

Psihosocijalni i imunološki čimbenici u nastanku alopecije areate

Brajac, Ines

Doctoral thesis / Disertacija

2001

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:324155>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Ines Brajac

PSIHOSOCIJALNI I IMUNOLOŠKI ČIMBENICI
U NASTANKU ALOPECIJE AREATE

Doktorska disertacija

Rijeka, 2001

I AUTOR

Ime i prezime : Ines Brajac
Datum i mjesto rođenja.: 18. travnja 1964. Rijeka
Završeni fakultet : Medicinski fakultet Rijeka, 1987.
Posdiplomski studij: Medicinski fakultet u Rijeci, 1994
Sadašnje zaposlenje: K B C Rijeka

II PODACI O DISERTACIJI I MENTORIMA

Naslov rada: PSIHOSOCIJALNI I IMUNOLOŠKI ČIMBENICI U NASTANKU ALOPECIJE AREATE

Broj str.142,sl. 14,tab.24, bibliografskih podataka: 140
Ustanova ili mjesto gdje je disertacija izrađena: K B C Rijeka, Medicinski fakultet Rijeka i Filozofski fakultet Rijeka

Znanstvena disciplina: BIOMEDICINA I ZDRAVSTVO
Mentori: prof.dr.sc. Franjo Gruber
Fakultet na kojem je obranjena: Medicinski fakultet Rijeka

III OCJENA I OBRANA

Datum prijave teme: 4. studenog 2000.
Datum predaje rad: 28. veljače 2001.
Datum sjednice Vijeća na kojoj je rad prihvaćen: 15. svibnja 2001.
Sastav Povjerenstva koje je rad ocijenilo
prof.dr.sc. Biserka Radošević-Stašić, doc.dr.sc. Eduard Pavlović i prof.dr.sc. Franjo Gruber
Datum obrane : 1. lipnja 2001.
Sastav Povjerenstva pred kojim je rad obranjen: I s t i

Mentor rada: Prof. dr. sc. Franjo Gruber

Doktorska disertacija obranjena je dana:

na:

pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Rad ima 160 listova

UDK klasifikacija:

Istraživanje je provedeno u okviru sljedećih projekata Ministarstva znanosti i tehnologije vlade Republike Hrvatske:

Projekt broj 006237: Psihoneuroimunološki mehanizmi u nastanku dermatosa

Voditelj projekta: Doc. dr. sc. Danijela Malnar

Projekt broj 062020 : Utjecaj pijenja alkohola i pušenja na kožu i vidljive sluznice

Voditelj projekta: Prof dr sc Anto Jonjić

S A Ž E T A K

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj studije bio je istražiti ulogu psihosocijalnih i imunoloških čimbenika u etiopatogenezi alopecije areate (AA).

ISPITANICI I METODE

Utvrđeni su međusobni odnosi limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi (CD4+, CD8+, CD16+, CD56+) kod 45 ispitanika s alopecijom areatom, kao i kod 45 ispitanika kontrolne skupine. Također su utvrđene karakteristike perifolikularnog limfocitnog infiltrata u aktivnoj i stabilnoj fazi bolesti, pri čemu su korištena monoklonska antitijela (CD3, CD4, CD8, IL-2r, antigeni HLA I i II). Svi su ispitanici ispunili upitnike sociodemografskih podataka, nedavnih stresnih zbivanja, kao i ljestvice samoprocijene (anksioznost, subjektivna percepcija stresa, nekompetentnost).

REZULTATI

Broj CD4+ stanica je smanjen kod ispitanika sa AA, dok u postotku CD4+, CD16+, CD56+, te odnosu CD4+/CD8+ nema razlike između skupine ispitanika sa AA i kontrolne skupine. Također, nema značajnih razlika među skupinama u postotku perifernih limfocitnih subpopulacija obzirom na aktivnost bolesti.

U uzorcima kože s vlasišta kod ispitanika sa AA u aktivnoj fazi bolesti jako su izražene perifolikularno smještene CD3+, CD4+, IL-2r+, te HLA I+ stanice, dok su CD8+ i HLA II+ stanice slabo izražene. U uzorcima kože u stabilnoj fazi bolesti također je utvrđena prisutnost brojnih CD3+ i CD4+ stanica. HLA II+ stanice ne mijenjaju se obzirom na aktivnost bolesti, dok su HLA I+ stanice u neaktivnoj fazi bolesti slabije izražene, a CD4+ i IL-2r stanice gotovo odsutne.

U kontrolnoj skupini ispitanika, u uzorcima kože s vlasišta, CD8+ stanice vrlo su rijetke i nalaze se posvuda u dermisu. Također su malobrojne i CD4+ stanice, a uglavnom su vezane uz lojne žljezde.

Sociodemografske značajke ne razlikuju se između ispitanika s AA i ispitanika kontrolne skupine.

Broj stresnih događaja nema utjecaj na nastanak AA, iako subjektivna percepcija stresnih događaja postaje jača trajanjem AA i značajno je jače izražena kod bolesnika sa AA nego kod ispitanika kontrolne skupine.

Anksioznost je značajno izraženija kod ispitanika sa AA nego kod ispitanika kontrolne skupine. Anksioznost je u ovom istraživanju bila stabilna karakteristika koja se nije mijenjala sa tijekom bolesti i vjerojatno predstavlja jedan od etioloških čimbenika za AA.

Subjektivna percepcija kompetentnosti nema utjecaja na nastanak AA, postaje jače izražena tijekom trajanja bolesti, te se vjerojatno radi o posljedici, a ne uzroku stanja.

ZAKLJUČAK

Istraživanje upućuje na ulogu imunoloških mehanizama u patogenezi bolesti, naglašavajući moguću ulogu anksioznosti u etiologiji. Također, utvrđene su značajne promjene u kompetentnosti i percepciji stresa tijekom trajanja AA.

KLJUČNE RIJEČI

alopecija areata, imunologija, stresni događaj, anksioznost, kompetentnost

SUMMARY

OBJECTIVE

The aim of the study was to investigate the role of psychosocial factors and immunity in aetiology and pathogenesis of alopecia areata (AA).

PATIENTS AND METHODS

The proportions of peripheral blood CD4+, CD8+, CD16+ and CD56+ were determined in 45 patients with alopecia areata, as well as in 45 healthy individuals. We carried out in all patients the phenotype of perifollicular lymphocytic infiltration in progressive phase and in stabilised phase, too. Monoclonal antibodies were used against CD3, CD4, CD8, IL-2r, and antigens HLA I, II.

All patients with AA and controls were filled questionnaires about sociodemographic data and self-evaluation scales considering stressful events in last six months, stress perception, anxiety and competence.

RESULTS

The percentage of CD4+ cells was decreased in AA patients compared to the controls, while percentage of CD8+, CD16+, CD56+, and ratio CD4/CD8 remained unchanged. There were no significant differences between AA patients and controls in proportions of peripheral blood lymphocytic subpopulations, considering disease activity.

In specimens from affected skin in progressive phase CD3+, CD4+, IL2r+ and HLA I antigens, were widely expressed by the majority of the perifollicular infiltrate and by the bulbar keratinocytes. CD8+ and HLA II antigens were weakly expressed. In the specimens from affected skin in stabilised phase there were also abundant CD3+ and CD4+. HLA II antigens

was unchanged considering progressive phase, HLA I was weaker expressed than in early lesions, and CD8⁺ and IL-2r⁺ were almost absent.

All controls showed very few CD8⁺ cells, scattered throughout the dermis, and few CD4⁺ cells generally in association with sebaceous glands. HLA I was weakly expressed, and HLA II and IL-2r⁺ were almost absent.

There were no differences in sociodemographic data between patients with AA and controls. Also, we concluded that number of stressful life events had no influence on onset of AA. Subjective perception of such events became stronger during the course of AA, and was significantly strongly expressed by patients with AA, than in controls. We must stress out the role of anxiety, which was also significantly more expressed in patients with AA than controls. Anxiety was stabile characteristic in our investigation, and remained unchanged in all patients with AA during the course of disease so it is probably one of etiological factors for AA. Subjective perception of competence became strongly expressed in patients during the course of AA, so we conclude that it was consequence rather than cause of disease.

CONCLUSION

Our findings suggest the role of immunologic mechanisms in the pathogenesis of the disease stressing the possible role of anxiety in aetiology. Also, we noted the significant changing in competence and perception of stressful events in prolonged course of alopecia areata.

KEY WORDS

alopecia areata, immunology, stressful events, anxiety, competence

SADRŽAJ

UVOD	1
1. Značaj humanog folikula dlake	1
2. Biologija humanog folikula dlake	2
2.1. Ciklus dlake	2
2.2. Regulacija ciklusa dlake	4
2.2.1. Matična stanica	4
2.2.2. Čimbenici rasta	5
3. Alopecija areata	7
3.1. Klinička slika	7
3.2. Patohistologija	8
3.3. Tijek bolesti i prognoza	9
3.4. Etiologija i patogeneza	10
3.4.1. Genetski čimbenici	10
3.4.2. Infektivna teorija	11
3.4.3. Autoimunost	12
3.4.3.1. Stanična imunost	13
3.4.3.2. Humoralna imunost	17
3.5. Pridružene bolesti	19
3.6. Alopecija areata u nehumanih primata: animalni modeli	20
3.7. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza	21
3.7.1. Diferencijalna dijagnoza	21
3.7.2. Dijagnostičke tehnike	22
3.7.2.1. Povlačenje kose (light pull test)	22
3.7.2.2. Trihogram	22
3.7.2.3. Evaluacija ispale/iščupane dlake	23
3.7.2.4. Fototrihogram	23

3.7.2.5. Biopsija	23
3.8. Terapija	24
3.8.1. Nespecifični iritansi	24
3.8.2. Imunosupresivna sredstva	24
3.8.3. PUVA	25
3.8.4. Imunomodulatori	26
3.8.4.1. Topička imunoterapija	26
3.8.4.2. Ciklosporin	27
3.8.4.3. Isoprinosin	27
3.8.5. Minoksidil	28
3.8.6. Nove terapijske strategije	28
4. Psihosocijalni i imunološki čimbenici u nastanku bolesti kože	29
4.1. Anatomska i funkcionalna povezanost centralnog nervnog sustava i imunološkog sustava	29
4.2. Medijatori neuro-imune komunikacije	31
4.3. Neurobiologija kože	33
4.3.1. Neuroanatomija	33
4.3.2. Neurogena upala	34
4.3.3. Neuropeptidi	35
4.3.4. Uloga neuropeptida u bolestima kože	37
4.4. Imunologija kože i folikula dlake	39
4.5. Psihosocijalni čimbenici i imuni sustav	40
 CILJEVI ISTRAŽIVANJA	 43
 ISPITANICI I METODE	 44
1. Ispitanici	44
2. Metode	45
2.1. Opis postupka biopsije	45

2.2. Metoda imunohistokemije	46
2.3. Opis postupka venepunkcije	47
2.4. Imunofenotipizacija limfocita periferne krvi	47
2.5. Upitnik i ljestvice samoprocjene	48
2.5.1. Upitnik sociodemografskih podataka	48
2.5.2. Ljestvice samoprocjene	49
2.5.2.1. Broj stresnih događaja	49
2.5.2.2. Percepcija stresa	49
2.5.2.3. Anksioznost kao crta ličnosti	52
2.5.2.4. Percipirana nekompetentnost	53
2.6. Statistička raščlamba rezultata	54
 REZULTATI	 55
1. Sociodemografske, zdravstvene i psihosocijalne varijable	55
1.1. Razlike u sociodemografskim i zdravstvenim varijablama između skupina	55
1.1.1. Dob kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom	56
1.1.2. Spol kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom	56
1.1.3. Stručna sprema kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom	58
1.1.4. Radni status kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom	60
1.1.5. Bračni status kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom	62
1.1.6. Kronične bolesti kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom	64

1.1.7. Kronične bolesti u obiteljima kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom	66
1.1.8. Alopecija areata u obiteljima kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom	68
1.1.9. Klinički oblici, tijek i učestalost recidiva u skupini ispitanika s alopecijom areatom	68
1.1.10. Pušenje u kontrolnoj skupini, skupini ispitanika sa alopecijom areatom i skupini ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom	69
1.2. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupina	70
1.2.1. Broj stresnih događaja u kontrolnoj skupini ispitanika, skupini ispitanika s alopecijom areatom, skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta	70
1.2.2. Subjektivna percepcija stresa u kontrolnoj skupini ispitanika, skupini ispitanika s alopecijom areatom, skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta	73
1.2.2.1. Skupine K i AA	73
1.2.2.2. Skupine K i RA	74
1.2.2.3. Skupine RA i A1	75
1.2.3. Anksioznost u kontrolnoj skupini ispitanika, skupini ispitanika s alopecijom areatom, skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta	77
1.2.3.1. Skupine K i AA	77
1.2.3.2. Skupine K i RA	79
1.2.3.3. Skupine RA i A1	80
1.2.4. Percipirana nekompetentnost u kontrolnoj skupini ispitanika, skupini ispitanika s alopecijom areatom, skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta	81
1.2.4.1. Skupine K i AA	81
1.2.4.2. Skupine K i RA	81
1.2.4.3. Skupine RA i A1	82
1.3. Odnos psihosocijalnih varijabli unutar skupina	83

1.3.1. Odnos psihosocijalnih varijabli u kontrolnoj skupini ispitanika	83
1.3.2. Odnos psihosocijalnih varijabli u skupini ispitanika s alopecijom areatom	84
2. Imunološki status periferne krvi i izraženost diferencijacijskih biljega i antigena HLA I i II razreda u koži vlasišta	85
2.1. Testiranje razlika psihosocijalnih varijabli između ispitanika	85
2.2. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupina	86
2.2.1. Razlike u limfocitnim subpopulacijama između kontrolne skupine ispitanika i skupine ispitanika s alopecijom areatom	87
2.2.2. Razlike u limfocitnim subpopulacijama između skupina prema aktivnosti bolesti	88
2.3. Odnos limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi unutar skupina	89
2.3.1. Odnos limfocitnih subpopulacija u kontrolnoj skupini ispitanika	89
2.3.2. Odnos limfocitnih subpopulacija u skupini ispitanika s alopecijom areatom	90
2.4. Razlike u izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA I i II razreda u koži vlasišta između skupina	91
2.4.1. Razlike u izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda između kontrolne skupine i skupine ispitanika s alopecijom areatom	92
2.4.2. Razlike u izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda između skupina prema aktivnosti bolesti	94
3. Odnos imunološkog statusa periferne krvi, psihosocijalnih varijabli i izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda I i II u koži vlasišta	96
3.1. Odnos imunološkog statusa periferne krvi i psihosocijalnih varijabli unutar skupina	96
3.1.1. Odnos limfocitnih subpopulacija periferne krvi i psihosocijalnih varijabli u kontrolnoj skupini	96
3.1.2. Odnos limfocitnih subpopulacija periferne krvi i psihosocijalnih varijabli u skupini ispitanika s alopecijom areatom	97
3.2. Razlike u imunološkom statusu periferne krvi i psihosocijalnim varijablama između skupina prema izraženosti diferencijacijskih biljega u koži vlasišta	97

3.2.1. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD3+ stanicama i skupine ispitanika s jako izraženim CD3+ stanicama u koži vlasišta	98
3.2.2. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD3+ stanicama i skupine ispitanika s jako izraženim CD3+ stanicama u koži vlasišta	99
3.2.3. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD4+ stanicama i skupine ispitanika s jako izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta	100
3.2.4. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD4+ stanicama i skupine ispitanika s jako izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta	101
3.2.5. Razlike u limfocitnom subpopulacijama periferne krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD8+ stanicama i skupine ispitanika s jako izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta	102
3.2.6. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD8+ stanicama i skupine ispitanika s jako izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta	103
3.2.7. Razlike u limfocitnim subpopulacijama periferne krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim IL-2r+ stanicama i skupine ispitanika s jako izraženim IL-2r+ stanicama u koži vlasišta	104
3.2.8. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim IL-2r+ stanicama i skupine ispitanika s jako izraženim IL-2r+ stanicama u koži vlasišta	105
3.3. Razlike u imunološkom statusu periferne krvi i psihosocijalnim varijablama između skupina prema izraženosti antigena HLA u koži vlasišta	106
3.3.1. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA I razreda i skupine ispitanika sa jako izraženim antigenima HLA I razreda u koži vlasišta	106
3.3.2. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA I razreda i skupine ispitanika sa jako izraženim antigenima HLA I razreda u koži vlasišta	107
3.3.3. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA II razreda i skupine ispitanika sa jako izraženim antigenima HLA II razreda u koži vlasišta	108

3.3.4. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA II razreda i skupine ispitanika sa jako izraženim antigenima HLA II razreda u koži vlasišta	109
RASPRAVA	110
1. Sociodemografski, zdravstveni i psihosocijalni čimbenici u nastanku alopecije areate	110
2. Imunološki status periferne krvi i izraženost diferencijacijskih biljega i antigena HLA I i II razreda u koži vlasišta	117
2.1. Imunološki status periferne krvi	117
2.2. Izraženost diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda I i II u koži vlasišta	119
3. Odnos imunološkog statusa periferne krvi, izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda u koži vlasišta	125
4. Utjecaj psihosocijalnih čimbenika na imunološki status periferne krvi i kože kod ispitanika s alopecijom areatom	126
ZAKLJUČCI	130
LITERATURA	133
ŽIVOTOPIS	143

U V O D

1. ZNAČAJ HUMANOG FOLIKULA DLAKE

Folikul dlake (FD) je vitalna komponenta kože sisavaca, iako se njegoa uloga evolucijski znatno mijenja. Današnjem čovjeku dlaka na tijelu nema veliki funkcionalni značaj, osim specijaliziranih dlaka na posebnim mjestima. Gusti dlačni pokrov na vlasištu dobra je zaštita od aktiničkog oštećenja, a izvjesnu su zaštitnu ulogu od okoliša zadržale i specijalizirane dlake u nozdrvama, te obrvice i trepavice.

Važna funkcija dlake je i sudjelovanje u senzornoj percepciji. Svaki je FD inerviran brojnim senzornim ograncima koji reagiraju na dodir vlakna. Time je omogućen široki raspon taktilnog osjeta obrasle površine kože. (1)

Završna, ali ne manje važna uloga dlake, a naročito kose, je njen znatan udio u stvaranju vizualnog identiteta, kroz široki raspon socijalnih i seksualnih poruka koje odaje specifičnim stilom i bojom.

FD se sastoji od brojnih specijaliziranih stanica koje su uključene u cikličnu proizvodnju dlake i shodno tome prilagođene intenzivnom tkivnom remodeliranju. Proizvodnja dlake njegoa je primarna i najvažnija funkcija. Zbog svoje specifičnosti predstavlja dobar model za istraživanje stanične proliferacije i diferencijacije, morfogeneze, strukturne formacije i ciklične regulacije.

2. BIOLOGIJA HUMANOG FOLIKULA DLAKE

2.1. CIKLUS DLAKE

Poznavanje ciklusa dlake važno je za razumijevanje patogeneze ne samo bolesti kose, već i kože, budući da je utjecaj folikula dlake na sve okolne strukture znatan. Za vrijeme aktivne faze rasta njegov najdublji dio nalazi se u potkožnom masnom tkivu, bogato je vaskulariziran i inerviran, a u bliskoj je vezi s epidermisom, dermisom i pilosebacealnim aparatom.

Formiranje stanica dlake od strane folikularnog matriksa ne odvija se u kontinuitetu već slijedi strogo određeni ciklički model. (2)

Anagenu fazu odlikuje znatna metabolička aktivnost među keratinocitima matriksa koji proizvode stabljiku dlake i unutarnju ovojnici korijena. Faza se dijeli na šest podfaza od kojih se faze od I-V zovu proanagene. U metanagenoj fazi koja nakon toga uslijedi dolazi do rasta dlake na površini epidermisa.

Za vrijeme posljednjeg dijela anagena folikul se nalazi duboko u dermisu, čvrsto usidren u potkožno masno tkivo. Dubina i smještaj samog bulbusa ovise o vrsti i veličini folikula.

Na kraju anagene faze bulbus mijenja položaj pomičući se površnije zbog smanjivanja folikula ispod hvatišta mišića podizača dlake. Koncentrični slojevi unutarnjeg ovoja korijena koji sidre i učvršćuju dlaku u folikulu prisutni su sada samo na dnu istmusa, te dlaka u sljedećoj fazi lako ispada.

Katagena faza je vrijeme involucije. Radi se o prijelaznoj fazi ciklusa između anagena i telogena koja traje između dva i četiri tjedna. Folikul u ovoj fazi prolazi seriju morfoloških i molekularnih promjena koje su udružene s apoptozom. Melanociti matriksa prestaju proizvoditi melanin i resorbiraju dendrite, a keratinociti prestaju sa proliferacijom i prolaze

kroz terminalnu diferencijaciju. (3) Navedeni procesi stvaraju dlaku koja je pri bazi tanja i znatno svjetlija. Stanice folikularne papile postaju oble i ostaju u vezivu koje se kontrahira i zbija papilu. Tijekom katagena zadeblja i vezivno tkivo ovojnice korjena.

Na kraju ove faze papila miruje na dnu trajnog dijela folikula i ostaje tamo tijekom cijelog telogena.

Telogena faza traje tri do četiri mjeseca iako dužina ovog perioda nije ista na svim djelovima tijela. Najdublji dio dlake u ovoj fazi u cjelosti je keratiniziran zbog primjesa tvrdog keratina od okolnog folikularnog epitela.

Tijekom kasnog telogena dlaka više nije čvrsto usidrena u tkivu. Veza između donjeg dijela dlake i folikularne vreće nestaje te dlaka lako ispada. Dlaka koja ispadne u telogenu ima tipičan završetak u vidu lukovice. Početak rasta nove anagene dlake ispod telogenog folikula, iz istog pilosebacealnog ušća, vodi ka ispadanju zaostalih dlačnih struktura.

Ispadanje kose fiziološki je proces kojem se staro vlakno zamjenjuje novim. (2)

2.2. REGULACIJA CIKLUSA DLAKE

Čimbenici koji utjecu na rast dlake slabo su poznati. Većina istraživanja na FD stoga su usmjerena prema rasvjetljavanju regulacije ciklusa i rasta dlake. Pokušava se razviti odgovarajući model FD, utvrditi lokalizacija folikularne matične stanice, proučiti stanice papile i njene produkte, te definirati mehanizme epitelno - mezenhimalne interakcije.

Razumijevanje ovog ciklusa nužno je za tumačenje pojave neožiljnih alopecija koje su rezultat povećanja broja folikula u telogenoj fazi, ili regresivne metamorfoze terminalnih folikula.

2.2.1. Matična stanica

Stanična proliferacija u samoobnavljajućem tkivu kao što je FD mora nadoknaditi gubitak i stvoriti tkivo visokog stupnja strukturnog reda. Ovo zahtjeva populaciju stanica koje tijekom čitavog života zadržavaju sposobnost razmnožavanja, tzv osnovnih, ili matičnih stanica.

Određivanje mjesta ovih stanica centralno je pitanje u biologiji FD. Matične stanice su nediferencirane i pluripotentne. Sporo prolaze kroz stanične cikluse, zadržavajući proliferativnu rezervu. Podjelom matične stanice nastaju dvije jedinice od kojih jedna ostaje osnovna matična stanica, a druga prolazi kroz terminalnu diferencijaciju. Kada naposljetku iscrpe svoj proliferativni potencijal i same prolaze krajnju fazu diferencijacije.

Stanice koje zadovoljavaju navedene kriterije identificirane su na interfolikularnom epidermisu i u folikulu dlake. Na osnovi dosadašnjih zapažanja smatra se da epitelijalne matične stanice naseljavaju specifično zadebljanje u gornjem dijelu FD. Opisane stanice imaju sve osobine matičnih stanica, mogu biti potaknute na proliferaciju raznim faktorima rasta,

posjeduju primitivnu citoplazmu i relativno su nediferencirane. Također, njihov je proliferativni kapacitet znatno veći nego u drugih epitelnih stanica folikula dlake. Zajedno sa stanicama dermalne papile u stanju su stvoriti vitalni FD. Logični smještaj navedenih stanica na dnu trajnog dijela folikula, štiti ove važne strukture od destrukcije tijekom telogena. Ovakav smještaj matičnih stanica također otvara mogućnost da tijekom telogena bliski kontakt sa stanicama papile dovede do stimulacije rasta novog folikula. (4)

2.2.2. Čimbenici rasta

Postoje brojni dokazi da je imuni sistem uključen u fiziološku regulaciju rasta dlake, kao i u patogenezu nekih bolesti kose.

Imunomodulatorni citokini ne djeluju samo kao medijatori imunog odgovora, već reguliraju proliferaciju i diferencijaciju neimunoloških stanica. Također je utvrđena njihova uloga u regulaciji rasta dlake.

Istražen je utjecaj brojnih interleukina (IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10), G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), TNF-alfa (tumor necrosis factor), TNF-beta, te IFN gama (gamma interferon), na rast FD in vitro. (5, 6, 7) Studije su utvrdile da su IL1-alfa, IL1-beta, te TNF-alfa snažni inhibitori rasta dlake. Utjecajem navedenih citokina dolazi do formacije distrofičnih anagenih folikula. (5) Histološki se promjene očituju kondenzacijom dermalne papile i prekidom procesa keratinizacije.

Istražen je i utjecaj insulina, kao i IGF-I i IGF-II (insulin-like growth factor) na rast FD in vitro. (6) Insulin u fiziološkim koncentracijama ili njegov nedostatak značajno inhibiraju rast FD, pri čemu folikuli prerano ulaze u katagen. Stanje je karakterizirano kondenzacijom papile, zadebljanjem staklaste membrane i formiranjem lukovičaste strukture. Nasuprot ovome, IGF-I

i IGF-II stimuliraju rast FD u ovisnosti o dozi, te sprečavaju ulazak folikula u katagen, pri čemu je IGF-I jači stimulator. Moguće je dakle da su oba navedena faktora rasta važni fiziološki regulatori ciklusa dlake. Hipotezu podupire zapažen pad ekspresije mRNA za IGF-I tijekom ranog katagena. Mjesto stvaranja IGF-I nije za sada poznato.

Značajan utjecaj na sintezu DNA u FD primjećen je i u prisutnosti EGF (epidermal growth factor ili transforming growth factor-alfa). Utjecaj EGF-a karakteriziran je umnožavanjem i proliferacijom stanica vanjske ovojnice folikula. Ove stanice dovode do potiskivanja stanica matriksa i njihovog udaljavanja od papile što rezultira stvaranjem lukovičaste strukture bulbosa. EGF dakle aktivira visokoproliferativnu populaciju stanica FD, te može igrati ulogu u započinjanju ranog anagena gdje intenzivna proliferacija stanica vanjske ovojnice folikula dovodi do stvaranja novog folikula. Druga uloga EGF-a vjerojatno je u prelazu anagena u katagenu fazu. (7)

FGF (fibroblast growth factor) utječe na folikularnu morfogenezu, sudjeluje u regulaciji mitotičke aktivnosti i diferencijaciji. Receptori za ovaj čimbenik rasta utvrđeni su u folikularnoj papili te na bazalnim keratinocitima epidermisa. (8)

Proteoglikani, koji se nalaze u međustaničnoj tvari i na staničnim površinama, također mogu sudjelovati u regulaciji rasta i diferencijaciji stanica, što je za sada potvrđeno na razvoju folikula u glodavaca. (8)

Važnost hormonskog utjecaja, naročito androgena na stanice folikularne papile dugo je poznata, kao i rezultirajuća androgenetska alopecija.

3. ALOPECIA AREATA

3. 1. KLINIČKA SLIKA

Alopecia areata (AA) je učestala bolest koja se očituje neožiljnim ovalnim žarištima bez dlake. Žarišta mogu spontano regredirati ili pak progredirati u dugotrajnu totalnu alopeciju (alopecia totalis-AT), odnosno univerzalnu alopeciju (alopecia univerzalis-AU) sa gubitkom svih tjelesnih dlaka.

AA započinje akutno, asimptomatski, u dobi između 5. i 40. godine života i zahvaća podjednako oba spola. Primarno žarište u 60% slučajeva nastaje na vlasištu. Karakterističnog je izgleda, ovalno ili okruglo i oštro ograničeno. Gubitak dlaka je potpun, a koža je glatka i bez znakova upale. Na rubovima aktivnog žarišta dlaka ispada spontano ili uz lagano povlačenje. Izgled ispale dlake je karakterističan za telogenu fazu ili je distrofičan u vidu uskličnika. (9)

U težim slučajevima AA dlake ispadaju i na trepavicama i obrvama što može u početku biti i jedini znak bolesti.

Ofijaza (ophiasis) je klinički oblik AA karakteriziran primarnim žaristem obično u okcipitalnoj regiji, uz trakastu progresiju uz rubove vlasišta.

AT i AU su teške forme bolesti sa potpunim gubitkom dlaka na vlasištu, odnosno gubitkom svih tjelesnih dlaka. Razvijaju se akutno ili postepeno, iz žarišnih oblika, najčešće ofijaze.

Paranevoidna alopecia je poseban oblik bolesti sa ispadanjem dlake u okolini melanocitnih nevusa.

AA je praćena promjenama na noktima i očima što dokazuje sistemsku prirodu bolesti. Promjene na noktima su prisutne u 7-66% slučajeva i prethode, slijede ili su jedini znak AA. (10, 11) Nokti mogu imati točkaste udubina, uzdužne brazde, nepravilna zadebljanja, ili su

zamućeni i lomljivi. Difuzno zadebljanje nokatne ploče dovodi do trahionihije (trachyonychia), što se dešava u 3, 3% odraslih i 12% djece sa AA. (12) Tvrdnja da se radi o promjenama vezanim uz AA potvrđena je patohistološkim nalazom. Veće distrofične promjene koje ponekad vode ispadanju noktiju, u korelaciji su sa stupnjem gubitka kose. (10)

Promjene na očima primjećene u tijeku AA su rijetke i očituju se kataraktom koja je češća u atopičara, asimptomatskim točkastim zamućenjima leće, atrofijom irisa i promjenama na krvnim žilama fundusa. (9)

Zadovoljavajuća klasifikacija AA za sada nije učinjena. Podjela koja je uključila pridružene bolesti nastala je na osnovu dugotrajne kliničke studije još 1965. godine od strane Ikede, koji je AA podijelio na sljedeće tipove: uobičajeni tip, atopični, prehipertenzivni i kombinirani tip. (13)

3.2. PATOHISTOLOGIJA

Reduciran broj ili nedostatak zrelih anagenih folikula u histološkim rezovima upućuje na dijagnozu AA. Aktivna lezija pokazuje promjene regresivnog karaktera. Zahvaćeni anageni folikul prolazi katagenu involuciju i ispada u telogenu. (14) Karakterističan nalaz za AA su minijturni hipoplastični folikuli zaustavljeni u ranoj fazi anagena. Bulbus je mali, tanak, površno smješten u koži, matriks znatno reduciran, a sama papila sadrži samo nekoliko stanica. (15)

Opisani hipoplastični FD proizvodi unutarnju ovojniciu korijena i nesavršenu rudimentarnu strukturu nalik na dlaku. Keratinizacija je nepotpuna, te se u dlaci mogu naći stanice s jezgrama ili je vidljiv isključivo keratinski debris. (14) Folikularno se ispražnjavanje započinje isključivo u teškim oblicima AA. Pogoršava se s trajanjem bolesti i dobi pacijenta. (16)

Glavna histološka karakteristika je infiltrat mononukleara koji okružuje duboke djelove folikula poput roja pčela. Smješten je peribulbarno i intrafolikularno a intenzitet i gustoća smanjuju se sa vremenom trajanja AA.

Kada u leziji AA nedostaje folikularni infiltrat dijagnoza bolesti ovisi o prepoznavanju drugih histoloških značajki. Prisutnost eozinofila unutar peribulbarnog infiltrata te između fibroznih tračaka karakteristična je za sve faze bolesti.

Izgled i veličina lojnih i znojnih žljezda ovise o trajanju bolesti. Vremenom mogu postati atrofične i malobrojne iako njihovo ostećenje nije u zavisnosti o težini kliničke slike.

(17)

Melanociti nestaju iz bulbosa i pomiču se prema dermalnoj papili. Degenerativne promjene strukture, kompozicije i aktivnosti melanocita u ovisnosti su o aktivnosti bolesti. Tijekom bolesti zabilježen je i neuobičajeni smještaj melanocita u vanjskoj ovojnici korjena.

(18)

3.3. TIJEK BOLESTI I PROGNOZA

AA se najčešće javlja u akutnoj i blagoj formi, a rijede u kroničnom, teškom obliku bolesti, gdje kosa u atakama ispada tijekom niza godina. Maligne, fulminantne alopecije do potpunog gubitka dlake na tijelu dovode u vrlo kratkom vremenu.

Trajanje početne atake u 30% slučajeva kraće je od šest mjeseci, u 50% slučajeva manje od jedne godine, a u 70-80 % slučajeva manje je od pet godina. Potpuni oporavak izostaje u 20-30% slučajeva. (9)

Tijek bolesti u potpunosti je nepredvidiv, te je u ranoj fazi bolesti nemoguće dati odgovarajuću prognozu. Spontana regresija uobičajena je u žarišnoj alopeciji, ali je znatno rjeđa u AT i AU. Loša prognoza uključuje zahvaćenost više od 30% vlasišta, pojavu bolesti

prije puberteta, udruženost AA sa atopijskim bolestima, ofijazu, bolesnike sa pozitivnom familijarnom anamnezom, osobe muškog spola, brzu progresiju bolesti, gubitak kose na trepavicama i obrvama, kao i teške promjene na noktima. (9)

3.4. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

3.4.1. Genetski čimbenici

Familijarna incidencija AA u raznim studijama u širokom je rasponu od 10 do 47%. Prikaz slučajeva monozigotnih blizanaca sa istovremenim nastankom bolesti i identičnom kliničkom slikom jasno sugerira uključenost gena u patogenezu. (19) Način nasljeđivanja za sada je nepoznat. Neki autori iznose tvrdnje o autosomno dominantnom prijenosu uz nekompletnu penetraciju a drugi podržavaju teoriju o poligenском načinu prijenosa. (20) Učestalost AA u prvih rođaka pacijenata sa žarišnim oblikom AA je 13%, a sa AT i AU je čak 18%. (21)

Glavna skupina gena tkivne podudarnosti (MHC-major histocompatibility complex), geni za T-stanični receptor (TCR T-cell antigen receptor) i geni za imunoglobuline (Ig), tri su glavne familije gena koje utječu na težinu kliničke slike i tijek AA. (22)

Značaj antigena HLA sustava izuzetno je velik u nastanku bolesti. Polimorfizam aminokiselinskih ostataka omogućava različitosti u vezivanju antigena i procesu prezentacije T-stanicama, te doprinosi individualnim razlikama u tijeku bolesti.

