26'sı (%54,2) LPP, 15'i (%31,3) DLE, 7'si (%14,6) BP tanısı aldı.
- Hastaların 34'ü (%70,8) kadın, 14'ü (%29,2) erkek, yaş ortalaması 44,25 (\pm 1,86) saptandı.
- PSA'larda klinik olarak gözlenen ana bulgu skatris, alopesik odaklar iken, LPP'de perifoliküler likenoid papüller ve hiperkeratoz; DLE'de eritem, skuam, atrofi; BP'de ise değişik paternlerde gözlenen atrofik yamalar izlendi.
- PSA'larda histopatolojik olarak gözlenen ana bulgu sebese atrofi, perifoliküler yangısal infiltrasyon ve kıl folikülü harabiyeti idi.
- Dermoepidermal hasar bulgularından bazal membran kalınlaşması DLE'li olgularda, foliküler dilatasyon ve multinükleer dev hücre varlığı da LPP'li olgularda daha sık gözlemlendi.
- Kırk sekiz hastanın tamamında (%100) yüzeysel infiltrasyon izlendi.
- Yüzeysel ve derin yerleşimli inflamasyon kontrol gruba kıyasla PSA'lı olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif saptandı ($p < 0,000$, $p: 0,019$).
- LPP tanılı 25 hastanın 17 (%68)'sinde yalnızca yüzeysel yerleşimli perifoliküler inflamasyon gözlenirken, DLE tanılı 14 hastanın 9 (%64,3)'ünde hem yüzeysel hem derin yerleşimli perifoliküler inflamasyon izlendi ($p: 0,053$).
- Perifoliküler inflamasyon DLE tanılı olgularda, LPP ve BP tanılı gruplara göre belirgin olarak daha yoğun gözlemlendi. Perifoliküler yerleşimli infiltrasyon PSA alt tiplerinde en yoğunundan en hafife sırasıyla DLE, LPP, BP şeklinde sıralandı.
- Hastalar ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında hasta grubunda folikülotropizm istatistiksel olarak anlamlı pozitif saptandı ($p < 0,000$).
- Folikülotropizm pozitifliği LPP (%88) ve DLE (%100) olgularında, BP (%28,6) tanılı olgularla karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu.
- Perifoliküler yüzeysel fibrozis PSA tanılı olguların %85,4'ünde gözlemlendi. Kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,000$).
- LPP tanılı 26 olgunun 26'sında (%100), DLE tanılı 15 olgunun 9'unda (%60), BP tanılı 7 olgunun 6'sında (%85,7) yüzeysel perifoliküler fibrozis gözlemlendi.

- CD4/CD8 oranı ortalama 1,93 bulundu. PSA alt tiplerinde LPP'de 1,94; DLE'de 1,53; BP'de 2,74 saptandı. LPP, DLE ve BP arasında CD4/CD8 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Kök hücre belirteçleri olan CK-15, CD34 ve nestin pozitif hücreler folikülün farklı bölgelerinde gözlemlendi.
- CK-15 kontrol grubun tamamında epitel ve isthmusta çok sıralı pozitif izlendi.
- CD34 kontrol grubun tamamında arrektor pilorum kası bağlanma bölgesi altında kalan alanda pozitif bulundu.
- Nestin kontrol grubun tamamında sebace bezin başlangıç yeri hizasındaki infundibuler bölge ve pilar kasın tutunma yerinin altında kalan dış kök kılıfının iç yüzünde pozitif saptandı.
- 48 hastanın 5'inde (%10,4) CK-15 kaybı saptanmazken; 24 (%50) hastada hem epidermis hem folikülde kayıp, 19 (%39,6) hastada ise epidermis normal iken folikülde CK-15 kaybı izlendi. Kontrol grubun tamamında pozitif boyanma gözlemlendi.
- Toplamda hastaların %89,6'sında CK-15 kaybı izlendi, CK-15 tam kaybı gözlenen hastalarda belirgin inflamasyon ve minimal fibrozis izlendi.
- CK-15'in DLE'de diğer PSA alt tipleri ve kontrol gruba göre hem epidermal hem foliküler bölgede kayıp olması anlamlı bulundu (p:0,007).
- PSA alt tipleri kendi aralarında değerlendirildiğinde hem epidermal hem foliküler CK-15 kaybının DLE ve LPP'de BP'ye göre daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,007).
- BP tanılı olgularda CK-15 kaybının daha nadir gözlenmesi DLE ve LPP ile kıyaslandığında anlamlı bulundu (p:0,007).
- Kontrol grubun tamamında (9/9) CD34 pozitif saptandı. Folikülün alt 1/3ünün görülemediği 15 olgu CD34 ile ilgili bölümün olmaması nedeniyle değerlendirilemedi. Kalan 33 olgunun 18'i (%54,54) pozitif, 15'i (%45,46) negatif bulundu.
- PSA alt tiplerinin kendi aralarında kıyaslamalı değerlendirilmesinde CD34 boyamasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

