



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**FRONTAL FİBROZAN ALOPESİ HASTALARINDA
TETİKLEYİCİ ÇEVRESEL FAKTÖRLER VE
HASTALIĞIN YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren MEMİŞ İRİCAN

Antalya, 2020



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**FRONTAL FİBROZAN ALOPESİ HASTALARINDA
TETİKLEYİCİ ÇEVRESEL FAKTÖRLER VE
HASTALIĞIN YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren MEMİŞ İRİCAN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Aşlı BİLGİÇ TEMEL

‘Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir’

**“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir. (Proje No: TTU-2018-3943)”**

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden bu yana desteğini esirgemeyen ve tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan, değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Özlem Dicle'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve emeklerini hep üzerimde hissettiğim, asistanları olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarıma ve çok sevdiğim tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Aslı Bilgiç Temel'e,

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

Her durumda yardımına koşan, hem kıdemlim hem dostum Dr. Ayşegül Erat'a, çalışma sırasında el dermoskopunu benimle paylaşan çalışma arkadaşım Dr. Burçin Cansu Bozca'ya,

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Yeşim Şenol'a

Ayrıca bana her anımda destek ve yardımcı olan eşim Dt. Cuma Ali İrican'a, canım annem, babam, abim ve her zaman içimi ısıtan canım oğlum Kuzeyim'e

Teşekkür ve sevgilerimle...

Dr. Ceren MEMİŞ İRİCAN

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Şekiller Dizini.....	vi
Çizelgeler Dizini.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kıl Folikülü.....	4
2.1.1 Kıl folikülünün gelişimi ve moleküler kontrolü.....	4
2.1.2. Kıl folikülü yapısı ve immünolojisi.....	5
2.1.3. Kılların büyüklüğüne göre sınıflaması.....	8
2.1.4. Saç siklusu.....	8
2.2. Sikatrisyel Alopesiler.....	10
2.2.1.Primer Skatrisyel Alopesiler.....	13
2.2.1.1 Patogenez.....	13
2.2.1.2 Sınıflama.....	17
2.2.1.3 Liken pilanopilaris (LPP).....	18
2.2.1.3.1 Klasik liken pilanopilaris.....	18
2.2.1.3.1.1 Klinik özellikleri.....	19
2.2.1.3.1.2 Histopatoloji.....	19
2.2.1.3.1.3 Tedavi.....	19
2.2.1.3.2 Frontal fibrozan alopesi (FFA).....	20
2.2.1.3.2.1 Klinik özellikleri.....	23
2.2.1.3.2.2 FFA klinik şiddet skorlaması.....	27
2.2.1.3.2.3 Histopatoloji.....	28
2.2.1.3.2.4 Tedavi.....	29
2.2.1.3.3 Graham Little sendromu.....	31
2.3 Damgalanma.....	32
2.4 İçselleştirilmiş Damgalanma.....	32
2.5 FFA ve psikolojik boyutu.....	33
3. MATERYAL-METHOD.....	34

3.1. ÖLÇEKLER.....	34
3.1.1. İçselleştirilmiş damgalanma ölçeği (İDÖ).....	34
3.1.2. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ).....	35
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	36
5. BULGULAR.....	37
6. TARTIŞMA.....	57
7. SONUÇLAR.....	77
8. ÖZET.....	81
9. ABSTRACT.....	83
10. KAYNAKLAR.....	85



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	 Alopesi Areata
ADMH	 Akkiz Dermal Maküler Hiperpigmentasyon
AGA	 Androgenetik Alopesi
ANA	 Anti Nükleer Antikor
Anti-dsDNA	 Anti-Double Stranded DNA
DHEA	 Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	 Dehidroepiandrosteron Sülfat
DKH	 Doğum Kontrol Hapı
DKK	 Dış Kök Kılıfı
DLE	 Diskoid Lupus Eritematozus
DYKİ	 Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
FFA	 Frontal Fibrozan Alopesi
FFAŞİ	 Frontal Fibrozan Alopesi Şiddet İndeksi
HADÖ	 Hastane Anksiyete ve Damgalanma Ölçeği
HRT	 Hormon Replasman Tedavisi
İDÖ	 İçselleştirilmiş Damgalanma Ölçeği
İKK	 İç Kök Kılıfı
İTA	 İntralezyonel triamsinolon asetonid
KCFT	 Karaciğer Fonksiyon Testleri
KFKH	 Kıl Folikülü Kök Hücreleri
KKLE	 Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus

LPP	Liken Pilanopilaris
LPPAI	Liken Pilanopilaris Aktivite Şiddeti
MHC	Major Histokompatibilite Antijeni
PAŞİ	Psoriasis Aktivite Şiddet İndeksi
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
PSA	Primer Sikatrisyel Alopesi
SA	Sikatrisyel Alopesi
SSA	Sekonder Sikatrisyel Alopesi
TDNP	Titanyum Dioksit Nanopartikülleri
TE	Telogen Efluvium
TFT	Tiroid Fonksiyon Testleri
VYA	Vücut Yüzey Alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kıl folikülünün anatomik bölümleri.....6

Şekil 2: Sikatrisyel ve sikatrisyel olmayan alopesilerde kıl folikül
inflamasyonu.....10

Şekil 3: PSA’da olası patogenetik faktörler.....13



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1: Primer sikatrisyel alopesilerde kabul gören Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneği çalışma sınıflaması.....	17
Çizelge 2: Vano-Galvan ve ark. tarafından önerilen FFA tanı kriterleri.....	26
Çizelge 3: İngiliz Saç ve Tırnak Derneği adına Holmes ve ark. tarafından geliştirilen Frontal Fibrozan Alopesi Şiddet İndeksi.....	28
Çizelge 4: FFA hastaları ve kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet, menopo ve erken menopo durumu, menopo yaşı özellikleri.....	37
Çizelge 5: FFA hastaları ve kontrol grubunun meslek ve hobi özellikleri.....	38
Çizelge 6: Hastalarımızın saç çizgilerindeki gerileme düzeyleri.....	39
Çizelge 7: FFA hastalarında saç dışı kıl kaybı bulguları.....	39
Çizelge 8: FFA hastalarında yüz lezyonları ve bulguları.....	40
Çizelge 9: FFA hastalarında dermoskopik inceleme bulguları.....	40
Çizelge 10: FFA klinik modellerine göre yaş ortalamaları, menopo yaşı ortalamaları, hastalık başlangıç yaşı ortalamaları bulguları.....	41
Çizelge 11: FFA klinik modellerine göre kaş kaybı bulguları.....	41
Çizelge 12: FFA klinik modellerine göre kirpik ve vücut kılı kaybı oranları.....	42
Çizelge 13: FFA klinik modellerine göre yüz lezyonları görülme oranları.....	43
Çizelge 14: FFA klinik modellerine göre saç dermoskopi bulguları.....	43
Çizelge 15: FFA ve kontrol grubunun saçlarına/yüzüne saç hastalığı başlamadan önce kozmetik işlem uygulama durumları.....	44
Çizelge 16: FFA ve kontrol grubunun saç hastalığı başlamadan önce saç bakım ürünleri ve/veya şekillendiricilerinin kullanım durumları.....	45
Çizelge 17: FFA ve kontrol grubunun saç hastalığı başlamadan önce yüz bakım ürünleri ve/veya kozmetik ürünlerini kullanım durumları	46
Çizelge 18: FFA ve kontrol grubundaki hastaların yüz bölgesinde doktor tarafından tanısı konulmuş hastalıkları.....	46
Çizelge 19: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin tanısı konulmuş sistemik hastalıkları.....	47
Çizelge 20: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin tanısı konulmuş otoimmün bir hastalık varlığı.....	47

Çizelge 21: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin hormonal ilaç kullanımı, histerektomi, ooferektomi ve gebelik öyküsü	48
Çizelge 22: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin bitkisel ilaç kullanımı....	49
Çizelge 23: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin saç toplama ve saç aksesuarı kullanım durumları, saç yıkama ve fön çekirme sıklığı.....	49
Çizelge 24: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin ailede saç hastalığı olma durumları	51
Çizelge 25: Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarında saç hastalığı başlamadan önce uygulanan kozmetik işlemler.....	52
Çizelge 26: Aile öyküsü olan ve aile öyküsü olmayan FFA hastalarının sistemik hastalıkları.....	53
Çizelge 27: Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarının saç dışı kıl kaybı bulguları.....	53
Çizelge 28: Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarının yüz bulguları.....	54
Çizelge 29: Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarının dermoskopi bulguları.....	55
Çizelge 30: FFA grubunda İDÖ ortalama puanlarının dağılımı	55
Çizelge 31: FFA klinik modellerine göre İDÖ ve HADÖ ortalama puanları.....	56

1. GİRİŞ

Frontal fibrozan alopesi (FFA), frontotemporal saç çizgisinde simetrik progresif gerileme ve kaş kaybı ile karakterize bir lenfositik sikatrisyel alopesidir. İlk kez 1994 yılında Kossard tarafından tanımlanmış olup, liken pılanopilarisin bir varyantı olarak kabul edilmektedir (1). Hasta grubunun çoğunu postmenopozal kadınlar oluşturmakla birlikte, premenopozal kadınlarda ve erkeklerde de daha az sıklıkta görülebilmektedir (2, 3).

Tanımlandığı yıllarda nadir olarak görülürken, özellikle son 10 yılda gözlenen FFA insidansındaki artış bu konudaki çalışmaların artmasını sağlamış ve böylece klinik ve histopatolojik bulgular hakkında daha çok bilgi sahibi olmamıza ve hastalık klinik şiddetini derecelendirebilir hale gelmemize olanak sağlamıştır (2). Klinik spektrumun en önemli parçası olan kalıcı kısmi veya tam kaş kaybı sıklıkla frontotemporal saç kaybına eşlik eder, hatta bazen saç dökülmesinden daha önce başlar (4, 5). Frontotemporal saç çizgisinde ve kaşlarda saç kaybına ek olarak vücut kıllarında ve kirpiklerde kayıp (2-4, 6, 7), yüz bölgesinde vellüs kılların tutulumuyla karakterize küçük, deri rengi papüller (8, 9), yüzde hipopigmente/hiperpigmente maküller, eritem ve perifoliküler eritem, fasiyal vende belirginleşme ve daha az sıklıkta fasiyal venin depresyonu son yıllarda FFA hastalarında tanımlanan klinik özelliklerden bazılarıdır (3, 4, 6, 7, 10). Subjektif şikayetler sorgulandığında, semptom hiç olmayabileceği gibi farklı oranlarda kaşıntı ve trikodini olabileceği bildirilmiştir (3, 4, 6, 7).

Etiyolojiye yönelik araştırmaların sayısı giderek artmakla birlikte hastalığın nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. FFA'da %5-8 oranında pozitif aile öyküsü bildirilmiştir (2). Aynı aile üyelerinde, özellikle kardeşlerde hastalığın saptanması genetik bir temel olduğunu düşündürmekle birlikte FFA ile ilişkili aleller henüz belirlenmemiştir (11). Diğer yandan, FFA'nın hipotiroidi, vitiligo, sjögren, DLE gibi otoimmün hastalıklar ile birlikteliği bildirilmiştir (2, 12-16). Bu nedenle etiyolojide immün mekanizmaların rolü hala araştırılmaktadır. FFA'nın klinik bulgularının çeşitliliği ve eşlik eden otoimmün hastalıklar hastalığın saçlı deri ile sınırlı olmadığını, vücuttaki birçok sistemi etkileyebileceğini düşündürmektedir. FFA'nın menopoz, erken menopoz ve yapılan hormon replasman tedavileri (HRT) ile ilişkilendirilmesi, histerektomi öykülerinin normal

popölasyona göre daha yüksek saptanması (2, 4-7), bazı çalışmalarda androjen seviyelerin FFA grubunda düşük saptanması (17, 18) etiyoijide hormonal mekanizmaların etkisini akla getirmektedir. Ancak, hormonların etiyoijideki rolü belirsizdir ve hala tartışılmaktadır. Etiyoijie yönelik araştırmalarda en çok üzerinde durulan konulardan biri de çevresel faktörlerdir. Farklı sonuçlar olmakla birlikte özellikle güneşten koruyucu kremlerin ve nemlendiricilerin kullanımının FFA gelişimde tetikleyici bir faktör olabileceği konusunda görüşler vardır (19, 20, 21)

Saç dökölmesi (alopesi) hem erkek hem de kadınlar için önemli psikolojik sıkıntılar oluşturabilmektedir (1). Saçlar tarih boyunca; sağlık, canlılık, güç ve çekiciliğin simgesi olmuştur. FFA'nın seyrinde görülen frontotemporal saç sınırında gerileme ve kaşlarda kayıp, dışarıdan bakıldığında diğerleri tarafından kolaylıkla fark edilebilmektedir. Toplum çoğu kez hastalıkla ilgili yeterli bilgiye sahip değildir. Üstelik saç dökölmeleri konusunda yaygın ve çoğu kez de yanlış inanışlara sahiptir. Bu nedenle bu hastalık, hastanın sosyal yaşamını sınırlayarak yaşam kalitesini bozabilmekte, onu olumsuz duygulanımlara sürükleyebilmektedir. Daha önce saç dökölmesiyle giden bazı hastalıklarda yapılmış çalışmalarda hastalığın yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve bu hastalarda depresyon ve anksiyete skorlarının yüksek olduğu saptanmıştır (22, 23).

Damgalama (stigmatizasyon) kişinin toplumsal kimliğini olumsuz yönde etkileyen bir etiket; kişinin toplum tarafından reddedilmesine yol açan fiziksel veya davranışsal özellikleri olarak tanımlanmaktadır. Bazı hasta gruplarına karşı toplumun tavır alması, onların toplumdan dışlanmasına kadar giden davranışlar bütünü olarak da karşımıza çıkmaktadır (24). Damgalanmanın bir diğer boyutu olan içselleştirilmiş damgalanma; bireyin toplum tarafından damgalanmasa bile kendini damgalanmış hissetmesidir. Bireyde, başka insanların hastalığına tepki göstereceği beklentisi oluşmaktadır. Toplumun hastalıkla ilgili olumsuz kalıp yargıları kabullenilmekte ve değersizlik, utanç gibi duygulanımlarla birey kendisini toplumdan geri çekmektedir (25). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada alopesi areata hastalarının içselleştirilmiş damgalanma yaşandığı gösterilmiş olup (26), ulaşabildiğimiz güncel literatür bilgileri içselleştirilmiş damgalanmanın henüz FFA hastalarında çalışılmadığını göstermektedir.

Hastalığın son yıllardaki insidans ve prevelansındaki artış göz önüne alındığında bu çalışmanın amacı; FFA hastalarında farklı klinik alt tiplerinde hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği düşünülen tetikleyici çevresel faktörler, eşlik eden bağ dokusu hastalıkları ve otoimmün hastalıklarının saptanması, hastaların klinik bulgularının çeşitliliğinin ve bu bulguların görülme oranlarının saptanmasıdır. Ayrıca FFA hastalarında anksiyete, depresyon ve içselleştirilmiş damgalanma olup olmadığını değerlendirmektir. Hastalarda depresyon, anksiyete, içselleştirilmiş damgalanmanın varlığı ve bunu etkileyen faktörler saptanırsa, hastalıkların psikiyatrik morbiditesinin boyutu daha iyi anlaşılacak, etiyolojide rol oynayan çevresel faktörlerin saptanması ile ise hastalığın insidansındaki hızlı artışın önüne geçilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kıl Folikülü

Kıl follikülleri memelilerde deriye ait bir bileşen olarak görülmektedir. Kıllar fonksiyonel olarak sosyal ve seksüel iletişimde rol oynar, kamuflaj ve duyuşsal algaç işlevi görürler, termoregülasyonu sağlarlar. Mekanik olarak kimyasal ve fiziksel ajanlardan korunmanın yanı sıra pilosebase ünite yardımıyla asidik deri pH'sinin oluşmasına katkıda bulunurlar (27, 28).

Saç terminal düzeyde farklılaşmış ve saç şaftını oluşturan ölü keratinositlerden (trikositler) oluşur. Saç şaftları derinin kompleks mini organı olarak kıl folikülü tarafından yapılır. Kıl folikülü kendisiyle ilişkili yapılar olan; sebase bez, apokrin bez ve erektör pili kası ile 'pilosebase birim'i yapar. Kıl folikülü gelişimi esasen fetal ve perinatal deri gelişim sürecinde gerçekleşmesine rağmen, deri yaralanmalarından sonra da yeni kıl folikülü oluşumu gözlenmektedir (29).

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 iletişimdir. Ektoderm kökenli kıl folikülü kök hücreleri, kıl folikülünün sebase bez ve apokrin bez de dâhil 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 (30).

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

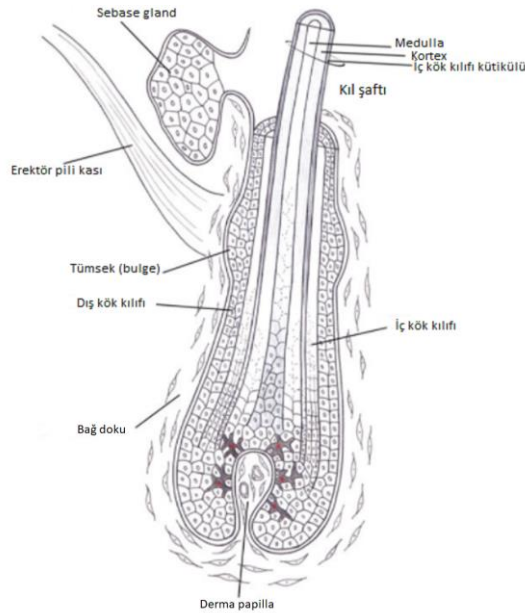
plakotunun oluşumunu sağlar. Wnt/Beta-katenin sinyali kıl folikülü oluşumunun başlangıcının temel anahtarıdır. Wnt inhibitörü olan Dkk1'in epitelde ekspresyonu veya Beta-katenin ekspresyonunun eksikliği kıl folikülü gelişimi indüksiyonun meydana gelmemesine neden olur (31, 32). Buna karşılık, Beta-katenin'in aşırı eksprese edildiği fare modellerinde ise epidermal keratinositler global olarak kıl folikülü oluşturma kapasitesi kazanırlar ki bu da fazla sayıda plakot oluşumuna neden olur (33). 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 (34). 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 tabaklarının farklılaşmaları ve olgunlaşması gerçekleşir. Sebace bez, kıl folikülünün epitel kökenli hücrelerinden gelişirken, erektör 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 (29).

2.1.2. Kıl folikülü yapısı ve immünolojisi

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 yenilenen alt kısım ise kıl shaftı ve kıl tokmağından (bulb) oluşur. Üst kısımda yer alan infundibulum kıl kanalının deriye açıldığı bölümdür. Infundibulum bölümü sebace bezin kıl folikülüne girişi ile belirlenmiştir. Infundibulumun proksimalinde yer alan istmusta ise erektör pili kasının girişi gözlenir ve bu bölge için sınırı belirler. İstmusta epitelyal ve melanosit kök hücrelerini barındıran bir bölge olan tümsek (bulge) bölgesi yer alır, bu bölge kalıcı olarak hasarlanırsa, kıl büyümesi gerçekleşmez. Tümsek bölgesi, kıl folikülünün yenilenmeyen kalıcı bölgesinin son bölümüdür. Tümsek bölgesi erektör pili kasının kıl folikülüne giriş yaptığı seviyede dış kök kılıfının (DKK) genişlemesiyle oluşan anatomik lokalizasyonu ifade etmektedir (35, 36) (Şekil 1).

Yenilenen bölümde yer alan kıl tokmağında; matriks keratinositleri ve kıl folikülünün pigmentli birimi bulunur. Tümsek 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 (37). Matriks hücreleri çoğalmalarını durduklarında ve farklılaşmaya başladıklarında kıl shaftının hücre tabakalarını ve iç kök kılıfını oluştururlar. DKK ise farklı öncü hücrelerden köken alır (38, 39). İnfundibulum, istmus, tümsek 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 (39, 40)

Kıl folikülü kesiti, epiteli birbirinden farklı tipte keratin ekspre eden, en az 8 farklı konsantrik tabakadan oluşur. En dıştan içe doğru; DKK, eşlik eden tabaka (companion), iç kök kılıfı (İKK) ve kıl shaftı tabakaları rahatlıkla izlenebilir. İKK 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 (29, 36, 41).



Şekil 1: Kıl folikülünün anatomik bölümleri (24).

Kıl follikülleri immünolojik olarak da özelleşmiş bir deri bileşeni olarak kabul edilmektedirler ve patojen mikroorganizmalara karşı savunmada önemli özellikleri oldukları bilinmektedir. Kıl follikülünde alt folliküler kısım içerisinde yer alan tümsek bölgesinin özel bir immünolojik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (27, 28). Bu bölgede bulunan hücrelerin yüksek seviyede β -1 integrin ve düşük seviyede E-kaderin, β -Y katenin içerdiği bilinmektedir. Bu ekspresyon daha çok indifferansiye bir morfolojiyi temsil etmekte olduğundan kıl follikülü için kök hücre popülasyonunun bu alanda yer aldığı düşünülmektedir. Patojenlerin deri yüzeyindeki çok sayıda kıl follikülü kanalı ile organizmaya invaze olmasını engellemek için kıl foliküllerinin çeşitli immünolojik donanımlara sahip olduğu anlaşılmıştır. Buna karşın bu yoğun enfeksiyondan kıl folliküllerinin zarar görmemesi ve otoimmüniteden korunmasını sağlamak için organizma da immünolojik olarak bazı önlemler almıştır, nitekim bazı antijenlerin kıl follikülünde eksprese edilmediğini ve kıl follikülleri için bir nevi immün korunaklılık alanı oluşturulduğunu görmekteyiz (42, 43). Örneğin anagen kıl follikülünde major histokompatibilite antijeni 1 (MHC1) eksprese edilmemektedir (44). Christoph ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise Langerhans hücreleri (LH), MHC1 ve MHC2 moleküllerinin özellikle istmus, tümsek bölgesi ve DKK'da bulunduğu, buna karşın proksimal DKK, matriks ve dermal papillada LH'nin ve MHC moleküllerinin bulunmadığı gösterilmiştir (42). Kıl follikülünde normal şartlar altında CD4+ ve CD8+ hücreler bulunmamaktadır. Yine anagen kıl follikülünde doğal öldürücü hücrelere (NK) spesifik olan CD56 ve CD57 yüzey reseptörlerine rastlanmamaktadır ve ekstrapoliküler olarak izlenen B hücrelerine de çok nadir olarak rastlanmaktadır (42). Bu nedenle özellikle anagen evredeki kıl follikülünün proksimal DKK, bulbus ve dermal papilla kısımları vücutta diğer MHC ekspresyonunun olmadığı ve LH'nin bulunmadığı anterior göz boşluğu ve testis gibi immün imtiyazlı/korunaklı bölge olarak tanımlanmaktadır (27, 28, 42-44).

Saç dökülmeleri ve alopesi ile ortaya çıkan hastalıkların bir kısmının temelinde kıl folliküllerine ait olan doğal immün korunaklılığın bozulması ile giden etyopatogenetik mekanizmaların yer aldığı görülmektedir. Örneğin alopesi areata (AA) kıl folliküllerini ilgilendiren otoimmün bir deri hastalığıdır. Folliküler antijenlere karşı T hücrelerin oluşturduğu yanıt sonrası klinikte yamalar halinde

saç dökülmesi ile karşımıza çıkan AA konusunda yapılan birçok araştırma ile T hücrelerinin ve otoimmüitenin hastalık patogeneğinde önemli rol oynadığı desteklenmiştir (45). Skatrisyel alopesilerde ise patolojik immün yanıtın tümsek bölgesine karşı geliştiği düşünülmektedir. Bu bölgede immün yanıt ile gelişen yıkım progenitor hücrelerin kalıcı olarak zedelenmesine yol açarak foliküler rejenerasyonu engellemekte ve kıl follikülünün geri dönüşümsüz olarak destrükte edildiği görülmektedir (46-51).

2.1.3. Kılların büyüklüğüne göre sınıflaması

Erişkin insanlarda kıllar büyüklüğüne göre terminal, indetermine ve vellus olmak üzere üç grupta incelenir (52).

1. Terminal kıllar: Uzun, kalın ve büyük bulbusa sahiptir.
2. Vellus kıllar: İnce, kısa ve sıklıkla hipopigmente kıllardır.
3. İndetermine kıllar: Terminal ve vellus kılların arasındaki büyüklüklerdedir.

Terminal kıllar 0.06 mm'den kalın, vellus kılları 0.03'mmden incedir (52).

2.1.4. Saç siklusu

Saçlar tırnaklar gibi sürekli büyümmez. Bunun yerine, büyüme ve dinlenme gibi evreler gösterir. Dinlenme periyodunun sonunda saçlar dökülür, yeni saçlar çıkar. Bu döngü anagen, katagen ve telogen evrelerden oluşur (29). Normalde saçların %85'i anagen, %1'den azı katagen ve %15'i telogen fazdadır. Vücuttaki kılların hemen hepsi yaşam boyunca farklı sürelerle sahip evrelerden geçerler ve kılların bulundukları 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 (53). 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 (54).

Anagen evre hızlı büyüme evresidir ve 2-6 yıl arasında sürer. Bu evrede; tümsek 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 (55, 56).

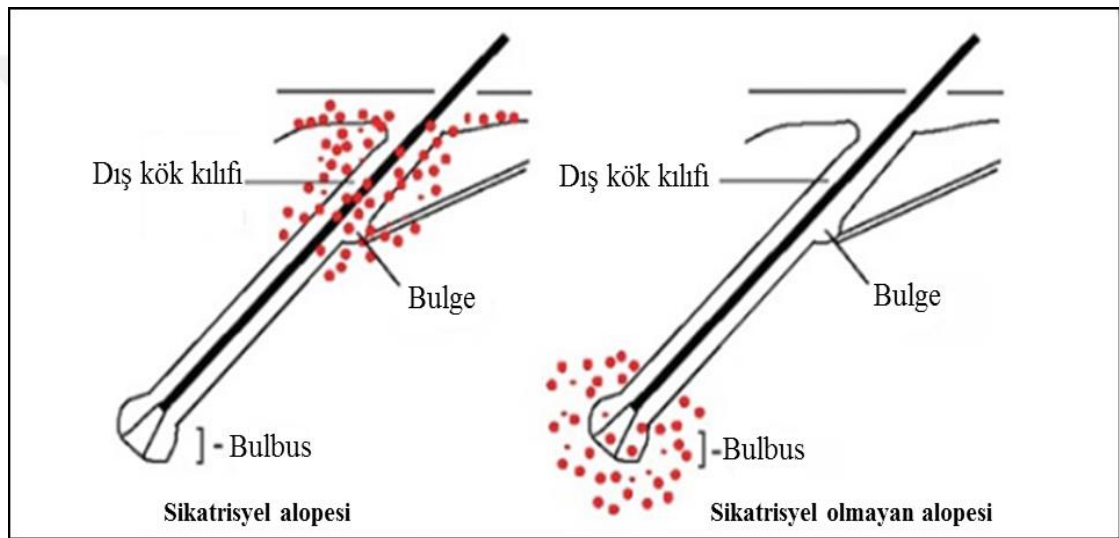
Katagen evre; apoptoz aracılı hücre ölümü görülen gerileme evresidir ve yaklaşık 2-3 hafta sürer. Bu evrede; kıl folikülünün 2/3 alt bölümü hızla gerilerken, matrikste, İKK'nda ve DKK'nda bulunan keratinositler apoptoz ile ölürken, tümsek bölgesindeki kıl folikülü kök hücreleri (KFKH) hücre ölümünden kaçarlar. Kıl shaftında hücre ölümü gerçekleşmesi ile birlikte, kıl folikülü boyutu azalır, kısalır ve böylece dermal papilla kıl folikülünün kök hücrelerini içeren tümsek bölgesine yakınlaşır. Dermal papilla tümsek bölgesine ulaşmaz ise kıl folikülü döngüsü durur ve kıl folikülü kaybedilir (29). 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 aydınlatılamamış moleküler mekanizmalarla kontrol edilen aktif bir süreç olduğu ve “eksogen” evre olarak adlandırıldığı günümüzde bilinmektedir. Ketogen evre ise kıl folikülünün atılmasından sonra telojen ile anagen evre arasındaki evredir (29).

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 (29).