Pacijenti sa AA imaju značajno veću učestalost određenih antigena HLA-D lokusa u usporedbi sa kontrolnom grupom iste rasne i etničke pripadnosti. Učestalost HLA-DR5 visoka je u pacijenata sa teškim, juvenilnim oblicima bolesti. (23) U opsežnim i dugotrajnim oblicima bolesti osim HLA-DR5 potvrđena je i visoka učestalost HLA-DR4. Nešto je manje značajna

asocijacija sa DRw52a (DRB3"0101) u bijele rase. Smatra se da navedeni alel daje prirodenu otpornost na AA. (20, 24)

Među DR11 alelima, DR1"1104 je najznačajnije povezan sa žarišnim oblikom AA, a DQB1"03 sa AT, AU. (19) Analizirano u cijelosti aleli DQB1"0301-0303 su prisutni s čak 80% učestalosti kod populacije sa AA i sa čak 92% učestalosti kod populacije sa AT i AU. Ova značajna asocijacija upućuje na važnu ulogu DQB1"03 alela u nastanku AA, što ga čini biljegom opće osjetljivosti. Teške forme AT i AU udružene su sa DQB1"0301(DQ7), dok su blaže žarišne AA karakterizirane visokom učestalošću DRB1"1104 (DR11). Ovi aleli smatraju se biljezima težine bolesti. (25)

Osim antigena HLA u nastanak i tijek AA uključeni su i geni za TCR lance. Proučen je TCR repertoar izraženosti V-beta lanca u koži vlasišta kod AA. Smatra se da bi uspješna izolacija specifičnih TCR slijedova u bolesnika mogla dovesti do identifikacije ciljnog antigena u AA. (26)

Zapaženi polimorfizam imunoglobulinskih alotipova (GM i KM) kao i njihove interakcije sa HLA antigenima (27), za sada ne pružaju dovoljno podataka da se donese zaključak o njihovoj ulozi u nastanku bolesti. Da bi smo definirali utjecaj ovih familija gena ili gena za citokine (npr. gen za IL-1 receptor antagonist, čija se asocijacija sa AA utvrdila tek nedavno), potrebne su daljnje opsežne familijarne studije. (28)

3.4.2. Infektivna teorija

Teorija o infektu kao vanjskom trigeru uz već napomenutu genetsku predispoziciju, vezana je uz citomegalovirus (CMV). CMV je član obitelji herpesvirusa i smatra se uzročnikom latentne infekcije FD, koja se zbiva nakon nespecifične kliničke slike.

Nakon potkožne injekcije virusa u eksperimentalnog miša C1, virus je pronađen u papili folikula dlake. Isti su miševi kasnije razvili sliku AA ili je došlo do prorijeđenog rasta dlake na mjestu inokulacije virusa. (29)

Latentnom CMV infekcijom isti autori objašnjavaju i tijek AA sa remisijama i relapsima.

Hipotezu međutim nije potvrdila druga istraživačka skupina koja je isključila postojanje CMV DNA u perifernoj krvi pacijenata sa AA (30). Evaluacija moguće uloge CMV ili nekog drugog infektivnog agensa u patogenezi AA zahtijeva daljnje studije.

3.4.3. Autoimunost

Hipotezu o sudjelovanju autoimunih mehanizama u patogenezi bolesti podupire udruženost AA i drugih autoimunih bolesti, promjene u staničnoj i humoralnoj imunosti uz infiltrat mononukleara oko anagenog folikula, te činjenica da bolest dobro reagira na terapiju imunosupresivima.

Identifikacija relevantnog ciljnog antigena za sada je neuspješna. Predloženo je nekoliko ciljnih stanica: stanice dermalne papile, čija je funkcija slabo proučena (31, 32), keratinociti matriksa koji prolaze ranu kortikalnu diferencijaciju (33) i melanociti. (18)

Važno je također utvrditi da li je kaskada imunoloških zbivanja letalna za ciljnu stanicu ili se isključivo radi o inhibiciji rasta produktima aktiviranih imunoloških stanica. Do sada su utvrđene razne forme stanične degeneracije koje se zbivaju tijekom AA (apoptoza, nekroza, tamna stanična transformacija). (34, 35)

Izostanak značajnije folikularne destrukcije, kao i reverzibilna priroda bolesti, upućuju na zaključak da je citopatogeni učinak usmjeren na funkcionalno važan cilj, ali brojčano se vjerojatno radi o manjoj populaciji stanica.

Koncept da limfociti mogu inhibirati funkciju za sada nepoznate matične stanice, a bez njenog uništenja (degeneracije), traži daljnje razmatranje.

3.4.3.1. *Stanična imunost*

Hipotezu o staničnom imunitetu u patogenezi AA podržava peri i intrafolikularni infiltrat T-limfocita, prisutnost predočnih stanica (APC), te izraženost antigena HLA razreda i adhezijskih molekula na strukturama folikula. Aktivirani T limfociti pri tome mogu djelovati direktno, citotoksično ili indirektno, putem citokina.

Subpopulacije T limfocita i NK stanice u perifernoj krvi

Kvantitativne studije staničnih populacija u perifernoj krvi kod AA dovele su do različitih zaključaka.

Prvi rezultati upućivali su na sniženje ukupnog broja T-limfocita u perifernoj krvi (36), međutim uporaba monoklonskih protutijela u novije vrijeme dovela je i do drugačijih zaključaka u pogledu odnosa limfocitnih subpopulacija. Dok neki autori utvrđuju normalnu perifernu raspodjelu CD4+ i CD8+ T-limfocita, kao i NK stanica, drugi otkrivaju sniženi postotak CD8+ stanica i u skladu sa time povišen omjer CD4/CD8. (37)

Postoje također tvrdnje da je broj aktiviranih T-stanica (HLADR+CD3+), te NK stanica (CD57-16+) u perifernoj krvi značajno viši u pacjenata sa teškim oblicima bolesti (AT/AU) ili je u korelaciji sa aktivnosti bolesti, budući da je snižen nakon kortikosteroidne terapije. (38)

Spomenuti rezultati ukazuju na izvjesna na odstupanja od normalnih vrijednosti perifernih limfocitnih subpopulacija, ali za sada bez utvrđene pravilnosti.

Citokini

Ravnoteža između proinflamatornih i antiinflamatornih citokina ima ulogu u tijeku alopecije podržavajući ili prekidajući slijed zbivanja. Proinflamatorne citokine otpuštaju aktivirani limfociti, interfolikularni fibroblasti i stanice dermalne papile.

Dokaz za sudjelovanje stanične imunosti u patogenezi alopecije pruža nam INF-gama kojeg proizvode aktivirani limfociti. Ovo je naime jedini poznati limfokin sposoban da inducira ekspresiju HLA-DR molekula na keratinocitima. (39) Iako se vjerojatno radi o sekundarnom zbivanju krajnji rezultat ekspresije je oštećenje keratinocita matriksa. Na mjestu aktivnih žarišta AA visoke su razine IFN-gama, IL-2, IL-1 beta, što odgovara citokinom profilu Th1 T-helper stanica. (40) Nakon terapije kontaktnim alergenom, dolazi do smanjenja razine IFN-gama i IL-1 beta za 60%, povišenja razine IL-2, IL-8, IL-10 i TNF-alfa, te rasta kose. (41)

INF-gama snažno inducira u vanjskoj folikularnoj ovojnici, ekspresiju HLA molekule razreda I, HLA-DR molekula te ICAM-I (intercellular adhesion molecule-1). In vivo međutim IFN-gama nije izazvao indukciju ekspresije HLA-DR na prekortikalnom matriksu i dermalnoj papili, što je navelo autore da zaključe da lokalno otpuštanje citokina nije dovoljno za aberentnu HLA-DR ekspresiju. (42)

TNF-alfa i IL-1 beta nisu u stanju inducirati ekspresiju HLA molekula, ali dovode do pojačane ekspresije ICAM-I. Navedeni citokini smanjuju IFN-gama induciranu ekspresiju HLA-DR molekula. TNF-alfa, koji se otpušta tijekom lokalne imunoterapije, može biti odgovoran za terapijski učinak. (43)

Svi citokini koje in vitro luče aktivirani limfociti (INF-gama, TNF-alfa, TGF-beta), uz utjecaj na izraženost HLA i adhezijskih molekula i na taj način mogućnosti indirektnog oštećenja stanica folikula, snažni su inhibitori diferencijacije keratinocita. (44)

Također, za citokine IL-1 alfa i IL-1 beta utvrđeno je da osim posredovanja u upalnim reakcijama i sudjelovanja u staničnoj diferencijaciji i proliferaciji, uzrokuju promjene u morfologiji FD slične onima u AA. (45)

INF-gama i IL-2 u vrlo su visokim količinama dokazani uglavnom u AT i AU, dok su razine IL-1 i IL-4 visoke u lokaliziranim oblicima bolesti. Visoke razine IL-2r izražene su na T-stanicama periferne krvi u svim fazama bolesti. (46)

Članovima IL-1 familije također se pripisuje snažan inhibitorski učinak na rast dlake. Stanice dermalne papile smatraju se imunološki aktivnim stanicama koje učestvuju u IL-1 potaknutom imunom odgovoru. Ove stanice in vitro izražavaju važne članove IL-1 familije, iako same ne proizvode veće količine IL-1 beta ili IL-1 RA (IL-1 receptor antagonist). IL-1 je snažan inhibitor rasta kose in vitro, te se smatra da inducira prekid ciklične aktivnosti folikula. (47)

Također je povećana učestalost IL-1 RA gena u AT i AU čime je dokazana njegova veza sa težinom kliničke slike. (28)

IL-1 beta, čija je izraženost u lezijama vlasišta kod AA također prisutna, proučava se kao mogući inhibitor rasta dlake. (48)

Uloga citokina u patogenezi AA može se svesti pod dvije hipoteze. Poremećaj regulacije gena za proinflammatory citokine može biti primarni poremećaj u AA, gdje bi u osobi odgovarajućeg genotipa vanjski triger potaknuo kaskadu zbivanja. Povećana produkcija citokina od strane stanica dermalne papile dovela bi do inhibicije rasta FD. Alternativno objašnjenje smatra proizvodnju proinflammatory citokina važnim, ali ipak sekundarnim zbivanjem koje je rezultat poremećaja negdje drugdje. (49)

Perifolikularni infiltrat i ekspresija adhezijskih molekula

Ektopična izraženost HLA DR antigena izražena je na epitelnim stranicama kore dlake i ovojnici folikula. Smatra se da je ova ekspresija sekundarno zbivanje u patogenezi i rezultat proizvodnje INF-gama od strane aktiviranih T-limfocita. Izraženost je u svježim lezijama kratkog trajanja slaba, a povećava se sa vremenom trajanja bolesti. Ovaj podatak također isključuje primarnu ulogu HLA DR ekspresije u patogenezi AA.

Postoje dokazi da folikularne epitelne stanice u AA izražavaju ICAM-1, dok je ekspresija ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1) zabilježena na mikrovaskulaturi FD. (50) Uočena ekspresija ICAM-2, ELAM-1 te LFA-1 izraženih na mikrovaskulaturi dermisa u korelaciji je sa razvojem mononuklearnog infiltrata. (51) Adhezijske molekule čija ekspresija je vezana uz početak bolesti, važna je u posredovanju pri adherenciji leukocita za endotel krvnih žila, te usmjeravanju upalnih stanica na mjesto lezije. Tvrdnji govori u prilog njihova lokalizacija u perifolikularnom dermisu oko krvnih žila i epitelu FD čime se omogućava usmjeravanje upalnih stanica.

U koži zahvaćenih regija postoji bogat perivaskularni i peribulbarni upalni infiltrat. Izraženost CD3+, CD4+, CD1a+ i HLA DR+ postoji na većini stanica, dok su CD8+ i CD 36+ stanice rijetke. (50)

Nema razlike u imunofenotipskim značajkama infiltrata između zahvaćene i nezahvaćene kože. Gust infiltrat CD4+ i CD1a+ i CD36+ stanicama isključivo u aktivnoj fazi bolesti je jako izražen i prisutan kako na žaristima AA (perivaskularno i peribulbarno), tako i na klinički zdravim djelovima vlasišta (isključivo perivaskularno). U stabilnoj fazi bolesti, infiltrat je rijedak i nalazi se perivaskularno i peribulbarno. Autori ukazuju na važnost adhezijskih molekula i imunoloških stanica u početku bolesti, ali smatraju da bolest u stabilnoj fazi podržavaju drugi čimbenici. (50)

3.4.3.2. *Humoralna imunost*

U mnogim autoimunim bolestima važnu ulogu u patogenezi imaju protutijela. Studije na autoantitijelima u AA dovele su do proturiječnih rezultata.

Istraženo je postojanje organospecifičnih cirkulirajućih antitijela, kao i antitijela usmjerenih prema specifičnim strukturama folikula dlake.

Organospecifična autoantitijela

Utvrđeno je postojanje autoantitijela prema raznim organima koja su značajno viša nego u zdrave populacije, iako neki autori isključuju takvu mogućnost. (52)

Tehnikom indirektno imunoflorescence na tkivu humane štitnjače, te na raznim životinjskim tkivima, dokazana je prisutnost sljedećih antitijela: antitiroidalna (mikrosomalna i tireoglobulinska), antitijela na parijetalne stanice želuca, adrenalna, mitohondrijalna, testikularna i ovarijalna. Najčešće prisutna su antitijela uperena protiv glatkih mišićnih stanica i parijetalnih stanica želuca, te antitiroidna antitijela. Značaj antitiroidnih antitijela za sada je nepoznat, iako su utvrđena u čak 24% djece sa AA, što upućuje na nužnost evaluacije uloge endokrinog sustava u patogenezi. (53)

Specifična FD-autoantitijela

Brojni su pokušaji utvrđivanja autoantitijela protiv komponenti FD u serumu pacijenata sa AA.

Rani su radovi isključili njihovu prisutnost iako neki autori podržavaju teoriju o važnoj ulozi specifičnih autoantitijela u patogenezi AA. (54, 55)

FD izražava specifične antigene koji nisu izraženi na okolnom epidermisu i dermisu. (54) Visoka razina antitijela na ove specifične antigene prisutna je značajno češće u pacijenata

sa AA nego u zdravoj populaciji. Imunoflorescentnom tehnikom je dokazano da takva antitijela reagiraju sa FD, a ne sa okolnim strukturama, a molekularne su težine 44, 47, 50 i 52 kD. Navedena autoantitijela usmjerena su na keratinocite i melanocite bulbosa DF. (55)

Raniji radovi nisu uspjeli utvrditi postojanje specifičnih antimelanocitnih antitijela (56, 57). Razlog njihovog neuspjeha objašnjava se tvrdnjom o postojanju tri antigenski različite melanocitne populacije pri čemu melanociti specifični za FD još nisu uspješno uzgojeni u kulturi. (58)

Nedavno su otkrivene neke od struktura u FD koje su cilj humoralnog imunološkog napada. Radi se o antigenima na vanjskom i unutarnjem omotaču korijena, te na samoj dlaci. Antitijela usmjerena na navedene strukture čine heterogenu skupinu koja se u cijelosti znatno razlikuje od fizioloških anticitoplazmatskih i antikeratinskih antitijela koja sporadično nalazimo u zdravoj populaciji. (59)

Rezultati seroloških analiza dokazali su da svaka napadnuta struktura FD sadrži nekoliko različitih antigena i/ili epitopa. Pri reakciji s antitijelima dolazi do stvaranja više različitih kombinacija sa jednim ili više navedenih antigena.

Centralna uloga u patogenezi AA pripisuje se fibroblastima dermalne papile koji mogu biti ostećeni/inhibirani s komplement-posredovanom citotoksičnosti ili staničnom citotoksičnosti ovisnoj o antitijelima. (60)

Postojanje antitijela specifičnih za strukture FD uspješno je potvrđeno i u serumu eksperimentalnih životinja. (52) Serum DEBR (Dundee experimental bald rat) štakora sadrži IgG-antitijela usmjerena prema kutikuli i unutarnjoj ovojnici dlake, posebno Henle-ovom sloju. Budući da se stvaraju nakon pojave mononuklearnog infiltrata autori smatraju da se radi o sekundarnom zbivanju.

Ipak, postoje dva indirektna dokaza za primarnu ulogu u patogenezi. Navedena antitijela nisu utvrđena u zdravih ljudi unatoč oslobađanju antigena tijekom apoptoze u

normalnom ciklusu dlake, a autoantitijela na FD se pojavljuju u eksperimentalnih životinja prije ispadanja dlake.

Napadnute se strukture u FD nalaze u blizini ili u samoj zoni diferencijacije, te bi u slučaju primarne uloge u patogenezi, antitijela mogla direktno utjecati na proces rasta kose.

3.5. PRIDRUŽENE BOLESTI - PRILOG AUTOIMUNOJ HIPOTEZI

Visoka prevalencija AA u grupi pacijenata sa autoimunim bolestima govori u prilog hipotezi o sudjelovanju sličnih mehanizama u patogenezi.

Prevalencija oboljenja štitnjače među kojima je Hashimotov tireoiditis, obična gušavost, hipotireoidizam, hipertireoidizam i Graves-ova bolest kod bolesnika sa AA u raznim radovima varira od 0 do čak 28%. Pacijenti s opsežnim gubitkom kose imaju sniženu razinu hormona štitnjače u plazmi. U rođaka pacijenata sa AA također je zabilježena visoka prevalencija bolesti štitnjače te je za navedenu populaciju predložen screening radi ranog otkrivanja poremećaja vezanih uz ovu žljezdu. (61, 62)

Statistički je visoka udruženost s mijasteniom gravis, što se objašnjava općim imunološkim poremećajem kod oboljelih. Tijekom bolesti čak 3% pacijenata razvija sliku AA. (63) Sličan imunološki poremećaj smatra se razlogom javljanja AA i kod pacijenata s CES sindromom (candidiasis endocrinopathy syndrome). (65)

Celijakija, koja je čest pratilac drugih autoimunih bolesti također je zabilježena uz AA. Smatra se da je AA u nekim slučajevima celijakije jedina klinička manifestacija bolesti. (66)

Druge autoimune bolesti koje učestalije prate AA su reumatoidni artritis, sklerodermija, perniciozna anemija, idiopatska trombocitopenična purpura, vulgarni pemfigus, Adisonova bolest, vitiligo, dijabetes, te lihen planus dječje dobi. (67, 68, 69)

Dokaz da je u patogenezi AA važniji sistemski imuni poremećaj od odgovora na lokalnoj razini pružaju brojni slučajevi AT/AU u bolesnika sa AIDS-om.

3.6. ALOPECIA AREATA U NEHUMANIH PRIMATA: ANIMALNI MODELI

AA je zapažena među domaćim i laboratorijskim životinjama. Budući da zahvaća životinjske vrste na raznom stupnju razvoja radi se o filogenetski sačuvanom entitetu. Zapažena je kod pasa, mačaka, konja, krava, hrčka, i zamorca. (70)

Životinjske vrste koje spontano razvijaju AA imaju veliki značaj kao modeli za istraživanje patogeneze te za evaluaciju terapijskih postupaka. (52)

Uzgojene su dva eksperimentalna modela. C3h/HeJ ženka štakora izdvojena je 1991 godine iz kolonije nakon što je prezentirala sliku tipične AA. Bolest se u ovoj vrsti razvija spontano tijekom starenja, obično u dobi od šest mjeseci. Ustaljena je kolonija sa incidencijom AA od 6, 3% u mužjaka i 14, 4% u ženki. (71)

DEBR štakor rezultat je spontane mutacije i hibrid između uzgojene i prirodne vrste. Sličnost s ljudskom AA očituje se žarišnim ispadanjem dlake i mononuklearnim infiltratom oko folikula. DEBR postoji u obliku dvije izogene podvrste, s dva različita haplotipa, uobičajene ekspresije bolesti. (62)

Eksperimentalni modeli razvijaju normalnu dlakavost do četvrtog ili petog mjeseca života, nakon čega dolazi do ispadanja dlake. Bolest prelazi u kronicitet, a zatim u stabilnu fazu u dobi od 12 mjeseci. AA se odlikuje peribulbarnim infiltratom, te ekspresijom molekula klase MHC II i adhezijskih molekula. Oko ostećenih folikula vidljiv je infiltrat CD8+ limfocita i makrofaga. AA dobro reagira na terapiju imunosupresivima kao i kod ljudi. (71)

Eksperimentalne vrste, genetski definirane i kontroliranog uzgoja, razvijaju fenotipski monomorfnu sliku AA. Predstavljena je izvjesnim podtipom u usporedbi sa raznolikom

kliničkom slikom bolesti u ljudskoj vrsti. Nesumnjiv je ipak značaj ovih animalnih modela u rasvjetljavanju molekularne osnove, patogeneze i terapije AA.

3.7. DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Ograničeno ovalno žarište bez znakova ožiljka sa potpunim gubitkom dlake lako je prepoznatljivo, te je za dijagnozu AA obično dovoljan klinički pregled uz anamnezu. Dijagnostičke poteškoće mogu izazvati druge neožiljne alopecije.

3.7.1. Diferencijalna dijagnoza

Upalno promjenjena koža uz znakove ljuskanja, te nepotpuni gubitak dlaka uz preostale dlake izlomljene i bez sjaja odlike su gljivičnog oboljenja vlasišta.

Traumatska alopecija prepoznaje se po slomljenoj kosi, različite dužine, pri čemu gubitak kose nikada nije potpun.

Kongenitalna triangularna alopecija se pojavljuje u ranom djetinjstvu, a pri dijagnozi je odlučujuća lokacija i izgled zahvaćene zone.

Znaci upale centralnog smještaja unutar žarišta alopecije upućuju na privremeno ispadanje kose koje prati furunkule, ubode insekata ili promjene u tijeku infektivnih bolesti (vezikule, pustule).

Teški oblici anemije srpastih stanica praćeni su rubnom alopecijom koju je teško razlikovati od AA, iako je gubitak kose rijetko potpun.

Dijagnostičke poteškoće može izazvati i difuzni gubitak kose gdje ne primjećujemo žarišta tipična za AA ili se ona javljaju nekoliko tjedana kasnije. Ukoliko se u ovim slučajevima

ne nađu tipične distrofične dlake u obliku uskličnika, dijagnoza je nemoguća bez perioda observacije.

U difuznom gubitku kose sa naznačenim žarišnim rasporedom treba isključiti mogućnost sekundarnog sifilisa.

Eritematozni lupus (LE) u ranoj fazi bolesti također može oponašati AA.

Ožiljne alopecije pažljivom inspekcijom lako je isključiti te je rijetko potrebna biopsija.

Specifični slučajevi ispadanja kose u odraslih žena mogu zahtijevati biopsiju za postavljanje ispravne dijagnoze. Radi se o telogenom efluviju, trihotilomaniji i androgenetskoj alopeciji koje je teško razlikovati od atipične AA. (72, 73)

3.7.2. Dijagnostički postupci

3.7.2.1. Povlačenje kose (*light pull test*)

Tehnikom blagog povlačenja skupine od 25-50 dlaka od baze prema vrhu utvrđuje se broj ispalih dlaka svakom pacijentu koji u anamnezi navodi pojačano ispadanje kose. Nakon šest do osam povlačenja fiziološki se nekoliko dlaka lako odvoji od kože. Patološkim se nalazom smatra ispadanje više dlaka pri svakom od povlačenja. U slučaju patološkog nalaza proksimalne krajeve dlake potrebno je mikroskopski pregledati, te utvrditi da li se radi o distrofičnim promjenama ili o fiziološkim promjenama koje se zbivaju tijekom telogena.

3.7.2.2. Trihogram

Trihogram je metoda kojom se u jednom aktu naglog povlačenja dobije 50-100 dlaka sa istog područja. Utvrđuju se međusobni omjeri dlaka u raznim fazama ciklusa. Normalni trihogram nezahvaćene regije kod AA važan je prognostički pokazatelj mogućnosti spontanog rasta kose. Slabost metode je u nedostatku uvida u strukturu spontano ispalih dlaka.

3.7.2.3. *Evaluacija ispale/iščupane dlake*

Telogena dlaka ispada spontano ili blagim povlačenjem, ima ravnomjerni promjer debela, lukovičasti bulbus sa malo pigmenta, a nedostaje joj epitelna vreća.

Katagena dlaka ispada uz jače povlačenje, ravnomjernog je promjera i bulbusa u obliku lukovice, zatvorenog u epitelnu vreću.

Anagena dlaka se može dobiti jedino čupanjem, ravnomjernog je promjera debela. Cilindar unutarnje ovojnice korijena ostaje pričvršćen na površini, a proksimalni dio dlake je dobro pigmentiran.

Distrofična anagena dlaka ispada spontano ili čupanjem. Proksimalni kraj obično je deformiran i slomljen, sa pukotinama i ragadama ili u potpunosti nedostaje zbog loma dlake. Distrofična dlaka u vidu uskličnika smatra se patognomoničnom za AA, iako se može naći i u trihotilomaniji. (74)

3.7.2.4. *Fototrihogram*

Određena zona kapilicija se obrije i fotografira. Nakon tri do pet dana utvrđuje se broj dlaka u fazi rasta (anagena).

3.7.2.5. *Biopsija*

Vrijednost pretrage je mogućnost uvida u mehanizam nastanka alopecije. (74)

3.8. TERAPIJA

Terapijska strategija usmjerena je na stimulaciju rasta kose utjecajem na imuna zbivanja oko FD i uglavnom je simptomatska. Izuzetno nepredvidiv tijek AA čini procjenu uspješnosti teškim zadatkom te je upitno da li dosadašnje liječenje čini bilo kakav utjecaj na sam tijek bolesti.

Poboljšanje stanja nakon terapije protuupalnim sredstvima podupire hipotezu o sudjelovanju imunog sustava u patogenezi bolesti.

3.8.1. Nespecifični iritansi

Korišteni su i testirani različiti pripravci (fenol, benzoil benzoat, UVB u eritemskoj dozi). Najčešće primjenjivani preparat je dithranol (Antralin) koji posjeduje nespecifični imunomodulatorni učinak. Rezultat je inhibicija produkcije IL-2 i citotoksične aktivnosti T-limfocita te normalizacija funkcije supresorskih stanica. Antralin je siguran preparat u kliničkoj praksi i koristi se kod djece i odraslih sa opsežnim AA, te kod pacijenata sa AT. Dobar kozmetički učinak očekujemo kod 25% pacijenata. (74)

3.8.2. Imunosupresivna sredstva

Sistemske se primjenjuju steroidi u malim dozama, vrlo visokim dozama, kao pulsna terapija, ili u kombinaciji sa ciklosporinom. (75, 76) Indicirani su kod aktivnih, brzo progresivnih AA, sa ciljem zaustavljanja tijeka bolesti. U većini slučajeva dovode do rasta kose, ali u 2/3 pacijenata dolazi do recidiva za vrijeme ili nakon prekida terapije. Mehanizam djelovanja uključuje inhibiciju produkcije IL-1, IL-2, monocitnog kemotaktičnog faktora,

citotoksičnih T-limfocita, te povećanje funkcije supresorskih T-limfocita. Nuspojave visokih doza su psihičke promjene, akne, hipertenzija, debljina i katarakta.

Intralezionalno se primjenjuje flucinolon acetat (halcinonide), deksametazon ili triamcinolon acetonid. Indikacije za ovakvu primjenu su ograničena manja žarišta na vlasištu i bradi. Nuspojave uljučuju folikulitis, steroidne akne i atrofiju kože.

Topička primjena, pri čemu se koriste jaki kortikosteroidni pripravci u nemasnim podlogama, ima značenje adjuvantne terapije uz sistemsko liječenje.

3.8.3. PUVA

Mehanizam djelovanja PUVA terapije (psoralen + UVA obasjavanje) je smanjenje perifolikularnog limfocitnog infiltrata. Kozmetski zadovoljavajući učinak postiže se dozom od 350J/cm² za AA i 700 J/cm² za AT. (77)

Učinkovitost terapije procijenjuje se različito. Izvjestan broj autora smatra terapiju potpuno neučinkovitom, a rast kose tijekom liječenja spontanim relapsima. Minimalnu učinkovitost, umjerenu učinkovitost sa kozmetski prihvatljivim rastom u 6, 3-13, 3% slučajeva, te dobre rezultate u čak 30-70% pacijenata, objavljuju drugi autori. (77, 78, 79) Slažu se u pogledu vrlo visokog stupnja relapsa po završetku PUVA terapije (od 50 do čak 90%).

3.8.4. Imunomodulatori

3.8.4.1. *Topička imunoterapija*

Princip provođenja topičke imunoterapije je izazivanje blagog oblika kontaktnog alergijskog dermatitisa, opetovanim aplikacijama alergena. Uspjeh terapije tumači se antigenskom kompeticijom te nespecifičnim sprečavanjem imune reakcije usmjerene prema antigenu na FD. Hipoteza je potvrđena imunohistokemijskim promjenama u limfocitnom peribulbarnom infiltratu nakon terapije.

Učinkovitost terapije dokazana je brojnim kliničkim studijama. Kozmetički prihvatljiv učinak u 40-60% slučajeva očekuje se u pacijenata sa gubitkom kose od 50-99 %, dok je u AT učinak znatno lošiji i iznosi 25%. Nuspojave terapije su svrbež, mjehuri, urtikarija, vitiligo, leukoderma, cervikalna limfadenopatija, te eksudativnom eritemu slične reakcije. (80) Budući da rizik nuspojava nadmašuje dobit, kod AT/AU ne preporuča se topička imunoterapija. Liječenje je simptomatsko i može biti prekinuto samo u slučaju spontane remisije.

Iako bi svaki kontaktni alergen bio učinkovit, iz jasnih razloga koriste se samo alergeni koji nisu prisutni u našem prirodnom okruženju.

DNCB (Dinitroklorobenzen)

Prvi je korišten preparat, koji je zbog mutagenih svojstava povučen iz uporabe.

PCP (Difencipron)

Senzibilizacija se postiže primjenom 2% PCP otopine u acetonu. Do prihvatljivog rasta dolazi u 40% slučajeva AA i 27% AT. Preporučuje se metoda jednostrane aplikacije. (81)

SADBE (Dibutil ester skvarične kiseline)

Snažan alergen kojim se postižu učinci u 70-75 % slučajeva nakon 20 tjedana tretmana. Utvrđeno je postojanje imunih depozita oko bulbosa i duž folikularne bazalne membrane nakon uspješne terapije. Primjećeni su sistemski učinci u vidu neželjenog rasta dlaka na netretiranim područjima. (82)

DPCP (Difenilciklopropenon)

Mogući mehanizam djelovanja ovog preparata je utjecaj na proizvodnju citokina. Utvrđen je visok nivo mRNA za IFN-gama, IL-13 i IL-2 prije terapije sa DCPC, te visok nivo mRNA za IL-10 i TNF-alfa, uz smanjenje mRNA za INF-gama, nakon terapije. Uspješno liječeni pacijenti iskazuju visoku ekspresiju faktora rasta beta-1. (81)

3.8.4.2. Ciklosporin

Topička primjena 5-10% preparata u uljnim podlogama pokazala se neuspješnom. Učinkovitost peroralne primjene procijenjena je od 25%, sa dozom od 5 mg /kg /dan, do čak 100% uspjeha sa dozom od 2, 5 mg u kombinaciji sa prednizolonom. Najčešća nuspojava je hipertrihoza koja nastaje u 80% pacijenata, a preparat je i nefrotoksičan. (76)

3.8.4.3. Isoprinosin

Dokazane je učinkovitost u teškim AT/AU, a mehanizam djelovanja je poticanje proliferacije i diferencijacije limfocita. Terapiju preči blaga hiperuricaemia, a prekid terapije vodi u akutni gubitak kose.

3.8.5. Minoksidil

Minoksidil je potentni vazodilatator i otvarač natrijevih kanala koji se koristi u terapiji teške hipertenzije. Utvrđeno je da povećava broj folikula u androgenetskoj alopeciji. Mehanizam djelovanja na rast kose je nepoznat ali smatra se da nema veze sa vazodilatacijom.

Minoksidil potiče rast kose kod svih alopecija bez obzira na patogenezu povećavanjem dužine trajanja anagene faze i veličine minijaturnih folikula. Imunohistokemijski je dokazano da smanjuje perifolikularni infiltrat i ekspresiju ICAM-1 što sugerira imunomodulatornu funkciju. U upotrebi su 2% i 5%-tna otopina, a djelovanje 5%-tnog pripravka znatno je učinkovitije. Prihvatljiv kozmetički učinak sa primjenom 5%-tne otopine dva puta dnevno očekuje se u 40% pacijenata nakon jedne godine liječenja. Indikacija je žarišna AA ali nije učinkovit kod AT/AU. Neki autori u potpunosti negiraju njegovu učinkovitost. (74)

3.8.6. Nove terapijske strategije

U terapiji je osim navedenih pripravaka pokušana primjena antidepresiva (Imipramine), INF-gama, Dapsona, te aromaterapijski postupci sa promjenjivim uspjehom.