- Kontrol grubun tamamında (9/9) üst ve alt bölgede nestin pozitif saptandı. 26 (%63,4) olguda nestin üst bölgede pozitif, 15 (%36,6) olguda negatif bulundu. Alt bölgenin değerlendirilmesinde 25 (%83,3) olguda alt bölümde nestin pozitifliği saptanırken 5 (%16,7) olguda negatif bulundu.
- Hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında hasta grupta nestin üst bölgede istatistiksel olarak anlamlı kayıp gözlemlendi (p:0,043).
- PSA alt tiplerinin kendi aralarında değerlendirmesinde nestinin üst bölgede DLE'de LPP'ye göre istatistiksel olarak anlamlı negatiflik saptandı. (p:0,016). Alt bölgede ise yine DLE'de LPP ve BP'ye göre istatistiksel olarak anlamlı negatiflik izlendi (p:0,046).



7. KAYNAKLAR

1. Civaş E. Saç ekiminde yenilikler, uygulamalar. *Turkderm.* 2014;48:70–3.
2. Han A, Mirmirani P. Clinical approach to the patient with alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2006 Mar;25(1):11–23.
3. Sellheyer K, Bergfeld WF. Histopathologic evaluation of alopecias. *Am J Dermatopathol.* 2006 Jun;28(3):236–59.
4. Sperling LC, Cowper SE. The histopathology of primary cicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2006 Mar 25(1):41–50.
5. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1):1–37.
6. Hoang MP, Keady M, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in primary scarring and nonscarring alopecia. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):609–15.
7. Cotsarelis G, Sun T-T, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: Implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell.* 1990 Jun;61(7):1329–37.
8. Fuchs E. Skin stem cells: Rising to the surface. *J Cell Biol.* 2008;180(2):273–84.
9. Zouboulis CC, Adjaye J, Akamatsu H, Moe-Behrens G, Niemann C. Human skin stem cells and the ageing process. *Exp Gerontol.* Elsevier Inc.; 2008;43(11):986–97.
10. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *Development.* *N Engl J Med.* 1999;341(7):491–7.
11. Ozenci ÇÇ. Mini karmaşık organ : Kıl folikülü. *Turkderm.* 2014;48:2–5.
12. Andl T, Reddy ST, Gaddapara T, Millar SE. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell.* 2002;2(5):643–53.
13. Huelsken J, Vogel R, Erdmann B, Cotsarelis G, Birchmeier W. β -Catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin. *Cell.* 2001;105(4):533–45.