2.2. Sikatrisyel Alopesiler

Sikatrisyel alopesiler (SA), kıl folikülünün geri dönüşümsüz olarak hasarlandığı ve fibröz doku ile yer değiştirdiği nedeni bilinmeyen bir grup saç hastalığını kapsar. Erektör pili kasının kıl folikülüne girdiği kısım olan tümsek (bulge) olarak isimlendirilen bölgedeki KFKH'lerin yıkımı nedeniyle kıl

rejenerasyonu önlenir ve kıl folikülü kalıcı olarak hasarlanır (57, 58). Bunun aksine androjenetik alopesi (AGA), telogen efluvium (TE), AA gibi sikatrisyel olmayan alopesilerde kıl folikülünün bulbus kısmında inflamasyon vardır ancak folikül yok edilmez, bu nedenle etkili bir tedavi ile foliküllerde rejenerasyon ve saç çıkma olanağı vardır (Şekil 2) (47). Ancak alopesinin bu formlarında bifazik patern görülebilir, hastalığın seyrinde erken evrede skar bırakmayan saç kaybı görülürken, daha ileri evrelerde kalıcı saç kaybı belirgin hale gelir. Bu hastalıkların skar bırakmadığı kabul edilse de yıllar boyunca süren aktif hastalık sonucunda foliküllerin kalıcı kaybı görülebilir (46, 47).



Şekil 2: Sikatrisyel ve sikatrisyel olmayan alopesilerde kıl folikül inflamasyonu (47).

Primer skatrisyel alopesiler (PSA) nadir değildir, spesifik saç kliniklerinde görülen hastaların yaklaşık % 7'sini temsil etmektedir (47). Ülkemizden bildirilen Mayıs 2011-2014 tarihleri arasında saç hastalıkları ünitesine başvuran 1.617 hastanın değerlendirildiği tanımlayıcı epidemiyolojik bir çalışmada PSA tüm saç başvuruları arasında literatür verileriyle benzer şekilde %6 oranında bildirilmiştir (59).

Klinik olarak PSA'da, saçlı deride bir veya daha fazla kalıcı alopesik yama vardır. Alopesik yamalarda kalıcı foliküler hasar nedeniyle foliküler açıklıklar gözlenmezken, deri pürüzsüz ve parlaktır (47).

PSA'nın nedeni bilinmemektedir (46). PSA'nın farklı formları, birçoğunun birbirinden ayırt edilmesini imkansız kılan sikatrisyel alopesik alanların görüldüğü

nihai bir sonu paylaştığından aktif inflamasyonun görüldüğü erken hastalık dönemi kesin tanı koymak için en iyi fırsatı sunar. Hastalık ile tahrip edilen bir folikülde yeniden kıl çıkışı mümkün olmadığından tedavinin amacı daha fazla saç kaybını durdurmak ve alopesik bölgeleri kamufle etmektir. Saçlı deride hasar görmemiş donör saç varsa, hastalık aktif olmadığı sürece alopesik yamaları kapatmak için transplantasyon yapılabilir (46, 47).

PSA'da inflamasyonun hedefi kıl folikülü iken, sekonder sikatrisyel alopeside (SSA) kıl folikülü hastalık süresince masum bir seyircidir. Derin yanıklar, radyasyon dermatiti, kutanöz maligniteler, kutanöz sarkoidoz, morfea, nekrobiyozis lipoidika ve kutanöz tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar SSA nedenleri içerisinde. Kıl folikülünü özgün olmayan şekilde hasarlandırarak altta yatan hastalığa özgü klinik ve histolojik bulgular sergilerler (57).

Sikatrisyel alopesi klinik şüphesi bir dizi tanısal adımın izlenmesini gerektirir. İlk başvuruda hastalığın başlangıç yaşı ve seyri, ilişkili semptomlar, komorbiditeler sorgulanmalı, ayrıntılı deri, mukoza ve tırnakların muayenesi yapılmalıdır. Alopesinin yaygınlığını ve karakterini belirlemek, inflamasyon belirtileri, perifoliküler eritem ve hiperkeratoz, püstül, erozyon/ülserasyonlar veya telenjiyektazileri saptamak için inspeksiyon ve dermoskopik inceleme muayenesinin temelini oluşturur (57, 58). Dermoskopik inceleme tanıda ipucu niteliğinde bulguları yakalamamıza ve aynı zamanda biyopsi gerekli ise biyopsi yerini belirlemede faydalı bilgiler sağlayabilmektedir (60). PSA'ya yönelik küçük ipuçları kolayca gözden kaçabilir. Dağınık, milimetrik alopesik yamalar ve perifoliküler değişiklikler tek belirti olabilir. Hastalar belirgin alopesik yamalardan ziyade, saç yoğunluğunda diffüz bir azalma, dağınık perifoliküler eritem ve skuam bulguları sergiliyor olabilirler. Bu hastalar kadın tipi saç dökülmesi veya telogen effluviuma ek olarak seboreik dermatit tanısı alabilirler. Yeniden saç çıkışı öyküsü olmayan uzun süreli plaklar ve plaklar içinde yalnız saçların varlığı PSA için şüphe uyandırmalıdır (57, 58, 60, 61).

Saç dökülmesinin yoğunluğunu değerlendirmek için etkilenen bölgelerde ve en az bir etkilenmemiş bölgede saç çekme testi yapılmalıdır. Çekme testi saç dökülmesi aktivitesinin iyi bir göstergesidir. Hastalar arasında belirli bir standardizasyonu sağlayabilmek için hastanın 2 gün saç yıkamadan kaçınması önerilir. Saçlı deriye yakın olacak şekilde baş parmak, işaret parmağı ve orta

parmak arasında yaklaşık 50-60 saç teli tutulur. Parmaklar saç şaftı boyunca kayarken saç sıkıca, ancak zorla değil, kafa derisinden çekilir. Daha sonra alınan saç sayısı sayılır ve ön tanıya bağlı olarak bazen mikroskop altında incelenir. Çekilen saçların % 10'undan fazlası veya 5-6 saç teli dökülmüş ise çekme testi pozitif kabul edilir ve aktif saç dökülmesi olduğu anlamına gelir. Beş-altı'dan daha az kıl kolayca çekilebiliyorsa, bu normal fizyolojik dökülme olarak kabul edilir (60).

Laboratuvar testleri normal olabilir veya nonspesifik anormallikler gösterebilir. Bazı PSA formlarının patolojik laboratuvar test sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Şüphelenilen tanıya bağlı olarak, Anti nükleer antikor (ANA), anti-double stranded DNA (Anti-dsDNA) antikorları, tiroid fonksiyon testleri (TFT), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), hepatit testleri, ferritin seviyeleri gibi çeşitli laboratuvar tetkiklerinin yapılması önerilmektedir. Ayırıcı tanıda düşünülürse sifiliz dışlanmalıdır. Sistemik tedaviye başlamadan önce ek laboratuvar testleri (transaminazlar, kreatinin, tam kan sayımı) gerekebilir (57).

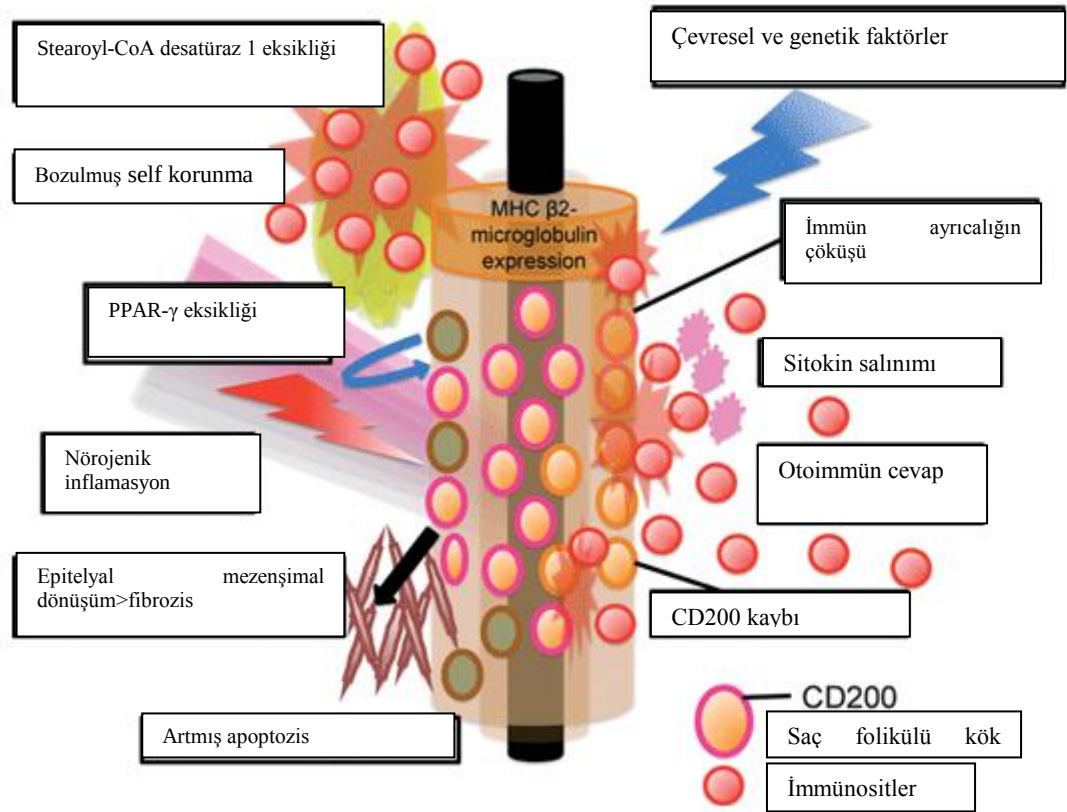
Klinik olarak kesin vakalarda her zaman biyopsi gerekmeyebilir. SA düşünülen bir hastada yapılacak olan biyopsi sadece tanı konulması aşamasında yardımcı olmaz, aynı zamanda inflamasyonun ve kıl folikülünün gördüğü hasarın derecesi hakkında da fikir verir. Biyopsi alınacak bölgenin seçimi çok önemlidir. 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, ekskoriasyon ve impetiginizasyon izlenen sekonder lezyonlardan biyopsi alınması uygun değildir (57, 60, 62). Saçlı deri biyopsilerinin çapı en az 4 mm olmalı ve yağ dokusuna kadar uzanmalıdır. İdeal olanı dikey ve yatay kesitler için iki ayrı biyopsinin 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. Folliküler birimler yatay kesitlerde, epidermis, dermoepidermal bileşke, dermiş ve subkutan doku ise dikey kesitlerde daha iyi gösterilir (62).

2.2.1.Primer Skatrisyel Alopesiler

PSA kalıcı saç kaybına neden olan kronik inflamatuvar hastalıklardır. 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). Etiyoloji ve patogenezin net bilinmemesi, alt tiplerinin spesifik ayrımının yapılamaması, etkili tedavi seçeneklerinin olmaması bu hastalık grubunun yönetimini zorlaştırmaktadır. Gelecekte başarılı tedaviye yönelik yeni terapötik hedeflerin tanımlanabilmesi için bu hastalık grubunun patogenezinin daha iyi anlaşılması kritik öneme sahiptir (57, 58, 60, 61).

2.2.1.1 Patogenez

PSA etyoloji ve patogenezini henüz net bilinmemektedir. Literatürde PSA patogenezinden birçok faktör sorumlu tutulmuştur (Şekil 3) (64).



Şekil 3: PSA'da olası patogenetik faktörler (64).

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 (50).

Epitelyal KFKH'i PSA patobiyojosisinde 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 (50, 64). 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 (64).

Tümsek bölgesi normalde göreceli olarak 'immun ayrıcalıklı' özelliklere sahip bir bölgedir. MHC sınıf I ve $\beta 2$ mikroglobulin moleküllerinin down regülasyonu ve immun inhibitör sinyaller otoantijen sunumunu kısıtlamaktadır. Bu şekilde epitelyal KFKH'ni immun ilişkili hasardan koruduğu ve kıl folikülünün döngüsü ile yenilenme kapasitesinin devamını sağladığı düşünölmektedir (42, 43, 65). Tümsek bölgesi kök hücrelerinin bu immunolojik korunmasının kaybının da PSA patogenezinde önemli rolü olduğu düşünölmektedir (64). Ancak ne yazık ki bu fenomenin hastalığın başlangıcında folikülü enflamatuvar atağa yatkın hale mi getirdiği, yoksa gelişen proinflamatuvar sitokin ortamının neden olduğu ikincil bir yanıt olarak mı geliştiği ve bu tür bir otoimmün yanıtı hızlandıran intrafoliküler antijenik tetikleyicinin ne olduğu hala net değildir (64, 65).

Lokal immün sistemde "tehlike yok" sinyali olarak rol oynadığı düşünölen CD200 kaybının PSA patogenezinde önemli olduğu düşünölmektedir. CD200, tip1 transmembran glikoproteini olup insan kıl folikülü tümsek bölgesinde baskın olarak sentezlenmektedir (66). CD200, CD200 reseptörü (CD200R)'ne bağlandığında anti-inflamatuvar sinyaller oluşturulmaktadır. CD200 yokluğunda farelerde PSA ile sonuçlanan masif perifoliküler inflamasyon gözlenmiştir (66, 67). 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 (48, 50, 51).

2013 yılında Harries ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada liken pilanopilaris (LPP) hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz saçlı deri örnekleri karşılaştırılmıştır. Lezyonlu örneklerde lezyonsuz örnekler 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 tümsek bölgesi immün ayrıcalığını gösteren anahtar belirteçlerin farklılık gösterdiği saptanmıştır (68). Ayrıca aynı çalışmada interferon gama (IFN- γ) uyarısı ile epitelyal kök hücre belirteci olan CK-15, CD200 ve β 1 integrin düzeylerinin de anlamlı olarak azaldığı saptanmış, LPP patogenezi sürecinde tümsek bölgesi kök hücrelerinin ya tahrip olduğunu ya da differansiye olduğunu öne sürmüşlerdir (68). IFN- γ 'nın kıl folikülü tümsek bölgesi immün ayrıcalık özelliğini çöküşe uğrattığı ve immün ilişkili epitelyal KFKH'ni tahrip ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (69). Chiarini ve ark.'nın folikülitis dekalvans (FD) immunopatogenezini 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 (70).

Normal kıl folikülü immün 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 baskın komponenti oluştururlar (69, 71). Normal kıl foliküllerinde CD4/CD8 oranı 2/1 olarak bildirilmiştir (42). CD4(+) hücrelerin en yoğun bulunduğu intraepitelyal alan dış kök kılıfının distali olarak saptanmıştır. Bu oran istmus bölgesi, proksimal kıl folikülü ve kıl tokmağında dramatik şekilde azalmıştır (42). CD8(+) hücreler ise epidermiste bulunur ve en fazla yoğunluğa distal iç kök kılıfında ulaşırlar. İstmus bölgesinde belirgin şekilde CD8(+) hücre sayısında azalma gözlenirken proksimal kıl folikül epiteli ve dermal papillada CD8(+) hücre gözlenmemiştir (42). PSA’larda inflamatuvar infiltrasyon karakteristiğine bakılacak olursa CD8(+) hücrelerin infundibulum ve tümsek 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 (68). Mobini ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da CD4/CD8 oranı CD8(+) T lenfositler lehine artmış ve 1/1-2 aralığında bulunmuştur (72). Gizem Kocabaş Yenipazar’ın Sikatrisyel alopesi olgularında pilosebase folikül kök

hücrelerinin durumu ve T lenfosit infiltrasyonu alt tiplerinin değerlendirilmesi isimli tez çalışmasında CD4/CD8 oranı ortalama 1,93 bulundu (73). Bu veriler ışığında sitotoksik CD8(+) hücrelerin LPP inflamatuvar infiltratında CD4(+) hücrelere göre predominant olduğunu düşündürmektedir (68, 72, 73).

PSA'ların histolojik değerlendirmesinde apoptotik keratinositler sıklıkla gözlenmektedir, bu da apoptozun PSA patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (50). Yapılan çalışmaların sonucunda LPP patogenezinde p53'ün, DLE patogenezinde ise Fas, FasL, Bcl-2 genlerinin rolünün olabileceği öne sürülmüştür (50).

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 olduğu düşünülmektedir (74). Sonuç olarak pioglitazon gibi klinik olarak kullanılabilen PPAR- γ agonisti bir ajanın gelecekte LPP benzeri PSA varyantlarında umut vaat edici bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (75, 76).

Harries ve Paus, PSA patogenezinde nörojenik inflamasyonun da rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (50). Psikoemosyonel stresin, nörojenik inflamasyonun uyarıcısı olan sinir büyüme faktörü ve Substans P'yi artırarak farelerde kıl büyümesi ve döngüsünü etkilediği saptanmıştır (77). Substans P pozitif sinir lifleri, stres ile indüklenen perifoliküler inflamasyon ve apoptozun belirgin olarak gözlemlendiği tümsek bölgesinde yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca substans P bir fibroblast büyüme faktörü olduğundan PSA'da skar gelişimini bu yoldan da uyarabileceği düşünülmektedir (64).

Birçok çevresel faktör PSA patogenezinde tetikleyici olarak öngörülmüştür. Enfeksiyonlar (Staphylococci, Streptococci), travma, ilaçlar (antikonvulzanlar, siklosporin) ve Hepatit B aşısı PSA'yı tetikleyen faktörler olarak bildirilmiştir (50).

2.2.1.2 Sınıflama

2001 yılında Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneği çalışma grubu (NAHRS) PSA'ları inflamatuvar hücre tipi (lenfositik, nötrofilik, mikst lenfositik ve nötrofilik) esas alınarak sınıflandırmıştır (78) (Çizelge 1). Kronik kutanöz lupus eritematozus (KKLE), liken planopilaris (LPP), klasik psödopelad (Brocq'un alopesisi), santral sentrifugal sikatrisyel alopesi, alopesi musinoza ve keratosis folikularis spinuloza dekalvans lenfositik PSA olarak kategorize edilmiştir. FFA ve Graham Little sendromu LPP'nin varyantları olarak kabul edilir. Primer sikatrisyel alopesilerin nötrofilik grubunda ise folikülitis dekalvans ve dissekan selülit bulunur. Akne keloidalis, akne nekrotika ve eroziv püstüler dermatoz ise mikst grup olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, klinik ve histopatolojik bulguların yetersiz olduğu idiyopatik skarlı olgular nonspesifik sikatrisyel alopesi olarak tanımlanmıştır. İnfiltratın artık tespit edilemediği son evre hastalıkta, durumun 'burned out' olduğu söylenir ve bu evrede sınıflandırma mümkün değildir. Lenfositik sikatrisyel alopesilerin, nötrofilik veya mikst sikatrisyel alopesilere oranı yaklaşık 4:1'dir (47).

Çizelge 1: Primer sikatrisyel alopesilerde kabul gören Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneği çalışma sınıflaması (78).

Grup 1. Lenfositik

- Kronik kutanöz lupus eritematozus
- Liken planopilaris
 - Klasik liken planopilaris
 - Frontal fibrozan alopesi
 - Graham-Little sendromu
- Brocq'un klasik psödopeladı
- Santral sentrifugal sikatrisyel alopesi
- Alopesi musinoza
- Keratosis folikularis spinuloza dekalvans

Grup 2. Nötrofilik

- Folikülitis dekalvans
- Dissekan selülit/folikülit (perifolikülitis kapitis
- absedens et suffodiens)

Grup 3. Miks

- Folikülitis (akne) keloidalis
 - Folikülitis (akne) nekrotika
 - Erozif püstüler dermatoz
-

Bu projemizde FFA hastaları ile bir çalışma yaptığımızdan, genel bilgiler bölümünde LPP ve LPP'nin alt grupları kabul edilen klasik liken pilanopilaris, FFA ve Graham-Little sendromu patogenezi, klinik bulguları ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

2.2.1.3 Liken pilanopilaris (LPP)

LPP'nin patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, yaygın olarak kabul edilen hipotez, bazal membrandaki bilinmeyen bir antijene karşı gelişen hücrel immüitenin, saç folikülünün tümsek bölgesindeki foliküler kök hücrelerin tahribatına yol açıyor olmasıdır (71). Klasik LPP, FFA ve Graham Little sendromu olmak üzere üç varyantı bulunmaktadır (46, 47, 57).

2.2.1.3.1 Klasik liken pilanopilaris

Klasik LPP ağırlıklı olarak 40-60 yaşlarındaki beyaz ırkta görülür. Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir (57).

2.2.1.3.1.1 Klinik özellikleri

Klasik LPP klinik olarak hafif-orta derecede perifoliküler eritem ve skuamın eşlik ettiği multifokal veya birleşme eğiliminde sikatriyel alopesik alanlar şeklinde görülür (57). Genellikle sadece saçlı deri etkilenmekle birlikte bazen yüz ve vücut kılları da etkilenebilir; deri, tırnak ve muköz membran liken planusu ile birlikte olabilir (79, 80). Dermoskopik incelemede perifoliküler eritem, hiperkeratoz ve telenjektazi gözlenebilir. Şiddetli kaşıntı, saç diplerinde batma, yanma hissi (trikodini) sık karşılaşılan semptomlardandır (46, 47, 81).

Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve tiroid hastalığı ile bir ilişki olduğu öne sürüldüğü için TSH değerlendirilmelidir. Viral hepatit ile potansiyel ilişkisi sadece bireysel vaka raporlarına dayandığı için hepatit için serolojik testler rutin olarak değil, sadece klinik şüphe varsa ve/veya sistemik tedavilere başlamadan önce yapılmalıdır (57).

2.2.1.3.1.2 Histopatoloji

Foliküler epitel ile dermis arasındaki interfazı belirsizleştiren bant tarzında mononükleer hücre infiltrasyonu; etkilenen infundibulumlarda interfazda vakuolar değişiklikler ve hipergranüloz tipiktir. Kolloid ve Civatte cisimcikleri nadiren interfaz değişikliklerinin bir parçası olarak bulunur (62). İnflamasyon en şiddetli olarak folikülün üst kısmını (infundibulum ve istmus) etkiler, ancak bazen folikül boynuna doğru uzanım gösterebilir. İleri evrelerde perifoliküler fibrozis ve kronik inflamasyon (interfaz değişikliği olmadan) görülebilir ve lenfositik infiltrat folikülden çekilir. Sonunda, sebase bezler ve foliküller tamamen yok edilir ve yerini fibröz doku alır. Klasik LPP’de DİF incelemede özellikle foliküler epitele komşu bölgede, grube globular immüno Floresans (genellikle IgM) karakteristik paterndir (61-63).

2.2.1.3.1.3 Tedavi

Klasik LPP’de tedavi dozu, süresi ve sonuçları ile ilgili yeterli veri yoktur. Genellikle lokal sınırlı hastalıkta yerel kortikosteroidler, 4-6 hafta aralıklarla İTA (3-10 mg/mL) veya bu ajanların kombine kullanımı önerilmektedir. Sistemik ilaçların kullanımı, lokal steroide dirençli, hızlı ilerleyen, aktif veya semptomatik Klasik LPP’de düşünülmelidir. Hızlı progresif hastalığı kontrol altına almada kısa süreli sistemik kortikosteroid (prednizolon 1 mg/kg/gün, 2-4 ay) tercih edilebilir (49). Hidroksiklorakin Klasik LPP’de sık kullanılır (günde 2 kez 200 mg) ve sistemik tedavi seçenekleri arasında ilk seçenek olarak düşünülür (71,74). Son zamanlarda dirençli Klasik LPP’de oral siklosporin (3-5 mg/kg/gün, 3-5 ay), asitretin (25 mg/gün), mikofenolat mofetil (MMF) (1000-3000 mg/gün, günde 2 kez), excimer lazer, tetrasiklin ve doksisisiklin kullanımıyla ilgili genellikle başarılı sonuçlar bildirilmiştir (49, 57, 84, 85). Hipoglisemik etkili bir ilaç olan Pioglitazon’un (15-30 mg/gün) LPP’de etkili olduğu raporlanmıştır (86). Mesane kanseri ve kalp yetmezliği riskini arttırdığına dair güvenlik endişeleri vardır. Ancak bu olumsuz etkiler uzun süreli kullanım (>1 yıl), kümülatif dozlar ve bireysel duyarlılık ile ilişkilidir (49, 86). Düşük molekül ağırlıklı heparin ve talidomid ile çelişkili sonuçlar vardır (49, 57).

Klasik LPP tedavi başarısını ve hastalık seyrini değerlendirmek için LPP Aktivite İndeksi (LPPAI) formu oldukça yararlıdır. LPPAI skoru kaşıntı, ağrı ve

yanma hissi semptomlarının varlığını ve şiddetini değerlendirmektedir. Eritem, perifoliküler eritem ve perifoliküler hiperkeratoz gibi klinik bulguların yanı sıra saç çekme testi ve hastalık yaygınlığını da içermektedir (83).

2.2.1.3.2 Frontal fibrozan alopesi (FFA)

FFA ilk kez 1994'de Kossard tarafında tanımlanmıştır, ilerleyici frontotemporal sikatrisyel alopesi ile karakterizedir (1). LPP'nin varyantı kabul edilir. Yıllar boyunca farklı klinik ve dermoskopik özellikleri tanımlanmış olmasına rağmen, FFA için patogenezi, histopatoloji ve etkili tedaviler halen tartışılmaktadır. 1994 yılından bu yana, dünya çapında görülme sıklığında artış ile birlikte literatürde yüzlerce vaka bildirilmiştir. İnsidansı bilinmeyen nedenlerden dolayı artmaktadır. Bu artışın bu özel sikatrisyel alopesiye olan farkındalığın artması nedeniyle olabileceği düşünülmekle birlikte, saç uzmanları tarafından bile yıllarca tanınmadığına inanmak zordur (87). Aslında, hastalığın gizli ve genellikle yavaş ilerlemesi ve asemptomatik olabilmesi nedeniyle hastalar tarafından erken evrelerde fark edilemeyebilir. Hastalar genellikle saç/kaş kaybını yaşlanmaya bağlar ve hastaneye başvuruyu geciktirir. Hastalığın erken tanınması erken tedavi olanağı vermekte ve hastalığın ilerlemesini önlemektedir.

FFA genellikle postmenopozal dönemde başlar (%80-85) ve sıklıkla 55-70 yaş aralığında dağılım gösterir (2, 3). Hasta popülasyonun çoğunluğunu kadınlar oluşturur, 3%-5% oranında erkeklerde görülür (7). Sıklıkla beyaz ırkta bildirilmiştir, ancak yıllar içinde birkaç Afro Amerikan (88) ve Asyalı (89) hasta tanımlanmıştır. Hastaların küçük bir kısmında (%5-8) pozitif aile öyküsü bulunmaktadır (2, 7).

FFA'nın altında yatan patojenik immün aracılı mekanizmalar şimdiye kadar patogenezi aydınlatmada kanıt seviyesi en güçlü basamağı oluşturmaktadır. Şu anda FFA/LPP gelişiminde rol oynadığı düşünülen üç ana immün aracılı ve inflamatuvar mekanizma vardır: (i) Th1 aracılı inflamatuvar saldırı ve sonuçta saç folikülü doğal immün korunaklılığın çöküşüne bağlı saç folikülü kök hücrelerinin kalıcı yıkımı ilk mekanizmadır (68). LPP de olduğu gibi saç folikülünün tümsek bölgesi CD8+ T lenfositler tarafından infiltre edilir. Tümsek bölgesinin inflamasyonu kıl folikülü kök hücrelerini yok ederek saçların rejenerasyonunu önler (42). Alopesi areatada olduğu gibi foliküler doğal immün korunaklılığı

kaybının inflamatuvar hücrelerin kök hücrelere saldırmasına ve bunları kalıcı olarak yok etmesine neden olabileceği varsayılmıştır. Bu koruyucu mekanizmalarda başarısızlık ve doğal immün korunaklılığın Th1 aracılı ihlali FFA/LPP'de kök hücrelerin bulunduğu tümsek bölgesinin kalıcı olarak tahrip olmasına yol açar. FFA/LPP'de saç folikülü kök hücrelerinin kalıcı olarak yok olması, rejenerasyon yeteneğinin kaybına ve tüm folikül ünitesinin ilerleyen fibrozuna yol açar (72, 90). (ii) Lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan ve proinflamatuvar lipid birikimi ile sonuçlanan peroksizom biyogenezinin inhibisyonuna yol açan peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR- γ) eksikliği ikinci mekanizmadır. Normal deri ile karşılaştırıldığında LPP hastalarının saçlı derisinde (PPAR)- γ önemli ölçüde düşük regüle edildiği ve tümsek bölgesindeki kök hücrelerinde PPAR- γ silinmesi olan farelerin ilerleyici sıkatrisyel alopesi geliştirdiği gösterilmiştir (74). Ex vivo çalışmalarda, PPAR- γ agonistlerinin TGF- β 1 sinyalizasyonu ve epitelyal mezenkimal geçişin kısmen inhibe edilmesi dahil inflamatuvar yanıtları azaltarak saç folikülü kök hücreleri için koruyucu olduğu gösterilmiştir (90). PPAR- γ , güçlü bir antifibrotik aktiviteye sahiptir ve azalması, FFA'nın fibrojenik inflamatuvar süreci ile ilişkili olabilir. (iii) Üçüncü mekanizmada ise; tümsek bölgesindeki kök hücrelerin epitelyal-mezenkimal geçişi (EMG), saç folikülü epitelinde polarite kaybına ve yara iyileşme sürecine benzer şekilde mezenkimal veya fibrotik doku ile değişimine yol açar (83). EMG'nin, LPP'ye kıyasla daha fibrotik fenotipi nedeniyle FFA'da daha fazla egemen olduğu tahmin edilmektedir (91).