Planira se eksperimentalna primjena anti TNF-alfa (tumor necrosis factor) monoklonskog antitijela obzirom na važnost TNF-a u imunološkom zbivanju oko folikula. (83) Najselektivniji pristup imunoregulaciji je razvijanje tolerancije na specifične autoantigene koja bi izazvala klonsku anergiju, dok specifično sredstvo usmjereno na TCR zahtijeva poznavanje ciljnog antigena koji za sada nije utvrđen.

4. PSIHOSOCIJALNI I IMUNOLOŠKI ČIMBENICI U NASTANKU BOLESTI KOŽE

4.1. ANATOMSKA I FUNKCIONALNA POVEZANOST CENTRALNOG NERVNOG SUSTAVA I IMUNOLOŠKOG SUSTAVA

Suradnja psihologije i imunologije mogla se ostvariti tek nakon dokaza o postojanju komunikacije između centralnog nervnog sustava (CNS) i imunološkog sustava (IS). Tada možemo govoriti i o psihoimunološkim mehanizmima u patogenezi bolesti.

U organizmu postoje veliki regulatorni sustavi koji putem uzajamne povezanosti upravljaju svim zbivanjima. IS je usklađen s ostalim sustavima, pod integrativnim utjecajem CNS-a. CNS i IS komuniciraju dvosmjerno, kroz kratke, srednje i duge komunikacijske veze, što ima snažnu eksperimentalnu podršku.

CNS i IS povezani su višestruko. Centri važni za imune funkcije nalaze se u hipotalamusu, moždanoj kori, retikularnoj formaciji i simpatičkom nervnom sustavu. Dvosmjerna komunikacija CNS-a sa organima tkivima i stanicama postiže se indirektno, putem krvi i direktnim neuronskim vezama. Nervni završetci postoje u svim organima perifernog IS-a. Postojanje molekularnih veza između ovih sustava vidljivo je po receptorima na stanicama IS-a za neuropeptide, neurotransmitere i hormone. (84)

Autonomni nervni sustav (ANS) utječe na IS putem nervnih vlakana u limfoidnim organima i srži nadbubrežne žljezde. Za autonomnu inervaciju limfoidnih organa (slezena, koštana srž, timus) postoje brojni eksperimentalni dokazi. (85) Primarni i sekundarni limfoidni organi, te imune stanice inervirane su klasičnim (kolinergičkim i noradrenergičkim) i peptidergičkim vlaknima. Prisutnost klasične inervacije kao i njen imunomodulatorni utjecaj poznati su duže vrijeme. Na navedeni način inervirana su sva limfoidna tkiva.

Ciljni organi simpatičke i parasimpatičke inervacije uključuju organe i stanice IS-a. Simpatička inervacija osim neurona koji sadrže noradrenalin (NE), uključuje i neurone sa neuropeptidima kao što je VIP (vasoactive intestinal peptid), CCK (cholecystokinin), NPY (neuropeptide Y), neurotenzin i CRF (corticotropin releasing factor). Parasimpatička inervacija dokazuje se bojanjem na acethylcholinesterazu (AChE).

Prisutnost navedenih vlakana u limfoidnim organima, te adrenergičnih receptora na T i B limfocitima i makrofazima, upućuje na imunomodulatorne osobine kolinergične i noradrenergične transmisije.

Učinak simpatičkog nervnog sistema na imunu funkciju posredovan je preganglijskim neuronima čije su jezgre u intermediolateralnoj kolunni produžene moždine, uz sinapse u srži nadbubrežne žljezde (adrenalnoj meduli) ili u paravertebralnim ganglijima.

Parasimpatički nervni sustav utječe na imune funkcije uz posredovanje vagusa, porijeklom iz produžene moždine.

Važnost peptidergičke inervacije limfoidnih organa uočena je nedavno. Ova je inervacija složena i igra veliku ulogu u nastanku upalnih i alergijskih reakcija (84). Složeni raspored peptidergičkih vlakana u limfoidnim organima postavlja pitanje porijekla koje vjerojatno ovisi o regionalnoj distribuciji. Cervikalni limfni čvorovi tako su opskrbljeni vlaknima iz dorzalnih ganglija, vagalnih i drugih kranijalnih senzornih ganglija, čak i trigeminusa. Porijeklo, raspored i cilj peptidergičke inervacije, kao i spektar peptida u limfoidnim organima za sada je nepoznat. Nejasan je, također, odnos peptidergičkih komponenti s noradrenergičkim i kolinergičkim vlaknima. (86)

Klasični neurotransmiteri, kao i neuropeptidi, iskazuju snažne imunomodulatorne učinke in vitro, dok su in vivo učinci znatno manje poznati. Njihova je uloga u razvoju upale, alergije i drugim imunološkim zbivanjima znatna i omogućava nam hipotezu o ulozi stresa u patogenezi imunoloških poremećaja.

Funkcionalnu vezu navedena dva sustava potvrđuju eksperimentalne lezije struktura u CNS-u kao i vremensko poklapanje aktivnosti ventromedijalne jezgre hipotalamusa i porast titra specifičnih antitijela u cirkulaciji. Imunoregulatorni učinak podražaja specifičnih područja CNS-a očituje se prolaznim ili trajnim promjenama, stimulacijom ili supresijom imunološkog odgovora. Utjecaj na IS u direktnoj je vezi sa mjestom i opsegom ležiranog područja CNS-a.

Dobro proučena regija je preoptička prednja regija hipotalamusa. Podraživanje ove regije dovodi do smanjenja broja timocita, smanjenje proliferacije T-stanica nakon stimulacije mitogenom, pada NK stanične aktivnosti i pada proizvodnje antitijela. Najjači učinci na IS-a postižu se podraživanjem hipotalamusa, iako i podražaji ostalih limbičkih zona također dovode do promjena (npr. septum, hippocampus, amygdala). (87) Kortikalne lezije također utječu na imunost, a poznata je uključenost ovog dijela CNS-a u reagiranje na psihosocijalne utjecaje i stresore kao i njegova uloga u interpretaciji okoline.

Mogućnost da moždana kora utječe na imunost objašnjava i način na koji fenomeni iz okoline preko CNS-a utječu na IS.

4.2. MEDIJATORI NEURO-IMUNE KOMUNIKACIJE

CNS i IS dijele veliki broj zajedničkih signalnih molekula i receptora na ciljnim stanicama. Ovo je naročito izraženo između CNS-a i kože, koji su embriološki vezani (epidermis potječe iz neuralne ploče). Koža ima stoga dobro razvijenu senzornu inervaciju sa širokim spektrom neuropeptida.

Neuro-imuni kontakt nije trajan, nego je prolazne i recipročne prirode. Služi kao razmjena informacija između CNS-a i IS-a a ostvaruje se posredstvom neurotransmitera, neuropeptida, ACTH, kateholamina, kortikosteroida, opioida te citokina.

Limfociti na površini imaju receptore za sve navedene signalne molekule, a velik broj receptora otkrivan je i na NK stanicama. Limfociti i NK stanice značajni su u lancu interakcija budući da zbivanja u CNS-u utječu na našu sklonost bolestima upravo posredovanjem tih stanica.

Dvosmjerna veza između CNS-a i IS-a ostvaruje se neurohormonima koji utječu na limfocite, te antitijelima i citokinima proizvedenim od strane limfocita koje utječu na CNS. Sposobnost limfocita da proizvode neuronima razumljive signale govori u prilog hipotezi o senzornoj funkciji IS-a. Prema ovoj hipotezi IS funkcionira kao senzorni organ za nesvjesne podražaje koji obavještava CNS o prisutnosti antigena. (84) Informacija se u više centre prenosi putem IL-1 koji se direktno veže na receptore u CNS-u, ili indirektno putem citokina koji aktiviraju neuronsku kaskadu sve do centara u hipotalamusu.

Dokazano je i postojanje povratnih regulatornih signala porijeklom iz limfocita. Ovaj direktni utjecaj IS-a na CNS uključuje noradrenergičke neurone koji se aktiviraju imunizacijom sa specifičnim antitijelima. Multiplu paralelnu povratnu spregu čine pomoćnički T-limfocit, noradrenergički neuron i paraventrikularna jezgra. (86) Limfociti, također, imaju sposobnost sinteze endorfina i ACTH, kojim hipofiza potiče lučenje kortikoida.

Jasno je iz navedenog pregleda da proizvodi IS-a i neimunoloških stanica, te CNS-a, tvore mrežu komunikacija čije međusobne integracije tek treba otkriti.

4.3. NEUROBIOLOGIJA KOŽE

4.3.1. Neuroanatomija

Koža je inervirana primarnim aferentnim senzornim nervima, postganglijskim kolinergičkim parasimpatičkim nervima te postganglijskim adrenergičkim i kolinergičkim simpatičkim nervima. Kožni nervni sustav važan je dio perifernog nervnog sustava. Senzorni neuroni prisutni su u svim djelovima kože i čine trodimenzionalnu mrežu tankih nemijeliniziranih ogranaka koja završava u dermisu i epidermisu. (88)

Imunohistokemijske studije omogućile su otkrivanje transmitter-specifičnih svojstava neuronskih subpopulacija, te se tako velika većina neurona može identificirati na osnovi sadržaja neurotransmitera i neuropeptida.

Imunohistokemijske studije inervacije kože rađene su s brojnim protutijelima za neuronske proteine. Ukupnu inervaciju najbolje je prikazao biljeg za PGP 9, 5 (protein gene product 9, 5). PGP 9, 5 pozitivni profili otkriveni su u svim vitalnim slojevima epidermisa i to ne samo u bazalnom, već i u spinoznom i granularnom sloju, a također u blizini vaskularnih struktura dermisa. (88)

Ova gusta mreža nervnih vlakana sudjeluje u prijenosu senzornih podražaja i u neurogenoj upali kože.

Bliski prostorni odnos u koži utvrđen je između nervnog vlakna i T-limfocita, te nervnog vlakna i mastocita. Ovakav kontakt nervnog završetka nije ograničen samo na imunološke stanice. Ogranci unutar intercelularnih prostora epidermisa omogućuju bliski kontakt i s keratinocitima epidermisa i Langerhansovim stanicama.

Važno je napomenuti postojanje četverostruke formacije u koži koja je sastavljena od postkapilarne venule, makrofaga, mastocita i peptidergičkog nervnog ogranka koji se boji na

kateholamine i CGRP (calcitonine gene related peptide). Nervna vlakna u ovakvoj formaciji ne završavaju samo na endotelu, već i na pericitima, te na vanjskom zidu većih krvnih žila. Moguće je također da postoje još neutvrđeni odnosi između nervnog vlakna, eozinofila, bazofila i neutrofila, budući da zbog ograničene snage rezolucije u imunocitokemiji još uvijek nisu precizno definirani svi odnosi između nervnih vlakana i ciljnih stanica. (84)

Osjetni nervni ogranci nemaju samo aferentnu funkciju u provođenju podražaja od kože u CNS, već djeluju i eferentno, neurosekretorno. (89) Mehanički, kemijski ili toplinski podražaj stimulira senzorne ogranke koji se depolariziraju, a impuls se prenosi i centralno i periferno. Periferna efektorna funkcija koju obnašaju senzorni neuroni stvara neurogenu upalu, koja se bazira na otpuštanju neuropeptida iz senzornih završetaka.

4.3.2. Neurogena upala

Prije 100 godina primjećeno je da antidromna stimulacija senzornih živaca koji potječu od ganglija dorzalnog korijena proizvodi vazodilataciju i lokalnu upalu u koži. Živci dakle ne vode samo senzorne informacije iz kože u CNS, nego imaju i ulogu efektoru u upalnom odgovoru. (90)

Stimulacijom kutanih nociceptora raznim podražajima dolazi do prijenosa impulsa putem senzornih vlakana u ganglij dorzalnog korijena ili ortodromnog signala. Sensorni ogranci omogućuju i sekundarni impuls u obrnutom smjeru u inerviranu kožu ili antidromni signal. Neurogena upala temelji se na otpuštanju neuropeptida u kožu pri sekundarnom, antidromnom signalu.

Neuropeptidi reagiraju s receptorima na ciljnim stanicama kože. Receptore izražavaju brojne imunološke i neimunološke stanice kože uključujući T i B limfocite, monocite i keratinocite. (84) Nervni sistem na ovaj način direktno utječe na imuni sustav.

Važno je napomenuti da stimulacija kutanih nociceptora uz aktivaciju ascendentnog puta rezultira povećanjem električne aktivnosti uz pad nivoa substance P (SP) u višim kortikalnim regijama CNS-a. Aktiviranje ovih kortikalnih zona za vrijeme stresa rezultira otpuštanjem SP iz nadbubrežne žljezde putem descendentnih autonomnih vlakana. Ova vlakna inerviraju opioidne interneurone u dorzalnog rogu, koji su povezani sa SP neuronima produžene moždine. Moguće je dakle da autonomni neuroni potaknu antidromno otpuštanje neuropeptida u koži. Opisani mehanizam mogao bi objasniti učinak emotivnog stresa na kožnu fiziologiju. (90)

4.3.3. Neuropeptidi

Imunohistokemijske studije kože dokazale su prisutnost brojnih neurohormona i neuropeptida (NP) u senzornim ograncima uključujući SP (substancu P), neurokinin A, CGRP VIP (vasoactive intestinal peptide) i alfa-MSH (alfa melanocyte-stimulating hormone). (91) Neuropeptidi se sintetiziraju u neuronima i nakon otpuštanja na nervnim završecima, vezuju se za receptore na ciljnim stanicama. Neuropeptidi kože uglavnom se nalaze u subpopulaciji nemijeliniziranih aferentnih C-vlakana i u manjem opsegu u mijeliniziranim A-vlaknima, uključujući i senzitivna autonomna vlakna. (89) Većina vlakana sa NP sadržajem nalaze se oko folikula dlake, krvnih žila i znojnice ili završavaju kao slobodni ogranci u papilarnom dermisu.

Nakon otpuštanja NP su podložni djelovanju endopeptidaze na površini stanice koja ih inaktivira. (90) Neuropeptide i neurohormone proizvode keratinociti, endotelne stanice, fibroblasti te imune stanice koje konstitucionalno naseljavaju kožu ili je infiltriraju tijekom upale. (92).

Jedan od najvažnijih neurotransmitera u primarnim senzornim neuronima je SP. Pripada familiji tahikinina koje karakterizira snažan učinak na kardiovaskularan sustav, praćen jakom

hipotenzijom i relaksacijom glatkih mišića. Glavna je funkcija tahikinina nervna transmisija, uglavnom nociceptivna, u senzornim C-vlaknima kože. SP imunoreaktivna vlakna u koži nalaze se u dermalnoj papili, oko Meissnerovog tjelešca, te u epidermisu. Osim funkcije senzornog neurotransmitera, SP sudjeluje u reakciji kože koja uslijedi nakon antidromnog signala senzornim nervima. SP, uz CGRP dovodi do otpuštanja histamina iz mastocita bez sudjelovanja IgE-a. Također, SP i neurokinin A potiču sintezu DNA u fibroblastima i keratinocitima djelujući mitogeno i proliferativno. CGRP se u koži nalazi obično uz SP, u dermalnoj papili i epidermisu, što upućuje na njegovu ulogu u osjetnoj inervaciji kože. (92)

Od važnijih sekretornih peptida u koži treba spomenuti VIP i peptide histidine methionine (PHM). U CNS-u i PNS-u te su tvari široko rasprostranjene a udruženo se nalaze u svim perifernim autonomnim nervima. Živčani ogranci koji sadrže ove peptide dokazani su oko lojnih žljezda i folikula dlaka. Njihova prisutnost u blizini krvnih žila dermisa upućuje na ulogu u regulaciji krvnog protoka kroz kožu.

Neuropeptid Y (NPY), zajedno sa noradrenalinom (NA), nalazi se u simpatičkim nervnim ograncima oko krvnih žila, u dubokom dermisu, te oko ekrinih znojnica. U koži iskazuje vazokonstriktorni učinak, regulirajući protok krvi.

Somatostatin je snažan neuropeptid i neuroedokrini inhibitor koji sprečava otpuštanje mnogih neuropeptida i hormona. Vlakna sa somatostatinom koja u koži nalazimo subepidermalno, imaju senzornu ulogu. (93)

POMC (propiomelanocortin) peptidi, alfa-MSH i beta-endorfin, su neurohormoni velikog imunomodulatornog kapaciteta. Beta-endorfin potiče Th2 posredovan imunološki odgovor i sintetizira se u perifernim mononuklearima. Alfa-MSH regulira proliferaciju i diferencijaciju keratinocita i melanocita a utječe i na proizvodnju citokina od strane endotelnih stanica. Također sprečava učinak proinflamatornih citokina, što ga čini izuzetno važnim u smanjenju upalnih reakcija u koži. (94)

4.3.4. Uloga neuropeptida u nastanku bolesti kože

Uloga nervnih vlakana u koži primarno je nociceptivna i termoceptivna, a bliski kontakt sa stanicama imunološkog sistema kože upućuje i na imunomodulatornu ulogu. Učinci neuropeptida na stanice kože tijekom različitih kožnih bolesti predmet su brojnih studija posljednjih godina.

NP koji se oslobađaju iz senzornih nervnih ogranaka utječu na biološka zbivanja u koži djelovanjem na proliferaciju stanica, proizvodnju citokina i na izražavanje adhezijskih molekula. Upalna kaskada koja se zbiva putem receptora za NP na stanicama kože, završava razgradnjom NP od strane proteolitičkih enzima.

Dokazana je uloga SP u direktnoj aktivaciji mastocita, čime sudjeluje u ranoj i kasnoj preosjetljivosti. SP također aktivira keratinocite, potičući ih na proizvodnju IL-1. IL-1 imunoreaktivnost udružena je sa simpatičkim nervnim ograncima u PNS-u. Dobro je poznat širok raspon fiziološke aktivnosti IL-1, uključujući proinflamatornu.

Endotelne stanice dermalne mikrovaskulature također su pod utjecajem SP pri čemu proizvode citokine i počinju izražavati adhezijske molekule. (89)

Langerhansove stanice kože pod utjecajem CGRP ne obavljaju funkciju prezentacije antigena T-limfocitima čime je inhibirana reakcija kasne preosjetljivosti (95)

Imunomodulatorna svojstva POMC peptida očituju se utjecajem na diferencijaciju keratinocita, melanocita i proizvodnju endotelijalnih citokina. (94)

Beta-endorfin potiče Th2 posredovani imuni odgovor, a alfa-MSH djeluje i lokalno i sistemski na imunološki sustav potičući proizvodnju IL-10, antiinflamatornog citokina. Također smanjuje proizvodnju interferona gama i sprečava djelovanje proinflamatornih citokina kao što su IL-1 i IL-6, čime postaje važan čimbenik sprečavanja upale u koži. (96)

Za neurogenu komponentu kod specifičnih dermatoza postoje brojni dokazi. Posljednjih su godina studije potvrdile sudjelovanje NP u patogenezi, iako značaj njihove uloge za sada nije poznat.

U čvorovima nodularnog pruriga nadena je povećana koncentracija nervnih ogranaka koji sadrže CGRP, te se ovaj NP smatra medijatorom svrbeža u bolesti. (97)

U kroničnoj idiopatskoj urtikariji povećano je stvaranje urtika nakon davanja VIP-a što govori o povećanoj osjetljivosti krvnih žila na NP. Posljednji radovi govore o uspješnoj terapiji s lokalnom primjenom capsaicinom kod svrbeža u hemodijaliziranih pacijenata. Mehanizam djelovanja vjerojatno je smanjenje koncentracije NP u koži. (98)

Ulogu neuropeptida u etiopatogenezi psorijaze podržava simetrična priroda bolesti, pogoršanje nakon stresa, te remisija nakon presjecanja perifernih živčanih ogranaka. Dokazano je također da SP koja se iz nervnog završetka otpusti pod utjecajem stresa ili lokalne traume može proizvesti psorijatičnu leziju. Tahikinini naime djeluju kao mitogeni za keratinocitnu proliferaciju te potiču keratinocite na proizvodnju IL-1. (99)

Ulogu u patogenezi atopičkog dermatitisa vjerojatno imaju i SP i GCRP. Ovi NP su snažni liberatori histamina iz mastocita, te izazivaju crvenilo i urtike kada se ubrizgaju u kožu. Imunohistokemijskom studijom dokazana je povećana koncentracija SP i NPY imunoreaktivnih vlakana u koži kod atopičnog ekcema, te smanjena količina somatostatina. (100)

Uz sadašnja nedostatna saznanja teško je konačno odlučiti kakvu ulogu imaju neuropeptidi u patogenezi kožnih bolesti. Razvijanje sigurnog i prihvatljivog neuropeptidnog antagonista omogućiti će terapijsku evaluaciju, a time i odrediti njihov značaj u patogenezi.

4.4. IMUNOLOGIJA KOŽE I FOLIKULA DLAKE - KOŽNI IMUNOLOŠKI SUSTAV

Dugo je poznato da su koža i njeni privjesci cilj imunološkog napada i mjesto odvijanja imunoloških reakcija. Aktivno sudjelovanje epidermalnih stanica koje obnašaju specifične imunološke funkcije zapaženo je tek nedavno.

Koža je jedinstvena imunološka mikrookolina, čiji imuni sustav čine specifične imunokompetentne stanice i njihovi proizvodi. Specifičnost kožnog imunog sistema potječe od površne lokalizacije i trajnog stimuliranja vanjskim antigenima. (101) Stanice specifične za kožni imuni sistem isključivo su keratinociti i Langerhansove stanice. Druge stanice naseljavaju kožu dolazeći krvnom strujom i nisu specifične za kožu.

Populacija epidermalnih T-limfocita čini 2-3 % svih CD3+ stanica kože od kojih se većina nalazi u bazalnom sloju epidermisa i u vanjskoj ovojnici folikula dlake. Većina izražava jednostruko pozitivan CD4-/CD8+, ili CD4+/CD8- fenotip, a različit postotak izražava aktivacijski marker CD25 (IL-2r alfa) ili CD57. Ovaj mali broj T-stanica koje naseljavaju kožu imaju ulogu ranog otkrivanja stranog antigena.

U upalnim stanjima nastaje nagli rast broja T-limfocita zbog lokalne proliferacije rezidualnih stanica i migracijom iz krvnih žila. Upaljena koža sadrži čak 20 puta više limfocita nego normalna koža.

Tijekom upalnih stanja proizvode se kemotaktički citokini i izražavaju adhezijske molekule. Izvor citokina sa aktivnošću kemotakse su keratinociti, fibroblasti i endotelne stanice. Interakcije adhezijskih molekula omogućavaju migraciju T-stanica u epidermis, naročito vezivanje LFA-1 (CD 11a) T-stanica za ICAM-1 (CD54) pozitivne keratinocite.

Keratinociti aktivno sudjeluju u imunološkim reakcijama ne samo kao cilj vezivanja T stanica, nego i kao induktori i imunomodulatori. Proizvode brojne biološki aktivne molekule kao što su citokini, neuropeptidi, te eicosanoidi. Bogati su izvor neuropeptida važnih u upalnim

reakcijama kao što su CGRP i SP koji imaju inhibitorne učinke na antigen predočavajuću funkciju Langerhansovih stanica. Citokini koje proizvode keratinociti su važni medijatori imunoloških reakcija (IL-1, IL-1 RA, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF-alfa, GM-CSF), dok drugi reguliraju rast i diferencijaciju epitelijalnih i mezenhimalnih stanica (TGF-alfa, NGF, SCF, keratinocitni faktor rasta, fibroblastni faktor rasta). (102)

Langerhansove stanice, epitelijalne dendritičke stanice, važne su u prezentaciji antigena i početna su stepenica u imunološkoj reakciji, dok proizvodnja citokina od strane keratinocita, priprema kožu na lokalnu imunu reakciju. (101)

Veliki broj dermatozâ ima imunološku podlogu što se odražava na imunoterapijskom pristupu. Poznavanje funkcije imunološkog sustava kože od važnosti je za razumjevanje patogeneze bolesti kože.

4.5. PSIHOSOCIJALNI ČIMBENICI I IMUNI SUSTAV - PSIHOIMUNOLOGIJA

Homeostaza je stanje optimalne interakcije svih procesa u tijelu. Stres je promjena u homeostazi stvorena u mozgu, a rezultat je evaluacije vanjskog utjecaja, sposobnosti ili nesposobnosti da se problem savlada i napora uključenih u savladavanje.

Epidemiološkim je studijama indirektno utvrđena veza između stresa i gastrointestinalnih poremećaja, infarkta miokarda, fatalne fibrilacije srca, hipertenzije, diabetes melitusa, malignoma te raznih drugih bolesti. Direktna povezanost između psihičkog stresora, zdravstvenog problema i imunoloških zbivanja znatno je teže utvrdiva.

U proučavanju utjecaja stresa na zdravlje uz evaluaciju subjektivnih tegoba rabe se različite metode za procjenu funkcije IS-a. Uobičajeni parametri su proliferacija mitogenima koja odrazava interakciju CD4 i CD8 limfocita, aktivnost NK stanica, broj limfocitnih

subpopulacija, njihovi međusobni odnosi, proizvodnja INF-gama nakon stimulacije sa ConA, te promjene u specifičnoj T-staničnoj citotoksičnosti.

Korelacijske studije utvrdile su da stres utječe na IS uz znatne individualne razlike. Važni čimbenici koji dodatno utječu na zdravlje su percepcija, odnosno individualni doživljaj stresa, koji ovisi o genetskim čimbenicima, dobi i reproduktivnom statusu. (103)

Individualne razlike najuočljivije su u hemodinamskom zbivanju potaknutom stresom, te u aktivnosti kateholamina. Ovo odražava individualne razlike u aktivaciji simpatičkog nervnog sistema. (104)

Postoje različite grupe psihosocijalnih čimbenika udruženih sa pojavom, tijekom i ishodom fizičke bolesti. Stresne situacije, kao što su smrt bračnog partnera, razvod ili polaganje ispita tijekom studiranja kao model akutnog cikličnog stresora, dovode do imunoloških poremećaja i većeg morbiditeta i mortaliteta od raznih bolesti. Slične su promjene utvrđene i eksperimentima sa dobrovoljnom imunomodulacijom. (105)

Povezanost međuljudskih odnosa i zdravlja utvrđuju brojni znanstveni radovi. Povezanost imune funkcije i socijalne podrške prvi je puta primjećena u žena s karcinomom dojke gdje je utvrđena veza između NK aktivnosti i tuge, depresije i nedostatka socijalne podrške.

Ako saberemo dokaze o odnosu imunosti i međuljudskih odnosa za sada je najjača veza utvrđena između usamljenosti i slabe imune funkcije.

Proučavanje utjecaja bračnog statusa također sugerira da samo postojanje partnera nije identično suportivnom kvalitetnom odnosu, a razvod je također udružen sa slabijom imunom funkcijom.

U biološkoj podlozi svakog nesavladivog stresa nalazi se promjena neurokemijskog profila noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, hormona rasta i kortizola. (106)

Receptori za navedene medijatore stresa prisutni su na svim stanicama imunološkog sustava, a limfociti i sami proizvode i luče hormone i neuropeptide (107) U svih pacijenata sa stresnim i depresivnim stanjima utvrđen je poremećaj hipofizno-adrenalne regulacije, čiji je krajnji rezultat otpuštanje ACTH i pojačana sekrecija kortizola, hormona imunosupresije. Aktiviranje CRH (corticotropin releasing hormona) za vrijeme stresa, osim ACTH, iz prednje hipofize otpušta i beta-endorfin, koji potiče aktivnost NK stanica.

Oštećenje stanične imunosti uzrokovano je djelomično i kateholaminima koji djeluju snižavanjem subpopulacija CD3+ i CD4+, te povišenjem broja NK stanica (CD16+, CD56+). Pojedinci koji slabo kontroliraju stres imaju i visok nivo adrenalina u plazmi, što je dokaz za zahvaćanje simpatetičko-adreno-medularne osnove. Iako izazivaju sličnu reakciju, različiti oblici stresa proizvode dramatično različite razine kortikosteroida u različitim ljudi. (108)

Na IS utječu i brojni drugi hormoni (stਿtnjače, spolni, hormoni rasta, insulin) te neuropeptidi, čiji se multipli utjecaji na IS još istražuju.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Posebno kreiranim upitnikom utvrditi odnos između sociodemografskih i zdravstvenih varijabli između ispitanika s alopecijom areatom (AA) i kontrolne skupine. Istražiti postojanje mogućih kontributivnih čimbenika za nastanak bolesti među genetskim čimbenicima i čimbenicima okoline.
2. Istražiti učinke stresnih događaja i psihosocijalnih čimbenika na nastanak i tijek AA, te utvrditi eventualne korelacije između specifičnog psihološkog profila i AA.
3. Utvrditi promjene u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi tijekom aktivne i stabilne faze AA.
4. Utvrditi karakteristike perifolikularnog infiltrata u vlasištu ispitanika tijekom aktivne i stabilne faze bolesti.
5. Utvrditi postojanje eventualnog odnosa između imunoloških promjena u perifernoj cirkulaciji i na mjestu ispadanja dlake.
6. Odrediti važnost stresnih zbivanja, percepcije stresa, anksioznosti i nekompetentnosti na imunološka zbivanja u perifernoj krvi i vlasištu.

ISPITANICI I METODE

1. ISPITANICI

Ispitanici su ambulantni pacijenti Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a Rijeka. U studiju je bilo uključeno ukupno 90 osoba. Skupinu ispitanika s dijagnozom alopecije areate činilo je 45 osoba, kao i kontrolnu skupinu sa dijagnozom benignih tumora vlasišta.

Kriteriji za uključenje u skupinu ispitanika s alopecijom areatom:

- u skupinu ispitanika uključeni su svi pacijenti s kojima je postavljena dijagnoza alopecije areate, neovisno o broju žarišta, težini kliničke slike, te aktivnosti i trajanju bolesti
- potpisan informativni pristanak

Kriteriji za uključenje u kontrolnu skupinu ispitanika:

- pacijenti s dijagnozom nevusa ili benignog tumora na vlasištu koji su u lokalnoj anesteziji podvrgnuti odstranjenju promjene (tijekom zahvata je dobivena zdrava koža vlasišta za imunohistokemijsku pretragu)
- potpisan informativni pristanak

Kriteriji za isključenje iz skupine ispitanika s alopecijom areatom i kontrolne skupine:

- pacijenti mlađi od 18 godina isključeni su iz studije iz etičkih razloga i zbog invazivnosti metoda pretrage (venepunkcija, biopsija)
- pacijenti tretirani steroidima, imunosupresivima ili senzibilizatorima dva mjeseca prije uključjenja u studiju (per os, topički, intralezionalno)
- pacijenti čije vlasište pokazuje znakove ekzorijacije ili lihenifikacije

- pacijenti koji su bolovali od bakterijskih ili virusnih bolesti jedan mjesec prije uključenja u studiju
- pacijenti sa sistemskim težim bolestima (malignomi, kolagenoze, ostale dugotrajne kronične bolesti pod terapijom)
- pacijenti s poremećajem zgrušavanja krvi

2. METODE

Dijagnoza alopecije areate postavljena je na temelju anamneze i kliničkog pregleda. Aktivnost bolesti utvrđena je anamnezom i testom povlačenja kose sa ruba žarišta (light pull test). Neaktivni stadij bolesti definiran je žarištem koje se ne širi tijekom tri tjedna prije pregleda i negativnim testom povlačenja.

Nakon postavljanja dijagnoze bolesti i informativnog pristanka, ispitanici su zamoljeni da ispune posebno kreiran upitnik, koji zajedno sa sociodemografskim podacima sadrži i ljestvice samoprocjene.

Nakon toga učinjena je biopsija s ruba žarišta, te je dobiven uzorak kože za imunohistokemijske analize, a u isto vrijeme venepunkcijom je uzeta krv iz kubitalne vene za imunofenotipizaciju. Oba postupka provođena su kod svih ispitanika u isto vrijeme (između 10 i 11 sati).

2.1. OPIS POSTUPKA BIOPSIJE

Ispitanicima s dijagnozom alopecije areate učinjena je biopsija kože vlasišta sa ruba žarišta, te je dobiven uzorak kože veličine 3x2 mm. Ispitanicima kontrolne skupine je tijekom odstranjenja tumora/nevusa vlasišta u lokalnoj anesteziji uzorak kože iste veličine dobiven

uzimanjem dijelica kože pored same promjene. Operativno područje je dezinficirano 70%-tnim alkoholom i anestetizirano je 1% lidokainom, a nakon učinjene biopsije krvarenje je zaustavljeno pritiskom sterilne gaze, eventualno elektrokoagulacijom. Tkivo je nakon biopsije zamrznuto u tekućem dušiku. Sljedilo je rezanje u kriokatu, transverzalnim rezovima, na debljinu od 9 mikrometara, te pohrana na mikroskopskim stakalcima na temperaturi od -70 C do bojenja. Nekoliko je preparata sa svakog uzorka obojeno HE (hematoxylin-eozinom) da se utvrde histološke značajke, broj i izgled folikula dlake i pridruženih struktura, kao i prisutnost folikularnog infiltrata.

2.2 METODA IMUNOHISTOKEMIJE

Imunohistokemijskom metodom indirektno peroksidaze na smrznutim serijskim rezovima debljine 9 mikrona utvrđivana je zastupljenost pojedinih limfocitnih subpopulacija na osnovi diferencijacijskih površnih biljega. U ovom su istraživanju korištena sljedeća monoklonska protutijela: protu CD4 (Dako, Danska); protu CD3, CD8 (Beckton Dickinson biljezi za T-limfocite); protu CD25 biljeg za IL-2 receptor (Dako); protu HLA-ABC biljezi (Dako); protu HLA DR-biljezi (Dako).

Kao sekundarno protutijelo upotrijebljeno je mišje antihumano protutijelo obilježeno sa HRP (Dako). Za vizualizaciju cijelog postupka korišten je diaminobenzidin supstrat-DAB (Sigma).