14. Närhi K, Järvinen E, Birchmeier W, Taketo MM, Mikkola ML, Thesleff I. Sustained epithelial beta-catenin activity induces precocious hair development but disrupts hair follicle down-growth and hair shaft formation. *Development*. 2008;135(6):1019–28.
15. Zhang Y, Andl T, Yang SH, Teta M, Liu F, Seykora JT, et al. Activation of beta-catenin signaling programs embryonic epidermis to hair follicle fate. *Development*. 2008;135(12):2161–72.
16. Chiang C, Swan RZ, Grachtchouk M, Bolinger M, Litingtung Y, Robertson EK, et al. Essential role for Sonic hedgehog during hair follicle morphogenesis. *Dev Biol*. 1999;205(1):1–9.
17. St-Jacques B, Dassule HR, Karavanova I, Botchkarev V a, Li J, Danielian PS, et al. Sonic hedgehog signaling is essential for hair development. *Curr Biol*. 1998;8(19):1058–68.
18. Doğan S, Atakan N. Kıl follikülü immünolojisi. *Turkderm*. 2014;48:17–9.
19. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):862–73.
20. Akiyama M, Smith LT, Shimizu H. Changing patterns of localization of putative stem cells in developing human hair follicles. *J Invest Dermatol*. 2000 Feb;114(2):321–7.
21. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan. *Curr Biol*. 2009;19(3):R132–42.
22. Legué E, Nicolas J-F. Hair follicle renewal: organization of stem cells in the matrix and the role of stereotyped lineages and behaviors. *Development*. 2005;132(18):4143–54.
23. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol*. 2006;126(7):1459–68.
24. Paus R, Foitzik K. In search of the “hair cycle clock”: a guided tour. *Differentiation*. 2004 Dec;72(9-10):489–511.

25. Barthel R, Aberdam D. Epidermal stem cells. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2005;19(4):405–13.
26. Abbas O, Mahalingam M. Epidermal stem cells: Practical perspectives and potential uses. *Br J Dermatol.* 2009;161(2):228–36.
27. Shi C, Zhu Y, Su Y, Cheng T. Stem cells and their applications in skin-cell therapy. *Trends Biotechnol.* 2006;24(1):48–52.
28. Fu X, Sun X. Can hematopoietic stem cells be an alternative source for skin regeneration? *Ageing Res Rev.* 2009;8(3):244–9.
29. Jaks V, Kasper M, Toftgård R. The hair follicle-a stem cell zoo. *Exp Cell Res.* 2010;316(8):1422–8.
30. Enshell-Seijffers D, Lindon C, Kashiwagi M, Morgan BA. β -catenin Activity in the Dermal Papilla Regulates Morphogenesis and Regeneration of Hair. *Dev Cell.* 2010;18(4):633–42.
31. Köse O. Epidermal Kök Hücreler. *Turk J Dermatol* 2015; 1: 23-7
32. Al-Refu K. Stem cells and alopecia: A review of pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):479–84.
33. Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, Elder DE, Albelda S, Cotsarelis G. The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of human hair follicle stem cells. *J Cell Sci.* 1998;111:3179–88.
34. Waseem A, Dogan B, Tidman N, Alam Y, Purkis P, Jackson S, et al. Keratin 15 expression in stratified epithelia: downregulation in activated keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1999 Mar;112(3):362–9.
35. Al-Refu K, Edward S, Ingham E, Goodfield M. Expression of hair follicle stem cells detected by cytokeratin 15 stain: Implications for pathogenesis of the scarring process in cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2009;160(6):1188–96.
36. Trempus CS, Morris RJ, Bortner CD, Cotsarelis G, Faircloth RS, Reece JM, et al. Enrichment for living murine keratinocytes from the hair follicle bulge with the cell surface marker CD34. *J Invest Dermatol.* 2003 Apr;120(4):501–11.