Bu mekanizmalardan farklı olarak çok merkezli bir başka çalışmada hücre içi ve hücre dışı sinyalleri birleştiren, hücrelerin metabolizması, büyümesi ve çoğalması için merkezi bir düzenleyici görevi gören mTor (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) sinyal mekanizmasının olası rolü üzerinde durularak, FFA ve LPP hastalarının saç foliküllerinde mTOR sinyal yolağı proteinlerinin ekspresyonu araştırılmıştır (92). Değerlendirilen mTOR yolağı proteinleri, hastaların lezyonsuz kıl foliküllerinde ve kontrol grubunda benzer ifade seviyeleri gösterirken, hastaların lezyonel saçlı derilerindeki kıl foliküllerinin çeşitli katmanları arasında bölgesel farklılıklar gösterdiği ve genellikle azaldığı gösterilmiştir (92). Bu bulgular LPP ve FFA hastalığının patogeneğinde mTor yolağının olası katılımının bir göstergesi olabilir.

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, hormonal etkiler ve çevresel faktörlerin FFA'da rol oynayabileceği düşünülmektedir (2-4, 12-16). Aynı aile üyelerinde veya kardeşlerde hastalığın saptanması genetik bir temel olduğunu düşündürmektedir (2-4, 6, 7). FFA ile ilgili 355 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmada, hastaların %8'inde aile öyküsü saptanmıştır (2). Tziotziou ve ark. (11) eksik penetrasyon ile otozomal dominant kalıtım olasılığı üzerinde durmuştur. FFA'nın LPP'nin bir varyantı olduğu düşünülse de HLA-DR1 ile bildirilmiş bir ilişki yoktur (93). FFA ile ilişkili aleller henüz belirlenmemiştir.

FFA'da postmenopozal kadın üstünlüğü ve hastalık yönetiminde antiandrojen ilaçların bildirilen etkinliği, seks hormonlarının hastalık patogenezindeki rolü hakkında çeşitli teorilere yol açmıştır ve güncel literatürde tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir (17, 18, 94). Androjenler saç dökülmesi patogenezinde daha sıklıkla suçlanırken, östrojenlerin saç büyümesinde ve saç dökülmesindeki rolü tartışmalıdır. Menopozdan sonra dolaşımdaki östrojen ve androjen seviyeleri düşerken, androjen seviyeleri görece baskın hale geçer. Bildirilen vakaların büyük çoğunluğunda FFA postmenopozal dönemde başlamaktadır. Ancak neredeyse tüm vaka serilerinde bildirilen premenopozal dönemde başlangıç ve hatta erkeklerde de hastalığın saptanıyor olması dolaşımdaki düşük östrojen seviyesinin etyolojideki önemini azaltmaktadır (90). DHEA (dehidroepiandrosteron) ve DHEA-sülfatın PPAR- γ aktivitesi için gerekli olması nedeniyle özellikle androjenlerin FFA patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (17, 94).

Son zamanlarda çevresel faktörlerin etiyolojideki yeri sıkça araştırılmaktadır. Güneşe maruziyet, FFA için çevresel bir tetikleyici olarak düşünülmektedir. Klasik tutulum yeri olan frontotemporal bölge, diğer saçlı deri bölgelerine kıyasla düzenli olarak güneş ışığına maruz kalmaktadır (90). Ayrıca hastalarda fotosensitivite oranlarının yüksek olması (95), güneş ışığı ile tetiklendiği bilinen liken planus pigmentosusun FFA hastalarında yüksek oranda bildirilmesi (96) mekanizma bilinmemesine rağmen, FFA patogenezinde güneşe maruziyetin rolü olduğunu düşündürmektedir.

FFA etyolojisinde kişisel bakım ürünleri kullanımı sıklıkla suçlanmaktadır. Güneşten koruyucu krem kullanımının FFA hastalarında daha yüksek oranda

saptandığı, etyolojide tetikleyici faktör olabileceğini öne süren çalışmalar vardır (19-21, 93, 97, 98). Günümüzde birçok nemlendirici ve kozmetik ürün güneşten koruyucu maddeler içerdiğinden güneşten koruyucuların içeriğindeki bazı kimyasalların FFA etyolojisinde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir (19). Nemlendirici, fondöten, formalin içeren saç düzleştiricilerin kullanımının da etyolojide yer alabileceğini öne süren çalışmalar (19-21, 95, 99, 100) olmakla birlikte kesin mekanizmayı anlamak ve nedensel ilişkiyi doğrulamak için daha geniş serilerde araştırmalara gerek duyulmaktadır.

2.2.1.3.2.1 Klinik özellikleri

FFA'nın doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Frontotemporal saç çizgisindeki ilerleyici gerileme ve bu alanlardaki foliküler açıklıkların kaybı ile karakterizedir. Alopesik deri hafif atrofiktir, foliküler ostia içermez, kronik olarak güneşe maruz kalan alın derisine göre daha pürüzsüz ve parlaktır. Saç çizgisinde gerileme yılda 0,6 ile 1,1 cm arasında değişiklik gösterir (2, 6).

Kossard'ın hastalığı ilk tanımladığı yıldan bu yana, hastalarda bilinen bulguların yanı sıra pek çok sıra dışı klinik özellik tanımlanmıştır. 2015 yılında Pirmez ve ark. (101) ilk kez traksiyon alopesideki saçak işaretine benzer şekilde, alopesik saç çizgisi önünde bant şeklinde tutulmamış bazı saçların olduğu olağandışı 16 FFA hastası tanımladılar. Daha sonra Rossi ve ark. (102) 2017 yılında, toplamda 98 FFA hastasını incelemiş ve bu hastaların 18'inde FFA'nın tipik dermoskopik bulgularının olduğu (foliküler açıklıkların kaybı, yalnız saç bulgusu) 3 farklı klinik modelini tanımladı. AGA'yı taklit eden, paramedian frontal saç çizgisinin korunduğu, bilateral frontotemporal saç çizgilerinin belirgin ve simetrik gerilediği 12 kadın hasta tanımladılar ve bu özel klinik sunuma "AGA benzeri model" adını verdiler. Ayrıca 2 hastada, daha önce Pirmez ve ark. (101) tarafından yalancı perçem paterni olarak isimlendirilen klinik model ile uyumlu bir tanımlama yaparak, bu klinik tabloyu "kokart benzeri model" olarak isimlendirmişlerdir. Saç çizgisinin frontaldan oksipital bölgelere kadar devamlı tutulumu ise 6 hastada mevcuttu. Bu klinik sunumu ise "ofiyazis benzeri model" olarak adlandırdılar. İlginç bir şekilde, her iki çalışmada da yalancı saçak modelinde saç çizgisinin korunması temporal alanda daha belirgindi. 2017 yılında Moreno-Arrones ve ark. (103) yaptığı, 242 FFA hastasının dahil edildiği geniş

serilerinde yalancı saçak modeli hastaların %6,2'sinde saptanmıştır. Ayrıca yalancı perçem modeline ek olarak saç çizgisi gerileme bulgularına göre iki klinik model daha tanımlanmıştır (103): doğrusal ve diffüz zig-zag. Doğrusal model, saç çizgisinin arkasındaki saç yoğunluğunda azalma olmadan, frontal saç çizgisinde gerileme olması olarak tanımlanmıştır. Diffüz zig-zag model doğrusal ile aynıdır ancak saç çizgisinin arkasında en az % 50 azalmış saç yoğunluğuna sahiptir. Diffüz zig-zag modeli, yüz papüllerinin varlığı, kirpik ve vücut kıllarının tutulumu açısından genellikle daha ciddi bir prognozla ilişkilendirilmiştir. Yalancı perçem modeli ise saç çizgisinde daha az gerileme ve kaş kaybı oranlarının daha düşük olması nedeniyle en iyi prognoza sahiptir (103). Bu nedenle bu klinik modelleri kabul etmek ve tanımak hem hastalığın tanısının konulması aşamasında hem de prognostik klasifikasyon açısından önemlidir.

FFA'de klinik olarak frontotemporal saç çizgisinde perifoliküler eritem ve skuam bulunabilir (104). Parsiyel (sıklıkla lateral) veya tam olarak kalıcı kaş kaybı sıklıkla eşlik eder, hatta bazen saç dökülmesinden daha önce başlangıç gösterir (5). Kaş kaybı hastalığın tek bulgusu da olabilir ve bu durumda alopesi areata veya senil kaş kaybı ile karışabilir (5). Etkilenen bölgelerde vellüs kıllar yok olmuştur. FFA'nın AGA'dan ayrılmasında vellus saçların görülmeşi önemli bir ipucudur (87). Foliküler açıklıkların kayboluşu ile tek veya birkaç terminal kıl folikülünün gerileyen saç çizgisinden ayrı bir yerde bulunması 'yalnız saç bulgusu' olarak tanımlanmıştır ve FFA için tipik kabul edilmektedir (8).

Kirpikler için hacim kaybı bildirilmiştir. Foliküler keratoz ve/veya eritem ile ilişkili aksilla, pubis ve ekstremiteler dahil olmak üzere vücut kıllarında dökülme değişen oranlarda bildirilmiştir, saç dökülmesinden önce veya sonra ortaya çıkabilir (2-4). Genellikle vücut kıllarında kayıp hastalar tarafından yaşa bağlı kıl kaybı olarak değerlendirilir ve hastalar tarafından bildirilmeyebilir (2-4, 6, 7). Diğer saçlı deri bölgelerinde veya vücut bölgelerinde klasik liken planus ve liken planus pigmentozus FFA ile birlikte bulunabilir (9). Liken planus pigmentozus koyu fototipli hastalarda oldukça yaygındır ve genellikle melazma olarak yanlış tanı konulabilmektedir (9). Yüz papülleri (10, 105), yüz eritemi ve yüzde perifoliküler eritem, hipo / hiperpigmente maküller, fasiyal vende belirginleşme ve daha az sıklıkta fasiyal venin depresyonu FFA hastalarında tanımlanan yüz bulgularındandır (106). Tüm bu özellikler, FFA'nın saçlı deri ile

sınırlı olmadığını, aynı zamanda deriyi de etkilediğini gösterir. Genellikle şakak bölgesi, çene ve yanaklarda görülen yüz papülleri 14% oranında bildirilmiştir (10). İnflamatuvar olmayan bu yüz papüllerinin histopatolojik incelenmesinde LPP histolojik özelliklerine ek olarak vellüs kıl tutulumu görüldüğü bildirilmiştir (10). Ancak Pirmez ve ark. (105) çalışmasında yüz papüllerinin histopatolojik özellikleri incelendiğinde, belirgin sebace bezler, dilate sebace kanallar, elastik liflerde azalma ve parçalanmanın FFA'da oluşan yüz papüllerinin ana açıklaması olduğu düşünülmüştür. Oral izotretinoin tedavisinin sebace bezlerin atrofisine ve elastik lif ağının gelişmesine neden olarak yüz papüllerini iyileştirmesi bu hipotezi desteklemektedir (107). Fasial eritem bazen foliküler keratozis ile ilişkili olarak alında lokalize veya diffüz olabilir ve kırmızı noktalar şeklinde ortaya çıkabilir (108). Pigmente maküller yüzde veya sıklıkla saçlı deri sınırı boyunca ve pigment inkontinansının bir göstergesidir (106). Tüm bu klinik bulguların FFA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, çünkü histopatolojide tipik likenoid inflamasyon bulguları gösterirler (106).

FFA'nın bazı otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2). En sık bildirilen ilişki tiroid hastalığı iledir. Bununla birlikte, bu ilişki tiroid antikorları bulunma olasılığının kontrollere göre üç kat daha fazla olduğu perimenopozal kadınların FFA hasta grubunda baskınlığı ile ilişkili olabilir (2-4). Ayrıca FFA'nın saçlı deride diskoid lupus eritematozus, vitiligo, liken planus, liken planus pigmentosus, Sjögren sendromu gibi diğer dermatolojik hastalıklar (12-16) ve androgenetik alopesi gibi diğer alopesiler ile ilişkisi bildirilmiştir (2).

FFA'nın klinik özellikleri genellikle tanı koydurucu olmakla birlikte, dermoskopi şüpheli vakalarda, sınırlı hastalıkta veya kaş tutulumunun hastalığın tek lokalizasyonu olduğu durumlarda iyi bir yardımcıdır (104). Basit bir dermoskopik muayene, alopesinin sikatrisyel doğasını ortaya çıkarır, azalmış veya yok olmuş foliküler açıklıkları gösterir. Terminal kılların çevresinde perifoliküler hiperkeratoz ve perifoliküler eritem görülebilir (104). Vellus kılların kaybı tanısaldır ve FFA'nın androgenetik alopesiden hızlı bir şekilde ayrılmasını sağlar (104). Anzai ve ark. kaşlarda kırmızı ve gri noktalar tanımlamışlardır (5). Tüm bu dermoskopik bulgular, FFA'nın traksiyon alopesi (beyaz noktalar, kırık ve lale saçlar), alopesi areata (foliküler açıklık varlığı, sarı ve siyah noktalar, ünlem saçlar, kırık saçlar ve dik ya da yuvarlak şekilde kıvrılmış (domuz kuyruğu) yeni

çıkan saçlar) ve androjenetik alopesi (saç çapı farklılığının saçların %20'sinden fazlasında görülmesi, vellus kılların %10'un üzerinde olması, peripilar bulgu) ile ayırımında yardımcıdır (60, 87).

Daha önce belirtildiği gibi tanı dermoskopi yardımıyla tipik klinik bulgular ile koyulabilir. Patoloji sadece erken evrelerde veya sınırlı/şüpheli olgularda gerekli olabilir; en uygun biyopsi yeri dermoskopi yardımıyla belirlenmelidir (60, 87).

Vano-Galvan ve ark. (109) tarafından 2018 yılında, FFA tanısında kullanılmak üzere majör ve minör kriterlerin bir listesi önerilmiştir (Çizelge 2). Araştırmacıların önerisine göre FFA tanısı koymak için iki majör kriter veya bir majör kriter ve iki minör kriter gereklidir.

Çizelge 2: Vano-Galvan ve ark. tarafından önerilen FFA tanı kriterleri (109).

Majör

- Frontal, temporal veya frontotemporal bölgede sikatrisyel alopesi, (vücutta foliküler keratotik papüllerin yokluğu)
- Diffüz bilateral kaş alopesisi

Minör

- Tipik trikoskopik özellikler: perifoliküler eritem, foliküler hiperkeratoz veya her ikisi
- Biyopside FFA ve LPP histopatolojik özellikleri
- Ek FFA alanlarının tutulumu (kıl kaybı veya perifoliküler eritem): oksipital bölge, yüz kılı, favoriler veya vücut kılı
- Enflamatuvar olmayan yüz papülleri

Optik koherens tomografi son zamanlarda FFA'da deri mimarisini ve vaskülarizasyonu araştırmak için kullanılmış ve ileri takip için bir yöntem olarak önerilmiştir (110). Çalışılan hasta popülasyonu küçük olmasına rağmen sonuçlar inflamatuvar saç çizgisinde düzensiz ve azalmış kollajen dağılımıyla epidermal kalınlıkta artış; alopesik bantta epidermal kalınlıkta azalma göstermiştir. Düşük kolajen miktarı, FFA'daki sikatrisyel dokunun hipertrofik olmaktan ziyade fibrotik olduğu anlamına gelir. Alopesik banttaki vasküler akım kontrollere kıyasla yüzeyel alanlarda azalmış, derin bölgelerde artmıştır (110).

2.2.1.3.2.2 FFA klinik şiddet skorlaması

FFA şiddetini skorlamak için çeşitli sınıflandırmalar olmakla birlikte Holmes ve ark. (111) tarafından geliştirilen Frontal Fibrozan Alopesi Şiddet İndeksi (FFAŞİ) (Çizelge 3), FFA şiddet ve aktivitesini değerlendirmek için faydalı ve yeterli görünmektedir (111). FFAŞİ iki biçimde derlenir: FFAŞİ ve FFAŞİ-B. Çalışmamızda validasyonu İngiliz Saç ve Tırnak Derneği adına Holmes ve ark. (111) tarafından yapılan FFAŞİ skorlama sistemi kullanılmıştır. Saç çizgisi dört alanda incelenir, Vano-Galvan ve ark. (2) önerdiği kriterlerine benzer şekilde 1-5 arasında (derece 1: <1 cm, derece 2: 1-2.9 cm, derece 3: 3-4.9 cm, derece 4: 5-7.9 cm, derece 5: >8 cm) derecelendirilir ve puanlama yapılırken şiddet derecesi 4 ile çarpılır. Frontal bant inflamasyonu değerlendirilirken inflamasyon yok ve saç yoğunluğu normalse 0 puan, inflamasyon var veya saç yoğunluğunda azalma var ise 2 puan, inflamasyon ve saç yoğunluğunda azalmanın birlikte varlığında ise 4 puan verilir. Diğer kılların tutulumu (kaş, kirpik, ekstremitelerde ve fleksural alanlarda tutulum) yok: 0 puan, kısmi kayıp: 1 puan, tam kayıp: 2 puan olarak hesaplanır. İlişkili özellikler (yüz papülleri, kutanöz, mukozal ve tırnak liken planusu) yok: 0 puan, var: 1 puan olarak eklenir. Tüm bu hesaplamalar sonrası hastaya maksimum 100 puan verilir. FFAŞİ-B aynı özellikleri değerlendirir, ancak inflamasyonu, yoğunluğu ve diğer vücut bölgelerinin tutulumunu değerlendirmek için puanlamalar içerir. Henüz validasyonu yapılmamıştır (111).

Çizelge 3: İngiliz Saç ve Tırnak Derneği adına Holmes ve ark. tarafından geliştirilen Frontal Fibrozan Alopesi Şiddet İndeksi (111).

[illegible]

Daha sonra, bazı yazarlar (112) bu skorlama sistemini klinik uygulama için çok karmaşık olduğu ve içerdiği bazı klinik maddelerin kişisel kriterlere dayandığını ifade etmişlerdir. Bu nedenle yeni bir ölçek önerilmiştir: Frontal Fibrosing Alopesi Şiddet Skoru (FFASS). FFASS, saç çizgisi gerilemesini, kaşları, perifoliküler inflamasyonu (şiddet ve yaygınlık), kaşıntı ve ağrı gibi ilişkili semptomları değerlendirir. FFAŞİ ile karşılaştırıldığında daha basit ve kolay uygulanabilir olmakla birlikte sınırlamaları vardır: trikoskopik değerlendirme yoktur ve değerlendirilen tüm hastalar beyaz ırktır (112).

2.2.1.3.2.3 Histopatoloji

FFA tanı aşamasına göre farklı histopatolojik özellikler göstermektedir. Erken evrelerde, infundibulum ve istmus bölgelerinde dış kök kılıfının etrafında bir likenoid lenfositik infiltrasyon ve hafif perifoliküler lamellar fibrozis bulunur. Geç evreler ise pilosebace ünitelerin yerini skar dokusu alana kadar foliküler yoğunluğun azaldığı daha şiddetli bir perifoliküler fibrozis ile karakterizedir (87). 2006 yılında Poblet ve ark. (113) FFA ve Klasik LPP arasında

sadece histopatolojik tabloya dayanarak tanıyı koydurabilecek fark olup olmadığını belirlemeyi amaçlayarak bir çalışma yaptılar. Yazarlar, interfolliküler epidermisin inflamasyondan korunmasının ve saç folikülü dış kök kılıfının hücrelerinin eozinofilik nekrozunun (apoptoz) FFA'nın ayırt edici özellikleri olduğunu fark ettiler. Histolojik olarak FFA ve Klasik LPP'nin iki farklı histolojik hastalık olduğunu gösteremediler, likenoid infiltrasyon ile karakterize büyük bir alopesi ailesinin varyantları olarak kabul edilmelerini önerdiler. Wong ve Goldberg (114) önceki bulguları doğruladılar ve FFA'da inflamasyonun ağırlıklı olarak isthmusun alt kısmında lokalize olduğunu eklediler. Farklı inflamasyon derinliği, FFA'nın Klasik LPP'den farklı ve daha hafif klinik resmini açıklayabileceğini öne sürdüler. Günümüzde FFA ve Klasik LPP arasında sadece histopatoloji temelinde ayırt edilmesine izin veren yeterli fark yoktur ve bu nedenle hala aynı hastalığın varyantları olarak kabul edilmektedir (113, 114).

2.2.1.3.2.4 Tedavi

FFA kronik bir hastalıktır ve şu anda bu hastalık için onaylanmış bir tedavi olmasa bile hastalar uzun süreli tedavilere ihtiyaç duymaktadır. Randomize klinik çalışmaların olmaması, hastalığın değişken seyri ve spontan stabilizasyon olasılığı mevcut tedavilerin etkinliği konusunda kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir. Tedavi hastalık lokalizasyonuna, evresine, inflamasyon ve kaşıntı varlığına göre veya hastanın cevabına bağlı olarak zaman içinde de değişebilir. Yakın tarihli bir çalışma (115) FFA hastalarının klinik olarak etkilenmemiş saçlı derisindeki foliküllerin infundibulum isthmus bölgesi çevresinde foliküler inflamasyon olduğunu gösterdi ve tedavinin tüm saçlı deriyi içermesi gerektiğini bildirdi.

FFA' da tedavi genellikle sadece ilerlemeyi durdurabilir ve semptomları hafifletebilir. Tedavi sırasında kısmi yeni saç çıkışı mümkündür, ancak çok nadirdir. Son zamanlarda, Cranwell ve Sinclair güneş koruyucu kullanımını durdurduktan sonra 6 ay içinde saç çıkışı gösteren perimenopozal bir kadın olgu bildirmişlerdir (116). Tedavinin ana amacı her zaman hastalık ilerlemesini durdurmak ve ilişkili semptomları, özellikle kaşıntıyı azaltmak olmalıdır.

Intralezyonel triamsinolon asetonid (İTA) genellikle iyi sonuçlar veren yaygın kullanılan bir tedavi seçeneğidir, çoğu klinisyene göre birinci basamak

tedavi olarak kabul edilir. İTA hem saçlı deri sınırına hem de kaşlara aylık enjeksiyonlar halinde ve 2,5 mg/mL konsantrasyonda kullanılabilir. Daha yüksek konsantrasyonlar (>10 mg/mL) deride atrofiye neden olabileceğinden önerilmez (49, 87). Topikal minoksidil sıkı oluşumunu önleyebilecek in vitro antifibrotik özellikleri nedeniyle etkili kabul edilmektedir (87).

Antiandojen ilaç kullanımının (oral finasterid 2-5 mg/gün, dutasterid 0.5 mg/gün) hastaların 33%-70%'inde frontotemporal saç çizgisinde gerilemeyi durdurduğu gösterilmiştir (117). Antimalaryal ilaçların FFA'da değişken başarı sonuçları vardır. Antienflamatuvar özellikleri nedeniyle hidroksiklorokin FFA tedavisinde geçerli bir seçenektir. Hidroksiklorokin tedavisine başlamadan önce, hastaların bir göz doktoru tarafından muayenesi ve tam kan incelemesinden geçmesi zorunludur. Retinopati, hidroksiklorokin tedavisi sırasında başlıca olumsuz olay olduğundan son oftalmoloji kılavuzlarına göre, maksimum günlük doz 5 mg/kg/gün'ü geçmemelidir (günde 2 kez, 200 mg) (83). Rakowska ve ark. (118) yaptığı retrospektif bir çalışma sonucunda 20 mg/gün oral izotretinoin ve 20 mg/gün asitretin kullanan hastaların çoğunda hastalık ilerlemesinin durduğunu; sonuçların 5 mg/gün finasterid ile tedavi edilen kontrol grubundan üstünlüğünü bildirmişlerdir. Skatrisyel alopesi için retinoidlerin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak antienflamatuvar etki sağlıyor ve saç folikülü keratinositlerinin antijen ekspresyonunun normalleştirilmesine katkıda bulunuyor olabilir. Özellikle, FFA tedavisinde kullanılan diğer ilaçların aksine bu çalışmada tedavi kesildikten sonra hastalık ilerlemesi görülmemiştir.

PPAR- γ 'nın sikatrisyel alopesi ile ilişkisine dayanarak (74), reseptör agonisti pioglitazon LPP ve FFA hastalarında reseptör aktivitesini uyarmak için kullanılabilir. Pioglitazon, tip 2 diyabetes mellitu tedavisinde kullanılan hipoglisemik bir ilaçtır ve sikatrisyel alopeside kesin etki mekanizması hala belirsizdir.

Skatrisyel alopeside değerlendirilen yeni bir tedavi seçeneği, çok düşük dozlarda naltreksondur. Naltrekson küçük bir LPP ve FFA hasta grubunda test edilmiş olmasına rağmen pozitif sonuçlar nedeniyle daha geniş bir FFA grubunda denenmesi önerilmektedir (119). Anti-inflamatuvar özellikleri nedeniyle kaşıntı gibi semptomları azaltıp, hastalık ilerlemesini yavaşlatabilir. Naltrekson bir opioid antagonistidir ve hastalar bu tedavi sırasında başka opioid veya alkol

kullanmamalıdır. Duygudurum bozuklukları, karaciğer fonksiyon testleri ve kişisel ilaçlar tedaviye başlamadan önce gözden geçirilmelidir.

İnterferon ilişkili inflamasyonun baskılanması düşüncesi ile bir Janus kinaz inhibitörü olan Tofasitinib, yakın zamanda sekiz LPP ve iki FFA hastasında test edilmiştir (120). FFA hastalarında 6-9 ay boyunca günde iki kez 5 mg oral tofasitinib ile LPPA indeksinde iyileşme gözlenmiştir (120).

Lazer tedavileri FFA'da hem tek başına hem de medikal tedavilerin bir tamamlayıcısı olarak bir seçenek olabilir. Excimer lazer (UVB 308 nm) haftada iki kez ortalama 11 seans, LPP ve FFA'nın da dahil olduğu alt gruplarında eritem, ağrı, kaşıntı ve hiperkeratoz olarak ifade edilen inflamasyonu azaltmak için kullanılmıştır (121). FFA'daki excimer lazerin mantığı, T hücre apoptozu ve sitokin ekspresyonu değişikliğinin olduğu diğer enflamatuvar cilt hastalıklarında kanıtlanmış yararlı etkisi ile aynıdır (87).

Son olarak saç ekimi olası bir seçenek olarak sunulmakla beraber, 1-2 yıllık hastalık stabilizasyonu sağlanmadan sikatrisyel alopesi hastalarında cerrahi girişimde bulunulmaması önerilmektedir (122). Ne yazık ki, uzun bir süre boyunca inflamasyon belirtileri ve semptomlarının olmaması, hastalığın remisyonda olduğu anlamına gelmez ve hastalık yeniden aktif hale gelirse nakledilen foliküller aynı enflamatuvar reaksiyon tarafından hedeflenir ve aynı kadar paylaşılabirler. Köbnerizasyon yoluyla cerrahinin kendisi bile hastalığın yeniden etkinleşmesinden sorumlu olabilir. Üstelik literatürde saç ekimi ve yüz germe ameliyatı sonrası gelişen FFA vakaları da bildirilmiştir (123), ancak cerrahinin alopesi nedeni olup olmadığı açık değildir.

Alternatif olarak özellikle hastaların sosyal ve ruhsal sağlıkları için peruk kullanımı, kaş bölgesine dövme gibi kamuflaj teknikleri önerilmektedir (14).

2.2.1.3.3 Graham Little sendromu

Saçlı deride yamasal sikatrisyel alopesi, aksilla ve pubik bölgede skar yapmayan alopesi, gövde ve ekstremitelerde liken spinulosus veya keratoz pilaris benzeri dikenli foliküler papüller ile karakterize nadir bir sendromdur. Tırnak distrofisi görülebilir. 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 (57).