Postupak započinje inkubacijom s primarnim monoklonskim protutijelom kroz 30 minuta u vlažnoj komori na sobnoj temperaturi, nakon čega se učini trostruko ispiranje u fosfatnom puferu (PBS) kroz 10 minuta. Slijedi inkubacija sa sekundarnim protutijelima konjugiranim sa peroksidazom 30 do 45 minuta u vlažnoj komori na sobnoj temperaturi. Nakon inkubacije ponavlja se trostruko ispiranje kroz 10 minuta u PBS-u. Slijedi inkubacija u

TRIS-u koja traje najviše 15 minuta, zatim ponovno ispiranje. Vizualizacija uz pomoć DAB-a traje od 10 do 20 minuta u mraku na sobnoj temperaturi (otopinu za vizualizaciju čini: 0,5 M TRIS pH 7,6 u razrijeđenju 1:10; imidazol 0,5 mg/ml; DAB-diaminobenzidin-0,3 mg/ml; 33% vodikov peroksid u razrijeđenju 2:1000; destilirana voda). Postupak završava ispiranjem u PBS-u, a zatim pod tekućom vodom. Po završetku ispiranja rezovi se uklope u glicerín želatinu i pokriju pokrovnim stakalcima.

Očitavanje je izvršeno na mikroskopu Olympus pod povećanjem od 100x i 400x. Infiltracija mononuklearnih stanica, kao i ekspresija HLA antigena na keratinocitima folikula, kao i na perifolikularnom tkivu stupnjavana je u skladu s brojem stanica pozitivno bojanih na svako pojedinačno antitijelo na sljedeći način: 0= izostanak, 1=slaba zastupljenost, 2= srednja zastupljenost, 3= izrazita zastupljenost pozitivnih stanica.

2.3. OPIS POSTUPKA VENEPUNKCIJE

Ispitanicima kontrolne skupine, kao i pacijentima s alopecijom areatom, venepunkcijom je iz kubitalne vene uzeto 10 ml krvi uz dodatak heparina. Dezinfekcija kože učinjena je 70%-tnim alkoholom. Uzorci krvi analizirani su metodom direktne imunoflorescence pomoću protočnog citometra.

2.4. IMUNOFENOTIPIZACIJA LIMFOCITA PERIFERNE KRVI

Uzorak krvi od 10 ml naslojavan je na 10 ml sterilnog Lymphoprepa i centrifugiran 20 minuta na 800xg. Nakon toga, stanice periferne krvi su podešene u koncentraciji 10^6 stanica po uzorku u plastičnim kušalicama sa okruglim dnom (Falcon), te isprane u mediju za protočni citometar. Na talog stanica dodana su protutijela specifična za pomoćničke limfocite T (protu

CD3 FITC / CD8 PE), supresijske/citotoksične limfocite T (protuCD3 FITC / CD8 PE), te NK stanice (protu CD16+56). Protutijela su obilježena phicoeritriinom (PE) i fluoresceinom (FITC). Nakon inkubacije od 30 minuta na 4 stupnja i ispiranja u mediju za protočni citometar (FACS medij), dodano je 1 ml Lysing otopine i ponovno inkubirano 10 minuta u mraku na sobnoj temperaturi. Slijedi dvostruko ispiranje u FACS puferu, a potom su stanice fiksirane u 1 ml 0, 5% otopine paraformaldehida.

Analizu stanica provedena je na protočnom citometru. Koristili smo FACS-can (Becton-Dickinson) program protočnog citometra uz standardne parametre za FCS (parametar veličine stanica), SSC (parametar složenosti stanica) i FL1 (intenzitet zelene fluorescencije).

2. 5. UPITNIK I LJESTVICE SAMOPROCJENE

Upitnik i ljestvice samoprocjene kreirani su, odabrani i prilagođeni uz sudjelovanje Dr. sc. M.Tkalčić s Odsjeka za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, na osnovu dosadašnjih rezultata na zajedničkom projektu (br.006237).

2.5.1. Upitnik sociodemografskih podataka

Upitnik sadrži opća pitanja (spol, dob), te pitanja o zaposlenju, stručnoj spremi, bračnom statusu, zastupljenosti kroničnih bolesti i alopeciji areati u osobnoj i familijarnoj anamnezi. Ispunjavan je u prisutnosti, te uz eventualnu pomoć, stručne osobe (psihologa).

2.5.2. Ljestvice samoprocjene

2.5.2.1. *Broj stresnih događaja*

Ispitanici zaokružuju stresni događaj koji su doživjeli proteklih 6 mjeseci, te procjenjuju težinu prilagodbe na navedeni događaj, pri čemu 1 stupanj označava laku, 2 umjereno tešku i 3 vrlo tešku prilagodbu. Za svakog ispitanika izračunavamo zbroj označenih događaja koji se kreće u rasponu od 0 do 14 i zbroj procjene težine prilagodbe koji se kreće od 1 do 42.

Veći broj bodova upućuje na veći broj doživljenih stresnih događaja, odnosno na veću jačinu stresa vezanog uz pojedini događaj.

Navedeni su sljedeći stresni događaji: smrt djeteta, smrt supruga, smrt bliskog člana obitelji, umirovljenje, razvod braka, vlastita teža bolest, teže financijske poteškoće, dijete napustilo roditeljski dom, gubitak imovine, preseljenje, jake svađe sa ukućanima, oskudica u hrani, nezaposlenost u obitelji te gubitak posla/vlastita nezaposlenost. Ispitanici su također mogli navesti zbivanja koja smatraju stresnim, a nisu predložena ljestvicom nedavnih događaja.

2.5.2.2. *Percepcija stresa*

Mjera psihološkog stresa autora Lemyre i Tessiera (1988) koja se izravno odnosi na stres i ispituje emocionalne, ponašajne i fiziološke aspekte stresnog stanja. Ona uzima u obzir fenomenološko iskustvo pojedinca i metodološki je nezavisna od stresora. Sastoji se od 48 tvrdnji. Skup tvrdnji primjenjuje se kao linearna kombinacija a ukupni se rezultat određuje zbrajanjem procjena svih tvrdnji na ljestvici od 0 do 4. Minimalni mogući rezultat je 0 a maksimalni 192. Visoki rezultat odražava visoki stupanj subjektivnog osjećaj stresa.

Tvrdnje:

1. Osjećam se napeto i nervozno.
2. Osjećam kako mi se grlo stišće i kako su mi usta suha.
3. Stalno sam u žurbi, čini mi se da nemam dovoljno vremena.
4. Preskačem obroke ili jednostavno zaboravljam jesti.
5. Imam zbrku misli u glavi, iste mi se misli stalno vraćaju.
6. Osjećam se osamljenim/om, izoliranim/om, neshvaćenim/om.
7. Osjećam da sam preopterećen/a.
8. Zabrinut/a sam što će se dogoditi sutra.
9. Moje je lice u grču, napeto i nategnuto.
10. Stalno se brinem o vremenu i gledam na sat.
11. Osjećam se razdražljivo, moji su živci napeti.
12. Osjećam se kao da imam čvor u želucu.
13. Osjećam se obeshrabreno, depresivno.
14. Bole me leđa i glava, osjećam napetost u vratu.
15. Osjećam se prezaposleno i preopterećeno.
16. Osjećam nagle promjene tjelesne temperature.
17. Grizem nokte ili kožu oko noktiju.
18. Zaboravljam na sastanke.
19. Lako zaplačem.
20. Osjećam se umorno.
21. Moje su vilice napete.
22. Uznemiren/na sam.
23. Ruke su mi znojne, općenito se jako znojim.
24. Čini mi se da je život kompliciran i težak.

25. Moje srce kuca ubrzano i nepravilno.
26. Brzo hodam.
27. Teško dišem.
28. Imam proljev, grčeve u želucu ili opstipaciju.
29. Uplašen/na sam i zabrinut/a.
30. Lako se prestrašim.
31. Treba mi više od pola sata da zaspim.
32. Moji su pokreti brzi i nagli.
33. Osjećam se nedjelotvorno i neprilagođeno.
34. Osjećam napetost i grčenje u mišićima.
35. Imam dojam da gubim kontrolu.
36. Agresivan/na sam.
37. Zbunjen/na sam.
38. Moje je lice promjenjeno, imam podočnjake.
39. Izbjegavam druge ljude.
40. Ponestaje mi dah, disanje mi je površno, brzo i nepravilno.
41. Osjećam ogromnu težinu na svojim ramenima.
42. Sve što trebam učiniti za mene je napor.
43. Osjećam nedostatak energije i optimizma.
44. Nemiran/na sam.
45. Brzo jedem.
46. Teško kontroliram vlastite reakcije i emocije.
47. Osjećam da sam pod stresom.
48. Nespretn/na sam, spotičem se, ispadaju mi stvari iz ruke.

2.5.2.3. *Anksioznost kao crta ličnosti*

Ovaj upitnik je jedan od najčešće korištenih upitnika za mjerenje anksioznosti (Spielberg, 1970). Originalni upitnik skraćen je na 20 čestica. Ukupni se rezultat određuje zbrajanjem procjena na svim tvrdnjama, na ljestvici od 0 do 4. Minimalni rezultat je 0, a maksimalni 72. Visok rezultat odražava visok stupanj anksioznosti kao crte ličnosti.

Tvrdnje:

1. Osjećam se ugodno.
2. Brzo se umaram.
3. Osjećam se plačljivo.
4. Volio/voljela bih da mogu biti sretan/na kao drugi ljudi.
5. Propuštam dobre mogućnosti jer se ne mogu dovoljno brzo odlučiti.
6. Osjećam se odmoreno.
7. Miran/na sam, opušten/na i sabran/na.
8. Čini mi se da se teškoće toliko nagomilavaju da ih ne mogu savladati.
9. Previše brinem o zapravo nevažnim stvarima.
10. Sretan/sretna sam.
11. Sklon/a sam sve preozbiljno shvatiti.
12. Nedostaje mi samopouzdanje.
13. Osjećam se sigurno.
14. Nastojim izbjeći suočavanje sa teškoćama.
15. Osjećam se tužno.
16. Zadovoljan/a sam.
17. Misli o nevažnim stvarima me opterećuju i uznemiruju.

18. Tako ozbiljno shvaćam razočarenja da ih ne mogu otjerati iz svojih misli.
19. Ja sam stabilna osoba.
20. Kada mislim o svojim sadašnjim poslovima i obavezam postajem napet/a.

2.5.2.4. *Percipirana nekompetentnost*

Ljestvica percipirane nekompetentnosti (Bezinović, 1988) sastoji se od 10 tvrdnji koje odražavaju uvjerenje u (ne)moć da se vlastitim nastojanjima ostvaruju ciljevi. Tvrdnje se odnose na globalnu procjenu vlastite (ne)kompetentnosti.

Skup tvrdnji primjenjuje se kao linearna kombinacija. Ukupni rezultat određuje se zbrajanjem procjena na svih 10 tvrdnji i to na ljestvici od 1 do 4. Minimalni mogući rezultat je 0, a maksimalni 40. Visok rezultat odražava uvjerenje u osobnu nekompetentnost.

Tvrdnje:

1. Neuspjesi iz prošlosti navode me da sumnjam u buduće uspjehe.
2. Na početku neke djelatnosti već unaprijed sumnjam da ću je uspješno obaviti.
3. Većina problema na koje nailazim u životu za mene je teško rješiva.
4. Čini se da nisam sposoban/na izaći na kraj sa većinom problema koje donosi život.
5. Nisam siguran/na u svoje sposobnosti kada moram nešto učiniti.
6. Često razmišljam da nisam dovoljno sposoban/na za posao kojim se bavim.
7. Kada se pojave neočekivani problemi ne mogu ih uspješno riješiti.
8. Plašeći se neuspjeha odustajem od posla prije nego ga završim.
9. Uvijek mislim da će posao biti obavljen bolje ako ga rade drugi.
10. Niti ne pokušavam učiti nove stvari ako mi izgledaju preteške.

2.6. STATISTIČKA RAŠČLAMBA REZULTATA

Statistička raščlamba podataka učinjena je s pomoću računalnih programa MedCalc (MedCalc Inc., Mariakerke, Belgija), i MS Excel 97 SR-1 (Microsoft Corp., USA).

Korišteni su testovi: Student-t test, Fischer"s exact test, korelacijske analize, te ANOVA.

REZULTATI

1. SOCIODEMOGRAFSKE, ZDRAVSTVENE I PSIHOSOCIJALNE VARIJABLE

1.1. RAZLIKE U SOCIODEMOGRAFSKIM I ZDRAVSTVENIM VARIJABLAMA IZMEĐU SKUPINA

Razlike u sociodemografskim i zdravstvenim varijablama istražene su između kontrolne skupine ispitanika (K), skupine ispitanika s alopecijom areatom (AA), skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA), kao i skupine ispitanika kod kojih se bolest pojavljuje prvi puta (A1).

Testiranje razlika u sociodemografskim i zdravstvenim varijablama (dob, spol, stručna sprema, radni status, bračni status, postojanje kroničnih bolesti u osobnoj i familijarnoj anamnezi, učestalost recidiva, pušenje) provedeno je t-testom za male nezavisne uzorke i χ^2 -kvadrat testom.

Između skupina RA i A1, nisu utvrđene značajne razlike niti u jednoj od testiranih sociodemografskih i zdravstvenih varijabli, te ćemo razlike između ove dvije skupine opisati isključivo u poglavlju o psihosocijalnim varijablama.

1.1.1. Dob kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom

U kontrolnoj skupini (K) je 45 ispitanika, u dobi od 18 do 65 godina. Prosječna životna dob u skupini K je $40,04 \pm 10,83$.

U skupini ispitanika sa alopecijom areatom (AA) također je 45 ispitanika, u dobi od 20 do 65 godina. Prosječna životna dob u skupini AA je $40,24 \pm 13,01$.

U skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) je 19 osoba. Prosječna životna dob u skupini RA je $41,32 \pm 12,91$.

Prosječna životna dob u skupinama K i AA gotovo je identična ($t=0,079$ $p=0,94$).

Prosječna životna dob u skupinama K i RA ne razlikuje se statistički značajno ($t=0,40$ $p=0,69$).

1.1.2. Spol kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom

U kontrolnoj skupini (K) su 22 muškarca (48,9%) i 23 žene (51,1%).

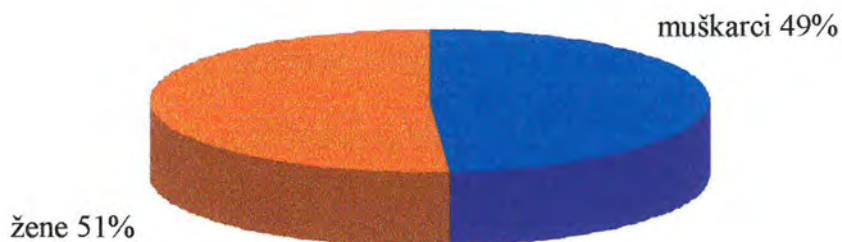
U skupini ispitanika s alopecijom areatom (AA) ima 17 muškaraca (37,8%) i 28 žena (62,2%).

U skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) ima osam muškaraca (42,1%) i jedanaest žena (57,9%).(Tablica 1)

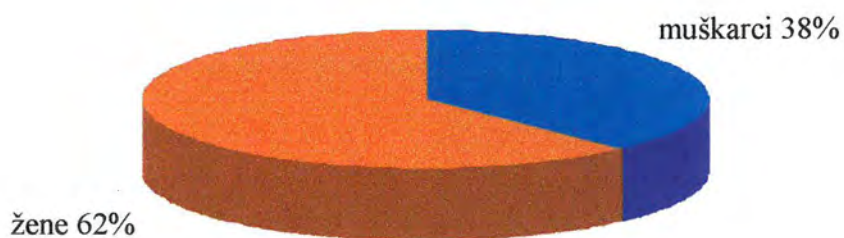
Nema značajne razlike u zastupljenosti ispitanika prema spolu između skupina ispitanika K i AA ($\chi^2=1,13$ $ss=1$ $p=0,29$).

Također nema značajne razlike u spolnoj raspodjeli između skupina ispitanika K i RA ($p=0,61$).

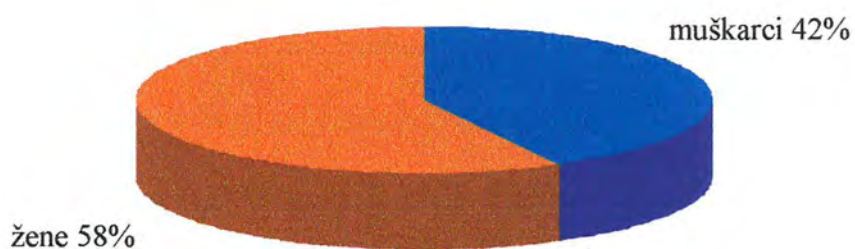
Skupina K:



Skupina AA:



Skupina RA:



Slika 1. Zastupljenost ispitanika prema spolu u kontrolnoj skupini (*skupina K*), skupini ispitanika s alopecijom areatom (*skupina AA*) i skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (*skupina RA*).

1.1.3. Stručna sprema kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom

U kontrolnoj skupini (K) su četiri osobe (8,9%) sa završenom osnovnom školom (OŠ), 30 osoba (66,7%) sa srednjom stručnom spremom (SSS), tri osobe (6,7%) s višom stručnom spremom i osam osoba (17,8%) s visokom stručnom spremom (VSS).

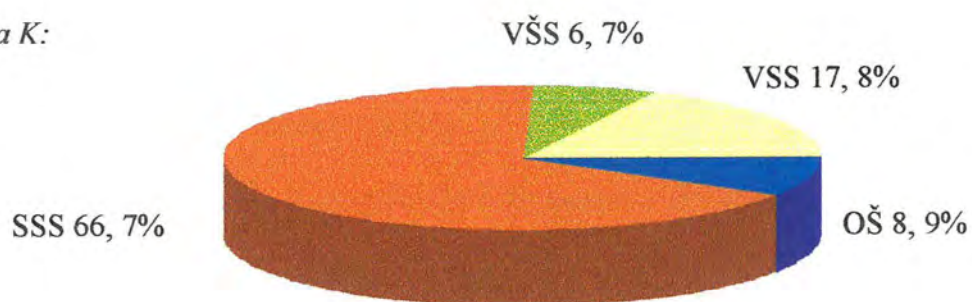
U skupini ispitanika sa AA ima sedam osoba (15,6%) s OŠ, 35 osoba (77,8%) sa SSS, dvije osobe (4,4%) s VŠS i jedna osoba (2,2%) s VSS.

U skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) su četiri osobe sa završenom OŠ (21,1%), 14 osoba (73,7%) sa SSS, jedna osoba (5,2%) s VŠS, a nema osoba s VSS. (Tablica 2)

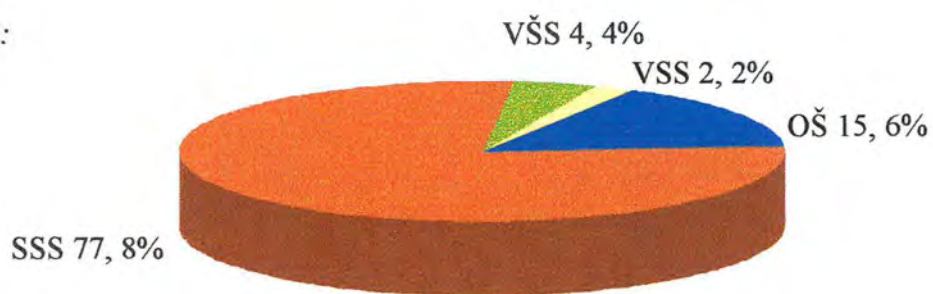
Postoji tendencija prema statistički značajnoj razlici u stručnoj spreml između skupina K i AA ($\chi^2=6,85$ ss=1 p=0,077), pri čemu u kontrolnoj skupini ima nešto više osoba s visokom stručnom spremom.

Između skupina K i RA također je prisutna tendencija prema statistički značajnoj razlici u zastupljenosti ispitanika s VSS (p=0,052), pri čemu u kontrolnoj skupini ima više osoba s VSS. Nema razlika među skupinama u zastupljenosti osoba s OŠ (p=0,19), SSS (p=0,58) i VŠS (p=0,77).

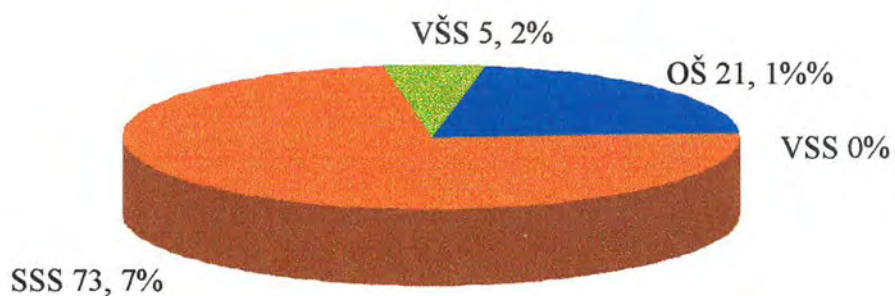
Skupina K:



Skupina AA:



Skupina RA:



Slika 2. Stručna sprema (OŠ - osnovna škola; SSS - srednja stručna sprema; VŠS - viša stručna sprema; VSS - visoka stručna sprema) ispitanika kontrolne skupine (*skupina K*), skupine ispitanika s alopecijom areatom (*skupina AA*) i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (*skupina RA*).

1.1.4. Radni status kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom

U kontrolnoj skupini (K) zaposleno je 38 ispitanika (84,4%), četiri su ispitanika nezaposlena (8,9%), a tri su osobe u mirovini (6,7%).

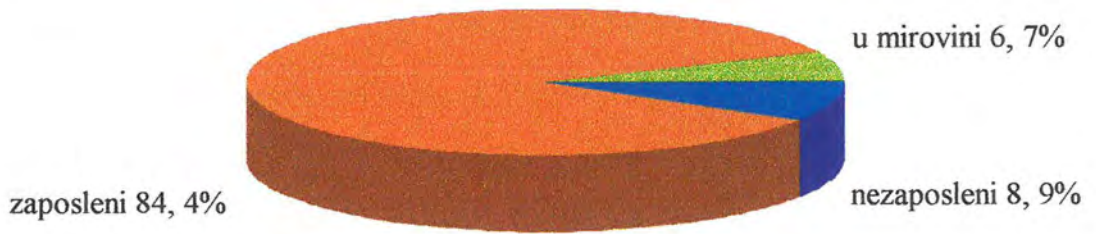
U skupini ispitanika s alopecijom areatom (AA) 30 osoba je zaposleno (66,7%), devet je nezaposleno (20,0%), a šest je osoba u mirovini (13,3%).

U skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) 15 osoba je zaposleno (78,9%), jedna osoba je nezaposlena (5,3%), a tri osobe su u mirovini (15,8%).(Tablica 3)

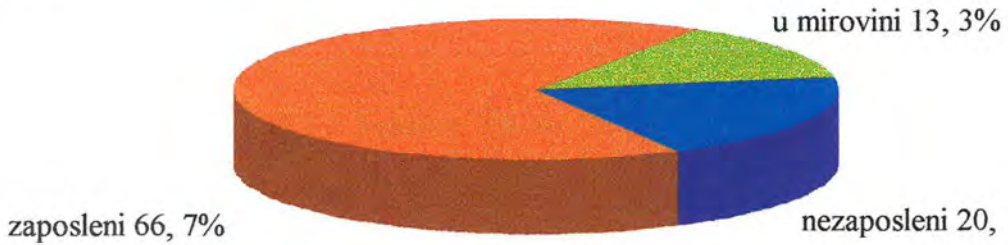
Nije utvrđena statistički značajna razlika u radnom statusu između skupina ispitanika K i AA ($\chi^2=3,86$ ss=2 p=0,14).

Nema statistički značajnih razlika između skupina ispitanika K i RA niti u jednoj od ispitivanih kategorija radnog statusa (zaposleni p=0,63, nezaposleni p=0,59, umirovljeni p=0,27).

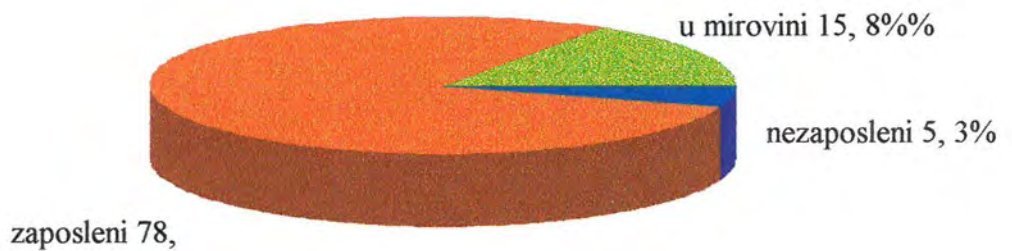
Skupina K:



Skupina AA:



Skupina RA:



Slika 3. Radni status ispitanika kontrolne skupine (*skupina K*), skupine ispitanika s alopecijom areatom (*skupina AA*), i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (*skupina RA*).

1.1.5. Bračni status kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom

U kontrolnoj skupini (K) ima 14 neoženjenih/neudatih osoba (31,1%), 30 oženjenih/udatih (66,7%) i jedna rastavljena osoba (2,2%).

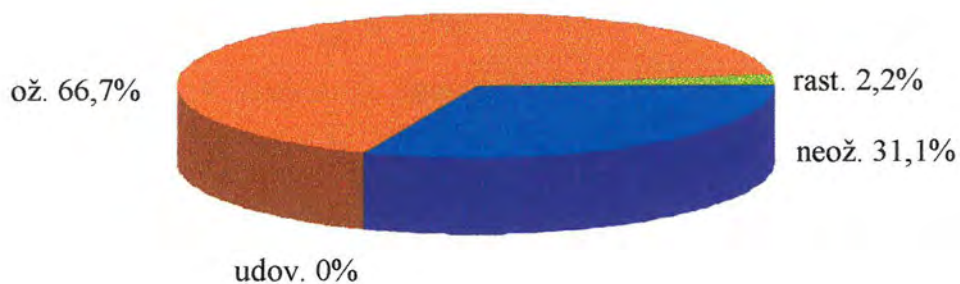
U skupini ispitanika s alopecijom areatom (AA) ima deset neoženjenih/neudatih osoba (22,2%), 31 oženjena/udata osoba (68,9%) i dva udovca/udovice (4,4%).

U skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom ima pet neoženjenih/neudatih osoba (26,3%), dvanaest oženjenih/udatih (63,1%) i dvije rastavljene osobe (10,5%). (Tablica 4)

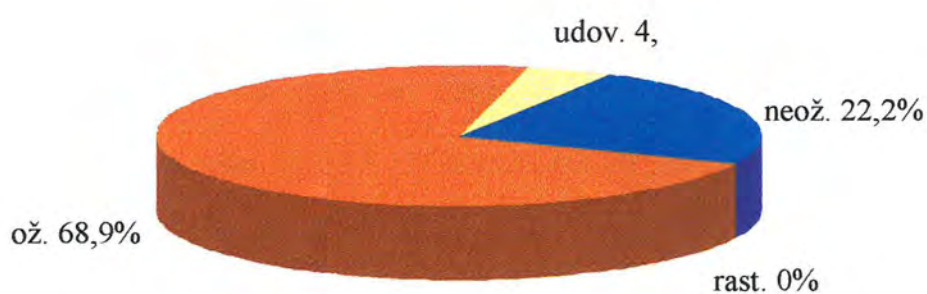
Nema statistički značajne razlike u bračnom statusu između skupine K i AA ($\chi^2=3,02$ ss=3 p=0,39).

U bračnom statusu između skupina K i RA također nema statistički značajnih razlika niti u jednoj od ispitivanih kategorija bračnog statusa. (neoženjeni/neudati p=0,69, oženjeni/udate p=0,76, rastavljeni p=0,12)

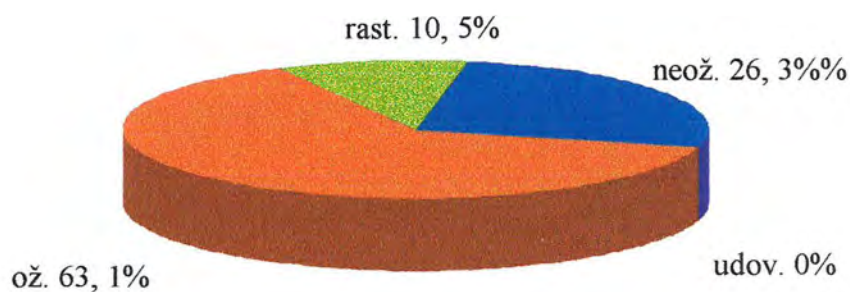
Skupina K:



Skupina AA:



Skupina RA:



Slika 4. Bračni status (ož. - oženjen/udata; neož. - neoženjen/neudata; rast. - rastavljen(a); udov - udovac/udovica) ispitanika kontrolne skupine (*skupina K*), skupine ispitanika s alopecijom areatom (*skupina AA*) i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (*skupina RA*)

1.1.6. Kronične bolesti kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom

U kontrolnoj skupini (K), kronične smetnje imaju tri osobe (6,7%), od kojih dvije imaju hipertenziju a jedna migrenu. U K skupini 42 osobe (93,3%) negiraju kronične bolesti u anamnezi.

U skupini ispitanika s alopecijom areatom (AA) 17 osoba (37,8%) ima kronične smetnje (četiri žene imaju hormonske poremećaje i nepravilnosti ciklusa; jedna osoba ima gastritis; dvije osobe imaju čir na želucu; tri osobe imaju alergijske bolesti - alergijski rinitis imaju dva pacijenta, astmu jedan; jedna osoba ima dijabetes; četiri osobe imaju arterijsku hipertenziju; dvije osobe imaju učestale migrene). U skupini AA 28 osoba negira kronične smetnje (62, 2%).

U skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) šest osoba (31, 6%) ima kronične smetnje a 13 osoba (68, 4%) negira kronične bolesti u anamnezi. (Tablica 5)

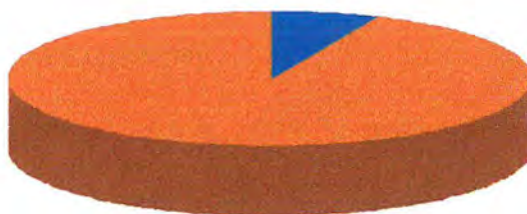
Značajno je veća zastupljenost kroničnih bolesti u skupini pacijenata s alopecijom areatom (AA) nego u kontrolnoj skupini (K) (hi kvadrat=12, 60 ss=1 p=0, 001).

Također je značajno veća zastupljenost kroničnih bolesti u skupini pacijenata s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) nego u kontrolnoj skupini (K) (p=0, 006).

Skupina K:

imaju kroničnu bolest 6, 7%

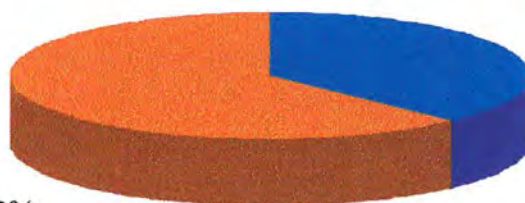
nemaju kroničnu bolest 93, 3%



Skupina AA:

imaju kroničnu bolest 38, 8%

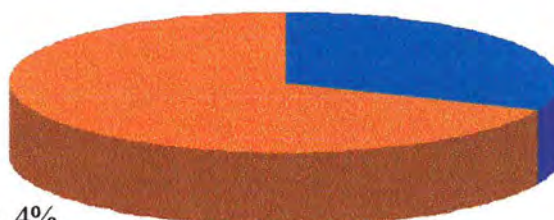
nemaju kroničnu bolest 62, 2%



Skupina RA:

imaju kroničnu bolest 31, 6%

nemaju kroničnu bolest 68, 4%



Slika 5. Zastupljenost kroničnih bolesti u kontrolnoj skupini (*skupina K*), skupini ispitanika s alopecijom areatom (*skupina AA*) i skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (*skupina RA*).

1. 1. 7. Kronične bolesti u obiteljima kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom

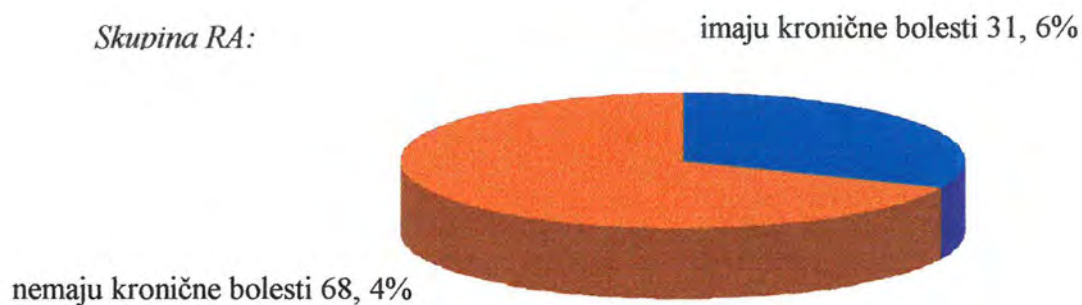
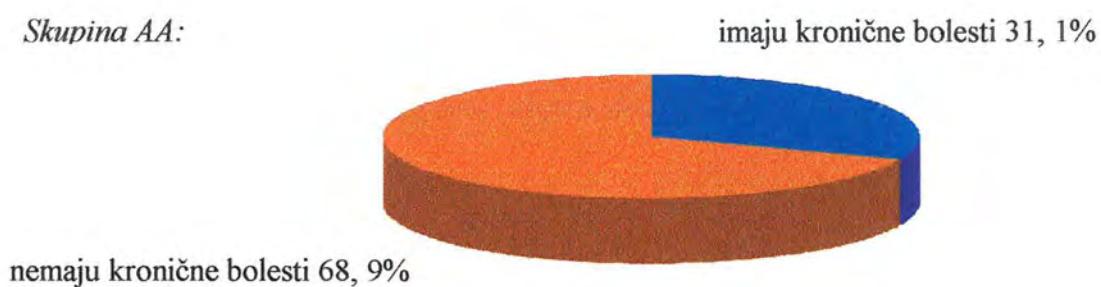
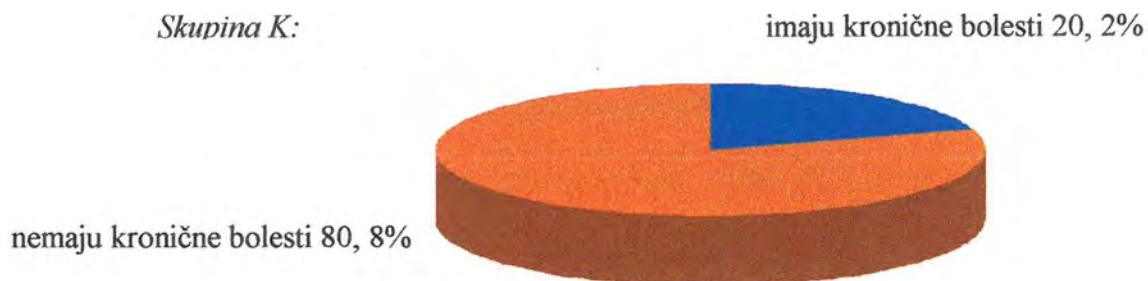
U kontrolnoj skupini ispitanika kronične bolesti u obitelji ima devet osoba (20, 2%), a 36 osoba (80, 8%) negira kronične bolesti u obitelji.