37. Nickoloff BJ. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol.* 1991 Apr;127(4):523–9.
38. Poblet E, Jiménez F, Godínez JM, Pascual-Martín A, Izeta A. The immunohistochemical expression of CD34 in human hair follicles: A comparative study with the bulge marker CK15. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(6):807–12.
39. Ohyama M, Terunuma A, Tock CL, Radonovich MF, Pise-Masison CA, Hopping SB, et al. Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest.* 2006;116(1):249–60.
40. Amoh Y, Li L, Katsuoka K, Hoffman RM. Multipotent hair follicle stem cells promote repair of spinal cord injury and recovery of walking function. *Cell Cycle.* 2008 Jun 15;7(12):1865–9.
41. Amoh Y, Li L, Yang M, Jiang P, Moossa AR, Katsuoka K, et al. Hair follicle-derived blood vessels vascularize tumors in skin and are inhibited by doxorubicin. *Cancer Res.* 2005;65(6):2337–43.
42. Li L, Mignone J, Yang M, Matic M, Penman S, Enikolopov G, et al. Nestin expression in hair follicle sheath progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(17):9958–61.
43. Wang Y, Zhang Y, Zeng Y, Zheng Y, Fu G, Cui Z, et al. Patterns of nestin expression in human skin. *Cell Biol Int.* 2006;30(2):144–8.
44. Sellheyer K, Atanaskova-Mesinkovska N, Nelson P, Bergfeld WF. Differential expression of stem cell markers in lichen planopilaris and alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1149–51.
45. Can A. Kıl folikülü kök hücreleri ve intrafoliküler homeostaz. *Turkderm.* 2014;48:6–9.
46. Greco V, Chen T, Rendl M, Schober M, Pasolli HA, Stokes N, et al. A Two-Step Mechanism for Stem Cell Activation during Hair Regeneration. *Cell Stem Cell.* 2009;4(2):155–69.

47. Botchkarev VA, Botchkareva N V, Roth W, Nakamura M, Chen LH, Herzog W, et al. Noggin is a mesenchymally derived stimulator of hair-follicle induction. *Nat Cell Biol.* 1999 Jul;1(3):158–64.
48. Oshimori N, Fuchs E. Paracrine TGF- β signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation. *Cell Stem Cell.* 2012;10(1):63–75.
49. Stenn KS, Paus R. Controls of Hair Follicle Cycling. *Physiol Rev.* 2001;81(1):449–94.
50. Fuchs E. Scratching the surface of skin development. *Nature.* 2007;445(7130):834–42.
51. Paus R, Foitzik K. In search of the “hair cycle clock”: a guided tour. *Differentiation.* 2004 Dec;72(9-10):489–511.
52. Eriksson M, Taskinen M, Leppä S. Mitogen Activated Protein Kinase-Dependent Activation of c-Jun and c-Fos is required for Neuronal differentiation but not for Growth and Stress Response in PC12 cells. *J Cell Physiol.* 2006;207(1):12–22.
53. Panteleyev AA, van der Veen C, Rosenbach T, Müller-Röver S, Sokolov VE, Paus R. Towards defining the pathogenesis of the hairless phenotype. *J Invest Dermatol.* 1998 Jun;110(6):902–7.
54. Palmer HG, Martinez D, Carmeliet G, Watt FM. The vitamin D receptor is required for mouse hair cycle progression but not for maintenance of the epidermal stem cell compartment. *J Invest Dermatol.* 2008 Aug;128(8):2113–7.
55. Potter GB, Beaudoin GMJ, DeRenzo CL, Zarach JM, Chen SH, Thompson CC. The hairless gene mutated in congenital hair loss disorders encodes a novel nuclear receptor corepressor. *Genes Dev.* 2001;15(20):2687–701.
56. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, Price VH, Shapiro J, Sinclair R, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jan;48(1):103–10.
57. Karakuzu A. Primer sikatrisyel alopesiler. *Turkderm.* 2014;48:56–9.