2.3 Damgalanma

Damgalama (stigmatizasyon) Türk Dil Kurumu'na göre “bir kimseye, gerçeğe dayanmadan herhangi bir özellik veya nitelik yüklemek; ya da birine yüz kızartıcı bir suç yüklemek” olarak mecaz anlamda kullanılmaktadır (124). Damgalama (stigmatizasyon) kavramı ilk olarak Antik Yunan'da köleler, suçlular ve hainlerin belirlenmesi amacıyla vücutlarını bıçakla kesme veya sıcak metalle dağlama ile oluşturulan, derin ve hiçbir zaman çıkmayan izlere “stigma” adı verilmesiyle kullanılmaya başlanmıştır. Vücutlarında oluşan bu izle suçlular toplum tarafından kolayca horlanmakta, aşağılanmakta ve özellikle toplumda bu lekelenmiş kimselerden kaçınılmaktadır.

Damgalama sosyal bilimlerde kişinin toplumsal kimliğini olumsuz yönde etkileyen bir etiket; kişinin toplum tarafından reddedilmesine yol açan fiziksel veya davranışsal özellikleri olarak tanımlanmaktadır. Bazı hasta gruplarına karşı toplumun tavır alması, onların toplumdan dışlanmasına kadar giden davranışlar bütünü olarak da karşımıza çıkmaktadır. Damgalama ayrımcılık, tecrit edilme ve özsaygının yara alması gibi çeşitli ekonomik, sosyal ve ruhsal sonuçlara yol açabilmektedir (125).

Damgalanmanın izleri, geçmiş zamanlarda da belirgin olarak mevcuttur. Allah'ın insana verdiği bir “ceza” olarak nitlendirilen lepra, kara ölüm olarak da bilinen veba ve frengi bunun en iyi bilinen örnekleridir (126).

2.4 İçselleştirilmiş Damgalanma

İçselleştirilmiş damgalanma; bireyin toplum tarafından damgalanmasa bile kendini damgalanmış hissetmesidir. Bireyde, başka insanların hastalığına tepki göstereceği beklentisi oluşmaktadır (24). Toplumun hastalıkla ilgili olumsuz kalıp yargıları kabullenilmekte ve değersizlik, utanç gibi duygulanımlarla birey kendisini toplumdan geri çekmektedir (24). İçselleştirilmiş damgalanma: ‘İçselleştirilmiş Damgalanma Ölçeği (İDÖ)’ kullanılarak belirlenmektedir. Ritsher ve ark. (126) tarafından geliştirilmiş olan İDÖ; 29 maddeden oluşan ve

içselleştirilmiş damgalanmayı değerlendiren bir ölçektir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Ersoy ve ark. (25) tarafından çalışılmıştır. İçselleştirilmiş damgalanma ölçeğinden 4-25 puan alanlar düşük, 26-39 puan alanlar orta derecede, 40 ve üzeri puan alanlar yüksek düzeyde damgalanma olarak belirlenmiştir. İçselleştirilmiş Damgalanma Ölçeği (İDÖ) ruhsal hastalıklar dışında birçok hastalık için uyarlanmış, geçerlik ve güvenilirlikleri hesaplanmıştır.

2.5 FFA ve psikolojik boyutu

Saç beden imaj algısının önemli bir bileşenidir, bireysellik ve seksüel algı ifadesinde önemli bir yeri vardır. Saç dökülmesinin özgüven, benlik saygısı, benlik bilinci ve yaşam kalitesi üzerine önemli etkileri olduğu; daha yüksek anksiyete ve depresyon oranlarına ve sosyal etkilere neden olabileceği gösterilmiştir (22, 23).

FFA hem kaşıntı, trikodini gibi yakınmalara neden olarak, hem de önemli düzeyde kozmetik sorunlara yol açarak bireyin psikososyal sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir. Chiang ve ark.'nın (22) PSA hastalarında hastalık algısı, psikolojik stres ve yaşam kalitesi üzerine yaptığı bir çalışmada PSA hastalarının önemli derecede psikolojik stres yaşadıkları ve yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir.

FFA'lı hastalarda dermatolojik tedaviye daha iyi cevap alınması için depresyon, anksiyete gibi psikolojik problemleri tanınmalı ve tedavi edilebilmelidir.

3. MATERİYAL-METHOD

Bu çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Saç hastalıkları ünitesine başvuran FFA hastaları alındı. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından 01/06/2018 tarih ve 70904504/230 sayılı kararı ile onaylandı. Her hasta çalışma içeriği hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya toplam 56 FFA hastası alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, menopoza yaşı, FFA başlangıç yaşı), komorbiditeleri, klinik bulguları (hastalık şiddeti, yüz papülleri, vücut kılları tutulumu, kaş ve kirpik tutulumu), dermoskopi bulguları (perifoliküler eritem, perifoliküler hiperkeratoz, vellüs kıl tutulumu, demodikozis), semptomlar (hiperhidrozis, trikodini, pruritus), FFAŞİ hesaplanması başvuru günü kaydedildi. Hastaların klinik fotoğraflandırmaları Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda bulunan Canon Nikon D3100 18-55 VR Kit marka fotoğraf makinası ile yapıldı. Hastaların saç ve yüz bulgularının dermoskopik incelemesi Dermlite DL4 El Dermatoskopu ile yapılarak kaydedildi. Aynı zamanda hastalara Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ), İçselleştirilmiş Damgalanma Ölçeği (İDÖ), FFA Etiyolojik Faktörler Anket Formu uygulandı. Kontrol grubu olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Dermatoloji Polikliniğine başvuran çeşitli mantar hastalıkları (tinea unguim, tinea pedis, tinea manum) tanısı alan 56 hasta dahil edildi. Bu hastalara Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) ve FFA Etiyolojik Faktörler Anket Formu uygulandı. Ölçekler dermatoloji polikliniğinde boş bir odada uygulandı. Hasta ölçeği doldururken gelebilecek soruları yanıtlamak için ilgili hekim yakın bir alanda bulundu.

3.1. ÖLÇEKLER

3.1.1. İçselleştirilmiş damgalanma ölçeği (İDÖ)

İçselleştirilmiş damgalanma içselleştirilmiş damgalanma ölçeği (İDÖ) kullanılarak belirlenmiştir. İDÖ, Ritsher ve ark. (127) tarafından geliştirilmiş olan, 29 maddeden oluşan ve içselleştirilmiş damgalanmayı değerlendiren bir ölçektir.

Ölçek, yabancılaşma (6 madde), kalıp yargıların onaylanması (7 madde), algılanan ayrımcılık (5 madde), sosyal geri çekilme (6 madde), damgalamaya karşı direnç (5 madde) olmak üzere beş boyuttan oluşmaktadır. İDÖ’de yer alan maddeler “kesinlikle aynı fikirde değilim” (1 puan), “aynı fikirde değilim” (2 puan), “aynı fikirdeyim” (3 puan), “kesinlikle aynı fikirdeyim” (4 puan) şeklinde dörtlü bir Likert tipi ölçek üzerinde yanıtlanmaktadır. “Damgalanmaya karşı direnç” alt ölçeğinin maddeleri ters olarak puanlanmaktadır. Beş alt ölçeğe ait puanların toplanmasıyla elde edilen toplam İDÖ puanı 4 ile 91 puan arasında değismektedir. İDÖ’de yüksek puanlar, kişinin içselleştirilmiş damgalanmasının olumsuz yönde daha şiddetli olduğu anlamına gelmektedir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Ersoy ve ark. (25) tarafından çalışılmıştır. İçselleştirilmiş damgalanma ölçeğinden 4-25 puan alanlar düşük, 26-39 puan alanlar orta derecede, 40 ve üzeri puan alanlar yüksek düzeyde damgalanma olarak belirlenmiştir.

3.1.2. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)

HADÖ, Zigmond ve Snaith tarafından bedensel hastalığı olanlar ve birinci basamak sağlık hizmetine başvuranların anksiyete ve depresyon yönünden riskini belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir öz bildirim ölçeğidir (128). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Aydemir ve ark. (128) tarafından çalışılmıştır. Aydemir ve ark yaptıkları geçerlik, güvenilirlik çalışması sonucunda anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği (HAD-D) için ise 7 olarak saptanmıştır. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilir (129).

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, iki grup için “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ya da "Fisher in kesinlik testi" ile incelendi. Üç grup için ise tek yönlü varyans analizi, grupların farklılığını göstermek için Tukey testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin ilişkisinin gösterilmesinde Korelasyon analizi kullanılmıştır. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0,05$ hata payı) kullanıldı. İstatistik uzman desteği alınmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmaya katılan FFA hastalarının %98,2'si (n=55) kontrol grubunun %100'ü kadındır. FFA hastalarının yaş ortalaması $59,59 \pm 11,07$ (34-83), ortalama FFA başlangıç yaşı $53,75 \pm 10,19$ (yaş aralığı: 33-74), ortalama menopoz yaşı $46,71 \pm 6,05$ 'dir (yaş aralığı: 31-60). Kontrol grubunun ise yaş ortalaması $55,89 \pm 9,88$ (yaş aralığı: 36-81) ortalama menopoz yaşı $46,48 \pm 6,68$ 'dir (yaş aralığı: 24-57). FFA hastalarında menopoz oranı %85,7 iken (n=48), bu oran kontrol grubunda %78,6'dır (n=44). Erken menopoz (40-45 yaş) FFA hastalarının 16'sında (%29) kontrol grubunda da 10 hastada (%17,8) saptandı ($p > 0,05$). FFA hastaları ve kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet, menopoz ve erken menopoz durumu, menopoz yaşı Çizelge 4'de yer almaktadır.

Çizelge 4: FFA hastaları ve kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet, menopoz ve erken menopoz durumu, menopoz yaşı özellikleri

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)
Cinsiyet		
Erkek	1 (1,8)	0
Kadın	55 (98,2)	56 (100)
Menopoz		
Evet	48 (85,7)	44 (78,6)
Hayır	7 (12,7)	12 (21,4)
Erken menopoz (40-45 yaş)		
Evet	16 (29,0)	10 (17,8)
Hayır		
Yaş ortalaması	$59,59 \pm 11,07$	$55,89 \pm 9,88$
Ortalama FFA başlangıç yaşı	$53,75 \pm 10,19$	
Ortalama menopoz yaşı	$46,71 \pm 6,05$	$46,48 \pm 6,68$

Meslek grubu olarak her iki grupta da ev hanımı en fazla oranda yer almaktadır. FFA hastalarının %44,6'sının (n=25), kontrol grubunun ise %71,4'ünün (n=40) hobisi bulunmaktaydı. FFA hastaları ve kontrol grubunun meslek ve hobi özellikleri Çizelge 5'te yer almaktadır. FFA hastalarında yüksekokul mezunu olma durumu %50 iken (n=28), kontrol grubunda bu oran %25'di (n=14) ($p = 0,006$).

Çizelge 5: FFA hastaları ve kontrol grubunun meslek ve hobi özellikleri

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Meslek			0,114
Ev hanımı	24 (42,8)	39 (69,6)	
Memur/emekli memur	18 (32,1)	6 (10,7)	
Temizlik görevlisi	1 (1,8)	0	
Operatör	1 (1,8)	0	
Tezgahtar	1 (1,8)	0	
Hemşire	3 (5,4)	3 (5,4)	
Öğretmen	3 (5,4)	4 (7,1)	
Biyokimyacı	1 (1,8)	0	
Pazarcı	1 (1,8)	0	
Mimar	0	1 (1,8)	
Aşçı	0	1 (1,8)	
Mali müşavir	0	1 (1,8)	
Bankacı	2 (3,6)	1 (1,8)	
Hobi	25 (44,6)	40 (71,4)	0,004

FFA hastaları subjektif şikayetler açısından sorgulandığında hastalarda saçlı deride %26,8 (n=15) oranında hiperhidrozis, %51,8 (n=29) oranında trikodini ve %53,6 (n=30) oranında kaşıntı yakınması vardı. Kontrol grubunda ise hiperhidrozis varlığı 11 hastada (%19,6) bildirilmiştir.

Hastalarımıza saç hattındaki gerileme açısından bakıldığında; Frontal çizgideki gerilemenin en sık 2. derecede (1-2,9 cm) ve 3. derecede (3-4,9 cm)'de yoğunlaştığını, sağ ve sol lateral hatlardaki gerilemenin sıklıkla 3. (3-4,9 cm) ve 4. derece (5-7.9 cm) olduğunu gözlemledik. Oksipital saç kaybı ise sadece 1 hastada gözlemlendi. Frontal bant inflamasyon varlığı ve saç yoğunluğunda azalma açısından hastaların %66.1'i (n=37) 2 puan %33.9'u (n=19) 4 puan almıştır. Hastalarımızın saç çizgilerindeki gerilemeye ait özellikler (FFAŞİ'ne göre hastaların frontal, her iki lateral ve posteior saç çizgisindeki gerileme şiddeti) Çizelge 6'da yer almaktadır.

Çizelge 6: Hastalarımızın saç çizgilerindeki gerileme düzeyleri

	Frontal n=56 (%)	Sağ lateral n=56 (%)	Sol lateral n=56 (%)	Posterior n=56 (%)
0	2 (3,6)	4 (7,1)	4 (7,1)	55 (98,2)
1 (<1cm)	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (3,6)	1 (1,8)
2 (1-2,9 cm)	22 (39,3)	7 (12,5)	7 (12,5)	
3 (3-4,9 cm)	22 (39,3)	28 (50,0)	26 (46,4)	
4 (5-7,9 cm)	4 (7,1)	13 (23,2)	14 (25,0)	
5 (>8 cm)	5 (8,9)	3 (5,4)	3 (5,4)	

FFA hastaları kaş, kirpik ve vücut kılı kaybı açısından incelendiğinde, %42,9’unda parsiyel kaş kaybı (n=24), %32,1’inde tam kaş kaybı (n=18) olmak üzere toplamda %75’inde kaş kaybı (n=42), %7,1’inde kirpik kaybı (n=4), %42,9’unda üst ekstremitte kıl kaybı (n=24), %33,9’unda alt ekstremitte kıl kaybı (n=19) saptanmıştır (Çizelge 7).

Çizelge 7: FFA hastalarında saç dışı kıl kaybı bulguları

	Sayı (n=56)	Yüzde (%)
Kaş kaybı		
Kaş kaybı olanların toplamı	42	75
Parsiyel kayıp	24	42,9
Tam kayıp	18	32,1
Kirpik kaybı	4	7,1
Aksiller kıl kaybı	16	28,5
Pubik kıl kaybı	10	17,8
Üst ekstremitte kıl kaybı	24	42,9
Alt ekstremitte kıl kaybı	19	33,9

Çalışmamızda FFA’lı hastalarda eşlik eden yüz bulguları %71,4 olarak saptanmıştır. Bu lezyonların dağılımı Çizelge 8’de yer almaktadır. En sık saptanan bulgu pigmente maküllerdir (%64,3). Yüz papülleri %26,8 oranında saptanmıştır.

Perifoliküler eritem 5 hastada (%8,9), diffüz eritem ise 3 hastada (%5,4) saptandı. Ayrıca klinik muayene sırasında hastaların yüz bulguları taranırken 11 hastada (%19,6) ayrıca tipik rozasea bulguları olarak kabul ettiğimiz eritem ve telenjektazi saptadık.

Çizelge 8: FFA hastalarında yüz lezyonları ve bulguları

	Sayı (n=56)	Yüzde (%)
Eşlik eden yüz lezyonu	40	71,4
Yüz papülü	15	26,8
Pigmente makül	36	64,3
Liken planus pigmentozus	1	1,8
Perifoliküler eritem	5	8,9
Diffüz eritem	3	5,4
Telenjektazi	7	12,5

FFA hastalarında saçlı deri ve yüz bölgesine dermoskopik inceleme sonucunda hastaların %19,6'sında (n=11) yüz bölgesinde vellüs kıl kaybı saptadık. Saçlı deride %41,1 oranında (n=23) perifoliküler hiperkeratoz, %33,9 oranında (n=19) perifoliküler eritem saptandık. Bulgular Çizelge 9'da yer almaktadır. Ayrıca anket sırasında hastalar tarafından demodikozis varlığı sadece 1 hastada ifade edilmiş iken, FFA hastalarının dermoskopik taramaları yapılırken 4 hastada (%7,1) tipik dermoskopik demodikozis bulguları saptandı.

Çizelge 9: FFA hastalarında dermoskopik inceleme bulguları

	Sayı (n=56)	Yüzde (%)
Yüz vellüs tutulumu	11	19,6
Saçlı deride Perifoliküler hiperkeratoz	23	41,1
Saçlı deride Perifoliküler eritem	19	33,9

FFA hastaları klinik modelleri açısından incelendiğinde, hastaların %53,57'sinin (n=30) doğrusal, %33,92'sinin (n=19) diffüz zig-zag, %12,5'unun (n=7) yalancı perçem grubunda olduğu saptandı. Hastaların klinik modellerine göre yaş ortalamaları, menopoza yaş ortalamaları, hastalık başlangıç yaş

ortalamları Çizelge 10'da yer almaktadır. Doğrusal grupta hastaların %83,3'ü (n=25), difüüz zig-zag modelde %94,7'si (n=18), yalancı perçem modelinde ise %71,4'ü (n=5) postmenopozal idi.

Çizelge 10: FFA klinik modellerine göre yaş ortalamaları, menopoz yaş ortalamaları, hastalık başlangıç yaş ortalamaları bulguları

	Doğrusal model(n=30)	Diffüz zig-zag model (n=19)	Yalancı perçem model (n=7)	p
Ortalama yaş	58,67 ± 11,35	63,74 ± 8,15	59,5 ± 13,46	0,448
FFA başlangıç yaşı	52,38 ± 10,26	58,05 ± 7,66	47,71 ± 12,51	0,306
Menopoz yaşı	48,16 ± 6,31	45,61 ± 5,95	43,40 ± 2,96	0,181

Klinik modeller arasında hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla FFAŞİ toplam puanları gruplar arasında karşılaştırıldığında doğrusal modelde 34,96±13,12, difüüz zig-zag modelde 46,78±12,00, yalancı perçem modelinde ise 35,57±11,60 olarak hesaplanmıştır. Diffüz zig-zag modelde FFAŞİ toplam puanı istatistiksel olarak anlamlı derece diğer modellere göre daha yüksekti (p=0.007).

Hastalarımızın klinik modellerine göre kaş kaybı bulguları Çizelge 11'de yer almaktadır. Diffüz zig-zag modelde %47,4 (n=9) oranında parsiyel, %47,4 (n=9) oranında tam kaş kaybı saptanmıştır. Yalancı perçem modelde ise %71,4'ünde (n=5) kaş kaybı saptanmazken, %28,6'sında (n=2) parsiyel kaş kaybı gözlenmiştir. Klinik modele göre kaş tutulumu karşılaştırıldığında difüüz zig-zag modelde kaş tutulumu diğer modellere göre daha sık ve şiddetli görülürken, yalancı perçem modelinde diğer modellere göre kaş kaybı daha nadir görülmektedir (p=0,011).

Çizelge 11: FFA klinik modellerine göre kaş kaybı bulguları

	Doğrusal model n=30 (%)	Diffüz zig-zag model n=19 (%)	Yalancı perçem model n=7 (%)	p
Kaş kaybı	22 (73,3)	18 (94,8)	2 (28,6)	0,011

Parsiyel kaş kaybı	13 (43,3)	9 (47,4)	2 (28,6)	
Tam kaş kaybı	9 (30)	9 (47,4)	0	

Kirpik tutulumu açısından gruplar değerlendirildiğinde yalancı perçem modelinde kirpik kaybı bulunmazken, doğrusal modelde 2 hastada (%6,7), diffüz zig-zag modelde 2 hastada (%10,5) kirpik kaybı saptanmıştır. Doğrusal modelde kol kıllarında kayıp %43,3, bacak kıllarında kayıp %30, koltuk altı kıllarında kayıp %30 saptanmış olup, Diffüz zig-zag modelde sırasıyla bu oranlar %47,4, %42,1, %26,3 olarak; yalancı perçem modelinde ise üç bölge içinde %28,6 saptanmıştır. Klinik modellere göre kirpik ve vücut kılı kaybı oranları Çizelge 12’de yer almaktadır.

Çizelge 12: FFA klinik modellerine göre kirpik ve vücut kılı kaybı oranları

	Doğrusal model n=30 (%)	Diffüz zig-zag model n=19 (%)	Yalancı perçem model n=7 (%)	p
Kirpik kaybı	2 (6,7)	2 (10,5)	0	0,645
Kol kıllarında kayıp	13 (43,3)	9 (47,4)	2 (28,6)	0,689
Bacak kıllarında kayıp	9 (30)	8 (42,1)	2 (28,6)	0,650
Aksiller kıllarda kayıp	9 (30)	5 (6,3)	2 (28,6)	0,962
Pubik kıllarda kayıp	7 (23,3)	1 (5,3)	2 (28,6)	0,200

Eşlik eden yüz lezyonları açısından gruplar incelendiğinde doğrusal modelde %26,7 oranında, diffüz zig-zag modelde %31,6 oranında yüz papülü görülürken yalancı perçem modelinde yüz papülü %14,3 oranında saptanmıştır. Diğer modellere göre bu oran düşük olmakla beraber farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,670). Yalancı perçem modelinde benzer şekilde yüzde pigment maküller diğer gruplara göre daha az sıklıkta görülmüştür. Yüz bölgesinde perifoliküler eritem, diffüz eritem, telenjiektazi ve vellüs tutulumu ise

yalancı perçem modelindeki hiçbir hastada saptanmamıştır. Vellüs kıl kaybı diffüz zig-zag modelde 8 hastada (%42,1) görülmüş olup, bu oran diğer modellere göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). FFA klinik modellerine göre yüz lezyonları görülme oranları Çizelge 13’de yer almaktadır. FFA hastalarının dermoskopik taramaları yapılırken 4 hastada (%7,1) tipik demodikozis bulguları saptanmıştı ve bu 4 hastanın 3’ü doğrusal model, 1’i ise yalancı perçem modelindeydi.

Çizelge 13: FFA klinik modellerine göre yüz lezyonları görülme oranları

	Doğrusal model n=30 (%)	Diffüz zig-zag model n=19 (%)	Yalancı perçem model n=7 (%)	p
Yüz papülü	8 (26,7)	6 (31,6)	1 (14,3)	0,677
Pigmente maküller	20 (66,7)	13 (68,4)	3 (42,9)	0,446
Perifoliküler eritem	2 (6,7)	3 (15,8)	0	0,373
Diffüz eritem	2 (6,7)	1 (5,3)	0	0,780
Vellüs tutulumu	3 (10)	8 (42,1)	0	0,008

Tipik FFA dermoskopi bulguları olan perifoliküler eritem ve perifoliküler hiperkeratozun FFA klinik modellerine göre görülme oranları Çizelge 14’de yer almaktadır.

Çizelge 14: FFA klinik modellerine göre saç dermoskopi bulguları

	Doğrusal model n=30 (%)	Diffüz zig-zag model n=19 (%)	Yalancı perçem model n=7 (%)	p
Perifoliküler hiperkeratoz	13 (43,3)	8 (42,1)	2 (28,6)	0,770
Perifoliküler eritem	9 (30)	8 (42,1)	2 (28,6)	0,650

Çalışmamızda FFA hastalarında hastalık şiddeti ile klinik bulgular arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek için FFAŞİ toplam puanı ile klinik bulguların oranlarını karşılaştırdık. FFAŞİ toplam puanı ile kaş kaybı

arasında ilişki incelendiğinde kaş tulumu olmayanlar ile tam kaş kaybı olanlar arasında hastalık şiddeti açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,043$). Tam kaş kaybı ($0,043$), kol kıllarında kayıp ($p=0,021$), bacak kıllarında kayıp ($p=0,005$), koltuk altı kıllarında kayıp ($p=0,006$), perifoliküler hiperkeratoz varlığı ($p=0,057$), perifoliküler eritem varlığı ($p=0,002$) ile FFAŞİ toplam puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Kirpik tutulumu, pubik kıl kaybı, yüz papülü, pigmente maküller, yüzde perifoliküler eritem, diffüz eritem, vellüs kıl kaybı, demodikozis varlığı ile FFAŞİ toplam puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızın temel amaçlarından biri olan, FFA'nın patogenezinde rol oynayan çevresel etyolojik faktörleri saptamaya yönelik FFA ve kontrol grubunda yer alan hastaların saçlarına/yüzüne saç hastalığı başlamadan önce kozmetik işlem uygulama durumlarını sorguladık. Sonuçlar Çizelge 15'de yer almaktadır. FFA grubunda renk açıcı kullanımı ($p=0,007$) ve botoks uygulaması ($p=0,014$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Diğer yandan, trombosit zengin plazma (TZP) uygulaması, saç ve yüz mezoterapisi, dolgu uygulaması, saç ekimi gibi işlemler de istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber FFA hastalarında daha yüksek oranda idi. Saç ekimi öyküsü olan 50 yaşındaki 1 kadın hastanın FFA başlamadan 17 yıl önce AGA nedeniyle saç ekimi işlemi yaptırdığı öğrenildi.

Çizelge 15: FFA ve kontrol grubunun saçlarına/yüzüne saç hastalığı başlamadan önce kozmetik işlem uygulama durumları

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Saç boyası	50 (89,3)	44 (78,6)	0,123
Kına	17 (30,4)	17 (30,4)	1,000
Renk açıcı	19 (33,9)	7 (12,5)	0,007
Brezilya fönü	4 (7,1)	1 (1,8)	0,170
Perma	18 (32,1)	11 (19,6)	0,131
Postiş	0	0	-
Botoks	10 (17,9)	2 (3,6)	0,014
Trombosit zengin plazma (yüz)	2 (3,6)	0	0,154

Mezoterapi (yüz)	1 (1,8)	0	0,315
Trombositten zengin plazma (saç)	2 (3,6)	0	0,154
Mezoterapi (saç)	2 (3,6)	0	0,154
Dolgu	3 (5,4)	0	0,079
Estetik operasyon	0	1 (1,8)	0,315
Saç ekimi	1 (1,8)	0	0,315

Çizelge 16’da FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin kullandığı bakım ürünleri ve/veya şekillendiricilerin dağılımları verilmiştir. Şampuan kullanımı ($p=0,001$) ve bakım yağlarının kullanımı ($p=0,003$) FFA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek orandadır. FFA hastaları 1,2 kat şampuan ve 2,7 kat daha yüksek bakım yağları kullanmaktadır. Sabun kullanımı kontrol grubunda %17,8 ($n=10$) oranında saptanırken, FFA grubunda sabun kullanımı saptanmadı ($p=0,01$).

Çizelge 16: FFA ve kontrol grubunun saç hastalığı başlamadan önce saç bakım ürünleri ve/veya şekillendiricilerinin kullanım durumları

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Şampuan	56 (100)	46 (82,1)	0,001 OR: 1,217 (1,077-1,376)
Sabun	0	10 (17,8)	0,01
Saç kremi	30 (53,6)	29 (51,8)	0,850
Saç spreyi	9 (16,1)	3 (5,4)	0,067
Saç jölesi	4 (7,1)	2 (3,6)	0,401
Bakım yağları	22 (39,3)	8 (14,3)	0,003 OR:2,750 (1,339-5,640)

FFA hastaları güneşten koruyucu kremleri %75,0 ($n=42$) oranında kullanırken bu oran kontrol grubunda %42,9’dur ($n=24$), ($p=0,001$). Nemlendirici kullanımı ($p=0,007$) ve tonik kullanımı ($p=0,03$) FFA hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Çizelge 17).

Çizelge 17: FFA ve kontrol grubunun saç hastalığı başlamadan önce yüz bakım ürünleri ve/veya kozmetik ürünlerini kullanım durumları

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Güneşten koruyucu krem	42 (75)	24 (42,9)	0,001
Nemlendirici	46 (82,1)	33 (58,9)	0,007
Fondöten	12 (21,4)	6 (10,7)	0,123
Yüz yıkama jeli	17 (30,4)	9 (16,1)	0,073
Tonik	12 (21,4)	4 (7,1)	0,03

FFA ve kontrol grubu hastalarının sigara ve alkol kullanım oranları arasında farklılık yoktu. Hem FFA hem de kontrol grubunda sigara kullanım oranı %32,1 (n=18), alkol kullanım oranı %14,2 (n=8) idi.