U skupini ispitanika s alopecijom areatom (AA) 14 osoba (31, 1%) u familijarnoj anamnezi navode kronične bolesti, a 31 osoba (68, 9%) nema kroničnih bolesti u obitelji.

U skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) šest osoba (31, 6%) u familijarnoj anamnezi navodi kronične bolesti, a 13 osoba (68, 4%) nema kroničnih bolesti u obitelji. (Tablica 6)

Nema statistički značajne razlike u zastupljenosti kroničnih bolesti u obiteljima ispitanika skupina K i AA ($\chi^2=1,46$ $ss=1$ $p=0,23$).

Također nema statistički značajne razlike u zastupljenosti kroničnih bolesti u obiteljima ispitanika skupina K i RA ($p=0,15$).



Slika 6. Zastupljenost kroničnih bolesti u obiteljima ispitanika kontrolne skupine (*skupina K*), skupine ispitanika s alopecijom areatom (*skupina AA*) i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (*skupina RA*).

1. 1. 8. Alopecija areata u obiteljima kontrolne skupine ispitanika, skupine ispitanika s alopecijom areatom i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom

U kontrolnoj skupini ispitanika (K) nema alopecije areate u obitelji.

U skupini ispitanika s alopecijom areatom devet osoba (20, 2%) u obitelji ima alopeciju.

U skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) sedam osoba (36, 8%) u familijarnoj anamnezi navodi alopeciju.

Svih sedam ispitanika skupine RA koji su u familijarnoj anamnezi naveli alopeciju ima teži klinički oblik bolesti (brojna žarišta na vlasištu, ofijaza, dugotrajna bolest). U tri pacijenta ove skupine prisutna je i alergijska dijateza (pozitivni testovi na inhalatorne alergene, simptomi alergijskog rinitisa u dva slučaja, te astme u jednom slučaju).

Statistički značajna razlika utvrđena je između skupina K i AA u odnosu na pojavu alopecije areate u obitelji ($hi\ kvadrat=10,00\ ss=1\ p=0,002$), kao i između skupina K i RA ($p<0,001$).

1. 1. 9. Klinički oblici bolesti, tijek i učestalost recidiva u skupini ispitanika s alopecijom areatom

Svih 45 ispitanika s alopecijom areatom imalo je žarište na vlasištu. Deset osoba (22, 22%) imalo je uz to i žarišta na licu (brada, obrvice, trepavice, nausnica). Samo jedno žarište imalo je 14 osoba (31, 11%), 20 osoba (44, 44%) imale su od jednog do četiri žarišta, a jedanaest osoba (24, 44%) imalo je više od četiri žarišta uz konfluiranje.

Alopecija u pacijenata sa samo jednim žarištem trajala je minimalno nekoliko dana a maksimalno četiri mjeseca u trenutku pregleda. Teži oblici bolesti (brojna žarišta, ofijaza) trajali su duže, od dva tjedna do čak 20-ak godina.

Prosječno trajanje alopecije je 2, 5 godina.

Recidiv alopecije u anamnezi ima 19 pacijenata (42, 22%) dok 26 pacijenata (57, 77%) alopeciju ima prvi puta.

1.1.10. Pušenje u kontrolnoj skupini, skupini ispitanika sa alopecijom areatom i skupini ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom

U kontrolnoj skupini (K) puši 18 ispitanika (40%), a 27 su nepušači (60%).

U skupini ispitanika sa alopecijom areatom puši 23 ispitanika (51,1%), a 22 su nepušači (48,9%).

U skupini ispitanika sa recidivirajućom AA (RA) 10 ispitanika navodi pušenje u anamnezi((52,6%), a 9 su nepušači (47,3%).

Nema značajne razlike u zastupljenosti ispitanika prema pušenju između skupine K i AA. ($p=0,19$) Također nema značajne razlike u pušenju između skupine ispitanika K i RA ($p=0,52$).

1. 2. RAZLIKE U PSIHOSOCIJALNIM VARIJABLAMA IZMEĐU SKUPINA

1. 2. 1. Broj stresnih događaja u kontrolnoj skupini ispitanika, skupini ispitanika s alopecijom areatom, skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta

Tablica 1. Broj stresnih događaja u proteklih šest mjeseci u kontrolnoj skupini ispitanika (K), skupini ispitanika s alopecijom areatom (AA), skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta (A1)

Broj stresnih događaja	Kontrolna skupina (K)	Alopecija areata (AA)	Alopecija areata - recidiv (RA)	Alopecija areata - prva pojava (A1)	Statistika		
	N=45	N=45	N=19	N=26	K/AA	K/RA	A1/RA
0	24 (53,3%)	18 (40,0%)	6 (31,6%)	12 (46,2%)	$\chi^2=4,48$ ss=5 p=0,48	p=0,06	p=0,23
1	13 (28,9%)	12 (26,7%)	4 (21,1%)	9 (34,6%)		p=0,26	p=0,26
2	5 (11,1%)	6 (13,3%)	4 (21,1%)	2 (7,7%)		p=0,15	p=0,17
3	2 (4,4%)	3 (6,6%)	1 (5,3%)	2 (7,7%)		p=0,43	p=0,38
4	0 (0%)	4 (8,9%)	3 (15,8%)	0 (0%)		p=0,004	p=0,60
5	1 (2,2%)	2 (4,4%)	1 (5,3%)	1 (3,8%)		p=0,26	p=0,45
$\bar{x} \pm sd$	0,76±1,07	1,29±1,45	1,68±1,63	0,92±1,23	t=1,82 p=0,072	t=2,69 p=0,009	t=1,78 p=0,08

Iz tablice 1 vidljivo je da između skupine ispitanika K i AA nema statistički značajne razlike u učestalosti stresnih događaja (χ -kvadrat=4, 48 ss=5 p=0, 48).

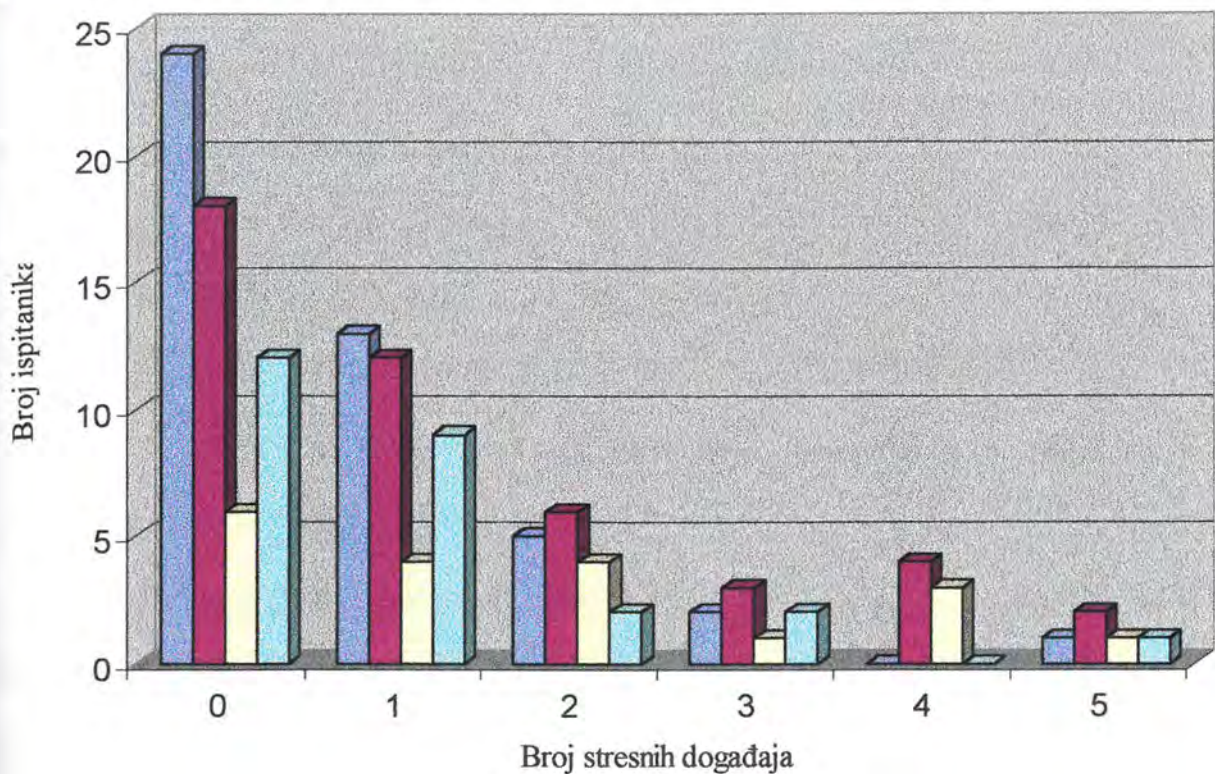
Prosječan broj stresnih događaja u skupini K je $0,76 \pm 1,07$, dok u skupini AA iznosi $1,29 \pm 1,45$. Postoji tendencija prema statistički značajnoj razlici u prosječnom broju stresnih događaja između skupina, s nešto više stresnih događaja u skupini AA ($t=1,82$ $p=0,072$).

Između skupina K i RA utvrđene su značajne razlike između skupina ispitanika s više stresnih događaja u proteklih šest mjeseci, kao i u prosječnom broju stresnih događaja. Statistički značajna razlika između ove dvije skupine ispitanika u učestalosti stresnih događaja pojavljuje se u skupini pacijenata sa četiri stresna događaja u anamnezi. Značajno veći broj ovakvih osoba nalazi se u skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) ($p=0,004$).

Značajna razlika između skupina K i RA vidljiva je i u prosječnom broju stresnih događaja u proteklih šest mjeseci. Prosječan broj stresnih događaja u kontrolnoj skupini (K) je $0,76 \pm 1,07$, dok je u skupini s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) $1,68 \pm 1,63$. Postoji, dakle, znatna razlika u prosječnom broju stresnih događaja između skupina K i RA, sa statistički značajno većim brojem događaja u skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) ($t=2,69$ $p=0,009$).

Između skupina A1 i RA nema značajnih razlika u učestalosti stresnih događaja proteklih šest mjeseci, kao niti u prosječnom broju stresnih događaja.

■ Kontrolna skupina ■ Alopecija areata □ Alopecija areata - recidiv □ Alopecija areata - prva pojava



Slika 7. Učestalost stresnih događaja u proteklih šest mjesecu u kontrolnoj skupini ispitanika, skupini ispitanika s alopecijom areatom, skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta

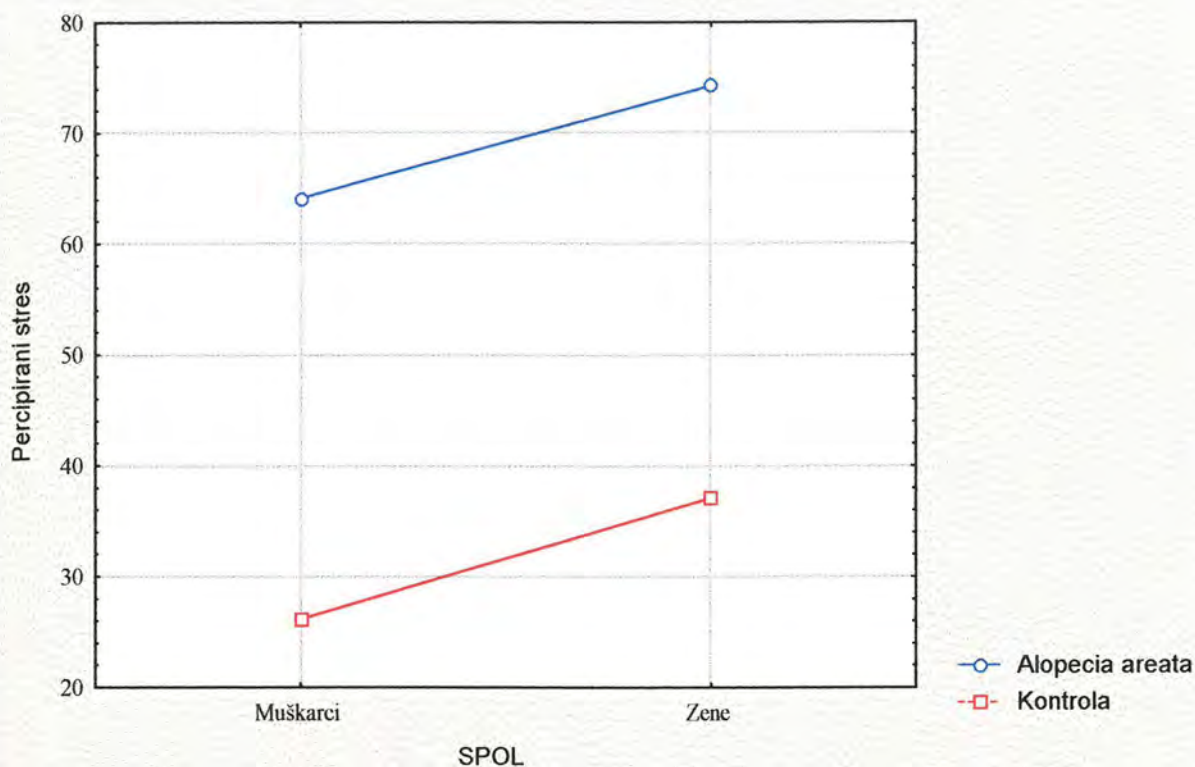
1. 2. 2. Subjektivna percepcija stresa u kontrolnoj skupini ispitanika, skupini ispitanika s alopecijom areatom, skupini ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta

1. 2. 2. 1. Skupine K i AA

Dvosmjerna analiza varijance za varijablu percipirani stres pokazala je značajan glavni efekt skupine ($F(1,86)=22,74$ $p<0,001$).

Analizom grafičkog prikaza značajnosti razlika između skupina (slika 8) zaključujemo da se kontrolna skupina ispitanika (K) značajno razlikuje od skupine ispitanika s alopecijom areatom (AA) u subjektivnoj percepciji stresa, pri čemu utvrđujemo da kontrolna skupina ispitanika u odnosu na skupinu ispitanika s alopecijom areatom iskazuje značajno niži stupanj percipiranog stresa.

Glavni efekt spola i interakcija (između spola i skupine) nisu statistički značajni.



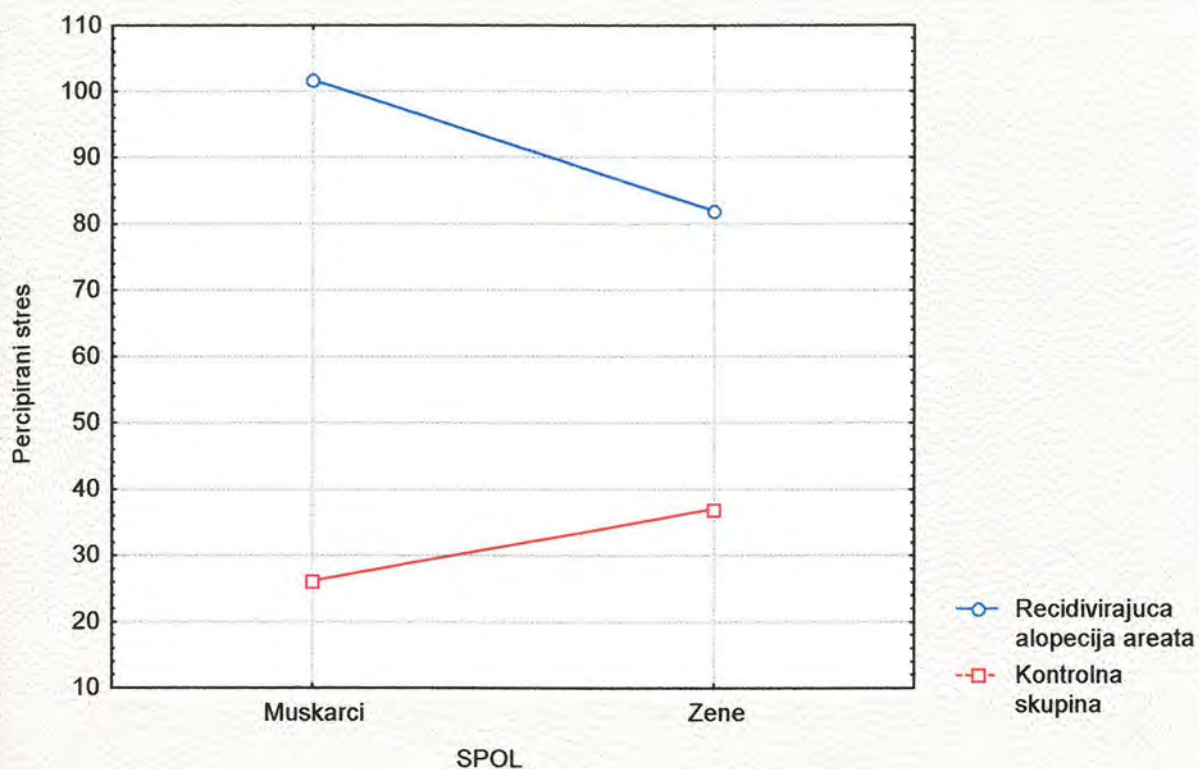
Slika 8. Razlike u subjektivnoj percepciji stresa između kontrolne skupine ispitanika i skupine ispitanika s alopecijom areatom

1. 2. 2. 2. Skupine K i RA

Dvosmjerna analiza varijance za varijablu percipirani stres pokazala je značajan glavni efekt skupine ($F(1,60)=41,04$ $p<0,001$).

Analizom grafičkog prikaza značajnosti razlika između skupina (slika 9) zaključujemo da se kontrolna skupina ispitanika (K) značajno razlikuje od skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) u subjektivnoj percepciji stresa, pri čemu kontrolna skupina ispitanika (K), iskazuje značajno niži stupanj percepcijog stresa od skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA).

Glavni efekt spola i interakcija (između spola i skupine) nisu statistički značajni.



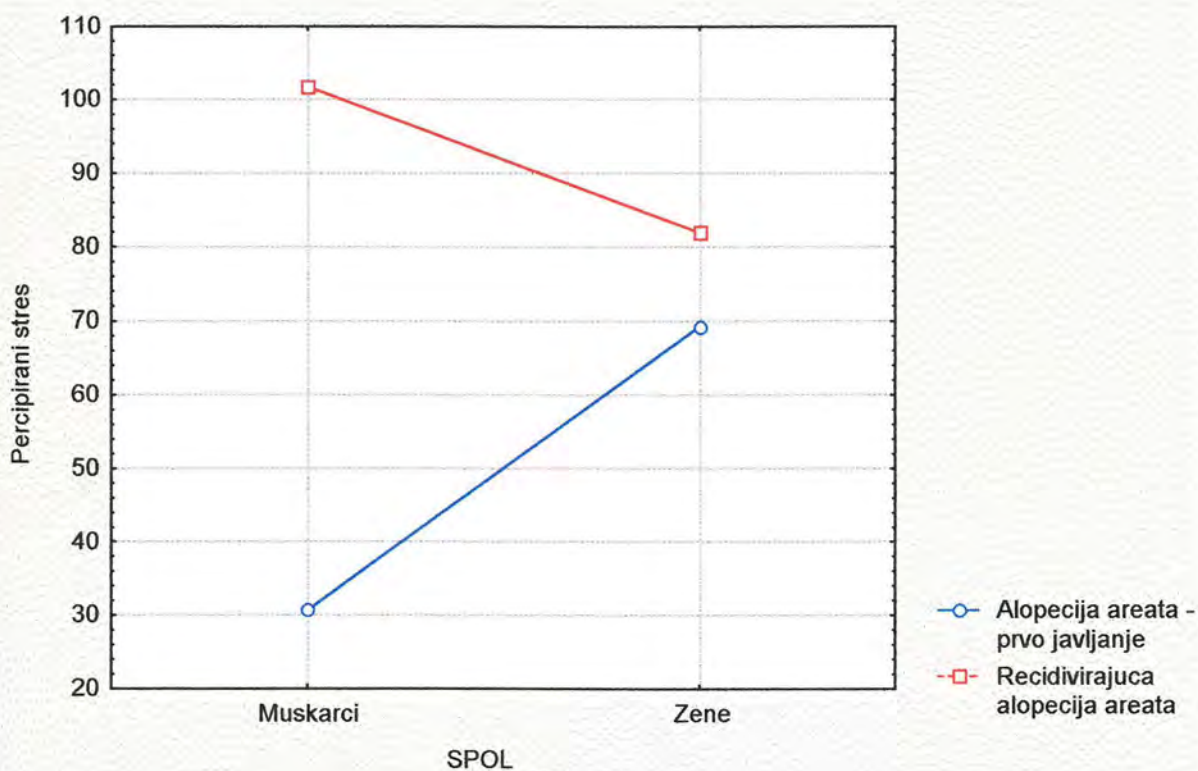
Slika 9. Razlika u subjektivnoj percepciji stresa između kontrolne skupine ispitanika i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom

1. 2. 2. 3. Skupine RA i AI

Dvosmjerna analiza varijance za varijablu percipirani stres pokazala je značajan glavni efekt spola ($F(1,41)=10,82$ $p=0,002$).

Analizom grafičkog prikaza značajnosti razlika između skupina (slika 10) zaključujemo da žene sa oba oblika bolesti (recidivirajućom alopecijom areatom, kao i one kod kojih se bolest očitovala prvi puta), iskazuju značajno veći stupanj percipiranog stresa u odnosu na muškarce.

Značajna je također interakcija spola i skupine ($F(1, 41)=5,25$ $p=0,027$), te analizom grafičkog prikaza značajnosti razlika između skupina (slika 10) zaključujemo da muškarci s recidivirajućom alopecijom areatom iskazuju značajno veći stupanj percipiranog stresa u odnosu na muškarce kod kojih se bolest pojavila prvi puta. Također možemo utvrditi da se muškarci kod kojih se bolest očitovala prvi puta značajno razlikuju od svih drugih skupina u subjektivnoj percepciji stresa. Zaključujemo da je subjektivna percepcija stresa u ispitanika muškog spola skupine A1 izrazito niska u odnosu na druge skupine ispitanika (slika 10).



Slika 10. Razlika u subjektivnoj percepciji stresa između skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom i skupine ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta

1. 2. 3. Anksioznost u kontrolnoj skupini ispitanika, skupini ispitanika sa alopecijom areatom, skupini ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta

1. 2. 3. 1. Skupine K i AA

Dvosmjerna analiza varijance za varijablu anksioznost pokazala je značajan glavni efekt skupine ($F(1, 86)=15,47$ $p<0,001$).

Analizom grafičkog prikaza značajnosti razlika između skupina (slika 11) zaključujemo da se kontrolna skupina ispitanika (K) značajno razlikuje od skupine ispitanika s alopecijom areatom (AA) u anksioznosti kao crti ličnosti. Kontrolna skupina ispitanika (K), naime, posjeduje znatno slabije izraženu anksioznost kao crtu ličnosti od skupin ispitanika s alopecijom areatom (AA).

Značajnim se u analizi pokazao i glavni efekt spola. ($F(1, 86)=5,41$ $p=0,02$). Analizom grafičkog prikaza značajnosti razlika između skupina (slika 11) zaključujemo također da se žene općenito razlikuju od muškaraca u izraženosti anksioznosti kao crte ličnosti, pri čemu je ova crta ličnosti kod njih općenito jače izražena.

Interakcija se nije pokazala statistički značajnom



Slika 11. Razlika u anksioznosti između ispitanika kontrolne skupine i skupine ispitanika sa alopecijom areatom

1. 2. 3. 2. Skupine K I RA

Dvosmjerna analiza varijance za varijablu anksioznost pokazala je značajan glavni efekt skupine ($F(1, 60)=14,23$ $p<0,001$).

Analizom grafičkog prikaza značajnosti razlika između skupina (slika 12) zaključujemo da se kontrolna skupina ispitanika (K) značajno razlikuje od skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom areatom (RA) u anksioznosti kao crti ličnosti. Kontrolna skupina ispitanika (K), naime, posjeduje znatno slabije izraženu anksioznost kao crtu ličnosti od skupine ispitanika s alopecijom areatom (AA).

Glavni efekt spola i interakcija nisu statistički značajni.

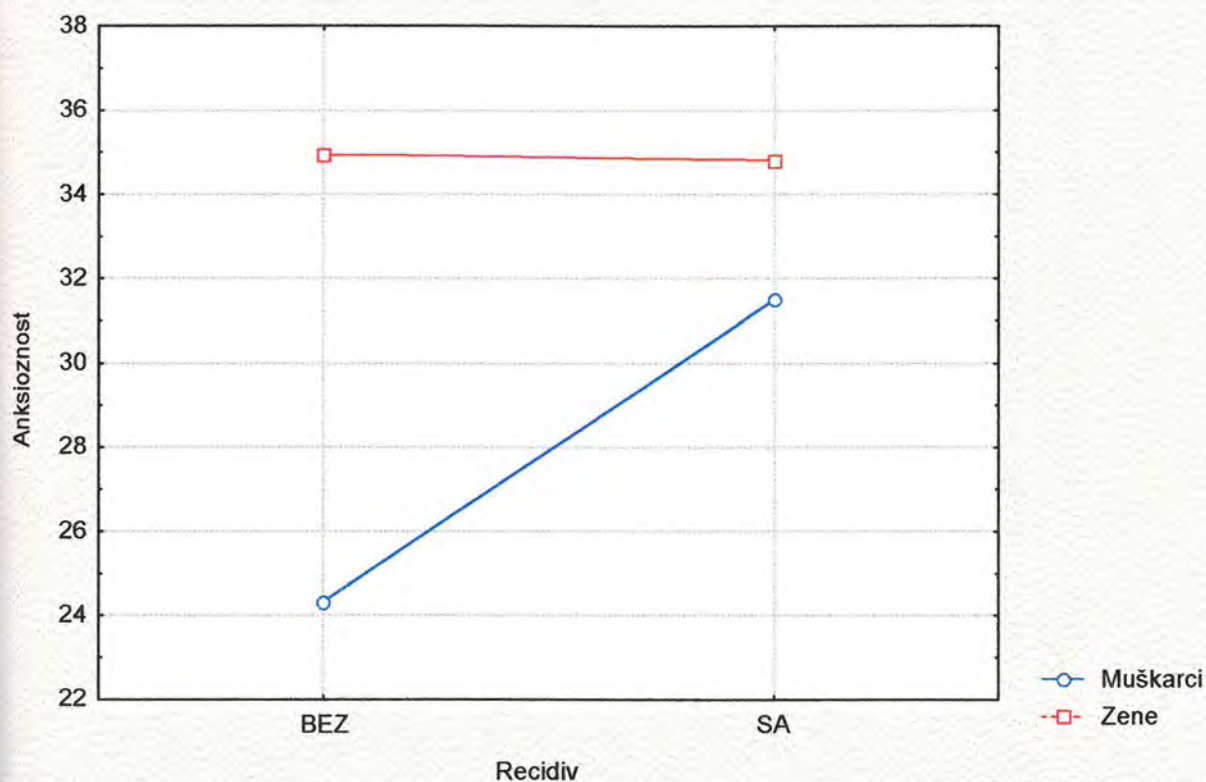


Slika 12. Razlike u anksioznosti između ispitanika kontrolne skupine i skupine ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom

1. 2. 3. 3. Skupine RA i A1

Dvosmjerna analiza varijance za varijablu anksioznosti pokazala je tendenciju prema značajnom glavnom efektu spola ($F(1, 41)=2, 84$ $p=0, 099$). Analizom grafičkog prikaza značajnosti razlika između skupina (slika 13) zaključujemo da skupina ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom (RA) iskazuje tendenciju prema jače izraženoj anksioznosti kao crti ličnosti od skupine ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta (A1).

Glavni efekt skupine, kao i interakcija, nisu statistički značajni.



Slika 13. Razlike u anksioznosti između skupine ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom i skupine ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta

1. 2. 4. Percipirana nekompetentnost u kontrolnoj skupini ispitanika, skupini ispitanika sa alopecijom areatom, skupini ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom i skupini ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta

1. 2. 4. 1. Skupina K i AA

Dvosmjerna analiza varijance za varijablu percipirana nekompetentnost nije pokazala značajne glavne efekte niti značajnu interakciju što znači da se kontrolna skupina ispitanika (K) ne razlikuje od skupine ispitanika sa alopecijom areatom (AA) u percipiranoj nekompetentnosti.

1. 2. 4. 2. Skupina K i RA

Dvosmjerna analiza varijance za varijablu percipirana nekompetentnost pokazala je značajan glavni efekt skupine ($F(1, 60)=4,17$ $p=0,046$).

Analizom grafičkog prikaza značajnosti razlika između skupina (slika 14) zaključujemo da se kontrolna skupina ispitanika (K) značajno razlikuje od skupine ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom (RA) u percipiranoj nekompetentnosti. Skupina ispitanika sa recidivirajućom alopecijom (RA) iskazuje značajno viši stupanj percipirane nekompetentnosti od kontrolne skupine (K).

Glavni efekt spola i interakcija nisu statistički značajni.



Slika 14. Razlike u percipiranoj nekompetentnosti između ispitanika kontrolne skupine i skupine ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom

1. 2. 4. 3. Skupina RA i A1

Dvosmjerna analiza varijanci za varijablu percipirana nekompetentnost nije pokazala značajne glavne efekte skupine niti interakciju. Zaključujemo da se skupina ispitanika sa recidivirajućom alopecijom areatom (RA) i skupina ispitanika koji alopeciju areatu imaju prvi puta (A1) ne razlikuju u percipiranoj nekompetentnosti.

1. 3. ODNOS PSIHOSOCIJALNIH VARIJABLI UNUTAR SKUPINA

1. 3. 1. Odnos psihosocijalnih varijabli u kontrolnoj skupini ispitanika

Tablica 2. Koeficijenti korelacija između psihosocijalnih značajki u kontrolnoj skupini

Varijable (K)	1	2	3	4
Broj stresnih događaja	1,00	0,406	0,018	0,236
Percipirani stres		1,00	0,550**	0,561**
Anksioznost			1,00	0,525*
Percipirana nekompetentnost				1,00

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Iz tablice 2 vidljivo je da je varijabla percipirani stres značajno pozitivno povezana sa anksioznošću kao crtom ličnosti ($r=0,55$ $p=0,007$), kao i s varijablom percipirana nekompetentnost ($r=0,561$ $p=0,005$).

Ispitanici kontrolne skupine koji iskazuju viši stupanj percipiranog stresa imaju i jače izraženu anksioznost kao crtu ličnosti, te percipiraju veći stupanj nekompetentnosti, odnosno ispitanici kontrolne skupine koji sebe procjenjuju nekompetentnima i naglašenije su anksiozni, doživljavaju i viši stupanj percipiranog stresa.

Anksioznost kao crta ličnosti značajno je pozitivno povezana s varijablom percipirana nekompetentnost ($r=0,525$ $p=0,01$), što znači da osobe koje iskazuju viši stupanj anksioznosti, sebe procjenjuju nekompetentnima.

Ostali koeficijenti korelacija između psihosocijalnih varijabli među ispitanicima kontrolne skupine nisu značajni.

1.3.2. Odnos psihosocijalnih značajki u skupini ispitanika sa alopecijom areatom

Tablica 3. Koeficijenti korelacija između psihosocijalnih značajki u skupini ispitanika sa alopecijom areatom

Varijable (AA)	1	2	3	4
Broj stresnih događaja	1,00	0,242	0,236	0,382**
Percipirani stres		1,00	0,508**	0,519**
Anksioznost			1,00	0,295*
Percipirana nekompetentnost				1,00

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Iz tablice 3. vidljivo je da je broj stresnih događaj posljednjih šest mjeseci značajno pozitivno povezan sa varijablom percipirana nekompetentnost ($r=0,382$ $p=0,01$). Ispitanici sa alopecijom areatom koji su posljednjih mjeseci doživjeli veći broj stresnih događaj sebe percipiraju nekompetentnima.

Također, varijabla percipirani stres značajno je pozitivno povezana sa anksioznošću ($r=0,508$ $p < 0,001$), te sa varijablom percipirana nekompetentnost ($r=0,519$ $p < 0,001$).

Među ispitanicima sa alopecijom areatom psihosocijalne varijable povezane su međusobno na sličan način kao i u kontrolnoj skupini. Osobe koje iskazuju viši stupanj percipiranog stresa imaju i jače izraženu anksioznost kao crtu ličnosti, te percipiraju veći stupanj nekompetentnosti, odnosno ispitanici kontrolne skupine koji sebe procjenjuju nekompetentnima, i naglašenije su anksiozni, doživljavaju i viši stupanj percipiranog stresa.