58. Sperling LC. Alopecias. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. editors. Bologna dermatology 2nd edition. Elsevier. 2008;987–1006.
59. Templeton SF, Santa Cruz DJ, Solomon AR. Alopecia: histologic diagnosis by transverse sections. *Semin Diagn Pathol.* 1996 Feb;13(1):2–18.
60. Özcan D, Özen Ö, Seçkin D. Alopesilerde histopatolojik incelemenin tanısal değeri. *Turkderm.* 2014;48:24–30.
61. Headington JT. Transverse microscopic anatomy of the human scalp. A basis for a morphometric approach to disorders of the hair follicle. *Arch Dermatol.* 1984 Apr;120(4):449–56.
62. Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, Messenger AG, Chaudhry I, Whiting DA, et al. How not to get scar(r)ed: Pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):482–501.
63. Harries MJ, Meyer K, Chaudhry I, E Kloeppe J, Poblet E, Griffiths CE, et al. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle's epithelial stem cell niche. *J Pathol.* 2013 Oct;231(2):236–47.
64. Rongioletti F, Christana K. Cicatricial (scarring) alopecias: An overview of pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(4):247–60.
65. Harries MJ, Sinclair RD, MacDonald-Hull S, Whiting DA, Griffiths CEM, Paus R. Management of primary cicatricial alopecias: Options for treatment. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):1–22.
66. Harries MJ, Paus R. The Pathogenesis of Primary Cicatricial Alopecias. *Am J Pathol. American Society for Investigative Pathology;* 2010;177(5):2152–62.
67. Ohyama M. Primary cicatricial alopecia: Recent advances in understanding and management. *J Dermatol.* 2012;39(1):18–26.
68. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A “hairy” privilege. *Trends Immunol.* 2005 Jan;26(1):32–40.
69. Al-Refu K, Goodfield M. Hair follicle stem cells in the pathogenesis of the scarring process in cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):474–7.

70. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med*. 2001 Jul;7(7):293–301.
71. Harries MJ, Meyer KC, Chaudhry IH, Griffiths CEM, Paus R. Does collapse of immune privilege in the hair-follicle bulge play a role in the pathogenesis of primary cicatricial alopecia? *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(6):637–44.
72. Ito T, Ito N, Saatoff M, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff BJ, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1196–206.
73. Meyer KC, Klatte JE, Dinh H V, Harries MJ, Reithmayer K, Meyer W, et al. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1077–85.
74. Rosenblum MD, Olasz EB, Yancey KB, Woodliff JE, Lazarova Z, Gerber KA, et al. Expression of CD200 on epithelial cells of the murine hair follicle: a role in tissue-specific immune tolerance? *J Invest Dermatol*. 2004 Nov;123(5):880–7.
75. Rosenblum MD, Yancey KB, Olasz EB, Truitt RL. CD200, a “no danger” signal for hair follicles. *J Dermatol Sci*. 2006 Mar;41(3):165–74.
76. Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol*. 2004 Feb;164(2):623–34.
77. Chiarini C, Torchia D, Bianchi B, Volpi W, Caproni M, Fabbri P. Immunopathogenesis of folliculitis decalvans: clues in early lesions. *Am J Clin Pathol*. 2008 Oct;130(4):526–34.
78. Mobini N, Tam S, Kamino H. Possible role of the bulge region in the pathogenesis of inflammatory scarring alopecia: lichen planopilaris as the prototype. *J Cutan Pathol*. 2005 Nov;32(10):675–9.
79. Pozdnyakova O, Mahalingam M. Involvement of the bulge region in primary scarring alopecia. *J Cutan Pathol*. 2008;35(10):922–5.
80. Karnik P, Tekeste Z, McCormick TS, Gilliam AC, Price VH, Cooper KD, et al. Hair follicle stem cell-specific PPARgamma deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol*. 2009 May;129(5):1243–57.

81. Mirmirani P, Karnik P. Lichen planopilaris treated with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist. *Arch Dermatol*. 2009 Dec;145(12):1363–6.
82. Spring P, Spanou Z, de Viragh PA. Lichen planopilaris treated by the peroxisome proliferator activated receptor- γ agonist pioglitazone: lack of lasting improvement or cure in the majority of patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):830–2.
83. Peters EMJ, Arck PC, Paus R. Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair growth control. *Exp Dermatol*. 2006 Jan;15(1):1–13.
84. Whiting DA. Cicatricial alopecia: Clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol*. 2001;19(2):211–25.
85. Tan E, Martinka M, Ball N, Shapiro J. Primary cicatricial alopecias: Clinicopathology of 112 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):25–32.
86. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Dec;27(6 Pt 1):935–42.
87. Tang L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J. Old wine in new bottles: reviving old therapies for alopecia areata using rodent models. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2003 Oct;8(2):212–6.
88. Smith KJ, Crittenden J, Skelton H. Lichen planopilaris-like changes arising within an epidermal nevus: does this case suggest clues to the etiology of lichen planopilaris? *J Cutan Med Surg*. 2000 Jan;4(1):30–5.
89. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Oct;25(4):593–619.
90. Fayyazi A, Schweyer S, Soruri A, Duong LQ, Radzun HJ, Peters J, et al. T lymphocytes and altered keratinocytes express interferon-gamma and interleukin 6 in lichen planus. *Arch Dermatol Res*. 1999 Sep;291(9):485–90.
91. Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç Hastalıkları. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. editors. *DERMATOLOJİ*. 3rd ed. İstanbul: NOBEL TIP; 2008. p. 1295–344.