FFA hastaları ve kontrol grubu yüz bölgesinde doktor tarafından tanısı konulmuş hastalıklar açısından sorgulanmıştır ve bulgular Çizelge 18’de yer almaktadır.

Çizelge 18: FFA ve kontrol grubundaki hastaların yüz bölgesinde doktor tarafından tanısı konulmuş hastalıkları

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Seboreik dermatit	1 (1,8)	3 (5,4)	0,309
Rozase	5 (8,9)	1 (1,8)	0,093
Demodikozis	1 (1,8)	0	0,315
Akne Vulgaris	2 (3,6)	3 (5,4)	0,647
Liken planus	3 (5,4)	0	0,079

Çizelge 19’da FFA ve kontrol grubunda yer alan hastaların tanısı konulmuş sistemik hastalık verileri sunulmuştur. FFA grubunda hipotroidi %37,5 (n=21) oranında görülürken, kontrol grubunda %21,4’tü (n=12). FFA hastalarında hipotroidi görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

yüksekti ($p=0,048$). FFA hastalarında 1,75 kat daha fazla hipotroidi görülmekteydi. Benzer şekilde hipertansiyon FFA hasta grubunda %28,6 ($n=16$) oranında, kontrol grubunda %7,1 oranında ($n=4$) saptandı ($p=0,003$). FFA hastalarında 2,82 kat daha fazla hipertansiyon bulunmaktaydı. FFA hastalarında hipertansiyon görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,003$).

Çizelge 19: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin tanısı konulmuş sistemik hastalıkları

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Diyabetes mellitus	13 (23,2)	7 (12,5)	0,139
Hiperlipidemi	23 (41,1)	17 (30,4)	0,237
Hipotiroidi	21 (37,5)	12 (21,4)	0,048 OR:1,75 (1,00-3,204)
Hipertiroidi	0	2 (3,6)	0,248
Atopi	22 (39,3)	16 (28,6)	0,159
Malignite	4 (7,1)	3 (5,4)	0,500
Hipertansiyon	16 (28,6)	4 (7,1)	0,003 OR:2,82 (1,15-6,91)

FFA ve kontrol grubunda otoimmün hastalık varlığı verileri Çizelge 20’de yer almaktadır. FFA hastalarının %23,2’sinde ($n=13$) otoimmün bir hastalık mevcuttu ve bu oran kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı ($p=0,076$). Otoimmün hastalıklar tek tek sorgulandığında, FFA grubunda hashimato tiroiditi %14,3 ($n=8$), Sjögren %3,6 ($n=2$), DLE %5,4 ($n=3$), SLE %1,8 ($n=1$) oranında saptandı.

Çizelge 20: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin tanısı konulmuş otoimmün bir hastalık varlığı

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Otoimmün hastalık	13 (23,2)	6 (10,7)	0,076
Haşimato tiroiditi	8 (14,3)	4 (7,1)	0,180

Sjögren	2 (3,6)	0	0,248
Romatoid artrit	1 (1,8)	2 (3,6)	0,558
Diskoid lupes eritematozus	3 (5,4)	0	0,122
Sistemik lupus eritematozus	1 (1,8)	0	0,500

FFA ve kontrol grubunda yer alan kişiler arasında hormon kullanımı, histerektomi, ooferektomi ve gebelik öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Çizelge 21).

Çizelge 21: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin hormonal ilaç kullanımı, histerektomi, ooferektomi ve gebelik öyküsü

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Hormonal ilaç kullanımı	26 (46,4)	25 (44,6)	0,850
Doğum kontrol hapi	16 (28,6)	16 (28,6)	1,000
Hormonlu rahim içi araç	1 (1,8)	3 (5,4)	0,309
Hormon replasman tedavisi	16 (28,6)	10 (17,9)	0,179
Histerektomi	10 (18,2)	8 (14,3)	0,578
Ooferektomi	9 (16,4)	7 (12,5)	0,562
Gebelik öyküsü	44 (80)	47 (83,9)	0,590

FFA ve kontrol grubunda saç dökülmesi öncesi ve sonrası bitkisel ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir. Genel olarak bakıldığında FFA hastalarında bu oran %44,6 (n=25) iken, kontrol grubunda %17,9'dur (n=10) (p=0,002). Kullanılan bitkiler açısından tek tek bakıldığında, FFA grubunda sarımsak kullanımı %28,6 (p=0,00), çörekotu yağı kullanımı %21,4 (p=0,013), badem yağı kullanımı %32,1 (p=0,00) oranında idi ve

bu üç madde kullanılan bitkisel ilaçların çoğunluğunu oluşturmaktaydı (Çizelge 22).

Çizelge 22: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin bitkisel ilaç kullanımı

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Bitkisel ilaç kullanımı	25 (44,6)	10 (17,9)	0,002
Kullanılan bitkilerin dağılımı			
Sarımsak	16 (28,6)	1 (1,8)	0,000
Çörekotu yağı	12 (21,4)	3 (5,4)	0,013
Bademyağı	18 (32,1)	3 (5,4)	0,000
Yılan yağı	2 (3,6)	1 (1,8)	0,500
Papatya	3 (5,4)	0	0,122
Yeşilçay	5 (8,9)	3 (5,4)	0,463
Çayağacı yağı	2 (3,6)	0	0,154
Meyan kökü	1 (1,8)	0	0,500
Melisa	2 (3,6)	0	0,248
At kestanesi	1 (1,8)	0	0,500
Aleovera	10 (17,9)	4 (7,1)	0,076
Lavanta	3 (5,4)	1 (1,8)	0,309

Çizelge 23’de FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin saç toplama ve saç aksesuarı kullanım durumları, saç yıkama ve fön çekirme sıklığı verilmektedir. Kontrol grubunda türban kullanımı %25 (n=14), FFA grubunda %8,9’du (n=5) (p=0,02).

Çizelge 23: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin saç toplama ve saç aksesuarı kullanım durumları, saç yıkama ve fön çekirme sıklığı

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
--	-------------------------	-----------------------------	----------

Topuz yapma	14 (25)	7 (12,5)	0,073
At kuyruğu yapma	14 (25)	18 (32,1)	0,40
Türban kullanımı	5 (8,9)	14 (25)	0,02
Şapka kullanımı	7 (12,5)	0	0,06
Gergin toplama	5 (8,9)	9 (16,1)	0,253
Saç yıkama sıklığı			0,107
Haftada 1 kez	3 (5,6)	1 (1,8)	
Haftada 2 kez	25 (46,3)	15 (27,3)	
Günaşırı	19 (35,2)	28 (50,9)	
Hergün	7 (13,0)	11 (10,0)	
Fön çektirme sıklığı			0,486
Fön çektirmem	24 (42,9)	31 (55,3)	
Yılda birkaç kez	16 (28,6)	11 (19,6)	
Ayda birkaç kez	10 (17,9)	10 (17,9)	
Haftada birkaç kez	6 (10,7)	4 (7,1)	

FFA hastaları diğer saç hastalıkları açısından varsa daha önce yapılmış olan saçlı deri biyopsi sonuçları, klinik ve dermoskopik muayene ile değerlendirilmiştir. Hastaların 11'inde (%19,6) FFA bulgularına ek olarak AGA klinik ve dermoskopik bulguları (anizotrikoz, vellüs saçların oranında artış, peripilar bulgu, sarı noktalar), 5'inde (%8,9) LPP bulguları, 3'ünde (%5,3) DLE bulguları saptandı. DLE hastalarının ve bazı LPP hastalarının tanısı daha önce biyopsi ile doğrulanmıştı. Ancak AGA tanısı için çalışmamızda histopatolojik inceleme yapılmamıştır.

Ailede saç hastalığı varlığı, dökülme için örnek resim gösterilerek sorgulanmıştır ve sonuçlar Çizelge 24'de yer almaktadır. FFA grubunda ailede FFA öyküsü %14,3 (n=8), erkek kardeşte AGA öyküsü %50 (n=28) olup

istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,042$). Ailede AGA öyküsü FFA grubunda daha yüksek oranda saptanmış olup (%60,7), istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Çizelge 24: FFA ve kontrol grubunda yer alan kişilerin ailede saç hastalığı olma durumları

	FFA n=56 (%)	Kontrol n=56 (%)	p
Ailede AA öyküsü	1 (1,8)	1 (1,8)	0,752
Ailede AGA öyküsü	34 (60,7)	26 (46,4)	0,092
Ailede LPP öyküsü	0	0	
Ailede FFA öyküsü	8 (14,3)	0	0,003
Ailede DLE öyküsü	0	0	
Annede AGA	1 (1,8)	0	0,315
Babada AGA	14 (25,0)	14 (25,0)	1,00
Kızkardeşte AGA	3 (5,4)	1 (1,8)	0,309
Erkek kardeşte AGA	28 (50,0)	18 (32,1)	0,042

(Kısaltmalar AA: Alopesi areata, AGA: Androgenetik alopesi, LPP: Liken pılanopilaris, DLE: Diskoid lupus eritematozus)

Çalışmamızda FFA hastalarında aile öyküsü %14,2 saptandı. Aile öyküsü olan FFA hastaları (n=8) ayrı bir grup olarak incelendiğinde, %87,5'i (n=7) postmenopozaldı. Aile öyküsü olan FFA hastalarında, FFA başlangıç yaşı ortalama $55,0 \pm 12,7$ idi. Postmenopozal olan 7 hastanın ortalama menopoz yaşı $49,2 \pm 5,9$ saptandı. Aile öyküsü olmayan grupta (n=48) FFA başlangıç yaşı ortalama $53,5 \pm 9,8$, postmenopozal olan 41 hastanın ortalama menopoz yaşı $46,2 \pm 6,0$ saptandı. Aile öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında FFA başlangıç yaşı ($p=0,340$) ve menopoz yaşı ($p=0,911$) açısından anlamlı fark görülmedi.

Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarında saç hastalığı başlamadan önce uygulanan kozmetik işlemler Çizelge 25'de yer almaktadır. Aile öyküsü olan FFA hastalarının tümü şampuan kullanmaktaydı. Aile öyküsü olan FFA grubunda

kına kullanımı bildirilmezken, aile öyküsü olmayan FFA grubunda %35,4 (n=17) oranında bildirilmiştir (p=0,043).

Çizelge 25: Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarında saç hastalığı başlamadan önce uygulanan kozmetik işlemler

	Aile öyküsü olan FFA n=8 (%)	Aile öyküsü olmayan FFA n=48 (%)	p
Saç boyası	8 (100,0)	42 (%87,5)	0,578
Kına	0	17 (%35,4)	0,043
Renk açıcı	3 (37,5)	16 (33,3)	0,818
Brezilya fönü	2 (25)	2 (4,2)	0,094
Perma	2 (25)	16 (33,3)	0,640
Botoks	3 (37,5)	7 (16,4)	0,117
Trombositten zengin plazma (yüz)	0	2 (4,2)	0,557
Mezoterapi (yüz)	0	1 (2,1)	0,680
Trombositten zengin plazma (saç)	0	2 (4,2)	0,557
Mezoterapi (saç)	0	2 (4,2)	0,557
Dolgu	1 (12,5)	2 (4,2)	0,332

Sigara kullanım oranları aile öyküsü olan FFA grubunda %75 (n=6) iken, aile öyküsü olmayan FFA grubunda %25 (n=12) oranında idi (p=0,01). Alkol kullanım oranları ise aile öyküsü olan FFA grubunda %62,5 (n=5), aile öyküsü olmayan FFA grubunda %6,3 (n=3) idi (p=0,001).

Sistemik hastalıkların aile öyküsü olan ve olmayan FFA grubunda görülme sıklığı Çizelge 26’da yer almaktadır. Çalışmamızda aile öyküsü olan FFA hastalarında hiperlipidemi görülme sıklığı ailesel olmayana göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,035).

Çizelge 26: Aile öyküsü olan ve aile öyküsü olmayan FFA hastalarının sistemik hastalıkları

	Aile öyküsü olan FFA n=8 (%)	Aile öyküsü olmayan FFA n=48 (%)	p
Diyabetes mellitus	2 (25,0)	11 (22,9)	0,897
Hiperlipidemi	6 (75,0)	17 (35,4)	0,035
Hipotiroidi	4 (50,0)	17 (35,4)	0,430
Atopi	3 (37,5)	19 (39,6)	0,911
Malignite	0	4 (8,3)	0,397
Otoimmün hastalık	1 (12,5)	15 (31,3)	0,277

Hormonal ilaç, doğum kontrol hapı, progesteronlu rahim içi araç, HRT kullanımı, histerektomi, ooferektomi, hamilelik öyküsü açısından aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalar ailede saç hastalığı öyküsü açısından sorgulandığında, aile öyküsü olan FFA grubunda ailede AGA öyküsü %75 (n=6), erkek kardeşte AGA öyküsü %62,5 (n=5) oranındaydı. Aile öyküsü olmayan FFA grubunda ise bu oranlar sırasıyla %58,3 (n=28), %47,9 (n=23) idi (p=0,535; 0,680). Ailede AA, DLE, LPP açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların semptomları değerlendirildiğinde hiperhidrozis (aile öyküsü olan FFA grubunda %25, aile öyküsü olmayan FFA grubunda %27,1) ve kaşıntı (aile öyküsü olan FFA grubunda %50, aile öyküsü olmayan FFA grubunda %54,2) varlığı her iki grupta benzer iken, trikodini aile öyküsü olan FFA grubunda %75, aile öyküsü olmayan FFA grubunda %43,8 saptandı (p=0,902).

Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarının saç dışı kıl kaybı bulguları Çizelge 27’de yer almaktadır.

Çizelge 27: Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarının saç dışı kıl kaybı bulguları

	Aile öyküsü olan FFA n=8 (%)	Aile öyküsü olmayan FFA n=48 (%)	p
--	---	---	----------

Kaş kaybı			0,456
Kaş kaybı olanların toplamı	7 (87,5)	35 (72,9)	
Parsiyel kayıp	5 (62,5)	19 (39,6)	
Tam kayıp	2 (25)	16 (33,3)	
Kırpık kaybı	0	4 (8,3)	0,530
Vücut kılı tutulumu	5 (62,5)	26 (54,2)	0,720
Aksiller kıl kaybı	3 (37,5)	13 (27,1)	0,412
Pubik kıl kaybı	3 (37,5)	7 (14,6)	0,143
Üst ekstremité kıl kaybı	3 (37,5)	21 (43,8)	0,527
Alt ekstremité kıl kaybı	3 (37,5)	16 (33,3)	0,555

Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarının yüz bulguları Çizelge 28’de, dermoskopi bulguları ise Çizelge 29’da yer almaktadır.

Çizelge 28: Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarının yüz bulguları

	Aile öyküsü olan FFA n=8 (%)	Aile öyküsü olmayan FFA n=48 (%)	p
Yüz papülü	1 (%12,5)	14 (%29,2)	0,305
Pigmente maküller	5 (%62,5)	31 (%64,6)	0,601
Perifoliküler eritem	0	5 (%10,4)	0,448
Diffüz eritem	0	3 (%6,3)	0,624
Vellüs tutulumu	0	11 (%22,9)	0,152

Çizelge 29: Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarının dermoskopi bulguları

Perifoliküler hiperkeratoz	5 (62,5)	18 (37,5)	0,173
Perifoliküler eritem	3 (37,5)	16 (33,3)	0,555

Çalışmamızın diğer bölümünü oluşturan İDO ve HAD ölçeklerine bakıldığında, FFA hastalarının içselleştirilmiş damgalanma düzeylerini ölçmek için FFA hastalarının içselleştirilmiş damgalanma ölçeğine (İDÖ) ve ölçeğin alt gruplarına verdikleri yanıtların ortalama puanları değerlendirilmiştir ve sonuçlar Çizelge 30’da yer almaktadır. FFA hasta grubunda İDÖ toplam ortalama puanı $56,98 \pm 9,2$ idi.

Çizelge 30: FFA grubunda İDÖ ortalama puanlarının dağılımı

İçselleştirilmiş Damgalanma Ölçeği Alt Ölçekler	Ortalama	SD
Yabancılaşma	11,64	3,9
Kalıp yargıların onaylanması	11,62	2,5
Algılanan ayrımcılık	7,78	2,3
Sosyal geri çekilme	10,21	3,5
Damgalanmaya karşı direnç	15,71	2,5
Toplam	56,98	9,2

FFA ve kontrol grubunun depresyon ve anksiyete puanları incelendiğinde FFA grubunda depresyon puanı $5,6 \pm 4,3$, anksiyete puanı $7,2 \pm 4,1$ saptanmış olup normal olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ise depresyon puanı $6,1 \pm 3,8$ olup normal, anksiyete puanı $8,1 \pm 3,6$ saptanmış olup sınırda olarak değerlendirilmiştir. FFA ve kontrol grubu arasında HADÖ-depresyon ve HADÖ-anksiyete puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,878$, $p=0,705$). İDÖ ile HADÖ-anksiyete ($p=0,002$) ve HADÖ-depresyon ($p=0,000$) puanları arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. İDÖ ve HADÖ ile FFA başlangıç yaşı, hastanın yaşı, FFAŞİ toplam puanı, yüz papülü, pruritus, trikodini arasında anlamlı ilişki saptanmazken, kaş kaybı ile HADÖ arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,04$). Ayrıca İDÖ ve HADÖ ortalama

puanları, FFA klinik modellerine göre değerlendirildiğinde modeller arasında damgalanma, anksiyete ve depresyon puanları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (Çizelge 31).

Çizelge 31: FFA klinik modellerine göre İDÖ ve HADÖ ortalama puanları

	Doğrusal model (n=30)	Diffüz zig-zag model (n=19)	Yalancı perçem model (n=7)	p
İDÖ ort. puanı	51,56 ±12,43	51.36 ±13.88	44.00 ±7.16	0,276
HADÖ- Anksiyete	7,26	7,42	6,42	0,813
HADÖ- Depresyon	5,66	6,26	4,14	0,439

(Kısaltmalar: İDÖ: İçselleştirilmiş Damgalanma Ölçeği, HADÖ: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği).

6. TARTIŞMA

FFA ilk kez 1994 yılında Kossard tarafından 6 postmenopozal kadında tanımlanmıştır (1). O tarihten itibaren bugüne tanımlanan olguların çoğunun postmenopozal dönemdeki kadınlar (%80-85) olduğu görülmektedir. Daha az oranda ise premenopozal kadınlarda ve erkeklerde de (%3-5) görülebilmektedir (2, 7, 48, 88). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla benzer şekilde hastalarımızın büyük çoğunluğunu (%87,2) postmenopozal kadınlar oluşturmaktaydı, erkek oranı ise %1,8 idi. Literatürdeki çalışmaların çoğunda hastalar büyük oranda postmenopozal olmakla birlikte, istisna olarak 20 siyahi hastanın dahil edildiği Dlova ve ark. (88) çalışmasında, hastaların %73'ü premenopozal bulunmuştu. Bu çalışmada ayrıca FFA başlangıç yaşı yine genel ortalamalardan farklı olarak ortalama 42 olarak saptanmıştı. FFA diğer çalışmalarda ortalama 56-62 yaş aralığında başlangıç göstermektedir(2, 4, 6, 48, 98, 130, 131, 132). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara göre ortalama FFA başlangıç yaşı çok belirgin bir özellik yaratmamakla birlikte biraz daha düşük saptandı ($53,75 \pm 10,19$). Literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla en genç başlangıç yaşı 15 iken (99), bizim çalışmamızdaki en erken hastalık başlangıç yaşı 33 idi. Çalışmamızda FFA hastalarının ve kontrol grubunun ortalama menopoza yaşı 46 idi. Dünyada ortalama menopoza yaşı 50-52 iken, Türkiye'de bu yaş 45-47'lere kadar düşmektedir (133). 2018 yılında Atış ve Ferhatoğlu tarafından 8 FFA hastasının değerlendirildiği vaka serisi ulaşabildiğimiz kadarıyla Türkiye'de FFA hastalarıyla yapılmış tek çalışmadır (134). Bu çalışmadaki hastaların tümü postmenopozal dönem hastaları ve hastalık başlangıç yaşı bizim çalışmamıza benzer şekilde 54, ortalama menopoza yaşı ise daha düşük olmak üzere 42 idi (134). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda ve Atış ve Ferhatoğlu'nun çalışmasında FFA başlangıç yaşının diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının nedeni, bu hastalığının sıklıkla postmenopozal dönemde başlangıç gösterdiği düşünüldüğünde Türkiye'deki ortalama menopoza başlangıç yaşının gelişmiş ülkelere göre daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Meslek grubu olarak çalışmamızda FFA grubunda ev hanımı (%42,8) ve memur/emekli memur (%32,1) en fazla oranda yer almaktadır. Moreno-Arrones

ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlar için, alkilfenolik bileşiklere mesleki maruziyet ile FFA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (21). Nonilfenol, oktilfenol ve bunların etoksilatları en yaygın kullanılan alkilfenolik bileşiklerdir (135). Genellikle iyonik olmayan yüzey aktif maddeler olarak kullanılan alkilfenolik kimyasallarına maruziyet bu moleküllerin üretimleri sırasında veya evsel/endüstriyel deterjanlara, özel boyalara, pestisitlere, kozmetiklere ve saç boyalarına mesleki maruziyet olarak gelişebilir (136). Ancak aynı zamanda diyet ve/veya suyla alımı, kişisel bakım ürünleri ve ev temizlik ürünlerinin kullanımı gibi mesleki olmayan maruziyetlerin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir (135). Bu kimyasal maddelerin insan kanında, idrarında, anne sütünde ve hatta saç örneklerinde bulunduğu tespit edilmiştir (135). Bu moleküller östrojen reseptörlerinin aracılık ettiği etkilerinden dolayı endokrin bozucu kimyasallar grubundadır (137). Buna ek olarak, alkilfenolik bileşiklerin PPAR- γ reseptörleriyle etkileşime girdiği (138) ve DHEA sülfatın DHEA'ya dönüşümünü inhibe ettiği gösterilmiştir (139). DHEA ve DHEA-sülfat PPAR- γ aktivitesi için gerekli olduğundan (94) ve PPAR- γ 'nın azalmış ekspresyonunun FFA patogeneziindeki yerinden sıkça söz edildiğinden (74) alkilfenolik bileşiklerine maruziyetin FFA patogeneziinde yeri olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun ev hanımı olması nedeniyle mesleki olarak kimyasal maruziyet oranlarının bu hasta grubunda düşük olduğu düşünülse de alkilfenolik gibi pek çok kimyasalın özellikle ev temizlik ürünlerinde olması nedeniyle ev hanımlarının da bu ürünlere maruz kalıyor olabileceği akılda bulunmalıdır.

Çalışmamızda, eğitim düzeyi sorgulandığında FFA grubunda yüksekokul mezunu olan kişi sayısı, kontrol grubuna göre iki kat fazlaydı. Daha önce FFA hastalarının sosyoekonomik düzeyinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğunun çalışmalarda gösterilmiştir (6, 140). Bizim hastalarımızın eğitim düzeylerinin yüksek oluşu ülkemiz koşullarında sosyoekonomik seviye için de bir belirteç olabilir. Hastaların gelir düzeylerinin yüksek olması ile etyolojide suçlanan çevresel faktörlerden olan saç ve yüz bakım ürünlerine ve kozmetik işlemlere daha kolay ulaşabileceklerini; yüksekokul mezunu kişilerin ev dışında düzenli bir işte çalıştığını ve bu nedenle saç ve yüz kozmetik ürünü kullanımına ve kozmetik işlemlere daha çok önem veriyor olabilecekleri de düşünülebilir.

Nitekim çalışmamızda yer alan konuyla ilgili anketlerin değerlendirilmesi bu konuda bizi destekler bulgular gösterdi (bkz çizelge 15, 16, 17).

Kontrol grubunda hobi varlığı (%71,4), FFA grubuna göre (%44,6) daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Hastaların hastalık başlamadan önce stres yaratıcı bir olay yaşadığını belirtmesi (140), hastalığın başlamasına tıpkı alopesi areatada olduğu gibi stres faktörünün katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (141). Dolayısıyla hobiler kişilerin stres yükünü azaltıyor olabileceği gibi, hobiye ayıracak vakti olan insanların stresten uzak rahat bir yaşamlarının olduğu yorumunda da bulunulabilir. Ayrıca FFA grubundaki hobisi olanların sayıca azlığını, bu gruptaki yüksek okul mezunu olanların fazla olması ve bu kişilerin stresli yoğun iş temposu nedeniyle hobiye vakit ayıramıyor olması ile de açıklamak mümkündür.

FFA'nın frontal bölgedeki androjen bağımlı kılları etkilediği düşünülerek (17, 131), hormonal faktörlerin FFA etyolojisindeki rolü sıkça araştırılmış ve tartışılmıştır (2, 17, 130, 131). Önceki çalışmalarda histerektomi/ooferektomi (2, 4, 130, 131) ve erken menopoza prevelansı FFA hastalarında yüksek bulunmuştur (2, 4, 98). Vano-Galvan ve ark. (2)'nin çalışmasında FFA hastalarındaki erken menopoza oranlarının (%14) genel popülasyona (%6) kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda FFA hastalarında erken menopoza prevelansı (%29) Vano-Galvan ve ark.'nin çalışmasına göre yüksekti. Türkiye'den Atış ve ark. (134) nın çalışmasında erken menopoza oranı %25 saptanmış olup sonuçlar bizim çalışmamızla uyumluydu. Ayrıca, diğer çalışmalara benzer şekilde önemli sayıda kadın hastanın histerektomi (%18,2) ve/veya ooferektomi (%16,4) geçirdiğini gözlemledik (2, 4). Cerrahi menopoza serum seks hormonlarında ani bir azalmaya neden olmaktadır. Ancak çalışmamızda da erken menopoza oranının kontrol grubumuza göre fark göstermemesi bu yönden dikkat çekicidir. Diğer yandan, menopoza ilişkili östrojen azalması, saç siklusunun kontrolünü değiştirebilir ve FFA gelişimine zemin hazırlayabilir olsa da neredeyse tüm vaka serilerinde bildirilen premenopozal dönemde başlangıç ve hatta hastalığın erkeklerde de saptanıyor olması dolaşımdaki düşük östrojen seviyesinin etyolojideki önemini azaltmaktadır (2, 7, 88, 142). Son zamanlarda androjenlerin de FFA patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir ve bir çalışmada DHEA ve DHEA-sülfatın PPAR- γ aktivitesi için gerekli olduğunu ve androjen

seviyelerinin menopozdaki düşüşünün, FFA etyolojisinde bahsedilen PPAR- γ eksikliğini açıklayabileceğini işaret etmektedir (94). Bununla birlikte, FFA/LPP hastalarında hormonal ve endokrin disfonksiyonun araştırıldığı retrospektif bir çalışmada, androjen eksikliğinin FFA hastalarının % 32,1'inde mevcut olduğu saptanmış, androjen fazlalığı ile daha sık ilişkili olan LPP ile karşılaştırıldığında FFA'yı androjen eksikliği ile ilişkilendirmiştir (17). Ancak testesteronun dihidrotesterona dönüşümünü inhibe ederek antiandrojenik etki gösteren finasterid ve dutasteridin FFA tedavisinde birçok hastada hastalığı stabilize ederek başarılı sonuçlar vermesi etiyolojide androjen eksikliği konusunda çelişiklere neden olmaktadır (143). Premenopozal 43 FFA hastasının seks hormon profilinin incelendiği bir çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda (%91) seks hormonlarında anormallik saptanmamıştır (18). Bu nedenle, hormonların rolü belirsizdir ve hala tartışılmaktadır. Hormonal patojenez ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, FFA'nın postmenopozal kadınlarda yüksek prevelansı, bazı hastalarda erken menopoz ve histerektomi/ooferektomi ile ilişkisi, tedavide antiandrojenik ilaçlara yanıt vermesi ve androjen bağımlı olan AGA'nın yüksek oranda FFA hastalarında saptanması kesin mekanizma bilinmese de yatkın hastalarda enflamatuvar reaksiyonu başlatan tetikleyici olabileceği düşünülmektedir (2). Hormon modifiye edici ajanların etyolojideki olası yerini araştırdığımızda Aldoori ve ark. (19) çalışmasında kontrol grubunda doğum kontrol hapı (DKH) kullanımı FFA hastalarına göre anlamlı derece yüksek bulunmuş olup, DKH kullanımının FFA açısından koruyucu bir faktör olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda DKH kullanımı açısından kontrol grubuyla FFA hastaları arasında bir fark saptanmamış olup ($p=1,00$), DKH kullanım oranları literatürde FFA hastalarındaki DKH kullanım oranlarına (%51- %65,7) göre daha düşük saptanmıştır (%28,6) (19, 98). Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından 1968 yılından bu yana her beş yılda bir düzenli olarak ülke çapında yürütülen nüfus araştırmalarının sonuncusu 2018 yılında gerçekleştirilmiş ve uzun yıllardır %5 düzeyinde olan DKH kullanımı 2018 yılında da %5 olarak tespit edilmiştir (144). Türkiye verilerine göre DKH gibi hormonal yöntemler özellikle 45 yaş ve üzeri kadınlarda çok tercih edilmemektedir (144). Bizim çalışmamızdaki DKH kullanım oranlarının daha düşük olmasını bu şekilde açıklamak mümkün olabilir. Aynı zamanda bu düşük

oranlar ve kontrol grubu ile fark olmaması OKS kullanımının etyolojideki yeri veya olumlu etkisi konusuna şüphe ile yaklaşmak gerektiğini düşündürmektedir. Öte yandan HTR kullanımının hastalık üzerine etkilerine bakıldığında, FFA hastalarında HRT (sistemik östrojen ve/veya progesteron) alımı Imhof ve ark. (98) çalışmasında %63,3 oranında, Ranasinghe ve ark. (17) çalışmasında ise %17,3 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda %28,6 oranında saptanmış olup, kontrol grubuna göre (%17,9) HRT kullanım oranları daha yüksek idi. Ancak yine DKH kullanımında olduğu gibi kontrol grubuna göre fark göstermiyordu. HRT'nin bizim serimizdeki ve literatürdeki yüksekliğini (17, 98), FFA hastalarındaki erken menopoz, histerektomi ve/veya ooferektomi prevelansındaki yükseklik ile açıklamanın mümkün olduğunu düşünüyoruz.