Anksioznost kao crta ličnosti značajno je pozitivno povezana sa varijablom percipirana nekompetentnost ($r=0,295$ $p=0,049$), što znači da osobe koje iskazuju viši stupanj anksioznosti, sebe procjenjuju nekompetentnima.

2. IMUNOLOŠKI STATUS PERIFERNE KRVI I IZRAŽENOST DIFERENCIJACIJSKIH BILJEGA I ANTIGENA HLA RAZREDA I I II U KOŽI VLASIŠTA

2.1. TESTIRANJE RAZLIKA PSIHOSOCIJALNIH VARIJABLI IZMEĐU ISPITANIKA

Budući da iz objektivnih razloga svim ispitanicima nije učinjena imunofenotipizacija periferne krvi, a u isto su vrijeme svi ispitanici obrađeni prema psihosocijalnim varijablama, prije imunološke obrade učinjeno je testiranje razlika između skupina.

Jednu skupinu čine ispitanici kojima nije učinjena imunofenotipizacija periferne krvi (F/NE), a drugu čine ispitanici kojima je imunofenotipizacija periferne krvi učinjena (F/DA).

Svrha testiranja je isključiti eventualno postojanje statistički značajnih razlika u psihosocijalnim varijablama između navedenih skupina.

Tablica 4. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika bez učinjene imunofenotipizacije i skupine ispitanika sa učinjenom imunofenotipizacijom periferne krvi

Psihosocijalne varijable	Bez imunofenotipizacije (N=22)	S imunofenotipizacijom (N=22)	Statistika	
	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$	t	p
Broj stresnih događaja	1,32±1,46	1,02±1,37	0,816	0,418
Percipirani stres	62,27±38,78	57,41±44,61	0,438	0,663
Anksioznost	31,59±14,78	29,02±12,66	0,741	0,461
Percipirana nekompetentnost	9,55±7,33	10,63±9,77	-0,462	0,646

Iz tablice 4 vidljivo je da značajne razlike između skupine ispitanika kojima nije učinjena imunofenotipizacija periferne krvi (F/NE) i skupine kojoj je imunofenotipizacija

učinjena (F/DA), ne postoje niti u jednoj testiranoj psihosocijalnoj varijabli. Isključivanjem ovih razlika, moguća je daljnja imunološka obrada i testiranje razlika između kontrolne skupine (K) i skupine ispitanika sa alopecijom areatom (AA), te testiranje razlika između skupina ispitanika prema aktivnosti bolesti (NeA i AkA).

2. 2. RAZLIKE U LIMFOCITNIM SUBPOPULACIJAMA U PERIFERNOJ KRVI IZMEĐU SKUPINA

Imunofenotipizacijom stanica periferne krvi na protočnom citometru utvrđene su proporcije subpopulacija T-limfocita sa diferencijacijskim biljezima CD4, CD8, CD16, CD56, te su izračunati omjeri CD4/CD8.

Testiranje značajnosti razlika između skupina za svaki pojedini diferencijacijski limfocitni biljeg, kao i za omjer CD4/CD8 provedeno je t-testom za male nezavisne uzroke.

Testirane su razlike između kontrolne skupine ispitanika i skupine ispitanika sa alopecijom areatom, te razlike između ispitanika sa neaktivnim oblikom (NeA) i aktivnim oblikom alopecije areate (NeA).

2. 2. 1. **Razlike u limfocitnim subpopulacijama između kontrolne skupine ispitanika i skupine ispitanika sa alopecijom areatom**

Tablica 5. Razlike u limfocitnim subpopulacijama periferne krvi između kontrolne skupine ispitanika i skupine ispitanika sa alopecijom areatom

Diferencijacijski biljeg	Kontrolna skupina (N=23)	Alopecija areata (N=45)	statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
CD4	46,48±5,99	40,32±11,54	2,272	0,028
CD8	33,40±5,58	29,07±10,11	1,799	0,079
CD4/CD8	1,43±0,34	1,56±0,76	-0,765	0,449
CD16	13,97±4,87	15,42±8,27	-0,726	0,471
CD56	18,10±5,76	19,14±9,90	-0,439	0,663

Utvrđena je statistički značajna razlika između skupina K i AA u izraženosti CD4 diferencijacijskog biljega T-limfocita ($t = 2, 272$ $p = 0, 028$), pri čemu kontrolna skupina ima značajno veći broj CD4+ limfocita u perifernoj krvi.

Ostali diferencijacijski biljezi, kao i omjer CD4/CD8 ne razlikuju se značajno između skupina K i AA ($p > 0, 05$).

2. 2. 2. Razlike u limfocitnim subpopulacijama između skupina prema aktivnosti bolesti

Tablica 6. Razlike u imunološkom statusu periferne krvi između skupine ispitanika sa neaktivnom alopecijom areatom i skupine ispitanika sa aktivnom alopecijom areatom

Diferencijacijski biljeg	Alopecija areata - neaktivna (N=16)	Alopecija areata - aktivna (N=29)	statistika	
	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$	t	p
CD4	42,58±11,73	38,57±11,56	0,819	0,422
CD8	31,10±6,97	27,51±12,04	0,837	0,412
CD4/CD8	1,46±0,68	1,63±0,84	-0,520	0,609
CD16	16,18±5,92	14,83±9,91	0,380	0,707
CD56	19,49±7,87	18,88±11,53	0,145	0,886

Nema statistički značajnih razlika između skupina NeA i AkA u izraženosti diferencijacijskih biljega T-limfocita u perifernoj krvi kao niti u omjeru CD4/CD8 T-limfocita.

2. 3. ODNOS LIMFOCITNIH SUBPOPULACIJA U PERIFERNOJ KRVI UNUTAR SKUPINA

2. 3. 1. Odnos limfocitnih subpopulacija u kontrolnoj skupini ispitanika

Tablica 7. Koeficijenti korelacija između limfocitnih subpopulacija u kontrolnoj skupini ispitanika

Varijable (K)	F/CD4	F/CD8	F/CD4/CD8	F/CD16	F/CD56
F/CD4	1,00	-0,361	0,785**	-0,102	-0,451*
F/CD8		1,00	-0,847**	0,062	-0,169
F/CD4/CD8			1,00	-0,036	-0,090
F/CD16				1,00	0,541**
F/CD56					1,00

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Kod ispitanika kontrolne skupine, subpopulacija CD4+ limfocita u perifernoj krvi u značajnoj je negativnoj korelaciji sa subpopulacijom CD56+ limfocita ($r=0,451$ $p=0,031$), a u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa omjerom CD4/CD8 ($r=0,785$ $p < 0,001$).

Subpopulacija CD8+ limfocita u značajnoj je negativnoj korelaciji sa omjerom CD4/CD8 ($r=-0,847$ $p < 0,001$). Subpopulacija CD16+ limfocita u značajnoj je pozitivnoj korelaciji sa CD56+ limfocitima u perifernoj krvi ($r=0,541$ $p=0,008$).

2. 3. 2. Odnos limfocitnih subpopulacija u skupini ispitanika sa alopecijom areatom

Tablica 8. Koeficijenti korelacija između limfocitnih subpopulacija u skupini ispitanika sa alopecijom areatom

Variable (AA)	F/CD4	F/CD8	F/CD4/CD8	F/CD16	F/CD56
F/CD4	1,00	-0,057	0,642**	-0,035	0,111
F/CD8		1,00	-0,728**	0,617**	0,436*
F/CD4/CD8			1,00	-0,383	-0,138
F/CD16				1,00	0,664**
F/CD56					1,00

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Kod skupine ispitanika koji boluju od alopecije areate, Cd4+ limfocitna subpopulacija u značajnoj je pozitivnoj korelaciji sa omjerom CD4/CD8 ($r=0,642$ $p=0,001$)

Iz tablice također je vidljivo da je subpopulacija CD8+ limfocita u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa CD16+ stanicama ($r=0,617$ $p=0,002$), kao i sa CD56+ stanicama ($r=0,436$ $p=0,001$)

Negativna korelacija postoji između CD8+ stanica i omjera CD4/CD8 ($r=-0,728$ $p < 0,001$)

Subpopulacija CD16+ limfocita u značajnoj je pozitivnoj korelaciji sa CD56+ limfocitima ($r=0,664$ $p=0,001$), što je logičan rezultat obzirom da oba diferencijacijska biljega označavaju populaciju NK stanica.

2. 4. RAZLIKE U IZRAŽENOSTI DIFERENCIJACIJSKIH BILJEGA I ANTIGENA HLA RAZREDA I I II U KOŽI VLASIŠTA IZMEĐU SKUPINA

Na serijskim rezovima kože metodom indirektno imunoperoksidaze odredili smo jačinu izraženosti stanica koje su nosioci diferencijacijskih biljega CD3, CD4, CD8, IL-2r kao i stanica sa izraženim antigenima HLA razreda I (HLA ABC) i razreda II (HLA DR).

Testirane su razlike između kontrolne skupine ispitanika (K) i skupine ispitanika sa alopecijom areatom (AA), te razlike između skupine ispitanika sa neaktivnim oblikom alopecije areate (NeA) i skupine ispitanika sa aktivnim oblikom bolesti (AkA).

Ispitanici su unutar pojedinih skupine podijeljeni prema jačini izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda u dvije podskupine.

Ispitanike podskupine (K=0, 1) odlikuje odsustvo ili slaba izraženost diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda u koži vlasišta. Ispitanike podskupine sa oznakom (K=2, 3) odlikuje jaka ili vrlo jaka izraženost diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda.

Testiranje značajnosti razlike između skupina za svaki pojedinačni diferencijacijski biljeg, kao i za antigene skupine HLA, provedeno je Fisherovim Exact Testom.

2. 4. 1. **Razlike u izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda između kontrolne skupine ispitanika i skupine ispitanika sa alopecijom areatom**

Tablica 9. Razlike u izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda I i II u koži vlasništva između ispitanika kontrolne skupine i skupine ispitanika sa alopecijom areatom

Diferencijacijski biljezi i HLA antigeni u koži		Kontrolna skupina (N=23)	Alopecija areata (N=45)	Statistika p
CD3	K(0,1)	23(33,8%)	33(48,5%)	0,006**
	K(2,3)	0(0%)	12(17,6%)	
CD4	K(0,1)	21(30,9%)	22(32,4%)	0,001**
	K(2,3)	2(2,9%)	23(33,8%)	
CD8	K(0,1)	22(32,6%)	43(63,2%)	1,000
	K(2,3)	1(1,47%)	2(2,9%)	
HLA I	K(0,1)	22(32,6%)	18(26,5%)	<0,001**
	K(2,3)	1(1,4%)	27(39,7%)	
HLA II	K(0,1)	20(29,4%)	16(23,5%)	<0,001**
	K(2,3)	3(4,4%)	29(42,6%)	
IL-2r	K(0,1)	22(32,6%)	37(54,4%)	0,153
	K(2,3)	1(1,5%)	8(11,7%)	

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Utvrđena je značajna razlika između skupina K i AA u izraženosti stanica koje imaju diferencijacijski biljeg CD3, pri čemu značajno više CD3+ stanica imaju ispitanici sa alopecijom areatom (AA) ($p=0,006$).

Također postoji statistički značajna razlika u izraženosti stanica koje imaju diferencijacijski biljeg CD4 ($p=0,001$). Značajno više CD4+ stanica nalazi se u koži ispitanika sa alopecijom areatom (AA), nego u kontrolnoj skupini ispitanika (K).

Izraženost diferencijacijskog biljega CD8 ne pokazuje statistički značajne razlike među skupinama K i AA.

Antigeni HLA razreda I i II izraženi su različito u skupinama K i AA. Izraženost antigena HLA I i II jača je u koži ispitanika sa alopecijom areatom (skupina AA), nego u koži ispitanika kontrolne skupine (K). Statistički je značajna razlika kako za antigene HLA I razreda ($p < 0,001$), tako i za antigene HLA II razreda. ($p < 0,001$).

Stanice koje imaju diferencijacijski biljeg IL-2r ne razlikuju se statistički značajno u jačini izraženosti između ispitanika kontrolne skupine (K) i ispitanika sa alopecijom areatom (AA).

2. 4. 2. **Razlike u izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda između skupina prema aktivnosti bolesti**

Tablica 10. Razlika u izraženosti diferencijacijskih biljega i antigena HLA razreda I i II u koži vlasišta između skupine ispitanika sa neaktivnom alopecijom areatom i skupine ispitanika sa aktivnom alopecijom areatom

Diferencijacijski biljezi i HLA antigeni u koži		Alopecija areata - neaktivna (N=16)	Alopecija areata - aktivna (N=29)	Statistika p
CD3	K(0,1)	16(35,6%)	17(37,7%)	0,003**
	K(2,3)	0(0%)	12(26,7%)	
CD4	K(0,1)	15(33,3%)	7(15,5%)	<0,001**
	K(2,3)	1(2,2%)	22(48,9%)	
CD8	K(0,1)	16(35,6%)	27(60,0%)	0,531
	K(2,3)	0(0%)	2(4,4%)	
HLA I	K(0,1)	10(22,2%)	8(17,8%)	0,030*
	K(2,3)	6(13,3%)	21(46,7%)	
HLA II	K(0,1)	7(15,5%)	9(20,0%)	0,518
	K(2,3)	9(20,0%)	20(44,4%)	
IL-2r	K(0,1)	16(35,6%)	21(46,7%)	0,037*
	K(2,3)	0(0%)	8(17,8%)	

* p<0,05

** p<0,01

Utvrđena je značajna razlika između skupina ispitanika NeA i AkA u izraženosti stanica koje nose diferencijacijski biljeg CD3, pri čemu značajno više CD3+ stanica u koži imaju ispitanici sa aktivnom alopecijom areatom (AkA) (p=0,003).

Statistički značajna razlika među skupinama utvrđena je također u izraženosti stanica koje imaju diferencijacijski biljeg CD4. Značajno više CD4+ stanica nalazi se u koži ispitanika sa aktivnom alopecijom areatom (AkA) nego u koži ispitanika u stabilnoj, neaktivnoj fazi bolesti (NeA) (p<0,001).

Izraženost diferencijacijskog biljega CD8 ne pokazuje značajne razlike među skupinama NeA i AkA.

Izraženost antigena HLA razreda I značajno je jača u koži ispitanika sa aktivnom alopecijom areatom (AkA) nego u koži ispitanika sa neaktivnim oblikom bolesti (NeA) ($p=0,030$), dok izraženost antigena HLA razreda II ne pokazuje statistički značajne razlike među skupinama.

Stanice koje imaju diferencijacijski biljeg IL-2r također se značajno razlikuju u izraženosti među ispitanicima dvije skupine. U koži ispitanika sa aktivnom alopecijom areatom (AkA) značajno je više stanica koje nose ovaj diferencijacijski biljeg nego u koži ispitanika sa stabilnom, neaktivnom alopecijom (NeA) ($p=0,037$).

3. ODNOS IMUNOLOŠKOG STATUSA PERIFERNE KRVI, PSIHOSOCIJALNIH VARIJABLI I IZRAŽENOSTI DIFERENCIJACIJSKIH BILJEGA I ANTIGENA HLA RAZREDA I I II U KOŽI VLASIŠTA

3. 1. ODNOS IMUNOLOŠKOG STATUSA PERIFERNE KRVI I PSIHOSOCIJALNIH VARIJABLI UNUTAR SKUPINA

3. 1. 1. Odnos limfocitnih subpopulacija periferne krvi i psihosocijalnih varijabli u kontrolnoj skupini

Tablica 11. Koeficijenti korelacija između limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi i psihosocijalnih varijabli u kontrolnoj skupini

Varijable (K)	Broj stresnih događaja	Percipirani stres	Anksioznost	Percipirana nekompetentnost
F/CD4	0,376	-0,052	-0,105	0,068
F/CD8	0,073	0,226	0,196	-0,147
F/CD4/CD8	0,177	-0,105	-0,126	0,189
F/CD16	0,211	0,290	0,443*	0,222
F/CD56	0,191	0,419*	0,291	0,183

* $p < 0,05$

Iz tablice 11 vidljivo je da je u kontrolnoj skupini ispitanika broj CD16+ limfocita u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa varijablom anksioznost kao crta ličnosti ($r=0,443$ $p=0,034$), dok je broj CD56+ limfocita u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa varijablom percipirani stres ($r=0,419$ $p=0,047$). Korelacije između preostalih mjerenih limfocitnih subpopulacija i psihosocijalnih varijabli nisu se pokazale statistički značajne.

3. 1. 2. Odnos limfocitnih subpopulacija periferne krvi i psihosocijalnih varijabli u skupini ispitanika sa alopecijom areatom

Tablica 12. Koeficijenti korelacija između limfocitnih subpopulacija periferne krvi i psihosocijalnih varijabli u skupini ispitanika sa alopecijom areatom

Varijable (AA)	Broj stresnih događaja	Percipirani stres	Anksioznost	Percipirana nekompetentnost
F/CD4	-0,191	0,113	0,093	0,296
F/CD8	-0,119	0,023	0,178	-0,085
F/CD4/CD8	-0,111	-0,038	-0,166	0,141
F/CD16	-0,065	-0,054	-0,277	-0,158
F/CD56	-0,220	-0,158	-0,026	-0,096

U skupini ispitanika sa alopecijom areatom nisu utvrđene statistički značajne korelacije između limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi i psihosocijalnih varijabli.

3. 2. RAZLIKE U IMUNOLOŠKOM STATUSU PERIFERNE KRVI I PSIHOSOCIJALNIM VARIJABLAMA IZMEĐU SKUPINA PREMA IZRAŽENOSTI DIFERENCIJACIJSKIH BILJEGA U KOŽI VLASIŠTA

Ispitanici su podijeljeni u skupine prema jačini izraženosti diferencijacijskih biljega CD3, CD4, CD8 i IL-2r u koži vlasišta na skupinu sa slabo izraženim diferencijacijskim biljezima (K/CD=0, 1) i skupinu sa jako izraženim diferencijacijskim biljezima (K/CD=2, 3).

Testirane su razlike među skupinama za svaki pojedinačni diferencijacijski biljeg u perifernoj krvi i kao i za sve psihosocijalne varijable.

3. 2. 1. **Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD3+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD3+ stanicama u koži vlasišta**

Tablica 13. Razlike u imunološkom statusu periferne krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD3+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD3+ stanicama u koži vlasišta

Diferencijacijski biljeg	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/CD3=0,1 (N=40)	Skupina s jako izraženim biljezima K/CD3=2,3 (N=6)	Statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
F/CD4	44,86±8,61	33,64±11,02	2,870	0,006
F/CD8	31,82±7,44	27,30±13,28	1,241	0,221
F/CD4/CD8	1,51±0,60	1,33±0,45	0,713	0,480
F/CD16	14,66±6,24	14,84±10,28	-0,057	0,955
F/CD56	18,67±7,59	18,26±11,37	0,115	0,909

Iz tablice 13 vidljivo je da skupina ispitanika sa slabo izraženim CD3+ stanicama u koži vlasišta (K/CD3=0, 1) ima značajno više CD4+ limfocita u perifernoj krvi od skupine ispitanika sa jako izraženim CD3+ diferencijacijskim biljegom u koži vlasišta (K/CD3=2, 3) (p=0, 006). Ostali limfocitni biljezi u perifernoj krvi ne razlikuju se statistički značajno među skupinama (K/CD3=0, 1) i (K/CD3=2, 3).

3. 2. 2. **Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD3+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD3+ stanicama u koži vlasišta**

Tablica 14. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD3+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD3+ stanicama u koži vlasišta

Psihosocijalne varijable	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/CD3=0,1 (N=56)	Skupina s jako izraženim biljezima K/CD3=2,3 (N=12)	Statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
Broj stresnih događaja	1,08±1,35	1,25±1,65	-0,359	0,721
Percipirani stres	57,32±39,12	66,75±57,55	-0,693	0,491
Anksioznost	31,08±12,78	24,08±14,84	1,675	0,099
Percipirana nekompetentnost	9,89±8,16	12,08±12,52	-0,762	0,449

Iz tablice 14 vidljivo je da ne postoji statistički značajna razlika u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD3 stanicama u koži vlasišta (K/CD3=0, 1) i skupine ispitanika sa jako izraženim CD3 stanicama u koži vlasišta (K/CD3=2, 3).

3. 2. 3. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD4+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta

Tablica 15. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD4+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta

Diferencijacijski biljeg	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/CD4=0,1 (N=32)	Skupina s jako izraženim biljezima K/CD4=2,3 (N=14)	Statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
F/CD4	45,94±8,52	37,57±9,70	2,941	0,005
F/CD8	32,14±6,84	29,14±11,11	1,124	0,276
F/CD4/CD8	1,51±0,59	1,43±0,59	0,471	0,640
F/CD16	14,23±5,14	15,73±9,63	-0,690	0,494
F/CD56	18,69±6,62	18,44±10,87	0,098	0,923

Iz tablice 15 vidljiva je statistički značajna razlika između skupina u broju CD4+ limfocita u perifernoj krvi. Skupina ispitanika sa slabije izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta ima značajno više CD4+ limfocita u perifernoj krvi od skupine ispitanika sa jako izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta ($p=0,005$).

Ostali diferencijacijski biljezi limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi ne razlikuju se statistički značajno među skupinama.

3. 2. 4. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD4+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta

Tablica 16. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD4+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta

Psihosocijalne varijable	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/CD4=0,1 (N=43)	Skupina s jako izraženim biljezima K/CD4=2,3 (N=25)	Statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
Broj stresnih događaja	0,95±1,30	1,40±1,52	-1,275	0,207
Percipirani stres	54,16±36,36	67,28±51,33	-1,229	0,223
Anksioznost	30,37±12,87	28,96±14,29	0,419	0,677
Percipirana nekompetentnost	9,76±7,83	11,16±10,87	-0,611	0,543

Nema statistički značajnih razlika između skupina sa slabo izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta (K/CD4=0, 1) i skupine ispitanika sa jako izraženim CD4+ stanicama u koži vlasišta (K/CD4=2, 3) niti u jednoj od mjerenih psihosocijalnih varijabli ($p > 0,005$).

3. 2. 5. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD8+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta

Tablica 17. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD8+ stanicama i jako izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta

Diferencijacijski biljeg	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/CD8=0,1 (N=44)	Skupina s jako izraženim biljezima K/CD8=2,3 (N=2)	Statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
F/CD4	43,56±9,79	39,71±1,64	0,550	0,585
F/CD8	30,81±8,18	40,36±9,82	-1,606	0,116
F/CD4/CD8	1,51±0,59	1,01±0,26	1,189	0,241
F/CD16	14,34±6,45	22,36±11,70	-1,677	0,101
F/CD56	18,12±7,68	29,56±10,30	-2,040	0,047

Iz tablice 17 vidljiva je statistički značajna razlika između skupina u broju CD56+ limfocita u perifernoj krvi, pri čemu skupina ispitanika sa slabije izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta ima značajno manje CD56+ limfocita u perifernoj krvi ($p=0,047$). Možemo zaključiti da ispitanici sa jako izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta imaju značajno više CD56+ stanica u perifernoj krvi.

Ostali diferencijacijski biljezi limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi ne razlikuju se statistički značajno među skupinama.

3. 2. 6. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD8+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta

Tablica 18. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim CD8+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta

Psihosocijalne varijable	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/CD8=0,1 (N=65)	Skupina s jako izraženim biljezima K/CD8=2,3 (N=3)	Statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
Broj stresnih događaja	1,12±1,39	1,00±1,73	0,148	0,883
Percipirani stres	58,90±43,27	60,66±28,72	-0,069	0,945
Anksioznost	30,26±13,29	21,00±13,07	1,180	0,242
Percipirana nekompetentnost	10,44±9,16	6,66±3,51	0,707	0,482

Nema statistički značajnih razlika između skupina sa slabo izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta (K/CD8=0, 1) i skupine ispitanika sa jako izraženim CD8+ stanicama u koži vlasišta (K/CD8=2, 3) niti u jednoj od mjerenih psihosocijalnih varijabli ($p>0,005$).

3. 2. 7. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izreženima IL-2r+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim IL-2r+ stanicama u koži vlasišta

Tablica 19. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim IL-2r+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim IL-2r+ stanicama u koži vlasišta

Diferencijacijski biljeg	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/IL-2r=0,1 (N=39)	Skupina s jako izraženim biljezima K/IL-2r=2,3 (N=7)	Statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
F/CD4	44,16±9,03	38,95±12,20	1,340	0,187
F/CD8	31,61±7,67	29,13±12,05	0,719	0,476
F/CD4/CD8	1,49±0,60	1,46±0,50	0,115	0,909
F/CD16	15,00±6,27	12,94±9,36	0,741	0,463
F/CD56	18,84±7,30	17,34±11,94	0,452	0,653

Diferencijacijski biljezi limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi ne razlikuju se značajno između skupine ispitanika sa slabo izraženim IL-2r + stanicama u koži vlasišta i skupine sa jako izraženim IL-2+ stanicama.

3. 2. 8. **Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izreženima IL-2r+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim IL-2r+ stanicama u koži vlasišta**

Tablica 20. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim IL-2r+ stanicama i skupine ispitanika sa jako izraženim IL-2r+ stanicama u koži vlasišta

Psihosocijalne varijable	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/IL-2r =0,1 (N=59)	Skupina s jako izraženim biljezima K/IL-2r =2,3 (N=9)	Statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
Broj stresnih događaja	1,10±1,37	1,22±1,64	-0,239	0,812
Percipirani stres	54,05±35,97	91,33±66,71	-2,544	0,013
Anksioznost	30,01±13,53	28,77±12,50	0,258	0,797
Percipirana nekompetentnost	9,35±7,87	16,33±13,53	-2,226	0,029

Iz tablice 20 zaključujemo da se skupina (K/IL-2r=0, 1) značajno razlikuje od skupine (K/IL-2r=2, 3) u dvije mjerene psihosocijalne varijable.

Skupina ispitanika sa jače izraženim stanicama IL-2r u koži vlasišta percipira statistički značajno jači subjektivni doživljaj stresa ($p=0,013$) kao i statistički značajno jači osjećaj nekompetentnosti ($p=0,029$) od skupine ispitanika sa slabo izraženim IL-2r + stanicama u koži vlasišta.

3. 3. RAZLIKE U IMUNOLOŠKOM STATUSU PERIFERNE KRVI I PSIHOSOCIJALNIM VARIJABLAMA IZMEĐU SKUPINA PREMA IZRAŽENOSTI HLA ANTIGENA U KOŽI VLASIŠTA

Ispitanici su podjeljeni u skupine prema jačini izraženosti antigena HLA razreda I i II na skupinu sa slabo izraženim antigenima HLA razreda (K/HLA=0, 1) i skupinu sa jako izraženim antigenima HLA razreda u koži vlasišta. (K/HLA=2, 3).

Testirane su razlike među skupinama za svaki pojedinačni diferencijacijski biljeg u perifernoj krvi i kao i za sve psihosocijalne varijable.

3. 3. 1. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupina ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA I razreda i skupine ispitanika sa jako izraženim antigenima HLA I razreda u koži vlasišta

Tablica 21. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA I i jako izraženim antigenima HLA I u koži vlasišta

Diferencijacijski biljeg	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/HLA I=0,1 (N=31)	Skupina s jako izraženim biljezima K/HLA I=2,3 (N=15)	Statistika	
	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$	t	p
F/CD4	44,68±9,70	40,72±9,16	1,321	0,193
F/CD8	32,44±7,24	28,73±10,13	1,424	0,162
F/CD4/CD8	1,45±0,53	1,57±0,70	-0,671	0,506
F/CD16	14,99±6,05	14,06±8,20	0,431	0,668
F/CD56	18,48±7,55	18,90±9,19	-0,164	0,871

Diferencijacijski biljezi limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi ne razlikuju se statistički značajno između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA I i skupine ispitanika sa jako izraženim antigenima HLA I u koži vlasišta ($p > 0,005$).

3.3.2. . Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA I razreda i skupine ispitanika sa jako izraženim antigenima HLA I razreda u koži vlasišta

Tablica 22. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA I i jako izraženim antigenima HLA I u koži vlasišta

Psihosocijalne varijable	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/HLA I=0,1 (N=36)	Skupina sa jako izraženim biljezima K/HLA I=2,3 (N=32)	Statistika	
	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$	t	p
Broj stresnih događaja	1,16±1,61	1,06±1,13	0,304	0,762
Percipirani stres	54,05±36,33	64,53±48,67	-1,013	0,315
Anksioznost	29,61±13,16	30,12±13,70	-0,158	0,875
Percipirana nekompetentnost	9,25±8,47	11,43±9,58	-0,999	0,322

Diferencijacijski biljezi limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi ne razlikuju se statistički značajno između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA I razreda i skupine sa jako izraženim antigenima HLA I razreda u koži vlasišta.

3. 3. 3. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA II razreda i skupine ispitanika sa jako izraženim antigenima HLA II razreda u koži vlasišta

Tablica 23. Razlike u limfocitnim subpopulacijama u perifernoj krvi između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA II i jako izraženim antigenima HLA II u koži vlasišta

Diferencijacijski biljeg	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/HLA II=0,1 (N=37)	Skupina s jako izraženim biljezima K/HLA II=2,3 (N=9)	Statistika	
	$\bar{x} \pm \text{sd}$	$\bar{x} \pm \text{sd}$	t	p
F/CD4	43,97±9,90	41,00±8,40	0,829	0,412
F/CD8	31,45±8,07	30,33±9,94	0,358	0,722
F/CD4/CD8	1,47±0,50	1,56±0,89	-0,399	0,692
F/CD16	14,74±5,87	14,47±10,04	0,108	0,914
F/CD56	18,03±7,14	21,04±10,32	-0,010	0,318

Diferencijacijski biljezi limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi ne razlikuju se značajno između skupine ispitanika sa slabo izraženim HLA II antigenima i skupine sa jako izraženim HLA II antigenima u koži vlasišta ($p > 0,005$).

3. 3. 4. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA II razreda i skupine ispitanika sa jako izraženim antigenima HLA II razreda u koži vlasišta

Tablica 24. Razlike u psihosocijalnim varijablama između skupine ispitanika sa slabo izraženim antigenima HLA II i jako izraženim antigenima HLA II u koži vlasišta

Psihosocijalne varijable	Skupina sa slabo izraženim biljezima K/HLA II=0,1 (N=40)	Skupina s jako izraženim biljezima K/HLA II=2,3 (N=28)	Statistika	
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	t	p
Broj stresnih događaja	1,02±1,45	1,25±1,32	-0,650	0,518
Percipirani stres	52,62±38,91	68,07±46,55	-1,485	0,142
Anksioznost	28,67±12,61	31,53±14,34	-0,870	0,388
Percipirana nekompetentnost	9,97±8,61	10,71±9,69	-0,331	0,742

Iz tablice vidljivo je da se psihosocijalne varijable ne razlikuju se značajno između skupine ispitanika sa slabo izraženim HLA II antigenima i skupine sa jako izraženim HLA II antigenima u koži vlasišta ($p>0,005$).

RASPRAVA

1. SOCIODEMOGRAFSKI, ZDRAVSTVENI I PSIHOSOCIJALNI ČIMBENICI U NASTANKU ALOPECIJE AREATE

Utjecaj sociodemografskih, kao i psihosocijalnih čimbenika na zdravstveno stanje u cijelosti poznat je odavno, te se bolest shvaća kao rezultat poremećaja u fiziološkoj ili psihološkoj sferi u osoba s prikladnim genetskim profilom.

U radu je, nakon usporedbe podataka iz skupine ispitanika sa kontrolnom, zdravom skupinom, razmotrena uloga čimbenike dobi, spola i socijalnih prilika na nastanak alopecije areate i težinu kliničke slike.

Ispitivanci s alopecijom areatom pripadaju dobnoj skupini od 18 do 65 godina. Mlađe osobe i djeca isključeni su iz etičkih razloga i zbog invazivnosti metoda imunoloških pretraga (venepunkcija, biopsija kože vlasišta).

Dobna skupina ispitanika sa alopecijom areatom ne razlikuje se od kontrolne skupine (40, 24:40, 04) što je važno za vrednovanje rezultata imunološke pretrage, budući da se starije dobne skupine često razlikuju u imunološkom statusu zbog slabljenja imunološkog odgovora i učestalijih kroničnih bolesti.

U literaturi je alopecija areata zabilježena u svim dobnim skupinama, pri čemu je većina oboljelih mlađa od 40 godina, a česta je i kod vrlo mladih ljudi i djece. (109, 110, 111)

U ovom radu zastupljenost ispitanika prema spolu odlikuje se s nešto većom zastupljenošću alopecije među ženama (1, 6:1). U radovima drugih autora muški je spol zastupljen više od ženskog (2:1 do 1, 3:1) ili su spolovi zastupljeni jednako. (109, 110, 111)

Obzirom na stručnu spremu, radni status i bračni status, skupina ispitanika s alopecijom areatom i skupina s recidivirajućim oblikom bolesti, ne razlikuju se značajno od zdrave

populacije. Na temelju tih rezultata smatramo da ovi sociodemografski čimbenici nisu značajni za nastanak i tijek bolesti.

Prevalencija kroničnih bolesti u pacijenata s alopecijom areatom zabilježena u skupini ispitanika značajno je viša nego u kontrolnoj skupini (37, 8% prema 6, 7%). Skupina sa recidivirajućom alopecijom ima nešto manje kroničnih bolesti što isključuje povezanost težih oblika alopecije s kroničnim bolestima.