92. Matta M, Kibbi AG, Khattar J, Salman SM, Zaynoun ST. Lichen planopilaris: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Apr;22(4):594–8.
93. Chierigato C, Zini A, Barba A, Magnanini M, Rosina P. Lichen planopilaris : report of 30 cases and review of. 2003;42(5):342–5.
94. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994 Jun;130(6):770–4.
95. Stockmeier M, Kunte C, Sander CA, Wolff H. [Kossard frontal fibrosing alopecia in a man]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerol und verwandte Gebiete*. 2002 Jun;53(6):409–11.
96. Vaisse V, Matard B, Assouly P, Jouannique C, Reygagne P. [Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: 20 cases]. *Ann dermatologie vénéréologie*. 2003 Jan;130(6-7):607–10.
97. Wolff H. Diseases of adnexal structures. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff H. editors. *Braun Falco's Dermatology*. 3rd ed. Italy:Springer; 2009. p.1029-59.
98. Annessi G, Lombardo G, Gobello T, Puddu P. A clinicopathologic study of scarring alopecia due to lichen planus: comparison with scarring alopecia in discoid lupus erythematosus and pseudopelade. *Am J Dermatopathol*. 1999 Aug;21(4):324–31.
99. Headington JT. Cicatricial alopecia. *Dermatol Clin*. 1996 Oct;14(4):773–82.
100. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982 Apr;8(1):207–18.
101. Dutz JP, Sontheimer RD, Werth VP. Pathomechanisms of cutaneous lupus erythematosus. In: Wallace DJ HB, editor. *Lippincott Williams & Wilkins*. 6th ed. Philadelphia; 2002. p. 549–71.
102. Baima B, Sticherling M. Apoptosis in different cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2001 May;144(5):958–66.
103. Callen JP. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus. Clinical and laboratory findings in seventeen patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Feb;12(2 Pt 1):278–88.

104. Sontheimer RD MD. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. In: Wallace DJ HB, editor. Lippincott Williams & Wilkins. 6th ed. Philadelphia; 2002. p. 573–618.
105. Shapiro J. Cicatricial (scarring) alopecias. In: Shapiro J, editor. Hair loss: principles of diagnosis and management of alopecia. London: Martin Dunitz; 2002. p. 155–74.
106. Sperling LC. Chronic cutaneous lupus erythematosus (discoid lupus erythematosus). In: LC S, editor. An atlas of hair pathology with clinical correlations. New York: Parthenon Publishing Group; 2003. p. 109–14.
107. Sullivan JR, Kossard S. Acquired scalp alopecia. Part I: A review. *Australas J Dermatol*. 1998 Nov;39(4):207–19; quiz 220–1.
108. Brocq L. Les folliculites et perifolliculites decalvantes. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1888;5:399–408.
109. Degos R, Rabut R, Duperrat B, Leclercq R. [Pseudopeladic state; comments on one hundred cases of circumscribed cicatricial alopecia, apparently primary, of pseudopelade type]. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)*. 1954 Jan;81(1):5–26.
110. Degos R, Rabut R, Leclercq R. [Pseudopelade; statistics of 109 new cases; findings on lichen planus of the scalp]. *Arch Belg Dermatol Syphiligr*. 1957 Dec;13(4):285–99.
111. Sahl WJ. Pseudopelade: an inherited alopecia. *Int J Dermatol*. 1996 Oct;35(10):715–9.
112. Brocq L. Pseudopelad. In: Brocq L., editor. *Traite elementaire de dermatologie pratique, comprenant les syphilides cutanees*. Paris: Doin; 1907. p. 648–53.
113. Brocq L, Lenglet E AJ. Recherches sur l'alopecie atrophiante, variete pseudo-pelade. *Ann Dermatol Syphil*. 1905;6:1–32, 97–127, 209–37.
114. Bergfeld WF ED. Cicatricial alopecia. In: E O, editor. *Disorders of hair growth: diagnosis and treatment*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 363–98.