FFA'da saç dökülmesi sıklıkla frontal ve frontotemporal saç çizgisini kapsar ve çoğu durumda kaşları da etkiler. Bu klinik özelliklerin güneşten koruyucular, nemlendiriciler, tonikler ve fondötenler gibi cilt bakım ürünlerinin ve bazı kozmetik işlemlerin uygulama alanına uyumlu görünmesi bu işlemlerin ve bakım ürünlerinin etyolojideki yerini sorgulamamıza neden olmuştur. Çevresel faktörler ve kullanılan kişisel bakım ürünlerinin etyolojideki olası etkileri incelendiğinde literatürdeki birçok çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da güneşten koruyucu krem kullanımı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak kullanıldığı saptanmıştır (19, 21, 145, 146). Etki mekanizması tam olarak bilinmese de güneşten koruyucu kremlerin foliküler infundibulum girerek vellus ve epidermal antijenlere karşı likenoid reaksiyonu tetiklediği önerilen mekanizmalardan biridir (20, 147). Çok merkezli yakın tarihli bir çalışmada hem kadın hem erkek FFA popülasyonunda yüz bölgesine güneşten koruyucu krem kullanımı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (21). İlginç bir şekilde aynı çalışmada vücuda güneşten koruyucu krem kullanımı ile FFA arasında bir ilişki saptanmamış olup, yazarlar bu durumun patolojik postmenopozal piloseböz evrime bağlı olarak topikal yüz ürünlerinin daha fazla transkutan penetrasyonu ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir (21).

Günümüzde birçok nemlendirici ve kozmetik ürünün güneşten koruyucu maddeler içermesi güneşten koruyucu bazı kimyasalların FFA etiyolojisinde önemini arttırmaktadır (19, 21). Ancak bu çalışmalarda kontrol grubunun seçimi ve hastalardan 5 yıl veya eski dönemi hatırlamasının beklendiği çalışmaların

retrospektif doğası bazı kısıtlamalara neden olabilmektedir. Ayrıca güneşten koruyucu kullanımı ile FFA'nın başlangıcı arasındaki zamansal çizelgeyi belirlemek zordur. Ayrıca FFA'lı hastalar durumlarının daha fazla farkında olduklarından, FFA'dan etkilenmiş atrofik deriyi korumak için daha düzenli güneşten koruyucu ve yüz nemlendiricileri kullanıyor olabilirler. Ayrıca güneşten koruyucu kremler ile FFA arasındaki ilişki bazı yönlerden tam açıklanamamaktadır. Photiou ve ark. (90)' a göre bunlar (i) genel popülasyonda güneş koruyucu ürünler kullanan birçok kişinin neden FFA geliştirmediklerini, (ii) FFA'lı birçok hastanın düzenli güneş koruyucuları kullanmadığını, (iii) güneşten koruyucularının uygulanmayacağı yerlerde de (oksipital ve vücut kılları) tutulum olabildiğidir. Diğer yandan Müller Ramos ve ark. (100) çalışmasında güneşten koruyucu krem kullanımı ile FFA arasında anlamlı ilişkinin saptanmadığı çalışmaların olması nedeniyle aradaki nedensel ilişkinin kurulabilmesi için daha fazla moleküler düzeyde çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız. Ultraviyolede koruyucu özelliklerinden dolayı titanyum dioksit güneş kremlerinde ve kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Brunet-Possenti ve ark. (149) 2018 yılında, FFA'lı bir hastanın saç shaftında titanyum dioksit nanopartikülleri (TDNP) saptamışlardır. Ardından 2019 yılında Thompson ve ark. (150) 20 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, 16 FFA ve 3 kontrol hastasının saç shaftında TDNP saptanırken, nemlendirici, güneş kremi veya saç boyası kullanmadığını bildiren 1 erkek kontrol hastasının saç shaftında TDNP negatifti. Bu çalışmalarda saç shaftı boyunca TDNP açıkça gösterilmiş olsa da bu nanopartiküllerin T hücre aracılı bir inflamasyonu tetiklediğine dair görüşleri bir hipotez olarak kalmıştır. Bu nedenle 2019 yılında Aerts ve ark. (151) 8 kadın cinsiyette FFA hastasına titanyum içeren 5 madde ile deri yama testi yapmış ve hiçbir hastada pozitif reaksiyon saptamamıştır. Çalışmadaki yazarlar bu sonuçların, FFA gelişiminde TDNP'nin doğrudan kontakt sensitizasyon yoluyla rol almasını daha az olası hale getirdiğini ancak TDNP'nin FFA gelişimde T hücre yanıtlarının ortaya çıkarılmasında bir kofaktör olarak rol oynayabileceğini düşündüklerini ifade etmişlerdir (151). TDNP'nin gerçek bir neden veya bir kofaktör mü olduğu ve FFA gelişimindeki potansiyel rolü hala belirlenmeyi beklemektedir.

Son zamanlarda FFA'da kontakt allerjenlerin rolü üzerinde de sıklıkla durulmaktadır. Hindistan'da bir vaka-kontrol çalışması, FFA hastalarında daha yüksek oranda saç boyası kullanımının, frontal saç çizgisinde görülen akkiz dermal maküler hiperpigmentasyonla (ADMH) ilişkili olduğunu bildirmiştir (152). Saç boyalarındaki parafenilendiamine karşı foto-allerjik reaksiyonun daha önce FFA ile ilişkisiz maküler hiperpigmentasyon ile ilişkisi bildirilmiş olduğundan (153), FFA'da güneş ışığına daha sık maruz kalan ön saç çizgisinin etkilenmesi ve patogeneğinde kontakt allerjenlerin rolü iyi bilinen ADMK ile birlikte lokalizasyonu (154), saç boyasına ve yüz kozmetiklerine karşı kontakt allerjinin olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca FFA biyopsilerinde Langerhans hücrelerinin artması (155), PPAR-gama eksikliğinin hem sikatrisyel alopesi hem de kontakt allerjiler ile ilişkilendirilmesi patogeneğinde kontakt allerjenlerin rolünü destekler niteliktedir (156). Zhang ve ark. (140) liken planus etyolojisinde suçlanan dental implant/dolgulara karşı kontakt allerjilerden yola çıkarak, FFA hastalarının dental açıdan sorgulamış ve hastaların önemli bir kısmında metal veya altın alaşımı içeren dental implantların olduğunu saptanmıştır, ancak bu implantlara karşı kontakt sensitizasyon varlığını göstermek için deri yama testi yapmamışlardır. Aldoori ve arkadaşlarının çalışmasında FFA grubundan 40 hastaya uygulanan yama testi sonucunda hastaların %52,5'inde, çoğunlukla parfümlü allerjenlerin oluşturduğu bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptanırken; linalol hidroperoksit ve peru balsamına karşı pozitif reaksiyon oranının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (19). Kokulara karşı duyarlılık prevalansının yüksekliğinin, FFA popülasyonunda kozmetiklerin daha fazla kullanımı ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür (19). Brezilya'da 2018 yılında yapılan bir çalışmada, 63 FFA hastasının 5'inde (%8) kokulara karşı, 37'sinde (%59) en az bir maddeye karşı pozitif yama testi reaksiyonu saptanmış, kimyasal güneş koruyucu filtreler (ultraviyole emiciler), güneşten koruyucu ürünler ve yüz kremlerinde test edilen allerjenlere karşı fotoallerjik reaksiyon görülmemiştir (157). Bu çalışmadaki bulgular Brezilya'da allerjik kontakt dermatit şüphesiyle deri yama testi yapılmış 1406 hastanın verileriyle karşılaştırılığında, genel pozitiflik oranları ve kokulara karşı pozitif yama testi oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (158). Şu an için sahip olduğumuz bilgilerle FFA popülasyonundaki pozitif yama testi oranlarının önemi ve yama testindeki pozitiflikler ile saç folikülünde immün

yanıtın tetiklenmesi ilişkisini net olarak anlamak mümkün görünmemektedir. Kuzey Amerika verilerini içeren bir çalışma sonuçlarına göre güneşten koruyucu alerjisinin genel popülasyonda nadir (%0,9) olduğu da düşünüldüğünde (159), güneş kremleri bir şekilde FFA patogenezinde rol oynuyorsa bile patogeneizde alerjik kontakt dermatit mekanizması çok olası görünmemektedir. Biz de anket çalışmamızda birçok koku maddesi ve titantum dioksit nanopartikülleri içerebilen kozmetik ürünün FFA grubunda daha yüksek oranlarda kullanıldığını saptadık ancak yama testindeki pozitiflikler ile saç folikülünde immün yanıtın tetiklenmesi arasındaki ilişkiyi sadece yama testi sonuçları ile ilişkilendirmenin mümkün olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yüz bölgesine nemlendirici kullanımı, tonik kullanımı, şampuan kullanımı ve bakım yağlarının kullanımı, renk açıcı kullanımı ve botoks uygulaması FFA hastalarında kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca saç boyası, kalıcı fön, perma, TZP, mezoterapi, dolgu uygulamaları, fondöten ve yüz yıkama jeli kullanımı istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Çalışmamızda sabun kullanımı ise kontrol grubunda yüksek oranda saptanırken, şampuan kullanımından kaçınıp sabun kullanmanın FFA'dan koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak sıradan yüz sabunu kullanımı ile FFA arasında anlamlı ilişkinin kurulduğu bir çalışmanın bulunması çelişkili sonuçlar doğurmaktadır (100).

Bizim çalışmamızdaki FFA hastalarımızda nemlendirici kullanımının anlamlı derecede yüksek bulunmasına benzer şekilde Aldoori ve ark. (19) çalışmasında fondöten ve nemlendirici kullanımı istatistiksel olarak anlamlı derecede FFA grubunda yüksek saptanmış ve birçok yüz nemlendiricisinin içeriğinde güneş koruyucu kimyasallarının bulunduğu dikkat çekilmiştir. Kadın nüfusunun nemlendiriciler gibi özel olmayan güneş koruyucu ürünlere düzenli olarak maruz kalması, son 10-15 yılın bir özelliğidir ve FFA insidansındaki artışa paralel bir eğilimdir. Yüz bakım ürünleri kullanımlarının kadınlara göre daha düşük olacağı tahmin edilerek FFA'lı erkeklerde yapılan bir anket çalışmasında nemlendiricilerin ve güneşten koruyucu kremlerin FFA tanılı erkeklerde kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması, bu iki ürünün etiyolojideki yerini sağlamlaştırmaktadır (20). Formalin içeren saç düzleştiriciler (100) ve

alkilfenolik bileşiklerine mesleki maruziyet (21) ile FFA arasında bulunan anlamlı ilişki bu gibi kimyasal maddelerin etyolojideki yerini kuvvetle düşündürmektedir. Formaldehitler temizleyiciler, saç boyaları, kozmetikler, nemlendiriciler, güneş kremi ve saç bakım ürünlerinde koruyucu olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (100). Çalışmamızda FFA grubunda yüksek oranda kullanılan nemlendirici, tonik, şampuan, renk açıcı ve bakım yağlarının ürün çeşitliliği nedeniyle içerikleri tam olarak bilinemesi de içeriklerindeki ortak bir kimyasal bir bileşen FFA'da nedensel bir rol oynuyor olabilir. Ayrıca FFA hastalarında rosasea, akne gibi dermatolojik hastalıkların daha sık görüldüğü bazı vaka serilerinde bildirilmiş olduğundan yüz bölgesine çeşitli bakım ürünlerinin kullanımın ve/veya kozmetik işlemlerin daha sık uygulanmasının bu hastalıkların klinik bulgularını gizlemek amacıyla yapıldığı şeklinde açıklamak mümkün olabilir. Bu faktörlerle FFA arasındaki nedensel ilişkiyi kurmak için daha geniş serilere ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

FFA'nın klinik olarak nonsikatsisyel traksiyonel alopesi ile benzerliği saçta çeşitli yollarla uygulanan traksiyonun FFA gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (19). Bu nedenle çalışmamızda saç yıkama sıklığı, fön çekirme sıklığı, saç toplama alışkanlıkları ve saç aksesuarları sorgulandığında saçta traksiyon uygulayacak şekilde gergin toplama oranları FFA grubunda düşük saptanırken, türban kullanımı kontrol grubunda anlamlı derecede yüksekti. Türban kullanımının Türkiye gibi islam ülkelerinde sık olması ve bu ülkelerden FFA verilerinin nadir olması nedeniyle türban ile ilgili bu veri yeni bir bilgidir. Tam mekanizma bilinmemesine rağmen, klasik tutulum yeri olan frontotemporal bölgenin, diğer saçlı deri bölgelerine kıyasla daha fazla güneş ışığına maruz kalması, fotosensitivite oranlarının kontrollere göre daha yüksek saptanması (95), güneş ile tetiklendiği bilinen liken planus pigmentozus ile birlikteliği (96) FFA patogenezinde güneşe maruziyetin rolü olduğu düşündürmektedir. Türbanın güneş ışığına karşı fiziksel bariyer oluşturması nedeniyle, FFA gelişiminde koruyucu bir rol oynuyor olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda saç yıkama sıklığı sorgulandığında FFA grubunda hastaların çoğunluğu (%46,3) haftada 2 kez saç yıkarken, kontrol grubunda hastaların çoğunluğu (%50,9) günde 1 kez saç yıkadığını belirtmiştir. Aldoori ve ark. (19) çalışmasında da FFA hastalarının saçlarını daha az sıklıkta yıkadıkları saptanmış olup; Bu, saç dökülmesi olan hastalar arasında

saç dökülmesini artırabileceği endişesi nedeniyle saç yıkamayı en aza indirmek fikrini yansıttırıyor olabilir.

Sigara ve FFA ilişkisi çalışmalarda sıklıkla sorgulanmaktadır. Sigara ile FFA arasında negatif ilişki olduğunu ve sigaranın koruyucu bir faktör olabileceğini savunan çalışmalar olduğu gibi (6, 100, 160), anlamlı bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (2, 140). Fonda-Pascual ve ark.'nın yetmiş iki FFA olgusunu değerlendirdiği retrospektif bir çalışmada, sigara kullanımı açısından iki grup arasında fark saptanmazken, sigara içmeyenlerde FFA'nın daha şiddetli seyrettiği saptanmış, tütün maruziyetinin koruyucu bir faktör olduğunu gösteremeseler de FFA'nın şiddetini azaltabileceğini bildirmişlerdir (161). FFA ve LPP hastalarından epidermiste arıl hidrokarbon reseptörünün (AhR) aşırı ekspresyonuna ilişkin yakın tarihli bir rapor (162), sigara içimi ile FFA koruması arasındaki bağlantıyı destekleyebilir, çünkü AhR'nin aktivasyonu sigara dumanının neden olduğu oksidatif stresi bastırarak anti-inflamatuar etkilerin baskın olmasına yol açar (163). Ancak bizim çalışmamızda sigara kullanımı açısından FFA ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.

Önceki gözlemsel çalışmalar etyolojide immün disfonksiyonu destekler şekilde, FFA'nın otoimmün hastalıklarla; özellikle hipotiroidi, vitiligo, sjögren, DLE ile önemli bir birlikteliğini bildirmiştir (2, 6, 7, 12-16). Daha önceki çalışmalarda FFA hastalarında otoimmün hastalık prevalansı %16,5-30 arasında değişmekte olup (4, 6), bizim çalışmamızda bu oran 23,2 saptanmıştır. Bazı yazarlar, LPP'nin foliküler keratinositlere karşı hücre aracılı immün reaksiyon ile karakterize, saçta özgü bir otoimmün bozukluk olduğunu ileri sürmektedir. Moreno-Arrones ve ark.'nın (21) çalışmasında, kadın FFA hastalarında FFA ile otoimmün hastalıklar ile ilişki saptanırken; erkeklerde bu ilişki saptanmamıştır. Kadınlarda daha yüksek olan otoimmün eğilim seks hormonları ile ilişkilendirilmiş; östrojenik hakimiyetin immün yanıtı Th2 hücrelere kaydırıldığı ve otoimmün riski arttırdığı yönünde yorumlanmıştır (164). FFA ile hipotiroidi birlikteliği pek çok çalışmada bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da FFA'lı hastalarda hipotiroidi prevalansı %37,5, Haşimato prevalansı %14,3 olarak bulundu. Türkiye'de ve kontrol grubunda hipotiroidizmin genel prevalansı düşünüldüğünde (165), FFA'lı hastalarının ilk muayenesinde tiroid hormon testlerinin yapılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz. FFA ile kutanöz veya

mukozal liken planus ve liken planus pigmentozus ile bilinen bir birliktelik olsa da bizim serimizde prevalansı düşüktü (sırasıyla %8,9, %1,8). Sjögren (%3,6), DLE (%5,4), SLE (%1,8) kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda saptanmış olup, muhtemelen hasta sayımızın sınırlılığı nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Sistemik komorbiditeler açısından FFA hastalarında hipertansiyon görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. FFA hastalarında hipertansiyon (%9-%50) prevalansı ile ilgili literatürlerde farklı bulgular mevcuttur (6, 98, 99, 166). Diyabet (%23,2), hiperlipidemi (%41,1) ve atopi (%39,3) FFA grubunda daha sık görülürken istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Reese ve ark. (98) nın çalışmasında %45,3, Kanti ve ark. (99)'nın 490 hastalık çalışmasında ise kadınların % 47'sinde hiperlipidemi saptamıştır. Son zamanlarda FFA patogenezinde PPAR- γ eksikliği ve bununla ilişkili olarak düzensiz lipid metabolizmasından bahsedilmektedir (74). Çalışmamızdaki hiperlipidemi oranlarının kontrol grubu ve türk toplumundaki hiperlipidemi prevalansına göre yüksek saptanması bunu destekler niteliktedir ancak net bir veri sağlamamaktadır. İki geniş seride FFA hastalarında atopi oranları bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek bildirilmiştir (98, 132). Valesky ve ark. (166) çalışmasında hastaların %58,3'ünde alerji, %8,3'ünde atopik dermatit saptanmış ve tüm hastalar Erlangen Atopik Skoru ile değerlendirildiğinde sonuçlar minimal atopik yatkınlığı destekler nitelikte bulunmuştur. Ancak maksimum saç gerilemesi ile atopik skor arasında bir ilişki saptanmamıştır.

FFA hastalarında yüksek rozase prevalansı pek çok çalışmada tanımlanmıştır. FFA hastalarında rozasenin daha sık olarak eritematotelenjektatik tipi görülürken, bunu papülopüstüler formu izlemektedir (21, 167, 168). Bizim çalışmamızda FFA grubunda klinik muayene sırasında bulgular taranırken hastaların %19,6'sında tipik rozase bulguları saptadık. Ancak eritem ve telenjektazi FFA'nın yüz bulguları olarak da görülebileceğinden bunun sadece klinik bulgular ile ayrımını yapmak zordur. Bu hastaların flushing açısından da değerlendirilmeleri gerektiğini düşünüyoruz. FFA hastalarının değerlendirildiği yakın tarihli bir çalışmada rozase bulguları sergileyen hasta oranı %61,6 saptanmıştır ve perifoliküler eritem, yüksek vücut kitle indeksi ve düşük progesteron seviyeleri, yüksek rozase riski ile ilişkilendirilmiştir (167). Doğal immün sistemin hem rozase hem de FFA'da rol aldığı düşünülmektedir. Bu nedenle, pilosebace ünite hastalıklarının

patogenezindeki ortak inflamatuvar yolların her iki hastalıkta da rol oynayabileceği düşünülmektedir (169). Ayrıca rozase hastalarının tedavisinde fiziksel veya mekanik olarak güneşten korunma önemli bir yer tutmaktadır ve hastaların güneşten koruyucu krem kullanımına önem verdiği düşünülebilir. Bu nedenle rozase bulguları gelişen hastalarda güneşten koruyucu krem kullanımının sık olması da FFA gelişimini tetikleyebilir.

Literatürde değişen oranlarda hastalar FFA ve LPP klinik özelliklerini birlikte göstermektedir. Bu iki hastalığın ortak bir genetik temelini olduğu hipotezini destekleyen vaka sunumları vardır. Bizim çalışmamızda bu birliktelik %8,9 oranında saptanmış olup, bu hasta grubunun klinik özelliklerini inceleyen 103 FFA hastasının değerlendirildiği bir çalışmada FFA ve LPP birlikteliği %16,5 oranında bildirilmiştir (170). Diğer olgu serileri ile karşılaştırıldığında, bu hasta grubunda hastalık başlangıç yaşının daha ileri (ort. 63,9), vücut kılları tutulumu (aksiller %47,1, pubik %41,2, ekstremiteler %47,1) ve trikodini (%41,2), kaşıntı (%64,7) gibi semptomların varlığının daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Kaşıntı ve trikodini semptomlarının yüksek oranda görülmesi, FFA ve LPP'nin birlikte görüldüğünde daha yoğun likenoid inflamasyona neden olduğu ve bu inflamasyonun semptomları kötüleştirdiği şeklinde yorumlanmıştır (170).

FFA ile DLE birlikteliği oldukça nadirdir (12, 13). Bizim serimizde 3 (%5,4) hastada bu birliktelik saptanmıştır. DLE ve LPP/FFA, lenfositik infiltrasyonun baskın olduğu sık görülen primer sikatrisyel alopesilerdir. Her ikisi de epidermal bazal hücre hasarı, sitotoksik T hücreleri ve plazmasitoid dendritik hücreleri içeren değişken derecelerde subepitelyal inflamatuvar infiltrasyon ile seyreden interfaz dermatit paterni ile karakterizedir. Her iki durumun da tetiklenmesinden ortak immün yolların sorumlu olabileceği düşünülmüştür (12-14). Bu birlikteliğin ortak patogenezi ile mi ilişkili, yoksa tesadüfi mi olduğu konusunda ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

FFA hastaları klinik olarak değerlendirildiğinde vaka serilerinde değişen oranlarda kaşıntı (%7-67) ve trikodini (%5-37) varlığı bildirilmiştir (2, 4, 6, 7, 88, 98, 142). Çalışmamızda FFA hastalarında trikodini %51,8, kaşıntı %53,6 oranlarında saptanmış olup, trikodini görülme oranları bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksekti. Trikodini ve kaşıntı semptomlarının daha sık görülmesi hastalık şiddetinin bizim hastalarımızda daha yüksek olması ile ilişkili

olabilir. Ancak diğer çalışmalarda FFAŞİ'ne göre hastalık şiddeti değerlendirilmediği için karşılaştırmamız mümkün olmamıştır. Diğer yandan trikodini ve kaşıntı subjektif şikayetler olduğundan hastaların ağrı ve kaşıntı ile ilgili algıları kültürel anlamda farklılık taşıyabilir.

Klinik spektrumun en önemli parçası olan kalıcı kısmi veya tam kaş kaybı sıklıkla (%50-95) frontotemporal saç kaybına eşlik eder, hatta bazen saç dökülmesinden daha önce başlar (5). Daha az oranlarda kirpiklerde kayıp (%0-26), vücut kılları tutulumu (%10-53) oksipital saç çizgisi tutulumu (%0-30) görülebilmektedir (2, 4, 6, 7, 98, 130, 142). Hastalık tüm bu bulgular düşünüldüğünde artık birçok araştırmacı tarafından generalize bir cilt hastalığı olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda %42,9'unda kısmi, %32,1'inde tam kaş kaybı olmak üzere toplamda %75 hastada kaş kaybı gözlemlendi ve saçlı deri dışında en sık tutulan alan kaşlar idi. Çalışmamızda hastalığın sistemik karakterini destekleyecek şekilde, vücut kıllarında kayıp diğer çalışmalarla uyumlu olarak sıklıkla görüldü (%55,4). Hastaların yaklaşık yarısında ekstremitelerde kıl kaybı (%42,9 kol, %33,9 bacak), üçte birinde ise aksiller ve/veya pubik kıl kaybı (%14,3 aksilla, %17,9 pubik) saptandı. Çalışmamızda hastalık şiddeti ile (FFAŞİ) tam kaş kaybı, kol kıllarında kayıp, bacak kıllarında kayıp, koltuk altı kıllarında kayıp, perifoliküler hiperkeratoz varlığı, perifoliküler eritem varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. FFAŞİ toplam puanına en büyük katkıyı sağlayan saç çizgisindeki gerileme şiddetidir. Bulgularımıza göre saç çizgisinde gerilemesi fazla olanlarda tam kaş kaybı, kol kıllarında kayıp, bacak kıllarında kayıp, koltuk altı kıllarında kayıp, perifoliküler hiperkeratoz ve perifoliküler eritem daha sık görülüyor olabilir.

Dermoskopi FFA tanısında önemli bir araçtır. Karakteristik klinik bulgular dermoskopik bulgular ile birleştirildiğinde, çoğu FFA hastasında tanı için biyopsi ihtiyacı azalmaktadır. Saçlı derinin dermoskopik incelemesinde daha önce tanımlanan bulgularla benzer sonuçlar elde ettik (perifoliküler eritem %33,9, perifoliküler hiperkeratoz %41,1). Ayrıca yüz bulguları taranırken hem FFA hastalarındaki yüz bulgularının nedeni olabileceği düşüncesi ile, hem de demodeks parazitleri ve/veya ürünlerinin neden olduğu lokal hasarın hastada humoral ve hücrel immün reaksiyonları uyatarak FFA gelişiminde tetikleyici rol alabileceği düşüncesiyle hastaları demodeks parazitleri açısından inceledik ve dört

hastada (%7,1) demodeks parazitleri saptadık. Ancak çalışmamızda demodikozisin FFA başlangıcından önce de var olup olmadığını saptamak mümkün olmadığı için FFA patogenezindeki rolünü tahmin etmek zordur. Ayrıca Demodex parazitlerinin rozase patogenezindeki inflamasyonu arttırıcı rolü bilindiği için (171), parazitlerin varlığı FFA hastalarındaki rozase ile uyumlu yüz lezyonlarının gelişimine de katkı sağlamış olabilir.