U skupini ispitanika s alopecijom areatom samo tri osobe (6, 6%) imaju atopiju, uz koju je utvrđen teži oblik bolesti, s brojnim recidivima i pozitivnom familijarnom anamnezom. Teži oblici alopecije areate uz atopiju zabilježeni su i od strane drugih autora, iako je u navedenim radovima prevalencija atopijskih bolesti znatno viša (do 18%). (110)

Iz literature su poznati brojni podaci o utjecaju pušenja na kožu (112,113), pri čemu dolazi do kronične dermalne elastoze i rasta aktivnosti elastaze u neutrofilnim leukocitima. (112) Kod pušača je također zabilježena veća incidencija neoplastičnih kožnih promjena u usporedbi sa nepušačima sličnih rizičnih čimbenika. (113) Ovom studijom međutim nije utvrđen utjecaj pušenja na nastanak i tijek AA.

Bolesti koje se u literaturi učestalo povezuju sa alopecijom (110, 111, 114) nisu zabilježene u naših ispitanika (vitiligo, bolesti štitnjače, dijabetes), što je u skladu sa rezultatima drugih studija koje tvrde da je takva udruženost iznimka, prije nego pravilo. (19)

U mnogim studijama o alopeciji areati, utvrđena je povećana familijarna incidencija, koja ukazuje na ulogu genetskih faktora u etiologiji. Obiteljska anamneza pozitivna je u 20, 2% kod ispitanika s alopecijom areatom u ovoj studiji i u čak 36, 8% u pacijenata sa recidivirajućim, teškim oblicima bolesti. U drugim radovima familijarna je anamneza bila pozitivna u znatno manjem broju postotku slučajeva (4-27%) i bila je ovisna o kliničkom oblikom bolesti (5-13% za žarišnu AA i 18% za AT i AU). (111, 21, 115)

Dobro je poznato da stres može dovesti do naglog gubitka kose, ali njegova uloga u nastanku alopecije areate i dalje je predmet rasprava čiji rezultati su proturiječni.

Jednaki broj objavljenih radova ukazuje na negativne kao i pozitivne korelacije između stresnih zbivanja, neurotskih poremećaja i alopecije areate.

Postoje brojni dokazi da stalne ili rekurentne neurovegetativne promjene mogu dovesti do organskih promjena, pri tome se često spominje koža kao primjer ciljnog organa. (116)

Prevođenje emotivnog iskustva u fiziološku promjenu i dalje u fizički simptom, znano kao transdukcija, smatra se linearno povezanim zbivanjem. Reakcija je posredovana neurološkim, endokrinološkim i imunološkim mehanizmima. (116)

U želji da dokažemo ovu linearnu povezanost u studiji su istraženi stresni događaji tijekom šest mjeseci prije nastanka alopecije areate. Također je istražena povezanost stresora sa specifičnim oblikom alopecije areate.

Iako nema značajne razlike u broju stresnih događaja između kontrolne skupine i skupine s AA ($p=0,48$), zapažen je značajno viši broj osoba s više stresnih događaja u skupini sa recidivirajućom AA, nego u kontrolnoj skupini ispitanika ($p=0,004$). Razlika je između posljednje dvije skupine značajna i u prosječnom broju stresnih događaja ($p=0,009$). Pretpostavljamo na osnovi ovih rezultata da stresna zbivanja više utječu na sam tijek alopecije areate, nego na njen nastanak.

Broj stresnih događaja u značajnoj je pozitivnoj korelaciji s percipiranom nekompetentnosti u skupini ispitanika s alopecijom areatom ($r=0,382$ $p=0,01$), pa možemo zaključiti da ispitanici koji su doživjeli veći broj stresnih događaja sebe percipiraju nekompetentnima. U oboljelih osoba osjećaj osobne nekompetentnosti dovodi do nedostatka samopoštovanja i posljedičnog otežanog suočavanja sa stresnim zbivanjima. Ove korelacije nema u kontrolnoj skupini.

Emotivnu traumu brojni autori smatraju triggerom, iako se izvješća o stresnim zbivanjima koja prethode nastanku AA vrlo razlikuju. Stresni događaji međutim do sada se nisu povezivali s posebnim oblikom alopecije areate.

U radovima je učestalost psihičkih zbivanja neposredno prije nastanka AA različita. Studije su dokazale pojavljivanje AA neposredno iza psihičkih trauma pri čemu je akutna trauma bila prisutna u 37%, a kronična trauma u čak 52% osoba. (103) Drugi su autori u čak 80% ispitanika zabilježili stresna zbivanja, a kod 60% različite emotivne probleme u privatnom životu. Neposredno prije samog nastanka AA 23% ispitanika navelo je akutnu, težu traumu. (117)

Etiološku važnost ovih podataka u nastanku alopecije areate teško je procijeniti zbog sve učestalije psihotraume kojoj su izloženi odrasli pojedinci u suvremenom društvu.

Budući da smatramo kako sam broj, a niti vrsta stresnog događaja, nije presudna pri nastanku bolesti, istražili smo subjektivnu percepciju stresa kod ispitanika.

Najvažniji čimbenik koji određuje kako će stres utjecati na zdravlje pojedinca je njegov osobni doživljaj stresnog događaja. Pojedinci se naime znatno razlikuju u tome koji događaj percipiraju kao stresni. Čimbenici koji utječu na individualnu percepciju stresa su nepoznavanje stresora, osjećaj bespomoćnosti i nekompetentnost. (103) Percepcija je ovisna o fenomenološkom iskustvu pojedinca i nezavisna je od stresora samog.

U ovom je istraživanju utvrđeno da skupina ispitanika s AA statistički značajno jače iskazuje subjektivnu percepciju stresa nego kontrolna skupina ($F(1, 86)=22, 74 p<0, 001$). Ova je razlika još jasnije izražena između kontrolne skupine i skupine ispitanika s recidivirajućom alopecijom ($(F(1, 60)=41, 04 p<0, 001)$).

Također smo uočili značajnu razliku u subjektivnoj percepciji stresa između ispitivanih muškaraca i žena. Žene općenito jače percipiraju stres nego muškarci u svim ispitivanim skupinama. Značajno je spomenuti interakciju spola i skupine kod ispitanika, koja upućuje da

muškarci s recidivirajućom alopecijom areatom iskazuju značajno viši stupanj percipiranog stresa u odnosu na muškarce kod kojih se bolest pojavila prvi puta ($F(1, 41)=5,25$ $p=0,027$).

Subjektivna percepcija stresa u značajnoj je pozitivnoj korelaciji s varijablom anksioznost kao crta i s percipiranom nekompetentnosti u skupini ispitanika s alopecijom areatom ($r=0,508$ $p<0,001$; $r=0,519$ $p<0,001$), kao i u kontrolnoj skupini ($r=0,55$ $p=0,007$; $r=0,561$ $p=0,005$). Očigledno je način na koji osobe percipiraju stres općenito važan za osjećaj kompetentnosti i samopoštovanja, a jače je izražen kod svih osoba koje imaju naglašenu anksioznost kao crtu ličnosti. Radi se o nespecifičnoj povezanosti psihosocijalnih varijabli.

U radu je utvrđena statistički značajna razlika u anksioznosti kao crti ličnosti među ispitivanim skupinama. Ispitanici s alopecijom areatom izražavaju znatno viši stupanj anksioznosti nego zdrave osobe ($F(1, 86)=15,47$ $p<0,001$). Slične su razlike utvrđene i između recidivirajućeg oblika bolesti i zdravih ispitanika ($F(1, 60)=14,23$ $p<0,001$). Razlika između skupine s recidivirajućom alopecijom i ispitanika kod kojih se bolest pojavljuje prvi puta nije statistički značajna. Zapaženo je međutim da muškarci s recidivirajućom alopecijom areatom iskazuju tendenciju prema jačoj izraženosti anksioznosti nego muškarci koji alopeciju areatu imaju prvi puta ($F(1, 41)=2,84$ $p=0,099$).

Možemo zaključiti da duži tijek bolesti s recidivima izrazito utječe na ispoljavanje latentne anksioznosti kod osoba muškog spola, pri čemu oboljelima raste subjektivna percepcija svih stresnih događaja. Kod navedene subjektivne percepcije stresa koja tijekom recidiviranja bolesti progresivno raste, vjerojatno se radi o posljedicama koje dugotrajna alopecija ima uglavnom na ispitanike muškog spola.

Anksioznost kao crta ličnosti koja je ispitana u ovom radu, međutim, mjeri anksioznost kao relativno stabilnu crtu ličnosti, koja se ne odnosi na specifične situacije, a smatra se latentnom sklonošću za anksioznu reakciju. Anksioznost kao crtu ličnosti smatramo važnom kako u

subjektivnoj percepciji stresa tako i u percipiranju osobne nekompetentnosti, te postoji vjerojatnost da predstavlja jedan od kontributivnih čimbenika za sam nastanak bolesti.

Neka su istraživanja naime utvrdila da 23% osoba sa AA ispoljavaju akutnu anksioznost, a 39% ispoljava generalizirani anksiozni poremećaj. (118) Anksioznost kao stanje koje je istraženo u navedenim studijama odnosi se na anksioznost koja se percipira sada i ovdje, kao reakcija na određenu situaciju. Za razliku od anksioznosti kao crte, mjerene u ovom istraživanju, radi se o psihosocijalnom čimbeniku promjenjivog intenziteta, te su usporedbe neprikladne.

Nekoliko je studija utvrdilo učestaliju pojavu raznih bolesti nakon perioda za vrijeme kojeg se osoba osjeća nesposobnom da prevladava probleme. Ovakav se osjećaj percipirane nekompetentnost vezuje uz osjećaj bespomoćnosti, prekida veza između prošlosti i sadašnjosti te svih aktivnosti koje se vezuju uz rješavanje problema. Percepcija osobne nekompetentnosti ključna je dimenzija samopoštovanja, a visoki stupanj samopoštovanja olakšava suočavanje sa stresnim situacijama. (119)

U ovom radu kontrolna skupina ne razlikuje se značajno od skupine ispitanika s alopecijom areatom u percipiranju osobne nekompetentnosti, ali je značajna razlika utvrđena u odnosu na skupinu ispitanika s teškim oblikom recidivirajuće alopecije. Ova skupina ispitanika iskazuje značajno viši stupanj percipirane nekompetentnosti nego zdravi ispitanici (($F(1, 60)=4, 17$ $p=0, 046$). Razlog može biti u dugotrajnosti bolesti s recidivima i neuspjesima terapije što stvara osjećaj nesposobnosti da se prevlada stanje te dovodi u pitanje i sposobnost rješavanja drugih životnih problema.

Kao potvrda ove teorije treba napomenuti da je unutar skupine ispitanika s alopecijom areatom utvrđena značajna pozitivna korelacija između broja stresnih događaja i percipirane nekompetentnosti koja nedostaje u skupini zdravih ispitanika ($r=0, 382$ $p=0, 01$).

Neke su studije u potpunosti isključile ulogu psihosocijalnih čimbenika u nastanku alopecije areate utvrdile da nije bilo razlike između pacijenata s AA i osoba s androgenetskom alopecijom u pogledu neurotskih komponenti ličnosti. (120)

Druge studije utvrdile su samo 7% potpuno psihički zdravih osoba među ispitanicima koji boluju od AA te su pokazale da neurotski tip ličnosti među oboljelima apsolutno dominira. (121) Razni personalni poremećaji (osjećaj manje vrijednosti, povučenost, potreba za ohrabrenjem i podrškom) zabilježeni su u čak 72% pacijenata s AA. (103, 122)

Rezultati naše studije upućuju na važnost anksioznosti za nastanak alopecije areate. Ova crta ličnosti statistički je značajno jače izražena kod ispitanika sa svim oblicima alopecije areate. Također, stabilna je osobina, koja se ne mijenja s tijekom bolesti poput istražene percepcije stresa i nekompetentnosti. Nespecifično utječe i na percepciju stresa, što dodatno povećava mogućnost nastanka bolesti. Način na koji osobe percipiraju stres važan je za osjećaj kompetentnosti i samopoštovanje, a jače je izražen kod svih osoba koje imaju naglašenu anksioznost kao crtu.

Percipirana nekompetentnost ne razlikuje se između skupine ispitanika s alopecijom areatom i kontrolne skupine. Uglavnom je povezana uz dugotrajni tijek bolesti s recidivima, i smatramo je posljedicom, a ne uzrokom stanja.

2. IMUNOLOŠKI STATUS PERIFERNE KRVI I IZRAŽENOST DIFERENCIJACIJSKIH BILJEGA I ANTIGENA HLA RAZREDA I I II U KOŽI VLASIŠTA

Zbog već utvrđenih odnosa između psihosocijalnih čimbenika i stanične imunosti općenito, a obzirom na njihovu još nerazjašnjenu ulogu u imunološkim zbivanjima tijekom alopecije areate, u radu smo istražili subpopulacije T limfocita u perifernoj krvi i koži, ekspresiju antigena HLA razreda I i II, te njihove međusobne odnose. Uspoređeni su rezultati skupine ispitanika s alopecijom areatom i kontrolne skupine ispitanika.

Pretpostavka o značajnoj ulozi stanične imunosti u patogenezi zasnovana je na promjenama u perifernim limfocitnim subpopulacijama, upalnom perifolikularnom infiltratu koji se sastoji od T-limfocita, makrofaga i Langerhansovih stanica, te na povećanoj izraženosti antigena HLA razreda I i II na stanicama folikula dlake.

2. 1. IMUNOLOŠKI STATUS PERIFERNE KRVI

Mnoge studije limfocita u perifernoj krvi s monoklonskim antitijelima dovele su do proturiječnih rezultata. (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42)

U ovom je istraživanju utvrđen značajno snižen broj CD4⁺ T-limfocita u perifernoj krvi u skupini ispitanika s alopecijom areatom u odnosu na kontrolnu skupinu ($p=0,028$). Razlika je još izraženija između skupine s aktivnom formom bolesti i kontrolne skupine, budući da skupina ispitanika s aktivnom formom AA ima manji broj CD4⁺ T-limfocita od skupine ispitanika s neaktivnom AA.

Ovo se slaže s većinom do sada objavljenih rezultata, (123, 124) iako određeni broj autora tvrdi da nema promjena u CD4⁺ staničnoj subpopulaciji. (37, 125, 126)

Postotak CD8+ T-limfocita u perifernoj krvi nije se pokazao značajno različitim između skupina ispitanika i nalazi se unutar normalnih granica. Nešto je manji, iako ne statistički značajno, u skupini ispitanika s alopecijom areatom nego u kontrolnoj skupini, a najmanji je u skupini s aktivnom alopecijom areatom što bi značilo da je u negativnoj korelaciji sa aktivnosti bolesti. Ova je korelacija u drugima radovima pozitivna. (127)

Odnos CD4+/CD8+ također se ne razlikuje značajno među ispitivanim skupinama.

Broj CD8+ limfocita je u nekim radovima unutar normalnih granica, dok je u radovima drugih autora značajno smanjen, pa je time povećan odnos CD4/CD8. (37, 126) Neki su utvrdili snižen omjer CD4/CD8 limfocita, (19) dok ga druge istraživačke skupine nalaze nepromjenjenog. (125)

Postoje izvješća i o povećanom broju CD8+ stanica, što je u navedenim radovima u korelaciji s aktivnosti bolesti i smanjenjem broja NK stanica. (127)

U ovom radu nije utvrđena statistički značajna razlika u broju NK stanica u perifernoj krvi (CD16+, CD56+) između skupine ispitanika s alopecijom areatom i kontrolne skupine, što se slaže s rezultatima drugih istraživačkih skupina. (37)

Za razliku od ovog rezultata, postoje izvješća kako o povećanom broju NK stanica što je u korelaciji s aktivnosti bolesti (38), tako i o reduciranom broju NK. (126)

Neki autori povezuju broj NK stanica i aktiviranih limfocita (CD3+HLA DR+) s težinom bolesti te tvrde da su ove subpopulacije povećane isključivo kod teških oblika žarišne AA, i u AU. (38) Budući da u našoj skupini ispitanika prevladavaju blaži, žarišni oblici bolesti, a nema niti jedne AT/AU, to može biti jedan od razloga za utvrđeni izostanak smanjenja broja NK stanica.

Utvrđena je međutim značajna pozitivna korelacija između broja CD8+ stanica i NK stanica (CD16+ i CD 56+) u perifernoj krvi u skupini ispitanika s alopecijom areatom ($r=0,617$ $p=0,002$; $r=0,436$ $p=0,001$), što je suprotno tvrdnji nekih drugih autora koji su

korelaciju između ove dvije stanične populacije utvrdili kao negativnu. (127) Ove pozitivne korelacije nema u kontrolnoj skupini.

Naši rezultati ukazuju na blage, ali jasne promjene u subpopulacijama limfocita iz periferne krvi kod ispitanika s alopecijom areatom što podržava teoriju o autoimunim mehanizmima u patogenezi.

Pronašli smo vezu i između imunih parametara i aktivnosti bolesti, što je vidljivo u smanjenju kako CD4+, tako u nešto blažoj mjeri i CD8+ stanica u ranoj, aktivnoj fazi AA, u odnosu na skupinu sa stabilnom AA.

Subpopulacije CD16+ i CD56 + stanica ne razlikuju se značajno između skupina.

2. 2. IZRAŽENOST DIFERENCIJACIJSKIH BILJEGA I ANTIGENA HLA RAZREDA I I II U KOŽI VLASIŠTA

Budući da je alopecija areata karakterizirana nakupljanjem limfocita oko folikula dlake, provjerili smo da li situacija u sistemskoj cirkulaciji odražava promjene na mjestu zbijanja, u koži vlasišta pacijenata s alopecijom areatom.

Priroda staničnog infiltrata proučena je u stabilnoj i aktivnoj fazi bolesti. Strukture u folikulima i perifolikularnom tkivu su identificirane, a infiltracija mononukleara, kao i ektopička izraženost antigena HLA DR na strukturama folikula i perifolikularnog tkiva označena je kao odsutna (0), slaba (1), jaka (2) i vrlo jaka (3).

U uzorcima kože s vlasišta kod skupine ispitanika s alopecijom areatom u ovom radu utvrđen je perifolikularni, intrapapilarni i ponegdje perivaskularni infiltrat mononukleara što je u skladu s drugim objavljenim radovima. (24)

Sve stanice u infiltratu su CD3+, CD4+, a rijetko CD8+. Neke stanice u infiltratu izražavaju i antigene HLA II razreda na površini.

U skupini oboljelih od alopecije areate u perifolikularnom infiltratu dominiraju uglavnom CD4+ stanice. Izraženost CD8+ stanica vrlo je slaba, sporadična i ne razlikuje se od izraženosti CD8+ stanica u kontrolnoj skupini ($p=1,000$).

Ovo zapažanje u skladu je s rezultatima drugih radova gdje su utvrđeni odnosi CD4+stanica i CD8+ stanica od 4:1 (127), do čak 5:1 u aktivnoj fazi bolesti. (51)

Perifolikularni infiltrat CD4+ stanica kod polovine naših ispitanika s alopecijom areatom je slabo izražen (22 ispitanika ili 48,9%), a kod drugog dijela skupine (23 ispitanika ili 51,1%) jako ili vrlo jako.

Veći dio ispitanika (33 ili 73,3%) ima slabo izražene CD3+ stanice, a kod manjeg dijela skupine CD3+ stanice su jako ili vrlo jako izražene (12 ispitanika ili 26,7%).

Slična zapažanja u pogledu gustoće perifolikularnog infiltrata nalazimo i u drugim radovima, gdje je infiltrat u većini slučajeva rijedak, sastavljen od CD3+ i CD4+ stanica. (50) Antigeni HLA II razreda također su slabo izraženi kod svih pacijenata s alopecijom areatom.

Kontrolna skupina u ovom radu pokazuje samo nekoliko CD4+ i CD8+ stanica. CD4+ stanice u kontrolnoj skupini prisutne su obično su u blizini lojnih žljezda, a CD8+ stanice se nalaze sporadično posvuda u dermisu.

Postoji, dakle, utvrđene statistički značajne razlike u izraženosti diferencijacijskih biljega (CD3+ $p=0,006$; CD4+ $p=0,001$) i antigena HLA razreda I i II (HLA I $p<0,001$; HLA II $p<0,001$) između skupine ispitanika s alopecijom areatom i kontrolne skupine, pri čemu skupina oboljelih ispitanika ima jače izražene navedene biljege.

U učinjenim histološkim rezovima skupine ispitanika s alopecijom areatom utvrđeno je da je gustoća staničnog infiltrata značajno veća u aktivnoj, progresivnoj fazi bolesti.

Infiltrat u aktivnoj alopeciji areati značajnije je bogat CD4+ stanicama, a također i s CD3+ stanicama ($p<0,001$; $p=0,003$). U stabilnoj bolesti infiltrat je rijedak i lokaliziran je

peribulbarno. Razlike nema u njegovim imunofenotipskim značajkama između skupina prema aktivnosti bolesti.

Slične podatke nalazimo i kod drugih autora koji navode da se vrlo slabo izražavaju antigeni HLA II razreda na stanicama, CD8+ gotovo nedostaju, a samo rijetko vidimo CD4+ stanice u peribulbarnoj zoni. (50)

CD 8+ stanice, kao niti antigeni HLA II razreda, u našem radu ne mijenjaju se s aktivnosti bolesti u perifolikularnom infiltratu. Ova je izraženost i u aktivnoj i u stabilnoj fazi bolesti karakterizirana kao odsutna ili slaba.

Jačina bojenja na CD8+ stanice ne razlikuje se značajno između kontrolne skupine, skupine s neaktivnom alopecijom, i skupine s aktivnom alopecijom areatom.

U normalnom epidermisu ekspresija antigena HLA II razreda ograničena je na dendritičke stanice koje se uglavnom nalaze u blizini hvatišta mišića podizača dlake. Također može biti prisutna na endotelnim stanicama perifolikularnih kapilara, dok kapilarna mreža u papili dlake u normalnim okolnostima nikada ne izražava HLA II antigene. HLA antigeni skupine II također izražavaju aktivirani T-limfociti, B- limfociti i makrofagi.

Keratinociti izražavaju antigene HLA II razreda samo u iznimnim slučajevima, kada je prisutan i infiltrat mononukleara, u stanično posredovanim imunološkim zbivanjima. (128)

Antigene skupine HLA I u zdravoj koži izražava velika većina stanica.

U uzorcima kože s vlasišta ispitanika s alopecijom areatom u ovom radu izraženi su folikularni i perifolikularni antigeni HLA II razreda. Izraženost ovih molekula značajno je jača nego u kontrolnoj skupini ($p < 0,001$). Perifolikularno se antigeni HLA II razreda nalaze uglavnom na stanicama peribulbarnog limfoidnog infiltrata, kao i na nekoliko stanica u dermalnoj papili. Izraženost antigena HLA II razreda na samom folikularnom epitelu je uglavnom ograničena na stanice koje su smještene oko hvatišta mišića podizača dlake, a samo

mali broj folikula izražava HLA II antigene na keratinocitima u ovojnici folikula, i to obično u blizini jačeg mononuklearnog infiltrata.

U drugim radovima dokazane su folikularne i perifolikularne HLA DR+ stanice, koje su manjim dijelom i IL-2r+. (51) Ektopička ekspresija zabilježena je također od strane epitelnih stanica u ovojnici korjena, ali se u aktivnim lezijama ova ekspresija najjača vidi u korteksu i suprapapilarnom matriksu što nije slučaj u našem radu. Folikularne epitelne stanice uz antigene HLA DR izražavaju i intercelularnu adhezijsku molekulu ICAM-1, koja je važna u privlačenju T-limfocita u kožu. (131)

U ovom je radu također utvrđena jaka ekspresija HLA I antigena, folikularno i od strane dermalne papile, što je u skladu s rezultatima drugih radova. (39, 42) Ova je ekspresija značajno jače izražena u skupini ispitanika s alopecijom areatom nego u kontrolnoj skupini ($p < 0,001$).

Razlike u ekspresiji antigena HLA I i II razreda između skupine s aktivnom i neaktivnom formom bolesti značajne su samo u ekspresiji antigena HLA I jer je utvrđena značajno jača ekspresija u skupini ispitanika s aktivnom alopecijom areatom ($p = 0,030$). Skupine prema aktivnosti bolesti ne razlikuju se značajno u izražavanju antigena HLA II razreda.

Rezultati ovog rada u skladu su s rezultatima koji podupiru teoriju da mononuklearni infiltrat prethodi ekspresiji antigena HLA razreda II, budući da u je u ranim, aktivnim lezijama značajnija ekspresija antigena HLA II razreda nađena vrlo rijetko. (30) S druge strane, mononuklearni infiltrat je jasno izražen i prisutan na svim folikulima već u najranijoj fazi bolesti, što je slučaj i u ovom istraživanju. U skupini ispitanika s alopecijom areatom, u aktivnim, ranim lezijama mononuklearni infiltrat je najjače gustoće, a praćen je slabom HLA II ekspresijom. U slučajevima bolesti dužeg trajanja, ektopička ekspresija antigena HLA II razreda znatno je jača, a pri tome mononuklearni infiltrat nije jako izražen.

Poznata je teorija da ektopična ekspresija antigena HLA II razreda može biti primarno zbivanje koje dovodi do organospecifičnog autoimuniteta. Prema navedenoj teoriji, stanice bi uz ektopičnu ekspresiju antigena HLA II razreda izložile vlastite antigene senzibiliziranim T-limfocitima koji tako prepoznaju antigenske determinante i započinju autoreaktivni imuni odgovor.

Budući da je ektopička ekspresija antigena HLA II razreda u tkivu uvijek udružena sa limfoidnim infiltratom osnovno je pitanje da li se radi o primarnom zbivanju, ili je imuni odgovor posredovan limfocitima i lokalnim otpuštanjem limfokina potaknuo ciljnu stanicu folikula na izražavanje HLA II antigena.

Rezultati ovog rada, kao i neki prethodno navedeni (132), protive se primarnoj ulozi antigena HLA II razreda u patogenezi bolesti, te podržavaju teoriju po kojoj je ektopična ekspresija HLA II antigena od strane folikularnih keratinocita uzrokovana infiltracijom aktiviranih T-limfocita i lokalnim otpuštanjem citokina. (132)

Jedna od posljedica aktivacije T-limfocita je i proizvodnja i sekrecija Interleukina2 (IL-2) koji igra centralnu ulogu u započinjanju i razvoju imunološke reakcije. IL-2 je limfokin koji proizvode aktivirani T-limfociti, a njegov receptor IL-2r je izražen na T-limfocitima. Sinteza i ekspresija ovog visoko afinitetnog receptora predstavlja znak T-stanične aktivacije. (133, 134)

U nekim je radovima dokazano je da su serumske razine IL-2r značajno više u pacijenata u aktivnoj fazi alopecije areate, u usporedbi sa u stabilnom fazom bolesti. (135) Naime, aktivirani periferni mononukleari otpuštaju topivu formu IL-2 receptora u cirkulaciju (sIL-2r). Otpuštanje je u direktnoj vezi i pozitivnoj korelaciji sa limfocitnom aktivacijom i izražavanjem staničnog IL-2r.

Serumski nivoi IL-2R značajnije su povišeni u težim oblicima AA, isto kao i nivoi IFN-gama, što sugerira reguliranje od strane limfocita Th1 citokinog profila, dok su razine IL-1 alfa i IL4 visoki u lokaliziranim oblicima bolesti, što govori o Th2 citokinom profilu. (136)

Nije međutim utvrđena razlika između serumskih IL-2r vrijednosti ispitanika s alopecijom areatom u stabilnoj fazi i kontrolne zdrave skupine ispitanika, te je zaključeno da je razina sIL-2r povišena isključivo u aktivnoj fazi bolesti. (135) Serumski IL-2R nivoi su unutar normalnog raspona u stabilnoj fazi bolesti i ne razlikuju se od kontrolne skupine. (137)

Izneseno zapažanje ide u prilog tvrdnji o važnoj ulozi aktiviranih T-limfocita u nastanku alopecije areate.

U biopstatima kože s vlasišta ispitanika s alopecijom areatom u ovom istraživanju, utvrđeno je postojanje mononuklearnih stanica u perifolikularnom infiltratu koje su pozitivne na IL-2r alfa lanac.

Ekspresija IL-2r+ stanica najizraženija je u koži vlasišta ispitanika s aktivnom alopecijom areatom i značajno se razlikuje od ekspresije u stabilnoj fazi bolesti ($p=0,037$). Izraženost IL-2r+ stanica u koži kod stabilnih, neaktivnih oblika alopecije, ne razlikuje se od kontrolne skupine ispitanika.

Ovo je zapažanje u potpunosti u skladu sa zapaženim nivoima sIL-2r iz periferne cirkulacije u drugim radovima, gdje je značajno visoki nivo ovog receptora prisutan isključivo u aktivnoj fazi alopecije areate. (137)

Slično povišeni nivoi IL2, kao i IL-1beta i IFN-gama, što odgovara citokinom profilu Th1 tipa, su nađeni u biopstatima vlasišta u AA i u drugim radovima, iako razlika između aktivne i stabilne forme bolesti u samom vlasištu do sada nije istražena. (40, 49)

Ovim se rezultatima može objasniti ektopična ekspresija antigena HLA DR i ICAM-1 na aficiranim folikulima, budući da navedeni citokini, IL-2, a naročito INF-gama, potiču ovu ekspresiju. (40)

Ekspresija IL-2r u koži bolesnika sa alopecijom areatom u skladu je sa već utvrđenim mišljenjem da ekstravaskularno privlačenje mononukleara u folikularni epitel igra važnu ulogu u patogenezi bolesti.

Porast razine IL-2r u biopstatima vlasišta koji je u ovom radu utvrđen isključivo u aktivnoj fazi bolesti upućuje na uključenost IL-2, i aktiviranih T-limfocita u patogenezu alopecije areate, kao moguće primarno zbivanje.

U isto vrijeme ekspresija antigena HLA razreda II nije značajno izražena. Već smo napomenuli, da se skupina ispitanika s neaktivnim oblikom bolesti i skupina s aktivnom alopecijom areatom ne razlikuju značajno u izraženosti antigena HLA razreda II na stanicama. Jača izraženost HLA antigena II u skupine naših ispitanika vjerojatno nastaje tek u kasnijoj fazi bolesti.

Nove spoznaje da su IL-2r+ intraepitelne stanice udružene sa ICAM-1 (22), govori u prilog teoriji da je izraženost antigena HLA DR i ICAM-1 na epitelnim stanicama inducirana sekundarno citokinima koje luče aktivirani T-limfociti.

3. ODNOS IMUNOLOŠKOG STATUSA PERIFERNE KRV I IZRAŽENOSTI DIFERENCIJACIJSKIH BILJEGA I ANTIGENA HLA RAZREDA U KOŽI VLASIŠTA

Kako bi utvrdili da li su promjene u perifernoj krvi u odnosu s imunološkim zbivanjima u vlasištu oboljelih od alopecije areate pokušali smo utvrditi međusobnu povezanost istraženih imunoloških parametara.

Zaključili smo da skupina ispitanika s jako izraženim limfocitnim infiltratom i brojnim CD3+ i CD4+ pozitivnim stanicama u koži vlasišta, ima značajno manje CD4+ stanica u perifernoj krvi od skupine ispitanika sa slabo izraženim navedenim diferencijacijskim biljezima u koži ($p=0,006$; $p=0,005$). Značajne razlike u broju CD4+ i CD3+ stanica u koži između skupine s alopecijom areatom, naročito u aktivnoj fazi, i kontrolne skupine, te razlike u broju

CD4+ stanica u perifernoj krvi kod navedenih skupina ispitanika, upućuju na povezanost zbivanja između periferne krvi i kože, odnosno na sistemsku prirodu bolesti.

Skupina ispitanika s jače izraženim CD8+ stanicama u koži, ima značajno više CD56+ stanica u perifernoj krvi od skupine bez CD8+ stanica ($p=0,047$). Budući da razlike u izraženosti CD8+ stanica u koži nisu značajne između skupina s alopecijom areatom i kontrolne skupine, može se zaključiti da odnos CD8+ stanica u koži vlasišta i CD56+ stanica u perifernoj krvi nije specifičan za alopeciju areatu.

Ostale skupine ispitanika, podijeljene u podskupine prema jačini izraženosti IL 2r, te antigena HLA razreda I i II, ne pokazuju razlike u broju limfocitnih subpopulacija u periferiji.

4. UTJECAJ PSIHOSOCIJALNIH ČIMBENIKA NA IMUNOLOŠKI STATUS PERIFERNE KRV I KOŽE KOD ISPITANIKA SA ALOPECIJOM AREATOM

Vrlo opsežna literatura postoji o odnosu između životnih događaja koji od osobe zahtijevaju prilagodbu i učinaka takvih zbivanja na zdravlje.

Studije su potvrdile značajnu vezu između bolesti i stresnih zbivanja, socijalnih okolnosti, ili neurotskih poremećaja karakteriziranih depresivnim raspoloženjem. Pretpostavlja se da psihosocijalni čimbenici utječu na imunu funkciju, a na taj način posredno na razne poremećaje kao što su alergije, autoimune bolesti, infekcije, malignomi.

Istraživanja na ovom polju dokazala su poremećaje imunosti u depresivnih pacijenata i osoba koje su nedavno doživjele stresna zbivanja kao što su smrt u obitelji, bolest u obitelji, razvod ili gubitak posla. (138)

Klinički značaj psihosocijalnih čimbenika na imunološka zbivanja kod alopecije areate tek se utvrđuje. Poznato je da je podloga zbivanja kod alopecije areate imunološke prirode, a dokazana je i veza bolesti sa specifičnim psihičkim profilom. Dokazati međusobni odnos

navedenih čimbenika, kao i specifične promjene koje takvim odnosom rezultiraju u perifernoj krvi i na mjestu zbivanja u koži bolesnika, vrlo je zahtjevno i teško.

Teoretski, neurotski poremećaji i stresni događaji utječu na imunost i kompetentnost imunih stanica, te mogu modificirati izražavanje bolesti. Već je odavno utvrđeno da navedeni čimbenici pogoršavaju razne dermatoze uključujući urtikariju, psorijazu, hiperhidrozu, a na sličan način vjerojatno utječu i na nastanak i tijek alopecije areate.