115. Templeton SF, Solomon AR. Scarring alopecia: a classification based on microscopic criteria. *J Cutan Pathol.* 1994 Apr;21(2):97–109.
116. Pinkus H. Differential patterns of elastic fibers in scarring and non-scarring alopecias. *J Cutan Pathol.* 1978 Jun;5(3):93–104.
117. Elston DM, McCollough ML, Warschaw KE, Bergfeld WF. Elastic tissue in scars and alopecia. *J Cutan Pathol.* 2000;27(3):147–52.
118. Sperling LC, Sau P. The follicular degeneration syndrome in black patients. “Hot comb alopecia” revisited and revised. *Arch Dermatol.* 1992 Jan;128(1):68–74.
119. Sperling LC, Solomon AR, Whiting DA. A new look at scarring alopecia. *Arch Dermatol.* 2000 Feb;136(2):235–42.
120. Sperling LC, Skelton HG, Smith KJ, Sau P, Friedman K. Follicular degeneration syndrome in men. *Arch Dermatol.* 1994 Jun;130(6):763–9.
121. Sperling LC. *An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations.* first. New York: Parthenon Publishing; 2003.
122. Hempstead RW, Ackerman AB. Follicular mucinosis. A reaction pattern in follicular epithelium. *Am J Dermatopathol.* 1985 Jun;7(3):245–57.
123. Brown HA, Gibson LE, Pujol RM, Lust JA, Pittelkow MR. Primary follicular mucinosis: long-term follow-up of patients younger than 40 years with and without clonal T-cell receptor gene rearrangement. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Dec;47(6):856–62.
124. Gibson LE, Muller SA, Leiferman KM, Peters MS. Follicular mucinosis: clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989 Mar;20(3):441–6.
125. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol.* 2002 Feb;138(2):191–8.
126. Sehgal VN, Srivasta G, Bajaj P. Cicatricial (scarring) alopecia. *Int J Dermatol* 2001;40:241–8.

127. Herd RM, Benton EC. Keratosis follicularis spinulosa decalvans: report of a new pedigree. 1996;134(1):138–42.
128. van Osch LD, Oranje a P, Keukens FM, van Voorst Vader PC, Veldman E. Keratosis follicularis spinulosa decalvans: a family study of seven male cases and six female carriers. *J Med Genet.* 1992;29(1):36–40.
129. Eramo LR, Esterly NB, Zieserl EJ, Stock EL, Herrmann J. Ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia. *Arch Dermatol.* 1985 Sep;121(9):1167–74.
130. Rand R, Baden HP. Keratosis follicularis spinulosa decalvans. Report of two cases and literature review. *Arch Dermatol.* 1983 Jan;119(1):22–6.
131. Baden HP, Byers HR. Clinical findings, cutaneous pathology, and response to therapy in 21 patients with keratosis pilaris atrophicans. *Arch Dermatol.* 1994 Apr;130(4):469–75.
132. Brooke RCC GC. Folliculitis decalvans. *Med Pregl.* 1988;41(5-6):209–11.
133. Powell JJ, Dawber RPR, Gatter K. Folliculitis decalvans including tufted folliculitis: Clinical, histological and therapeutic findings. *Br J Dermatol.* 1999;140(2):328–33.
134. Powell J, Dawber RPR. Successful treatment regime for folliculitis decalvans despite uncertainty of all aetiological factors. *Br J Dermatol.* 2001 Feb;144(2):428–9.
135. Annessi G. Tufted folliculitis of the scalp: A distinctive clinicohistological variant of folliculitis decalvans. *Br J Dermatol.* 1998;138(5):799–805.
136. Pujol RM, García-Patos V, Ravella-Mateu A, Casanova JM, de Moragas JM. Tufted hair folliculitis: a specific disease? *Br J Dermatol.* 1994 Feb;130(2):259–60.
137. Petronic-Rosic V, Krunic A, Mijuskovic M, Vesic S. Tufted hair folliculitis: A pattern of scarring alopecia? *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(1):112–4.
138. Stites PC, Boyd AS. Dissecting cellulitis in a white male: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2001 Jan;67(1):37–40.