FFA'da son zamanlarda çok sayıda deri bulgusu tanımlanmıştır ve yüz lezyonları genellikle % 22 ile % 41 arasında değişen oranlarda gözlenmektedir (106, 172). FFA'da yüz vellus kıl folikülü tutulumunun bir işareti olarak yüz papülleri ilk olarak Abbas ve ark. (173) tarafından 2007 yılında tanımlanmıştır ve yüz papülleri, FFA hastalarında, özellikle koyu renkli fototipleri olanlarda bildirilen en yaygın deri bulgularıdır. Farklı hasta serilerinde yüz papülleri %0 ile %37 oranlarında bildirilmiştir (2, 4, 88, 98, 130). Bazı çalışmalarda yüz papülleri daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha şiddetli FFA formları ile ilişkili bulunmuş olsa da bizim çalışmamızda bu ilişki kurulamamıştır (172). Donati ve ark. 2011 yılında 4 FFA hastasından alınan papüllerin biyopsilerinde fasiyal vellus kıllarının tutulumunu doğrulayan likenoid perifoliküler inflamasyon ve fibrozis saptamıştır (10). Nitekim yakın tarihli bir çalışmada 7 FFA hastasının yüz papüllerinden alınan 13 biyopsi histopatolojik olarak incelenmiş; perifoliküler likenoid inflamasyon sadece 2 olguda görülürken, belirgin sebace bezler, dilate sebace kanallar, elastik liflerde azalma ve parçalanma örneklerin büyük çoğunluğunda görülen ana histopatolojik bulgular olarak saptanmıştır (105). Oral izotretinoin tedavisi ile yüz papüllerinde olan gerileme olan vakalarda düşünüldüğünde, bu histopatolojik bulguların FFA'da yüz papülleri oluşumunun ana açıklaması olduğu şeklinde yorumlanmıştır (105, 107). Bizim çalışmamızda da vellus kıl tutulumu ile yüz papülleri arasında kesin bir ilişki sağlanamadığından, yüz papülleri oluşumunun sadece vellus kıl foliküllerinin likenoid inflamasyonu ile açıklanamayacağı kanaatindeyiz.

Foliküler kırmızı noktaların yanı sıra diffüz veya retiküler eritem, hipo/hiperpigmente maküller, fasiyal vende belirginleşme ve daha az sıklıkta fasiyal venin depresyonu son yıllarda FFA hastalarında tanımlanan yüz lezyonlarından (104, 106, 172). Beş hastamızda Pirmez ve ark. (108) tarafından tanımlanan foliküler kırmızı noktalara benzer glabella, alın, kaş veya yanaklarda

perifoliküler eritem, 3 hastamızda ise diffüz eritem saptandı. Pigmente makül ise %64,3 oranında saptanarak çalışmamızda en sık görülen yüz lezyonu idi. Ve bu oran FFA'da en sık görülen yüz lezyonu kabul edilen yüz papüllerinin görülme oranına göre çok yüksekti. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Lopez ve ark. (106)'nın 12 hastalık çalışmasında hastaların 8'inde (%66,6) pigmente maküller saptanması üzerine 55 vakalık serilerini geriye dönük olarak incelediklerinde hastaların yarısında benzer pigmente maküller saptamışlar. Yine de FFA ile pigmente maküllerin yüksek oranda birlikteliğinden kesin olarak bahsetmek pigmente maküllerin doğal fotoyaşlanma ile ilişkisi nedeniyle mümkün görünmemektedir.

Bazı FFA hastalarında saçlı deride terleme artışı bildirilmiştir (175). Bizim serimizde bu bulgu FFA hastalarında %26,8 olarak saptanmış olup kontrol grubu ile (%19,6) anlamlı bir yoktu. Araştırmacılar iki durumun gerçekten ilişkili olup olmadığını belirleyemese de nörojenik inflamasyon üzerine daha fazla araştırma yapılmasını önermektedirler. FFA'daki inflamatuvar sürecin bir terleme refleksine neden olabileceğini veya ter salgısını modüle edebileceğini öne sürülmüştür. Alın ve frontal saç çizgisindeki terleme artışının, saç folikülü inflamasyonun tetiklemesi veya sürdürülmesine katkıda bulunmasının da mümkün olabileceğini düşünmüşlerdir (175).

FFA ve AGA birlikteliği konusunda farklı ülkelerden farklı sonuçlar bildirilmiştir (2%-68%) ancak bu potansiyel ilişkinin altında yatan patogenetik mekanizmalar hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (2, 6, 7, 130). Erkek/kadın tipi saç dökülmesi olarak da adlandırılan AGA, etyolojisi genetik yatkınlığa ve artan androjen aktivitesine dayanan, sık görülen bir nonsikatrisyel alopesi türüdür. FFA'da da androjen bağımlı kılların etkilenmesi ve etyopatogeneze özellikle androjenlerin üzerinde durulması, hem AGA'da hem de FFA tedavisinde antiandrojenik ilaçların kullanılması ortak bir patogenezi paylaştıklarını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda %19,6 oranında FFA ve AGA birlikteliği saptanmış olup, %50 oranında erkek kardeşte AGA öyküsü olması hastaların genetik olarak AGA'ya yatkın olduğunu düşündürebilmekle beraber AGA toplumda çok sık görüldüğünden bu konuda değerlendirme yapabilmek için daha geniş serilere gereksinim vardır.

FFA'da ailesel oluşuna ilişkin raporların sayısındaki artış olası bir genetik yatkınlığı düşündürmektedir. FFA'da %5-8 oranında ailede FFA öyküsü bildirilmiştir (2, 87). Bizim çalışmamızdaki aile öyküsü %14,2 olup literatüre göre daha yüksekti. Bu yükseklik ailede benzer şikayetleri olan yakınlarının olduğunu ifade eden FFA hastalarımızın yakınlarında kliniğimiz saç hastalıkları polikliniğine davet edilmiş olması ve çalışmamızın kurgusu gereği herbirinin çalışmaya dahil edilmesi ile ilişkilidir. Index olgular açısından bakıldığında ise ailevi FFA oranımız diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (%7,7). Ailesel ilk vaka Junqueira Ribeiro Pereira ve arkadaşları (176) tarafından iki kız kardeşte bildirilmiştir, sonrasında sadece birkaç ailevi vaka daha yayınlanmıştır (11, 177). Ailevi FFA vakalarının çoğunda hasta grubunu kardeşler oluşturmaktadır (11, 176, 177). Tziotzios ve ark. (11) eksik penetrasyon ile otozomal dominant kalıtım olasılığı üzerinde durmuştur. HLA-DR 1 pozitifliği LLP ile ilişkili olmakla beraber, 2 ailesel FFA olgusunda HLA-DR1 ile ilişki saptanmamıştır (93). FFA tanılı anne ile LPP tanılı kızının genomik değerlendirmesinde ise her ikisinde de HLA-DR1 pozitifliği saptanmıştır (178). Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle ek genomik çalışmalar gerekli görünmektedir. FFA'nın ilerleyen yaşlarda gelişmesi, ailelerdeki etkilenen vakaların kümelenme göstermesi ve son yıllardaki FFA insidansındaki artış nedeniyle etyolojide sadece genetik yatkınlığın değil olası çevresel tetikleyici faktörlerin de önemli bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Aynı tetikleyicilere maruz kaldıkları için FFA'nın aile bireylerinde meydana gelmesi de bu nedenle mümkün olabilir (87). Bizim çalışmamızda 4 aile vardı ve bunların iki tanesi kız kardeşler, diğer ikisi ise hala-yeğen idi.

Çalışmamızda aile öyküsü olan FFA hastaları ile aile öyküsü olmayan FFA hastaları karşılaştırıldığında temel klinik özellikler açısından fark yoktu. 20 ailesel FFA vakasının incelendiği bir çalışmada klinik ve dermoskopik özelliklerin, diğer çalışmalarda bildirilen ailesel olmayan olgularla uyumlu olduğu, kaş kaybının (100%) ve vücut kılı tutulumunun (70%), o yıllarda FFA hastalarına ait en geniş seri olan Vano-Galvan ve ark. (2) çalışmasına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (179). Bizim çalışmamızda aile öyküsü olan FFA hastalarında kaş kaybı %87,5 oranında, vücut kılı kaybı ise %62,5 oranında olup Porriño-Bustamante ve ark. (179) çalışmasına göre oranları düşüktü.

Sigara ve alkol kullanım oranları aile öyküsü olan FFA grubunda daha yüksek, kına kullanımı ise aile öyküsü olmayan grupta anlamlı yüksek saptandı. Literatürde aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarında çevresel faktörleri benzer şekilde araştıran bir çalışma bulunmadığından literatür verileriyle karşılaştırma yapılamamıştır. Hiperlipidemi varlığı aile öyküsü olan FFA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan PPAR- γ eksikliğinin FFA patogenezinde yer aldığı düşünüldüğünden, aile öyküsü olan FFA hastalarında hiperlipidemi oranlarının yüksekliği ailesel FFA vakalarında genetik olarak PPAR- γ eksikliğini veya işlev bozukluğunu akla getirmektedir.

FFA hastalarında saç dökülmesi farklı klinik tiplerine bakıldığında, 242 hastadan oluşan geniş bir seride yalancı perçem paterni hastaların % 6,2'sinde saptanmış, saç çizgisi gerilemesinin daha hafif olması, kaş tutulumu ve yüz bulgularının daha az sıklıkta görülmesi nedeniyle en iyi prognozlu model olarak kabul edilmiştir (103). Sadece 38 yalancı perçem modelindeki FFA hastasının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların sıklıkla premenopozal kadınlardan oluştuğu ve literatürdeki en geniş serilere göre (2, 99) daha az kaş, kirpik kaybı görüldüğü bildirilmiştir (180). Bizim çalışmamızda yalancı perçem modelindeki 7 hastanın 5'i (%71,4) postmenopozaldı. Kaş, kirpik, vücut kılları kaybı, yüz papülleri, foliküler kırmızı noktalar, vellüs kıl kaybı, pigmente maküllerin istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha az saptanması iyi prognozu desteklerken, diffüz zigzag modelde FFAŞİ toplam puanına göre hastalık şiddeti diğer modellere göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Görece nadir görülen bu klinik modelleri tanımlamak ve kabul etmek sadece prognostik sınıflandırmayı değil aynı zamanda hastalığın tanısını da etkileyebilir. Yalancı perçem modelinde olduğu gibi saç çizgisinin korunması traksiyon alopesinin bir özelliğidir ve saçak işareti olarak bilinir. Bu nedenle isimlendirmedeki yalancı " perçem işareti ", orijinal işaretin bir hatırlatıcısıdır ve klinisyenleri FFA ve traksiyon alopesi arasındaki ayırıcı tanı konusunda uyarmaktadır.

Hastalığın saç ön hattını ve sıklıkla kaşları etkilemesi hastanın beden imaj algısını olumsuz yönde etkileyebilir, hastayı olumsuz duygulanımlara sürükleyebilir ve stigmatize ederek hastayı toplumdan soyutluyor olabilir. Ayrıca trikodini ve kaşıntı gibi semptomların görülebilmesi de hastalığın psikolojik

komorbiditesini arttırıyor olabilir. Daha önce saç dökülmesiyle giden bazı hastalıklarda yapılmış çalışmalarda hastalığın yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiş (22), hastalığın şiddetinden bağımsız olarak hastalarda içselleştirilmiş damgalanma puanları yüksek saptanmıştır (26). Alpsoy ve ark.'nın psoriasisli hastalarda içselleştirilmiş damgalanmanın araştırıldığı çalışmada İDÖ ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) toplam puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ancak hastalık şiddet skorları (PAŞİ ve VYA) ile İDÖ arasında ortalama değerlerin korelasyonu açısından belirgin bir ilişki gözlenmemiştir (24). Bu sonuçlar hastalığın varlığının hastalığın şiddetinden bağımsız olarak İDÖ'yü etkileyebildiğini göstermektedir (26). Bildiğimiz kadarıyla FFA hastalarının içselleştirilmiş damgalanma yaşıyıp yaşamadığına dair bir veri yoktur. Çalışmamızda FFA hasta grubunda İDÖ ortalama puanı $56,98 \pm 9,2$ saptanmış olup hastaların yüksek düzeyde damgalanma yaşadıkları gösterilmiştir. Ancak İDÖ ile hastalık başlangıç yaşı, hastanın yaşı, FFAŞİ toplam skoru, kaş kaybı, yüz papülü, pruritus, trikodini başta olmak üzere bağımsız klinik değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastaların depresyon ve anksiyete puanları (HADÖ) incelendiğinde FFA grubunda depresyon puanı $5,6 \pm 4,3$, anksiyete puanı $7,2 \pm 4,1$ saptanmış olup normal değerlerdedir. Ayrıca İDÖ, anksiyete ve depresyon puanları klinik bulguların daha hafif seyrettiği yalancı perçem modelinde diğer gruplara göre daha düşük saptanmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. FFA hastalarının yaşam kalitesinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda, hastaların yaşam kalitesinin iyi olduğu saptanmış, hastalık şiddeti ile yaşam kalitesi arasında ilişki saptanmamıştır (166, 181). Saceda-Corralo ve ark. (181) FFA hastalarının anksiyete, depresyon durumlarını, hastalık algısını ve yaşam kalitesini 3 anketle değerlendirdikleri çalışmalarında FFA hastalarının % 84' ünün yaşam kalitesinde hiç bozulma olmadığını veya hafif bir bozulma olduğu gösterilmiştir. FFA hastalarında psikolojik sorunların ortalama seviyeleri düşüktü. (HADÖ toplam skoru=5,8). Ancak bu çalışmada FFA başlangıç yaşı ile HADÖ arasında negatif korelasyon saptanmış, ileri yaşta ve şiddetli kliniği olan FFA hastalarının anksiyete veya depresyona sahip olma olasılığı daha yüksek olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (181). Bu çalışmada trikodini, bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkili tek klinik özellikti. Bu semptomun kontrolünün, FFA hastalarının yaşam

kalitelerini iyileştirmeye ve psikolojik rahatsızlığı önlemeye yardımcı olabilir (181). Chiang ve ark. (22) çalışmasında yaş ile DYKİ ve HADÖ-depresyon puanları arasında negatif korelasyon saptanırken, hastalık aktivite şiddeti (LPPAI) puanları ile HADÖ-depresyon arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (22). Bizim çalışmamızda HADÖ ile hastalık başlangıç yaşı, hastanın yaşı, FFAŞİ toplam skoru, yüz papülü, pruritus, trikodini klinik değişkenleri arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, kaş kaybı ile HADÖ arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Kaş kaybının en sık görülen klinik bulgu olduğu düşünüldüğünde, hastaların duygu durumunu etkileyen tek faktör olması önemli bir bulgudur. Kaş bölgesine dövme gibi kamuflaj yöntemlerinin uygulanması ile hastalık ilişkili depresyon ve anksiyete duygularının önüne geçilebileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışma sonuçlarımız FFA hastalarının yüksek düzeyde içselleştirilmiş damgalanma yaşadıklarını ancak anksiyete ve depresif duyguları çok sık ve yoğun yaşamadıklarını göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda İDÖ ve HADÖ arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir ve içselleştirilmiş damgalanmayı şiddetli yaşayanlar anksiyete ve depresyon duygu durum bozukluklarını daha yoğun yaşamaktadır. Hastalarımız anketin sonuna geldiklerinde genellikle kanser nedeniyle saçları dökülmediği için moral bulmaya çalıştıklarını ve kaşları dövme gibi işlemlerle, saç kaybı olan kısımları saç bandı gibi yöntemlerle gizlemeye çalıştıklarını belirtmişlerdir. Hastaların bu şekilde hastalık belirtilerini gizlemeye yönelik davranışlarının içselleştirilmiş damgalanma düzeylerinin yüksek olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca sosyokültürel düzeyin yüksek oluşu hastaların dış görünümünün duygu durumlarına etkisini azaltıyor olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda FFA hastalarımızda hipotiroidizm, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar, güneşten koruyucu kremler ve nemlendiriciler başta olmak üzere, tonik, şampuan ve bakım yağlarının, renk açıcı işlemler ve botoks uygulaması gibi kozmetik işlemler kontrol grubumuza göre daha yüksek saptanmış olup hastalığın etyolojisinde de bu faktörlerin rol oynayabilecekleri düşünülmüştür. Diğer yandan, uv den koruduğu için türban kullanımı ve sabun kullanımı FFA'dan koruyucu bir rol oynuyor olabilir. Ek olarak hastalığın duygu durumuna etkisini değerlendirmek amaçlanarak hastalar anksiyete ve depresyon açısından değerlendirilmiş ve anksiyete ve depresyon puanları normal aralıkta saptanmıştır.

Bildiğimiz kadarıyla FFA hastalarında içselleştirilmiş damgalanma ilk kez bizim çalışmamızda sorgulanmıştır ve sonuçlar FFA hastalarında içselleştirilmiş damgalanmanın yüksek düzeyde olduğuna işaret etmektedir.



7. SONUÇLAR

- Çalışmamızda FFA hasta grubunun büyük çoğunluğunu (%87,2) postmenopozal kadınlar oluşturmaktaydı.
- Çalışmamızdaki FFA erkek oranı %1,8'di.
- FFA başlangıç yaş ortalaması $53,75 \pm 10,19$ olup, diğer çalışmalardaki ortalama değerlere göre çok belirgin bir özellik yaratmamakla birlikte biraz daha düşük saptandı.
- Meslek grubu olarak çalışmamızda FFA grubunda ev hanımı (%42,8) ve memur/emekli memur (%32,1) en fazla oranda yer almaktadır.
- FFA grubunda yüksekokul mezunu olan kişi sayısı, kontrol grubuna göre iki kat fazlaydı ($p=0,006$).
- FFA grubunda hobi varlığı (%44,6), kontrol grubuna göre (%71,4) daha az saptandı.
- FFA hastalarında histerektomi (%18,2), ooferektomi (%16,4) prevelansı açısından kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmadı.
- Erken menopoz (40-45 yaş) (%29) ve HRT (%28,6) FFA grubunda daha yüksek prevelansta olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Yüz bölgesine güneşten koruyucu krem kullanımı ($p=0,001$) nemlendirici kullanımı ($p=0,007$), tonik kullanımı ($p=0,03$), şampuan kullanımı ($p=0,001$) ve bakım yağlarının kullanımı ($p=0,003$), renk açıcı kullanımı ($p=0,007$) ve botoks uygulaması ($p=0,014$) FFA hastalarında kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.
- Saç boyası, kalıcı fön, perma, TZP uygulaması, mezoterapi, dolgu uygulamaları, fondöten ve yüz yıkama jeli kullanımı istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır.
- Çalışmamızda saçlara sabun kullanımı ($p=0,01$) ve türban kullanımı kontrol grubunda FFA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,02$).
- FFA hastalarında hastalık başlamadan önce ve başladıktan sonra bitkisel ilaç kullanım oranı kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0,002$). Kullanılan

bitkiler sorgulandığında sarımsak %28,6 (p=0.00), çörekotu yağı %21,4 (p=0.013), badem yağı %32,1 (p=0.00) en fazla kullanılan bitkisel ürünlerdi.

- FFA hastalarında hipotroidi (p=0,048) ve hipertansiyon (p=0,003) görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.
- Diyabet (%23,2), hiperlipidemi (%41,1) ve atopi (%39,3) FFA grubunda daha sık görülürken istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.
- FFA hastalarında otoimmün hastalık oranı %23,2 idi. Haşimato tiroiditi %14,3, sjögren %3,6, DLE %5,4, SLE %1,8, romatoid artrit %1,8 oranında saptanmıştır.
- FFA hastalarının %19,6'sında AGA saptanırken, erkek kardeşte AGA öyküsü FFA hastalarının %50'sinde olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,042).
- FFA hastalarında %26,8 oranında hiperhidrozis, %51,8 oranında trikodini ve %53,6 oranında kaşıntı yakınması bulunmakta idi.
- FFA hastalarının dermoskopik incelemesinde %41,1 oranında perifoliküler hiperkeratoz, %33,9 oranında perifoliküler eritem saptandı.
- FFA hastaları kaş, kirpik ve vücut kılı kaybı açısından incelendiğinde, %42,9'unda parsiyel kaş kaybı, %32,1'inde total kaş kaybı, %7,1'inde kirpik kaybı, %28,5'inde aksiller kıl kaybı, %17,8'inde pubik kıl kaybı, %42,9'unda üst ekstremitte kıl kaybı, %33,9'unda alt ekstremitte kıl kaybı saptandı.
- FFA'lı hastaların %71,4'ünde yüz lezyonları saptandı. %26,8'inde yüz papülü, %64,3'ünde pigmente makül, %8,9'unda perifoliküler eritem, %5,4'ünde diffüz eritem, %12,5'inde telenjektazi görülmekteydi. En sık görülen yüz lezyonu pigmente maküllerdi.
- Çalışmamızda FFA hastalarında aile öyküsü %14,2 saptandı. Index olgular açısından değerlendirildiğinde ise bu oran %7,7 idi.
- Ailede FFA öyküsü bulunan 8 hasta ayrı bir grup olarak incelendiğinde aile öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında FFA başlangıç yaşı ve menopoza yaşı arasında anlamlı fark yoktu.

- Aile öyküsü olan FFA grubunda kına kullanımı bildirilmezken, aile öyküsü olmayan FFA grubunda %35,4 oranında bildirilmiştir (p=0,043).
- Aile öyküsü olan FFA grubunda saç ve yüz bakım ürünleri kullanım oranları açısından kına hariç anlamlı bir fark saptanmadı.
- Sigara kullanım oranları aile öyküsü olan FFA grubunda %75 iken, aile öyküsü olmayan FFA grubunda %25 oranında saptanmıştır (p=0,01). Alkol kullanım oranları ise sırasıyla aile öyküsü olan grupta %62,5, aile öyküsü olmayan grupta %6,3 olarak saptanmıştır (p=0,001).
- Sistemik hastalıklar değerlendirildiğinde aile öyküsü olan FFA hastalarında hiperlipidemi görülme oranı aile öyküsü olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,035).
- Aile öyküsü olan ve olmayan FFA hastalarının saç dışı vücutta kıl kaybı görülme oranları ve yüz ve saç dermoskopi bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.
- FFA hastaları doğrusal, diffüz zig-zag ve yalancı perçem olmak üzere üç klinik modelde incelendiğinde, hastaların %53,5'i (n=30) doğrusal, %33,9'si (n=19) diffüz zig-zag, %12,5'u (n=7) yalancı perçem modelindeydi.
- Hastalık şiddetini belirlemek amacıyla FFAŞİ toplam puanları modeller arasında karşılaştırıldığında diffüz zig-zag modelde istatistiksel olarak anlamlı derece hastalık diğer modellere göre daha şiddetliydi (p=0,007).
- Klinik model ve kaş tutulumu karşılaştırıldığında difüz zig-zag modelde kaş tutulumu diğer paternlere göre daha sık ve şiddetli görülürken, yalancı perçem modelinde diğer modellere göre kaş kaybı daha nadir görülmektedir (p=0,011).
- Klinik modele göre saç dışı vücutta kıl kaybı görülme oranları ve yüz ve saç dermoskopi bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak tüm bu bulgular yalancı perçem modelinde diğer modellere göre daha az oranda görülmekteydi.
- Total kaş kaybı (p=0,006), kol kıllarında kayıp (p=0,021), bacak kıllarında kayıp (p=0,005), koltuk altı kıllarında kayıp (p=0,006), perifoliküler

hiperkeratoz varlığı ($p=0,057$), perifoliküler eritem varlığı ($p= 0,002$) ile FFAŞİ skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

- FFA hasta grubunda İDÖ toplam ortalama puanı $56,98\pm9,2$ saptanmış olup FFA hastalarının yüksek düzeyde içselleştirilmiş damgalanma yaşadıklarına işaret etmektedir.
- FFA grubunda depresyon puanı $5,6\pm4,3$, anksiyete puanı $7,2\pm4,1$ saptanmış olup normal olarak değerlendirilmiştir.
- İDÖ ile anksiyete ($p=0,002$) ve depresyon ($p=0,000$) puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.
- İDÖ ve HADÖ ile hastalık başlangıç yaşı, hastanın yaşı, FFAŞİ toplam skoru, yüz papülü, pruritus, trikodini arasında anlamlı ilişki saptanmazken, kaş kaybı ile HADÖ arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,04$).

8. ÖZET

1994'te ilk tanımlandığından bu yana, frontal fibrozan alopesi (FFA), etiyojide çevresel faktörlerin rol oynadığını düşündürecek şekilde giderek daha yaygın hale gelmektedir.

Bu çalışmanın temel amacı FFA'da olası nedensel çevresel faktörleri araştırmaktır. Ayrıca hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin tanımlanması, psikososyal durumlarının ve içselleştirilmiş damgalanma düzeylerinin belirlenmesi çalışmanın diğer amaçlarıdır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 56 FFA hastası, yaş ve cinsiyet uyumlu 56 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, menopoza yaşı, FFA başlangıç yaşı), komorbiditeler, klinik bulgular (FFAŞİ, yüz papülleri, vücut kılları tutulumu, kaş ve kirpik tutulumu), saç ve yüz dermoskopi bulguları (perifoliküler eritem, perifoliküler hiperkeratoz, vellus kıllı tutulumu, demodikoz), klinik semptomlar (hiperhidroz, trikodini, kaşıntı) kaydedildi. Aynı zamanda Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ), İçselleştirilmiş Damgalama Ölçeği (İDÖ), çeşitli yaşam tarzı, sosyal ve tıbbi faktörlere maruz kalmayı sorgulayan FFA Etiyolojik Faktörler Anketi uygulandı.

FFA hastalarının ortalama yaşı $59,59 \pm 11,07$, ortalama FFA başlangıç yaşı $53,75 \pm 10,19$ idi ve hastaların % 85,7'si postmenopozal kadındı. FFA hastalarında histerektomi (%18,2), ooferektomi (%16,4) prevelansı açısından kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmadı. Erken menopoza (40-45 yaş) (%29) ve HRT (%28,6) FFA grubunda daha yüksek prevelansta olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yüz bölgesine güneşten koruyucu krem kullanımı ($p=0,001$) nemlendirici kullanımı ($p=0,007$), tonik kullanımı ($p=0,03$), şampuan kullanımı ($p=0,001$) ve bakım yağlarının kullanımı ($p=0,003$), renk açıcı kullanımı ($p=0,007$) ve botoks uygulaması ($p=0,014$) FFA hastalarında kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Saçlara sabun kullanımı ($p=0,01$) ve türban kullanımı kontrol grubunda FFA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,02$). Hastaların % 75'inde kaş tutulumu saptanırken, pigment maküller (%)

64,3) en sık görülen yüz lezyonuydu. Hipotiroidi, hipertansiyon FFA hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksekti. Tam kaş dökülmesi, kol, bacak ve koltuk altı kılları tutulumu, perifoliküler hiperkeratoz, perifoliküler eritem ve FFAŞİ puanları arasında anlamlı bir ilişki bulundu. FFA hastalarında toplam ortalama İDÖ puanı $56,98 \pm 9,2$, HADÖ puanı $12,8 \pm 8,4$ (depresyon $5,6 \pm 4,3$, anksiyete $7,2 \pm 4,1$) idi ve kaş kaybı ile HADÖ arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Bulgularımız, FFA hastalarında hipotiroidizm, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar, güneşten koruyucu kremler ve nemlendiriciler başta olmak üzere, tonik, şampuan ve bakım yağlarının, renk açıcı işlemler ve botoks uygulaması gibi kozmetik işlemlerin hastalığın etyolojisinde rol oynayabileceklerini göstermektedir. Diğer yandan, uv den koruduğu için türban kullanımı ve sabun kullanımı FFA'dan koruyucu bir rol oynuyor olabilir. FFA hastalığının sadece saç hastalığı olarak değil, vücut kılları tutulumu ve eşlik eden yüz lezyonları ve eşlik edebilen komorbiditeleri ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. En sık eşlik eden tiroid hastalığı için FFA hastalarının ilk başvurularında tetkiklerinin yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca çalışmamız, hastalığın psikolojik ve sosyal etkilerine, hastaların içselleştirilmiş damgalanma düzeylerine ve bunları etkileyen faktörlere dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Frontal fibrozan alopesi, çevresel faktörler, içselleştirilmiş damgalama, depresyon, anksiyete

9. ABSTRACT

Since its first description in 1994, frontal fibrosing alopecia (FFA) has become increasingly common, suggesting that environmental factors are involved in the aetiology.

The primary aim of this study was to investigate possible causative environmental factors in FFA. In addition, defining the clinical and sociodemographic characteristics of the patients and identifying the psychological factors and Internalized stigma were other aims of the study.

56 FFA patients and age and sex matched control subjects who applied to Akdeniz University, Faculty of Medicine, Dermatology and Venereology Department have been enrolled in this study. Sociodemographic characteristics of the patients (age, gender, family history, smoking and alcohol use, menopause age, FFA onset age), comorbidities, clinical findings (FFASI, facial papules, body hair involvement, eyebrow and eyelash involvement), hair and face dermoscopy findings (perifollicular erythema, perifollicular hyperkeratosis, vellus hair involvement, demodicosis), clinical symptoms (hyperhidrosis, trichodynia, pruritus) were recorded on the day of admission. At the same time, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Internalized Stigma Scale (ISS), FFA Etiological Factors Questionnaire questioning exposure to a wide variety of lifestyle, social and medical factors were administered.