139. McMullan FH, Zeligman I. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens; its successful treatment with x-ray epilation. *AMA Arch Derm.* 1956 Mar;73(3):256–63.
140. Bjellerup M, Wallengren J. Familial perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens in two brothers successfully treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Oct;23(4 Pt 1):752–3.
141. Newton RC, Hebert AA, Freese TW, Solomon AR. Scarring alopecia. *Dermatol Clin.* 1987 Jul;5(3):603–18.
142. Dinehart SM, Herzberg AJ, Kerns BJ, Pollack S V. Acne keloidalis: a review. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989 Jun;15(6):642–7.
143. Dinehart SM, Tanner L, Mallory SB, Herzberg AJ. Acne keloidalis in women. *Cutis* [Internet]. 1989 Sep [cited 2016 Feb 16];44(3):250–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2791646>
144. Cosman B WM. Treatment of acne keloidalis nuchae with carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol.* 1986 Feb;14(2 Pt 1):263–7.
145. Sperling LC, Homoky C, Pratt L, Sau P. Acne keloidalis is a form of primary scarring alopecia. *Arch Dermatol.* 2000 Apr;136(4):479–84.
146. Stritzler C, Friedman R, Loveman AB. Acne necrotica; relation to acne necrotica miliaris and response to penicillin and other antibiotics. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1951 Oct;64(4):464–9.
147. Grattan CE, Peachey RD, Boon A. Evidence for a role of local trauma in the pathogenesis of erosive pustular dermatosis of the scalp. *Clin Exp Dermatol.* 1988 Jan;13(1):7–10.
148. Trueb RM KM. Erosive pustular dermatosis of the scalp following radiation therapy for solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1999;141:763–5.
149. Rongioletti F, Delmonte S, Rossi ME, Strani GF RA. Erosive pustular dermatosis of the scalp following cryotherapy and topical tretinoin for actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol.* 1999 Nov;24(6):499–500.

150. Ena P, Lissia M, Doneddu GM, Campus G V. Erosive pustular dermatosis of the scalp in skin grafts: report of three cases. *Dermatology*. 1997 Jan;194(1):80–4.
151. Somani N BW. Cicatricial alopecia: classification and histopathology. *Dermatol Ther*. 2008;21(4):221–37.
152. Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, Sun TT, Lavker RM. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell*. 2000;102(4):451–61.
153. Amoh Y, Li L, Campillo R, Kawahara K, Katsuoka K, Penman S, et al. Implanted hair follicle stem cells form Schwann cells that support repair of severed peripheral nerves. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(49):17734–8.
154. Amoh Y, Li L, Katsuoka K, Penman S, Hoffman RM. Multipotent nestin-positive, keratin-negative hair-follicle bulge stem cells can form neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(15):5530–4.
155. Mignone JL, Roig-lopez JL, Manganas LN, Maletic-savatic M, Keyes WM, Mills A a, et al. Neural Potential of a Stem Cell Population in the Hair Follicle. *Cell cycle*. 2007;6(September):2161–70.
156. Uchugonova A, Duong J, Zhang N, König K HR. The bulge area is the origin of nestin-expressing pluripotent stem cells of the hair follicle. *J Cell Biochem*. 112(8):2046–50.
157. Commo S, Gaillard O BB. The human hair follicle contains two distinct K19 positive compartments in the outer root sheath: a unifying hypothesis for stem cell reservoir? *Differentiation*. 2000;66:157–64.