The mean age of FFA patients was $59,59 \pm 11,07$, the mean age of FFA onset was $53,75 \pm 10,19$, and 85,7% of the patients were postmenopausal women. Although early menopause (40-45 years) (%29) and HRT (%28,6) had a higher prevalence in the FFA group, it was not statistically significant. Use of sunscreen cream ($p = 0,001$), moisturizer ($p = 0,007$), facial cleansing tonic ($p = 0,03$), shampoo ($p = 0,001$) and hair care oils ($p = 0,003$), use of bleach ($p = 0,007$) and botox administration ($p = 0,014$) were statistically significantly higher in FFA patients compared to controls. The use of soap for hair ($p = 0,01$) and the use of a turban were significantly higher in the control group than in the FFA group ($p = 0,02$). Eyebrow involvement was detected in 75% of the patients, while pigmented

macules (%64,3) were the most common facial lesions. Hypothyroidism and hypertension were significantly higher in FFA patients than controls. A significant correlation was found between complete eyebrow loss, arm, leg and axillary hair involvement, perifollicular hyperkeratosis, perifollicular erythema and FFASI scores. In FFA patients, the total mean ISS score was $56,98 \pm 9,2$, HADS was $12,8 \pm 8,4$ (depression $5,6 \pm 4,3$, anxiety $7,2 \pm 4,1$) and a significant relationship was found between eyebrow loss and HADS.

Our findings show that in FFA patients, systemic diseases such as hypothyroidism, hypertension, sunscreen creams and moisturizers, especially cosmetic procedures such as tonic, shampoo and care oils, bleaching procedures and botox application can play a role in the etiology of the disease. On the other hand, the use of turban, which has a protective effect against UV, and the use of soap may play a protective role from FFA. FFA disease should be evaluated not only as a hair disease, but also with body hair involvement and accompanying facial lesions and accompanying comorbidities. For the most common accompanying thyroid disease, we think that FFA patients should be tested at their first admission. In addition, our study draws attention to the psychological and social effects of the disease, the internalized stigmatization levels of the patients and the factors affecting them.

Key Words: Frontal fibrosing alopecia, environmental factors, internalized stigma, depression, anxiety

10. KAYNAKLAR

1. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol.* 1994;130(6):770-774.
2. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):670-678.
3. Holmes S. Frontal fibrosing alopecia. *Skin Therapy Lett* 2016; 21: 5–7.
4. Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol.* 2009 Jan;160(1):75-9.
5. Anzai A, Donati A, Valente NY, et al. Isolated eyebrow loss in frontal fibrosing alopecia: relevance of early diagnosis and treatment. *Br J Dermatol.* 2016;175:1099–101.
6. MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: a review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):955-61.
7. Banka N, Mubki T, Bunagan MJ, et al. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol.* 2014 Nov;53(11):1324-30.
8. Tosti A, Miteva M, Torres F. Lonely hair: a clue to the diagnosis of frontal fibrosing alopecia. *Arch Dermatol.* 2011;147:1240.
9. Pirmez R, Duque-Estrada B, Donati A, et al. Clinical and dermoscopic features of lichen planus pigmentosus in 37 patients with frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol.* 2016;175:1387–90.
10. Donati A, Molina L, Doche I, et al. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: evidence of vellus follicle involvement. *Arch Dermatol.* 2011 Dec;147(12):1424-7.
11. Tziotzios C, Fenton DA, Stefanato CM, et al. Familial frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):e37.

12. Gafney DC, Sinclair RD, Yong-Gee S. Discoid lupus alopecia complicated by frontal fibrosing alopecia on a background of androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2013;169:217–8. 55.
13. del Rei M, Pirmez R, Sodre CT, Tosti A. Coexistence of frontal fibrosing alopecia and discoid lupus erythematosus of the scalp in 7 patients: just a coincidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:151–3. 56.
14. Fernandez-Crehuet P, Ruiz-Villaverde R. Frontal fibrosing alopecia and discoid lupus erythematosus more than a coincidence. *Actas Dermosifiliogr*. 2019 Jun;110(5):417-419.
15. Furlan KC, Kakizaki P, Chartuni JC, Valente NY. Frontal fibrosing alopecia in association with Sjögren's syndrome: more than a simple coincidence. *Ann Brasil Dermatol*. 2016;91(5S1):14–6.
16. Katoulis AC, Diamati K, Sgouros D, et al. Frontal fibrosing alopecia and vitiligo: coexistence or true association? *Skin Appendage Disord*. 2017;2:152–5.
17. Ranasinghe GC, Piliang MP, Bergfeld WF. Prevalence of hormonal and endocrine dysfunction in patients with lichen planopilaris (LPP): a retrospective data analysis of 168 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:314–20.
18. Bernardez C, Molina-Ruiz AM, Vañó-Galvan S, et al. Sex hormone status in premenopausal women with frontal fibrosing alopecia: a multicentre review of 43 pacientes. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(8):921-923.
19. Aldoori N, Dobson K, Holden CR, et al. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. *Br J Dermatol* 2016; 4: 762–767.
20. Debroy Kidambi A, Dobson K, Holmes S et al. Frontal fibrosing alopecia in men: an association with facial moisturizers and sunscreens. *Br. J. Dermatol*. 2017; 177: 260–1.
21. Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata AR et al. Risk factors associated with frontal fibrosing alopecia: a multicentre case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2018. <https://doi.org/10.1111/ced.13785>.
22. Chiang YZ, Bundy C, Griffiths CEM et al. The role of beliefs: lessons from a pilot study on illness perception, psychological distress and quality of life

- in patients with primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol* 2015; 172:130–7.
23. Saceda-Corralo D, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones ÓM, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Frontal Fibrosing Alopecia. *JAMA Dermatol*. 2018 Apr 1;154(4):479-480.
24. Alpsoy E, Şenol Y, Bilgiç Temel A, Baysal G.Ö, Akman Karakaş A. Psoriasisde içselleştirilmiş stigmatizasyon (damgalanma) ölçeğinin güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Turkderm* 2015; 49 (1): 45-49.
25. Ersoy MA, Varan A. Ruhsal ruhsal hastalıklarda içselleştirilmiş damgalanma ölçeği Türkçe formu'nun güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007; 18 (2): 163-71.
26. Bilgiç Temel A, Bozkurt S, Şenol Y, Alpsoy E. "Internalized stigma in patients with acne vulgaris, vitiligo, and alopecia areata", *Turkish Journal of Dermatology*, cilt.13, no.3, ss.109-109, 2019.
27. Koster IM, Loomis CA, Koss T, Chu D: Skin Development and Maintenance. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schafer JV. 3'üncü baskı. Elsevier, 2012;55-64.
28. Vandergriff WT, Bergstresser PR: Anatomy and Physiology. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schafer JV. 3'üncü baskı. Elsevier, 2012:43-54.
29. Ozenci ÇÇ. Mini karmaşık organ : Kıl folikülü. *Turkderm*. 2014;48:2–5.
30. Fuchs E. Skin stem cells: Rising to the surface. *J Cell Biol*. 2008;180(2):273–84.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. Doğan S, Atakan N. Kıl follikülü immünolojisi. *Turkderm.* 2014;48:17–9.
36. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, Trink A, Guanziroli E, et al. The human hair: from anatomy to physiology. *Int J Dermatol.* 2014 Mar;53(3):331-41.
37. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan. *Curr Biol.* 2009;19(3):R132–42.
38. 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.
39. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol.* 2006;126(7):1459–68.
40. Paus R, Foitzik K. In search of the “hair cycle clock”: a guided tour. *Differentiation.* 2004 Dec;72(9-10):489–511.
41. Rogers GE. Hair follicle differentiation and regulation. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 163–170.
42. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, et al: The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol* 2000;142:862-73.
43. Westgate GE, Craggs RI, Gibson WT: Immune privilege in hair growth. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 417-20.
44. Rückert R1, Hofmann U, van der Veen C, et al: MHC class I expression in murine skin: developmentally controlled and strikingly restricted intraepithelial expression during hair follicle morphogenesis and cycling, and response to cytokine treatment in vivo. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 25-30.
45. Paus R, Slominski A, Czarnetzki BM: Is alopecia areata an autoimmuneresponse against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I-expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med* 1994; 66: 541-54.

46. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1–37.
47. Filbrandt R, Rufaut N, Jones L, Sinclair R. Primary cicatricial alopecia: diagnosis and treatment. *CMAJ*. 2013 Dec 10; 185(18): 1579–1585.
48. To D, Beecker J. Frontal Fibrosing Alopecia: Update and Review of Challenges and Successes. *J Cutan Med Surg*. 2018 Mar/Apr;22(2):182-189.
49. Harries MJ, Sinclair RD, Macdonald-Hull S, et al. Management of primary cicatricial alopecias: options for treatment. *Br J Dermatol* 2008;159:1–22.
50. Harries MJ, Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am J Pathol* 2010;177:2152–62.
51. Harries M, Trueb RM, Tosti A, 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;160:482–501.
52. Wolf H. Diseases of Hair. In: Braun-Falco's Dermatology (Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. eds), 3rd ed. Italy: Springer MedizinVerlag. 2009; 1029-59.
53. Can A. Kıl folikülü kök hücreleri ve intrafoliküler homeostaz. *Turkderm*. 2014;48:6–9.
54. 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.
55. Stenn KS, Paus R. Controls of Hair Follicle Cycling. *Physiol Rev*. 2001;81(1):449–94.
56. Fuchs E. Scratching the surface of skin development. *Nature*. 2007;445(7130):834–42.
57. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 1081–99.
58. Kanti V, Röwert-Huber J, Vogt A, Blume-Peytavi U. Cicatricial alopecia. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018 Apr;16(4):435-461.

59. Bilgiç Temel A, Senol Y, NazlimB, Özkesici B, Dicle Ö. Saç Hastalıkları Ünitesi Deneyimi: 1,617 Olgunun Analizi. *Turk J Dermatol* 2016;10(1):19-26.
60. Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 33–8.
61. Sundberg JP, Hordinsky MK, Bergfeld W, Lenzy YM, McMichael AJ, Christiano AM, McGregor T, Stenn KS, Sivamani RK, Pratt CH, King LE Jr. Cicatricial Alopecia Research Foundation meeting, May 2016: Progress towards the diagnosis, treatment and cure of primary cicatricial alopecias. *Exp Dermatol*. 2018 Mar;27(3):302-310.
62. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010;56:24-38.
63. Rongioletti F, Christana K. Cicatricial (scarring) alopecias: An overview of pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(4):247–60.
64. Ohyama M. Primary cicatricial alopecia: Recent advances in understanding and management. *J Dermatol*. 2012;39(1):18–26.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Harries MJ, Meyer K, Chaudhry I, E Kloepper 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.
69. 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.

70. 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.
71. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A “hairy” privilege. *Trends Immunol*. 2005 Jan;26(1):32–40.
72. 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.
73. Kocabaş Yenipazar G, Skatrisyel alopesi olgularında pilosebace folikül kök hücrelerinin durumu ve t lenfosit infiltrasyonu alt tiplerinin değerlendirilmesi (Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2016).
74. Karnik P, Tekeste Z, McCormick TS, Gilliam AC, Price VH, Cooper KD, et al. Hair follicle stem cell-specific PPAR gamma deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol*. 2009 May;129(5):1243–57.
75. Mirmirani P, Karnik P. Lichen planopilaris treated with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist. *Arch Dermatol*. 2009 Dec;145(12):1363–6.
76. 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.
77. 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.
78. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G 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; 48: 103–10.
79. 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.

80. Spencer L.A, Hawryluk E.B, English J.C. 3rd. Lichen planopilaris: retrospective study and stepwise therapeutic approach. *Arch Dermatol*, 145 (2009), pp. 333-334.
81. Gupta S.N, Palceski D. Lichen planopilaris presenting as truncal alopecia: a case presentation and review of the literature *Cutis*, 72 (2003), pp. 63-66.
82. 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.
83. Chiang C, Sah D, Cho B.K, Ochoa B.E, Price V.H. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol*, 62 (2010), pp. 387-392.
84. Mirmirani P, Willey A, Price V.H. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*, 49 (2003), pp. 667-671.
85. Cho B.K, Sah D, Chwalek J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*, 62 (2010), pp. 393-397.
86. Spring P, Spanou Z, de Viragh P.A. Lichen planopilaris treated by the peroxisome proliferator activated receptor-gamma agonist pioglitazone: lack of lasting improvement or cure in the majority of patients. *J Am Acad Dermatol*, 69 (2013), pp. 830-832.
87. Lorizzo M, Tosti A. Frontal Fibrosing Alopecia: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology* (2019) 20:379-390.
88. Dlova N, Jordaan HF, Skenjane A, et al. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 20 black patients from South Africa. *Br J Dermatol*. 2013;169:939-41.
89. Inui S, Nakajima T, Shono F, Itami S. Dermoscopic findings in frontal fibrosing alopecia: report of four cases. *Int J Dermatol*. 2008;47:796-9.

90. Photiou L, Nixon R.M, Tam M, Jack G, Yip L. An update of the pathogenesis of frontal fibrosing alopecia: What does the current evidence tell us? *Australasian Journal of Dermatology* (2019) 60, 99–104.
91. Imanishi H, Ansell DM, Cheret J et al. Epithelial-to-mesenchymal stem cell transition in a human organ: lessons from lichen planopilaris. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138: 511–9.
92. Dicle O, Celik-Ozenci C, Sahin P, Barbosa Pfannes EK, Vogt A, Nazlim Altinok B, Blume-Peytavi U. Differential expression of mTOR signaling pathway proteins in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia. *Acta Histochem.* 2018 Nov;120(8):837-845.
93. Chan DV, Kartono F, Ziegler R, et al. Absence of HLA-DR1positivity in 2 familial cases of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:e208-e210.
94. Gaspar NK. DHEA and frontal fibrosing alopecia: molecular and physiopathological mechanisms. *An Bras Dermatol.* 2016;91:776–80.
95. Gavioli CFB, Ramos Lota P, Ambrosio Avelar AM et al. Frontal fibrosing alopecia etiology: Do environmental and behavioral factors play a role? 9th World Congress of Hair Research, 2015.
96. Dlova NC. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 439–42.
97. Cranwell WC, Sinclair R. The role of sunscreen and facial skin care in frontal fibrosing alopecia. *The Australasian College of Dermatologists Annual Scientific Congress*, 2017.
98. Imhof RL, M Chaudhry H, C Larkin S, R Torgerson R, N Tolkachjov S. Frontal Fibrosing Alopecia in Women: The Mayo Clinic Experience With 148 Patients, 1992-2016. *Mayo Clin Proc.* 2018 Nov;93(11):1581-1588.
99. Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, Vogt A, Kottner J, Blume-Peytavi U. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Oct;33(10):1976-1983.
100. Müller Ramos P, Anzai A, Duque-Estrada B, Farias DC, Melo DF, Mulinari-Brenner F et al. Risk Factors for Frontal Fibrosing Alopecia: a

case-control study in a multiracial population. *Journal of the American Academy of Dermatology*.

101. Pirmez R, Duque-Estrada B, Abraham LS, et al. It's not all traction: the pseudo "fringe sign" in frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1336-1338.
102. Rossi A, Grassi S, Fortuna MC. Unusual patterns of presentation of frontal fibrosing alopecia: a clinical and trichoscopic analysis of 98 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):172-174.
103. Moreno-Arrones OM, Saceda-Corrado D, Fonda-Pascual P, Rodriguez-Barata AR, D Buendía-Castaño D, Alegre-Sánchez A, et al. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 1739–45.
104. Fernandez-Crehuet P, Rodriguez-Barata AR, Vano-Galvan S et al. Trichoscopic features of frontal fibrosing alopecia: results in 249 patients. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 357–9.
105. Pirmez R, Barreto T, Duque-Estrada B, Quintella D.C., Cuzzi T. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: beyond vellus hair follicle involvement. *Skin Appendage Disord*, 4 (2018), pp. 145-149.
106. Lopez-Pestana A, Tuneu A, Lobo C, et al. Facial lesions in frontal fibrosing alopecia (FFA): clinicopathological features in a series of 12 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:987e1–6.
107. Pirmez R, Duque-Estrada B, Barreto T, et al. Successful treatment of facial papules in frontal fibrosing alopecia with oral isotretinoin. *Skin Appendage Disord*. 2017; 3: 11–3.
108. Pirmez R, Donati A, Valente NS, et al. Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement. *Br J Dermatol*. 2014;170:745–6.
109. Vano-Galvan S, Saceda-Corrado D, Moreno-Arrones OM, Camacho-Martinez FM. Updated diagnostic criteria for frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:e21–2.
110. Vazquez-Herrera NE, Eber AE, Martinez-Velasco MA, et al. Optical coherence tomography for the investigation of frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 318–22.

111. Holmes S, Ryan T, Young D, Harries M. Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index (FFASI): a validated scoring system for assessing frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol* 2016; 175:203–7.
112. Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM, Pindado-Ortega C, et al. Development and validation of the frontal fibrosing alopecia severity score. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 522–9.
113. Poblet E, Jimenez F, Pascual A, Piqué E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol*. 2006;45:375–80.
114. Wong D, Goldberg LJ. The depth of inflammation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a potential distinguishing feature. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 1183–4.
115. Doche I, Valente NS, Romiti R, Hordinsky M. “Normal-appearing” scalp areas are also affected in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: an observational histopathologic study of 40 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2018.
116. Cranwell WC, Sinclair R. Frontal fibrosing alopecia: regrowth following cessation of sunscreen on the forehead. *Australas J Dermatol*. 2018.
117. Murad A, Bergfeld W. 5-alpha-reductase inhibitor treatment for frontal fibrosing alopecia: an evidence-based treatment update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018.
118. Rakowska A, Gradzinska A, Olszewska M, Rudnika L. Efficacy of isotretinoin and acitretin in treatment of frontal fibrosing alopecia: retrospective analysis of 54 cases. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16: 988–92.
119. Strazzulla LC, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. Novel treatment using low-dose naltrexone for lichen planopilaris. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16: 1140–2.
120. Yang CC, Khanna T, Salee B, et al. Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: a case series. *Dermatol Ther*. 2018;31:e12656.
121. Navarini AA, Kolios AG, Prinz-Vavricka BM, Haug S, Trüeb RM. Low-dose excimer 308-nm laser for treatment of lichen planopilaris. *Arch Dermatol*. 2011;147:1325–6.

- 122.Dahdah M, Iorizzo M. The role of hair restoration surgery in primary cicatricial alopecia. *Skin Appendage Disord.* 2016;2:57–60.
- 123.Chiang YZ, Tosti A, Chaudhry IH, et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. *Br J Dermatol.* 2012;166:666–70.
- 124.Türk Dil Kurumu Sözlükler. (05/02/2012).
http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&view=gts
- 125.Cengiz K. İnsan Hakları Gündemi Derneği. Ayrımcılıkla İlgili Temel Kavramlar 2009.
http://www.rightsagenda.org/attachments/209_ayrimcilikkarsitihukuk.pdf
- 126.Özdemir H. Salgın hastalıklardan ölümler, 1914–1918. 16. Baskı, Ankara, Türk Tarih Kurumu Yayınları, 2005.
- 127.Ritsher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalize Stigma of mental illness: Psychometric properties of a new measure. *Psychiatry Research* 2003;121;31-49.
- 128.Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370.
- 129.Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L. Validity and realibility of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish Journal of Psychiatry* 1997; 8: 280-287.
- 130.Ladizinski B, Bazakas A, Selim MA, Olsen E. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):749-755.
- 131.Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M, Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):55-60.
- 132.Starace M, Brandi N, Alessandrini A, Bruni F, Piraccini B.M. Frontal fibrosing alopecia: a case series of 65 patients seen in a single Italian centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Feb;33(2):433-438.
- 133.Özcan H, Oskay Ü. Menopoz döneminde semptom yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2013; 28(4): 157-163.
- 134.Atış G, Altan Ferhatoğlu Z. Review of clinical and demographic features of frontal fibrosing alopecia. *J Surg Med.* 2018;2(3):197-200.

135. Peremiquel-Trillas P, Benavente Y, Martín-Bustamante M, Casabonne D. Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study. *Environment International* 122 (2019) 389–399.
136. Lassen et al. Survey of Alkylphenols and Alkylphenol Ethoxylates. Part of the LOUS-review. The Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, Denmark (2013).
137. White R, Jobling S, Hoare SA et al. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology* 1994; 135: 175–82.
138. Hao C, Cheng X, Xia H, Ma X. The endocrine disruptor 4-nonylphenol promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 2012; 30: 382–94.
139. Harris R, Turan N, Kirk C et al. Effects of endocrine disruptors on dehydroepiandrosterone sulfotransferase and enzymes involved in PAPS synthesis: genomic and nongenomic pathways. *Environ Health Perspect* 2007; 115(Suppl): 51–4.
140. Zhang M, Zhang L, Rosman I.L, Mann C. Frontal fibrosing alopecia demographics: a survey of 29 patients. *Cutis*. 2019 Feb;103(2):E16-E22.
141. Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D, et al. Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 388-393.
142. Samrao A, Chew A-L, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1296-1300.
143. Caresse Gamret A, Sumanth Potluri V, Krishnamurthy K, Fertig R. Frontal fibrosing alopecia: efficacy of treatment modalities. *International Journal of Women's Health* 2019; 11 273–285.
144. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması, 2018.
145. Cranwell WC, Sinclair R. Sunscreen and facial skincare products in frontal fibrosing alopecia: a case-control study. *Br J Dermatol* 2019;180:943-4.
146. Imhof RL, Larkin SC, Cantwell HM, Torgerson RR, Tolkachjov SN. The association of frontal fibrosing alopecia with skin and hair care products: a

- survey-based case series of 56 patients seen at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2020.
147. Donati A. Frontal fibrosing alopecia and sunscreens: cause or consequence? *Br J Dermatol*. 2016;175:675–6.
 148. Seegobin SD, Tziotzios C, Stefanato CM, et al. Frontal fibrosing alopecia: there is no statistically significant association with leave on facial skin care products and sunscreens. *Br J Dermatol*. 2016;175:1407–8.
 149. Brunet-Possenti F, Deschamps L, Colboc H, et al. Detection of titanium nanoparticles in the hair shafts of a patient with frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:e442–3.
 150. Thompson CT, Chen ZQ, Kolivras A, Tosti A. Identification of titanium dioxide on the hair shaft of patients with and without frontal fibrosing alopecia: a pilot study of 20 patients. *Br J Dermatol*. 2019.
 151. Aerts O, Bracke A, Goossens A, et al. Titanium dioxide nanoparticles and frontal fibrosing alopecia: cause or consequence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018.
 152. Kumaran MS, Razmi TM, Vinay K et al. Clinical, dermoscopic, and trichoscopic analysis of frontal fibrosing alopecia associated with acquired dermal macular hyperpigmentation: a cross sectional observational case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2018; 79: 588–91.
 153. Sharma V.K. Gupta V. Pahadiya P. Vedi K.K. Arava S. Ramam M. Dermoscopy and patch testing in patients with lichen planus pigmentosus on face: a cross-sectional observational study in fifty Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017; 83: 656-662.
 154. Ebihara T. Nakayama H. Pigmented contact dermatitis. *Clin Dermatol*. 1997; 15: 593-599.
 155. A. Ma S, Imadojemu S, Beer K, T. Seykora J. Inflammatory Features of Frontal Fibrosing Alopecia. *J Cutan Pathol*. 2017 August; 44(8): 672–676.
 156. Ramot Y, Mastrofrancesco A, Camera E, Desreumaux P, Paus R, Picardo M. The role of PPARgamma-mediated signalling in skin biology and pathology: new targets and opportunities for clinical dermatology. *Exp Dermatol*. 2015; 24: 245-251.

157. Rocha VB, Donati A, Contin LA et al. Photopatch and patch testing in 63 frontal fibrosing alopecia patients: a case series. *Br. J. Dermatol.* 2018; 01: 01.
158. Rodrigues DF, Neves DR, Pinto JM et al. Results of patch-tests from Santa Casa de Belo Horizonte Dermatology Clinic, Belo Horizonte, Brazil, from 2003 to 2010. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 800–3.
159. Warshaw EM, Wang MZ, Maibach HI. Patch test reactions associated with sunscreen products and the importance of test-ing to an expanded series: retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 2001 to 2010. *Der-matitis* 2013; 24: 176–82.
160. Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata AR, Castellanos-Gonzalez M, Fernandez-Pugnaire MA, Grimalt R et al. Factors influencing frontal fibrosing alopecia severity: a multicentre cross-sectional study. *JEADV* 2019, 33, e310–e347.
161. Fonda-Pascual P, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM, Alegre-Sanchez A, Vano Galvan S. Frontal fibrosing alopecia and environment: may tobacco be protective? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 98-99.
162. Doche I, Pagliari C, Hordinsky MK, Wilcox GL, Rivitti-Machado MCM, Romiti R et al. Overexpression of the aryl hydrocarbon receptor in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a potential pathogenic role for dioxins?: an investigational study of 38 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020.
163. Sarill M, Zago M, Sheridan JA, Nair P, Matthews J, Gomez A et al. The aryl hydrocarbon receptor suppresses cigarette-smoke-induced oxidative stress in association with dioxin response element (DRE)-independent regulation of sulfiredoxin 1. *Free Radic Biol Med* 2015;89:342-57.
164. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 265.
165. Tonyukuk Gedik V. Hipotiroidi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin.* 2004;2(1):40-4.
166. Valesky E. M, Maier M. D, Kaufmann R, Zöller N, Meissner M. Single-center analysis of patients with frontal fibrosing alopecia: evidence for

- hypothyroidism and a good quality of life. *J Int Med Res.* 2019 Feb;47(2):653-661.
167. Porriño-Bustamante ML, Fernández-Pugnaire MA, Arias-Santiago S. A Cross-sectional Study of Rosacea and Risk Factors in Women with Frontal Fibrosing Alopecia. *Acta Derm Venereol.* 2019 Nov 1;99(12):1099-1104.
 168. Pindado-Ortega C, Saceda-Corralo D, Buendía-Castaño D, Fernández-González P, Moreno-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, et al. Frontal fibrosing alopecia and cutaneous comorbidities: A potential relationship with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3): 596–597.e1.
 169. Egeberg A, Riis P, Gislason G.H, Pontoppidan J. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Dermatol*, 74 (4) (2016), pp. 667-672.e1.
 170. Saceda-Corralo D, Fernández-Crehuet P, Fonda-Pascual P, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones O.M, Vañó-Galván S. Clinical Description of Frontal Fibrosing Alopecia with Concomitant Lichen Planopilaris. *Skin Appendage Disord* 2018;4:105–107.
 171. Erbağci Z, Ozgöztaşı O. The significance of demodex folliculorum density in rosacea. *Int J Dermatol.* 1998;37:421–5.
 172. Mervis JS, Borda LJ, Miteva M. Facial and Extrafacial Lesions in an Ethnically Diverse Series of 91 Patients with Frontal Fibrosing Alopecia Followed at a Single Center. *Dermatology.* 2019;235(2):112–9.
 173. Abbas O, Chedraoui A, Ghosn S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 57 (2007), pp. S15-S18.
 174. Krueger L, Svigos K, Brinster B, Elbuluk N. Frontal fibrosing alopecia: cutaneous associations in women with skin of color. *Cutis* 2018 Nov;102(5):335-338.
 175. Harries MJ, Wong S, Farrant P. Frontal fibrosing alopecia and increased scalp sweating: is neurogenic inflammation the common link? *Skin Appendage Disord.* 2016; 1: 179–84.
 176. Junqueira Ribeiro Pereira AF, Vincenzi C, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia in two sisters. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162: 1154–5.

177. Dlova N, Goh CL, Tosti A. Familial frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):220-2.
178. Rivas MM, Antolín SC, Sambucety PS, González ES, Ruíz de Morales JM, Prieto MÁ. Frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris in HLA-identical mother and daughter. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015 Mar-Apr;81(2):162-5.
179. Porriño-Bustamante ML, et al. Familial frontal fibrosing alopecia: A cross-sectional study of 20 cases from nine families. *Australas J Dermatol*. 2019 May;60(2):e113-e118.
180. Melo DF, Mattos Barreto T de, Saceda-Corralo D, Machado CJ et al. Epidemiological and clinical features of pattern III frontal fibrosing alopecia (pseudo fringe type): a multicenter series of 38 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun 1;S0190-9622(20)31000-8.
181. Saceda-Corralo D, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones O' M, et al. Health-related quality of life in patients with frontal fibrosing alopecia. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 479–480.