Provedene korelacijske studije sugeriraju da psihički stres suprimira staničnu i humoralnu imunološku funkciju u nekih, ali ne svih osoba.

Postoje brojni dokazi o povezanosti stresa i imunoloških funkcija. Dokazano je slabljenje proliferacijskog odgovora na PHA i ConA kod limfocita, kao i smanjenje NK stanične aktivnosti. (50) Pod utjecajem stresa dolazi i do smanjenja broja cirkulirajućih B-limfocita, T-limfocita u cijelosti, te pomagačkih i supresijskih /citotoksičnih T-stanica. Promjene u broju CD4+, CD8+, kao i omjera CD4/CD8, najizrazitije su pod utjecajem socijalnih zbivanja (tuga zbog gubitka osobe, razvod, briga o bolesnoj osobi). (139)

Različiti aspekti psihološke dimenzije stresa dokazano utječu i na aktivnost NK stanica. NK stanična funkcija pod snažnim je utjecajem citokina. (IL-2)(139)

Smanjena funkcija NK stanica dovodi do značajno smanjene funkcije citotoksičnosti na jake NK stimulanse NK kao što su IL2 i INF-alfa. (50) Utvrđena je negativna korelacija između odgovora NK stanica na stimulaciju sa IL-2 ljudi pod kroničnim stresom. (50)

Smanjena aktivnost ovih stanica, međutim ne mora značiti i smanjen broj ovih stanica, jer je često broj NK stanica unutar normalnog raspona. (140)

U kontrolnoj skupini ispitanika u ovom radu broj CD16+ limfocita u značajnoj je pozitivnoj korelaciji sa anksioznosti, a broj CD56+ limfocita u pozitivnoj je korelaciji sa percipiranim stresom, što znači da se radi o nespecifičnoj povezanosti psihosocijalnih varijabli i imunoloških parametara, koji nisu vezani isključivo uz istraživani klinički entitet.

Koeficijenti korelacija između imunoloških parametar i psihosocijalnih varijabli u skupini ispitanika s AA nisu značajni.

Budući da stanje u perifernoj cirkulaciji ne odražava nužno i stanje na mjestu zbivanja, testirali smo odnose izraženosti diferencijacijskih biljega T-limfocita i antigena HLA razreda u koži vlasišta. Cilj naše studije bio je pomoću monoklonskih antitijela identificirati membranske antigene koji su izraženi na staničnom infiltratu oko folikula dlake.

Zaključili smo da broj stresnih događaja tijekom proteklih šest mjeseci nije povezan značajno niti sa jednim diferencijacijskim biljekom u koži. Također, niti anksioznost kao crta ličnosti, nije povezana sa utvrđenim diferencijacijskim biljezima u koži vlasišta kod ispitanika.

Subjektivna percepcija stresa međutim značajno je viša u skupini ispitanika koji u koži vlasišta imaju jako izražene stanice IL-2r⁺ ($p=0,013$), nego u skupini ispitanika sa slabo izraženim IL-2r stanicama u koži vlasišta.

Percipirana nekompetentnost je kod ispitanika sa jako izraženim IL2r⁺ stanicama u koži također značajno viša nego u skupini ispitanika kod kojih nema jake izraženosti IL2r⁺ stanica u koži vlasišta ($p=0,029$).

Kada se prisjetimo rezultata ovog rada da je izraženost IL-2r⁺ stanica u koži vlasišta isključivo vezana uz ispitanike sa aktivnom fazom alopecije areate, uviđamo povezanost percepcije stresa i nekompetentnosti sa aktivacijom T-limfocita. Do ove aktivacije vjerojatno dolazi putem niza posrednika u vidu citokina i neuropeptida, ali očigledno je da jednu od karika u lancu ove aktivacije čini i subjektivna percepcija stresa uz koju je vezan i osjećaj nekompetentnosti.

Pretpostavljamo da su mehanizmi samoprocjene uključeni u složene mehanizme sistemskog odgovora na stres, te bi negativna samoprocjena u pogledu kompetentnosti mogla biti povezanala sa specifičnim imunološkim profilom. Osoba s kronično negativnom

samoprocjenom vjerojatno je vulnerabilnija na akutna stresna zbivanja, što može dovesti do specifične bolesti.

Do sada provedene studije nisu konceptualno, metodološki i eksperimentalno ujednačene te je i sam značaj imunoloških alteracija nejasan.

Prospektivne longitudinalne studije nužne su za rasvijetljavanje odnosa između stresnih zbivanja, specifičnih psihičkih profila i imune funkcije. Podaci moraju biti dobiveni od osoba koje su dobro fiziološki i genetski profilirane i karakterizirane i čije su životne situacije jasno i na vrijeme dokumentirane.

ZAKLJUČCI

1. Na temelju rezultata istraživanja smatramo da sociodemografski čimbenici nisu značajni za nastanak i tijek alopecije areate.
2. Stresna zbivanja utječu na tijek alopecije areate, ali ne i na sam nastanak bolesti. Zapaženi veći broj stresnih događaja u skupini ispitanika sa alopecijom areatom izaziva osjećaj nekompetentnosti kod oboljelih što ima za posljedicu nedostatak samopoštovanja i otežano suočavanje sa stresnim zbivanjima. Percipirana nekompetentnost nije specifična za alopeciju areatu, povezana je uz dugotrajni tijek bolesti sa recidivima, i smatramo je posljedicom, a ne uzrokom stanja.
3. Rezultati studije upućuju na posebnu važnost anksioznosti za nastanak alopecije areate. Ova crta ličnosti izrazita je kod ispitanika sa svim oblicima alopecije areate i stabilna je osobina koja se ne mijenja s tijekom bolesti. Nespecifično utječe i na percepciju stresa, što dodatno povećava mogućnost nastanka bolesti.
4. Utvrđen je značajno snižen broj CD4+ T-limfocita u perifernoj krvi u skupini ispitanika s alopecijom areatom pri čemu je sniženje najizrazitije u skupini ispitanika sa aktivnom formom bolesti. Postotak CD8+ T-limfocita, kao i NK stanica u perifernoj krvi ispitanika sa alopecijom areatom ne razlikuje se od kontrolne skupine i nalazi se unutar normalnih granica
5. Stanični infiltrat oko folikula dlake u vlasištu oboljelih od alopecije areate najintenzivniji je u aktivnoj fazi bolesti i sastoji se uglavnom od CD3+ i CD4+ stanica, sa rijetkim CD8+ stanicama. Nema značajnih razlika u imunofenotipskim značajkama infiltrata između aktivne i stabilne faze bolesti. Izraženost antigena HLA II razreda značajno je jača u skupini ispitanika s alopecijom areatom nego u kontrolnoj skupini, ali nema razlike između skupina obzirom na aktivnost bolesti. Razlike u izraženosti značajne su samo kod antigena HLA razreda I koji je jače izražen u skupini ispitanika s aktivnom alopecijom areatom.

6. Visoka razina IL-2r u bioptatima vlasišta koja je u ovom radu utvrđena isključivo u aktivnoj fazi bolesti upućuje na uključenost IL-2 i aktiviranih T-limfocita u patogenezu alopecije areate kao moguće primarno zbivanje. budući da u početku bolesti ekspresija antigena HLA razreda II nije značajno izražena.

7. Subjektivna percepcija stresa i percipirana nekompetentnost značajno su jače izražene u skupini ispitanika koji u koži vlasišta imaju jako izražene stanice IL-2r+. Izraženost IL-2r+ stanica u koži vlasišta u ovom je radu isključivo vezana uz ispitanike s aktivnom fazom alopecije areate, te tako uviđamo povezanost percepcije stresa i nekompetentnosti s infiltratom aktiviranih T-limfocita oko folikula dlake.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na jasne promjene u subpopulacijama limfocita u perifernoj krvi i oko folikula dlake kod ispitanika s alopecijom areatom, što podržava teoriju o autoimunim mehanizmima u patogenezi iako nije jasno čime su zbivanja potaknuta. CD4+ T-limfociti koji okružuju folikul dlake u alopeciji areati mogu potaknuti ispadanje kose, ulazeći u interakcije sa stanicama folikula. Odnos je ostvariv direktnim staničnim kontaktom ili indirektno preko citokina, koji tada utječu na procese diferencijacije i rasta epitelnih stanica folikula. Sugeriramo mogućnost da u ranoj fazi bolesti imunološki mehanizmi igraju ulogu u patogenezi bolesti ali u stabilnoj fazi limfocitni infiltrat očito nije presudan čimbenik u održavanju AA. Faktori drugačiji od imunoloških mogu biti uključeni u regulaciju rasta kose u stabilnoj fazi bolesti.

Pretpostavljamo da su na neki način i psihosocijalni čimbenici kao i mehanizmi samoprocjene uključeni u složeni sistemski odgovor na stres, te bi mogli biti povezani sa specifičnim imunološkim profilom. Osobe s naglašenom anksioznom crtom ličnosti, i kronično negativnom samoprocjenom, vjerojatno su vulnerabilnije na stresna zbivanja, što može dovesti do specifične bolesti.

Do sada provedene studije nisu konceptualno, metodološki i eksperimentalno ujednačene te je i sam značaj imunoloških alteracija nejasan.

Prospektivne longitudinalne studije nužne su za rasvijetljavanje odnosa između stresnih zbivanja, specifičnih psihičkih profila i imune funkcije. Podaci moraju biti dobiveni od osoba koje su dobro fiziološki i genetski profilirane i karakterizirane i čije su životne situacije jasno i na vrijeme dokumentirane.

Razlike u rezultatima između ove i drugih studija vjerojatno su nastale zbog različitih metoda analize, zbog podjele ispitanika s alopecijom areatom u razne podskupine (podskupine prema aktivnosti bolesti, ili prema težini kliničke slike, trajanju bolesti. . .), i zbog nedovoljno velikih skupina ispitanika.

LITERATURA

1. Olsen EA. Hair. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, ur. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. McGraw-Hill, 1999, str. 132-3.
2. Halata Z. Sensory innervation of the hairy skin (light and electron-microscopic study). *J Invest Dermatol* 1993;101:75S.
3. Seiberg M. Changes in expression of apoptosis-associated genes in skin mark early catagen. *J Invest Dermatol* 1995;104:78.
4. Lavker RM, Sun TT. Hair follicle stem cells: present concepts. *J Invest Dermatol* 1995; 104:38S-39S.
5. Philipott MP, Sanders DA, Kealey T. Cultured human hair follicles and growth factors. *J Invest Dermatol* 1995;104(5):44S-45S.
6. Philipott MP, Sanders DA, Kaeley T. Effects of insulin and insulin-growth factors on cultured human hair follicles. IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *J Invest Dermatol* 1994;102:857-861.
7. Philipott MP, Kaeley T. The effects of EGF on the morphology and patterns of DNA synthesis in isolated human hair follicles. *J Invest Dermatol* 1994;102:186-191.
8. Cros DL. Fibroblast Growth Factor and the hair cycle of the hairless mouse. *J Invest Dermatol* 1995;104:17S-18S.
9. Hoffman R, Happle R. Alopecia areata. Teil I: Klinik, Aetiologie, Patogenese. *Hautarzt* 1999;50(3):222-231.
10. Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM, Fanti PA, Cameli N, Pileri S. Is trachyonychia, a variety of alopecia areata, limited to the nails? *J Invest Dermatol* 1995;104:27S-28S.
11. Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM, Fanti PA. Trachyonychia (twenty nail dystrophy): clinical and pathological study of 23 patients. *Br J Dermatol* 1994;131:866-872.
12. Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Peluso M. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 1994;11:112-5.
13. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica* 1965;113:421-45.
14. Tobin SJ. Morphological analysis of hair follicles in alopecia areata. *Microscopic Research & Technique* 1997;38:443-51.
15. Nutbrown M, Mac Donald Hull SP, Baker TG, Cunliffe WJ, Randall VA. Ultrastructure abnormalities in the dermal papillae of both lesional and clinically normal follicles from alopecia areata scalps. *Br J Dermatol* 1996;135:204-10.

16. Waiting DA. Histopathology of alopecia areata in horizontal sections of scalp biopsies. *J Invest dermatol* 1995;104:26S-7S.
17. Elston DM, Mc Collough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:101-6.
18. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD: Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1990;94:83-807.
19. Duvic M, Welsh EA, Jackow C, Papadopoulos E, Reveille JD, Amos C. Analysis of HLA-D locus alleles in alopecia areata patients and families. *J Invest dermatol* 1995;104:4S-5S.
20. Goldsmith IA. Summary of the second international research workshop on alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104:2S-3S.
21. van der Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Strater R, Hamm H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. *Acta Dermato Venereol (Stockh)* 1992;72:373-5.
22. Chaplin DD, Zhon Y. HLA-linked skin disease: Classical HLA genes or novel genes within HLA ? *J Invest Dermatol* 1995;104:37S.
23. Orecchia G, Guccia Belvedere M, Martinetti M, Capelli E, Rabbiosi G. Human leukocyte antigen region involvement in the genetic predisposition to alopecia areata. *Dermatologica* 1987;175:10-4.
24. Welsh EA, Clark HH, Epstein SZ, Reveille JD, Duvic M. Human leukocyte antigen-DQB1*03 alleles are associated with alopecia areata. *J Invest dermatol* 1994;103(6):758-60
25. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Lon CD. HLA class II alleles in long-standing alopecia totalis/alopecia universalis and long-standing patchy alopecia areata differentiate these two clinical groups. *J Invest Dermatol* 1995;104:4S-5S.
26. Szafer F, Price VH, Oksenberg JR, Steinman L. T-cell receptor repertoire Vbeta in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104:15S-16S.
27. Dugoujon JM, Cambon-Thomsen A. Immunoglobulin allotypes (GM and KM) and their interactions with HLA antigens in autoimmune diseases: A Review. . *Autoimmunity* 1995;22:245-60.
28. Cork MJ, Tarlow JK, Clay FE, Crane A, Blakemore AIF, McDonagh AJG i sur. An allele of the interleukin-1 receptor antagonist as a genetic severity factor in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1996;104:2S-3S.
29. Skinner RB, Light WH, Bate GF. Alopecia areata and cytomegalovirus DNA. . *JAMA* 1995;273:1419-20.

30. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand JM, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol* 1998;38:418-25.
31. Nutbrown M, Mac Donald-Hull SP, Cunliffe WJ, Randal VA. Abnormalities in the dermal papilla from clinically normal hair follicles of alopecia areata patients may indicate an aetiological role in the disease. *Br J Dermatol* 1993;129:479.
32. Randal VA, MacDonald Hull SP, Nutbrown M, Claver NS, Parkin SM, Cunliffe WJ. Is the dermal papilla a primary target in alopecia areata? *J Invest Dermatol* 1995;104:7S-8S.
33. Tobin DJ, Fenton DA, Kendal MD. Abnormal cortical cell differentiation produces the exclamation-mark hair shaft in acute alopecia areata. *Nouv Dermatol* 1991;10:652.
34. Tobin DJ, Fenton DA, Kendal MD. Ultrastructural identification of increased cell death in acute alopecia areata. *Nouv Dermatol* 1991;10:643.
35. Norris DA, Duke R, Whang K, Middleton M. Immunologic cytotoxicity in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104:8S-9S.
36. Friedman P S. Decreased lymphocyte reactivity and autoimmunity in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1981;105:145-51.
37. Lukač J, Burek B, Kusić Z. Peripheral blood lymphocyte populations and phagocytic functions in patients with active alopecia areata. *Acta Med Croatica* 1993;47:113-18.
38. Imai R, Takamovi K, Ogawa H. Changes in population of HLA DR+CD3+ cells and CD57-CD16+ cells in alopecia areata after corticosteroid therapy. *J Invest Dermatol* 1995;104:13S-14S.
39. Baadsgaard O. Alopecia areata: an immunologic disease? *Journal Invest Dermatol* 1991;103:90S.
40. Happle R, Hoffman R. Cytokine patterns in alopecia areata before and after topical immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1995;104:13S-14S.
41. Hoffman R, Wenzel E, Huth A i sur. Cytokine RNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *J Invest Dermatol* 1994;103:530-3.
42. McDonagh AJG, Snowden JA, Stierle C, Elliot K, Messenger AG. HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines. *Br J Dermatol* 1993;129:250-256.
43. Konig A, Happle R, Hoffman R. IFN-gamma induced HLA-DR, but not ICAM-1 expression on cultured dermal papilla cells is downregulated by TNF-alpha. *Arch Dermatol Res* 1997;289:466-70.
44. Thein C, Strange P, Hansen ER, Baadsgaard O. Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation. *Arch Dermatol Res* 1997;289:384-8.

45. Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, Kkealey T. Effects of interleukins, colony stimulating factor and tumor necrosis factor on human follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumor necrosis factor- α in alopecia areata *Brit J Dermatol* 1996;135:942-8.
46. Teraki Y, Imanishi K, Shionara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localised form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Dermato Vener* 1996;76:421-3.
47. Hoffman R, Happle R. Does Interleukin -1 induce hair loss? *Dermatology* 1995;191:273-5.
48. Hoffman R, Eicheler W, Wenzel E, Happle R. Interleukin-1 β -induced inhibition of hair growth in vitro is mediated by cyclic AMP. *J Invest Dermatol* 1997;108:40-42.
49. McDonagh AJG, Elliot KR, Messenger AG. Cytokines and dermal papilla function in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104:14S-15S.
50. Ghersetich I, Campanile G, Lotti T: Alopecia areata. Immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol* 1998;35:28-33.
51. Rilo HLR, Carroll PB, Subbotin V, Johnson N, Van Thiel DH, Thomson AW: E-selectin and interleukin-2 receptor α -chain expression in alopecia universalis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994;74:33-36.
52. McElwee KJ, Pickett P, Oliver RF. The DEBR rat alopecia areata and autoantibodies to the hair follicle. *Br J Dermatol* 1996;134:55-63.
53. Milgraum SS, Mitchell AJ, Bacon GE, Rasmussen JE. Alopecia areata, endocrine function and autoantibodies in patients 16 years of age or younger. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:57-61.
54. Tobin DJ, Orentreich N, Bystryn J. Autoantibodies to hair follicles in normal individuals. *Arch Dermatol* 1994;130:395-97.
55. Tobin DJ, Bystryn JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104:11S.
56. Khoury E, Price VF. No cell-surface reactive antibodies against cultured autologous melanocytes found in alopecia areata sera. *J Invest Dermatol* 1995;104:24S-25S.
57. Haun SK, Koo SW, Kim JB, Park YK. Detection of antibodies to human melanoma cells in vitiligo and alopecia areata by Western blot analysis. *J Dermatol* 1998;23:100-3.
58. Tobin DJ, Bystrin JC. Different population of melanocytes are present in hair follicles and epidermis. *Pigment Cell Res* 1996;9:304-10.
59. Tobin DJ, Hann S-K, Song M-S, Bystryn JC. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997;133:57.

60. Abdel-Naser MB, Blume-Peytari U, Abdel-Fatah A, Orfanos CE. Evidence for a complement mediated inhibition and an antibody dependent cellular cytotoxicity of dermal fibroblasts in alopecia areata. *Acta Dermatol venereal (Stockh)* 1994;74:351-4.
61. Puarilai S, Puarilai G, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Sriprachya AS. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994;33:632-3.
62. Fenton DA, Tobin DJ, Kendall MD. Role of the thymus gland in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104:25S-26S.
63. Wakata N, Sumiyoshi S, Tagaya N, Okada S, Araki Y, Kinoshita. A case of myasthenia gravis accompanied by invasive thymoma, alopecia areata and dry mouth. *Clinical Neurol/Neurosurg* 1995;97:161-3.
64. Trneb RM, Cavegn B. Trichotillomania in connection with alopecia areata. *Cutis* 1996;58:67-70.
65. Boni R, Trneb RM, Wuthrich B. Alopecia areata in patient with candidiasis-endocrinopathy syndrome: unsuccessful treatment trial with diphenylcycloproprone. *Dermatology* 1995;191:68-71.
66. Corazza GR, Andreani ML, Venturo N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarrini G. Celiac disease and alopecia areata: report of a new association. *Gastroenterology* 1995;109:1333-7.
67. Dhar S, Dhar S. Colocalisation of alopecia areata and lichen planus. *Pediatric Dermatol* 1996;13:258-9.
68. Levin RM, Travis SF, Heymann WR. Simultaneous onset of alopecia areata and idiopathic thrombocytopenic purpura: A potential association? *Pediatr Dermatol* 1999;16:31-4.
69. Wang SJ, Shohat T, Vandheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JJ. Increased risk for type I (insulin dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA). *Am J Med Genet* 1994;51:234-9.
70. Sundberg JP, Oliver RF, Mc Elwee KJ, King IE. Alopecia areata in humans and other mammalian species. *J Invest Dermatol* 1995;104:32S-33S.
71. Sundberg JP, Boggess D, Montaguelli X, Hogan ME, King LE. C3H/HeJ mouse model for alopecia areata. *J Investig Dermatol* 1995;104:16S-17S.
72. Hoss DM, Grant Kels J M. Diagnosis: alopecia areata or not? *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:84-90.
73. Olsen E, Hordinsky M, McDonald HS i sur. Alopecia areata investigational assesment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:242-6.
74. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and menagment. *Inter J Dermatol* 1999;38(1):19S-24S.
75. Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Inernal J Dermatol* 1996;35:133-6.

76. Shapiro J, Harvey L, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata. A clinic and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:114-7.
77. Taylor CR, Hawk JLM. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years experience at St John s Institute of Dermatology. *Brit J Dermatol* 1995;133:914-8.
78. Alabdulkareem AS, Abahusseïn AA, Okoro A. Minimal benefit from photochemotherapy for alopecia areata. *International J Dermatol* 1996;35:890-1.
79. Sahin S, Yalcin B, Karduman A. PUVA treatment for alopecia areata. experience in a Turkish population. *Dermatology* 1998;197:245-7.
80. Alam H, Gross EA, Savin RC. Severe urticarial reaction to diphenylcyclopropenone therapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:110-2.
81. Hoffmann R, Wenzel E, Huth A i sur. Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *Jour Inv Dermatol* 1994;103:530-3.
82. Micali G, Cicero RL, Nasca MR, Sappupo A. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Inter J Dermatol* 1996;35:52-6.
83. Vandenbark AA. Autoimmune diseases: Promising emerging therapies. *J Invest Dermatol* 1995;104:10S-11S.
84. Weihe E, Nohr D, Michel S i sur. Molecular anatomy of the neuro-immune conection. *Intern J Neuroscience* 1991;59:1-23.
85. Livnat S, Felten SY, Carlson SL, Bellinger DL, Felten DL. Involment of peripheral and central catecholamine systems in neural-immune interactions. *J Neuroimmunol* 1997;10:5-30.
86. Gibbins IL. Target-related patterns of coexistence of neuropeptide Y, vasoactive intestinal peptide, enkefalin and substance P in cranial parasympatethic neurons innervating the facial skin and exocrine glands of guinea pigs. *Neuroscience* 1990;38:541-560.
87. Brook WH, CrossRJ, Roszman TL, Markesbery WR. Neuroimmunomodulation: neural anatomical basis for impairment and facilitation. *Ann Neural* 1982;12:56-
88. Sternini C. Organisation of the periferal nervous system: autonomic and sensory ganglia. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997;2:11.
89. Pincelli C, Fantini F, Gianneti A: neuropeptides and skin inflammation, *Dermatology*1993;187:153-8.
90. Ansel CJ, Kaynard AH, Armstrong CA, Olerud J, Bunnet N, Payan D: Skin-nervous system interactions. *J Invest Dermatol* 1996;106:198-204.

91. Johansson O. Evidence for gamma melanocyte stimulating hormone containing nerves and neutrophilic granulocytes in the human skin by indirect immunofluorescence. *J Invest Dermatol* 1991;96:852.
92. Scholzen T. Neuropeptides in the skin: Interactions between the neuroendocrine and the skin immune system. *Exp Dermatol* 1998;7:81.
93. Springall DR, Bloom SR, Polak JM. Peptide-containing nerves in mammalian skin. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:141.
94. Schulte U. Evidence for a functional melanocortin receptor on human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1998;110:479.
95. Asahina A. Inhibition of the induction of delayed type and contact hypersensitivity by caltitonine gene-related peptide. *J Immunol* 1995;154:157.
96. Bhardway RS. Pro-opiomelanocortin-derived peptides induce IL-10 production in human monocytes. *J Immunol* 1998;156:517.
97. Molina FA, Burrows NP, Russell Jones R. Increased sensory neuropeptides in nodular prurigo: a quantitative immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol* 1992;127:344-51.
98. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF. Topical capsaicin for treatment of haemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:91-4.
99. Pincelli C, Fantini F, Romnaldi P i sur. Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1992;98:421-7.
100. Coulson JH, Holden CA. Cutaneous reactions to substance P and histamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990;122:343-349.
101. Silobrčić V, Harjaček M. Local Immunity in the skin: the skin immune system (SIS). *Acta Dermatovener Croat* 1998;6:135-139.
102. Schroder JM: Cytokine networks in the skin. *J Invest Dermatol* 1995;105:20S.
103. Panconesi E, Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. *Psychodermatology* 1996;14:399-421.
104. Dimsdale B, Hanser SL, Borysenko M i sur. Epinephrine -induced changes in the distribution of lymphocyte subsets in periferal blood of humans. *J Immunol* 1983;131:1178-1181.
105. Hall H, Minnes L, Olness K. The psychophysiology of voluntary immunomodulation. *Int J Neurosci* 1993;69:221-34.
106. Lechin F, van der Dijs B, Lechin A i sur. Plasma neurotransmitters and cortisol in chronic illness: role of stress. *J Med* 1994;25:131-92.

107. Goetzl EJ, Xia M, Ingram DA i sur. Neuropeptide signaling of lymphocytes in immunological responses. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;170(1-3):202-4.
108. Schedlowski M, Falk A, Rohne A i sur. Catecholamines induce alterations of distribution and activity of human natural killer (NK) cells. *J Clin Immunol* 1993;13:344-51.
109. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshel AN, Melton LJ: Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clinic Proceedings* 1995;70(7):628-33.
110. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India *Inter Jour Dermatol* 1996;35(1):22-7.
111. Price VH. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991;96:68S.
112. Zheng P, Klingman LH. UVA radiation-induced ultrastructural changes in hairless mouse skin: A contrast to UVB-induced damage. *J Invest Dermatol*;1991;96:584.
113. Yaar M, Gilchrist BA. Smoking and skin aging. U: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, 1999, str 1702-3.
114. Ro B. Alopecia areata in Korea (1982-1994). *Jour Dermatol* 1995;22(11):858-64.
115. Scerri L, Pace JL. Identical twins with identical alopecia areata. *JAm Acad Dermatol* 1992;27:766-7.
116. Koblenzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology. *Arch Dermatol* 1993;119:501-512.
117. De Weert, Temmerman L, Kint A. Alopecia areata: A clinical study. *Dermatologica* 1984;168:224-229.
118. Colon EA, Popkin MK, Calliecc AL. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Comp Psychiatry* 1991;32:245-251.
119. Engel GL. A life-setting conducive to illness: The giving up-given-up complex. *Ann Inter Med* 1968;69:293-300.
120. Cipriani R, Veller Fomasa C, Peserico A. Symptom questionnaire and alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol* 1983;118:281-282.
121. Wygledowska-Kania M, Bogdanovski T. Testing the significance of psychic factors in the etiology of alopecia areata. *Prz Lekar* 1995;52(11):562-4.
122. van der Sreen P, Boezeman J, Duller P, Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:279-280.
123. Sharma VK, Agnihotri N, Ganguly NK, Vohra H: A flowcytometric study of CD4+ & CD19+ cell lymphopenia in patients with alopecia areata. *Indian J Med Res* 1998;104:296-298.

124. Imai R, Miura J, Takamori K, Ogawa H. Increased HLA-DR+ T-lymphocyte population in periferal blood of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:176-80.
125. Baadsgaarad O, Linskov R. Circulating Lymphocyte subsets in patients with alopecia areata. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;66:266-8.
126. Majewski B, Kohn MS, Taylor DR, Watson B, Rhodes EL. Increased ratio of helper to supressor T cells in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1981;66:208-217.
127. Gu SQ, Ros AM, Thyresson N, Wasserman J. Blood lymphocyte subpopulation and antibody dependent cytotoxicity in alopecia areata and universalis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1981;61:125-9.
128. Lutz G, Fritsche C, Bauert R. Lymphozyte nunter gruppen bei alopecia areata. *Aktuel Dermatol* 1988;14:222-6.
129. Macdonald Hull S, Nutbrown M, Pepall L, Thornton MJ, Randall VA, Cunliffe W. Immunologic and ultrastructural comparison of the dermal papila and hair follicle bulb from active and normal areas of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991;96(5):673-681.
130. Lampert IA: Expresion of HLA-DR antigen on epidermal keratinocytes in human dermatoses. *Clin Exp Immunol* 1994;57:93-100.
131. Nickoloff BJ, Griffiths CEM. Aberent intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) expression by hair follicle epithelial cells and endothelial leukocyte adhesion molecule-1(ELAM-1) by vascular cells are important adhesion-molecule alterations in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991;96:91S-92S.
132. Khoury EL, Price VH, Greenspan JS. HLA-DR expression by hair follicle keratinocytes in alopecia areata: Evidence that it is secondary to the lymphpid infiltration. *J Invest Dermatol* 1988;90(2):193-199.
133. 131 Robb J. Interleukin-2: The molecule and its function. *Immunol Today* 1984;5:203-209.
134. Kuziel WA Greene WC. Interleukin-2 and the IL-2 receptor: New insight into structure and function. *J Invest Dermatol* 1990;94:27S-32S.
135. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME. Soluble Interleukin-2 receptors are released from activated human lymphpid cells in vitro. *J Immunol* 1985; 135:3172-7.
136. Teraki Y, Imanishi K Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localised form and extensive form. *Acta Derm Venereol* 1996;76(6):421-3.
137. Valsecchi R, Imberti G, Martino D, Cainelli T. Alopecia areata and Interleukin-2 receptor. *Dermatology* 1992;184:126-8.
138. Daruna JH, Morgan JE. Psychosocial effects on immune function. *Psychosomatics* 1988;31(1):4-11.

139. Gee AL, Thiele GM, Johnson DR. Behaviorally conditioned modulation of NK cell activity: enhancement of baseline and activated natural killer cell activity. *Int J Neurosci* 1994;77(1-2):139-52.
140. Levy SM, Heiden L. Depression, distress, and immunity: risk factors for infectious disease. *Stress Med* 1991;7:45-51.

ŽIVOTOPIS

DATUM I MJESTO RODENJA

18. travanj, 1964. Rijeka, Hrvatska

ADRESA

Burićeva 11, 51263 Šmrika, tel: (051)286-126

ZAPOSLENJE

Klinika za Dermatovenerologiju, KBC Rijeka Cambierieva 17, Rijeka, Hrvatska

tel: (051)658-281 fax: (051)337-536

ŠKOLOVANJE

1982. -1987. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci;

1992. -1994. Poslijediplomski studij iz opće patofiziologije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci;

1994. -1998. Specijalizacija iz dermatovenerologije pri Klinici za Dermatovenerologiju KBC-a Rijeka i Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu;

1996. -1998. Stručni poslijediplomski studij iz dermatovenerologije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu;

AKADEMSKI NASLOVI

1987. Diploma Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

1994. Magisterij znanosti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

ČLANSTVA U STRUČNIM UDRUŽENJIMA

Hrvatsko Dermatovenerološko Društvo

Hrvatski Liječnički Zbor

Hrvatsko Flebološko Društvo

RADNO ISKUSTVO

1988. -1991. Dom zdravlja Umag, opća praksa

od 1991. sadašnje zaposlenje

STRANI JEZICI

Engleski, talijanski

ZNANSTVENA DJELATNOST

1.1. ZNANSTVENI RADOVI OBJAVLJENI U ČASOPISIMA CITIRANIM U "CURRENT CONTENSU"

1. Gruber F, Tomić D, Brajac I. Comparative trial with azitromicin and doxycycline in gonococcal and chlamydial infections in females. *G Ital Dermat Venerol* 1996;131:403-6.
2. Gruber F, Brajac I, Jonjić A, Grubisic-Greblo H, Lenković M, Stašić A. Comparative trial of azitromycin and ciprofloxacin in the treatment of gonorrhoea. *JChemother* 1997; 4:263-6.
3. Gruber F, Stašić A, Lenkovic M, Brajac I. Postcoital fixed drug eruption in a man sensitive to trimetoprim-sulphamethoxazol. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:144-5.

4. Gruber F, Grubišić-Greblo H, Kaštelan M, Brajac I, Lenkovic M, Zamolo G. Azithromycin compared with minocycline in the treatment of acne comedonica and papulo-pustulosa. *J Chemother* 1998;10:469-473.
5. Gruber F, Kaštelan M, Čabrijan L, Simonić E, Brajac I. Treatment of early syphilis with azitromycin. *J Chemoth* 2000;12:240-243.

1.2. ZNANSTVENI RADOVI OBJAVLJENI U ČASOPISIMA CITIRANIM U SEKUNDARNIM PUBLIKACIJAMA (INDEX MEDICUS, EXCERPTA MEDICA)

1. Kaštelan M, Brajac I, Gruber F. Treatment of leg ulcers with autologous heparinized blood. *Acta Dermatovenereologica APA* 1998; 7: 30-34.
2. Kaštelan M, Saftić M, Brajac I, Gruber F. Hydrocolloid dressing in the therapy of leg ulcers. *Acta Fac med Flum* 1998; 23:71-74.
3. Peharda V, Gruber F, Kaštelan M, Brajac I, Čabrijan L. Pruritus an important symptom of internal diseases. *Acta Dermatovenereologica APA* 2000; 9:92-104.
4. Peharda V, Gruber F, Prpić L, Kaštelan M, Brajac I. Comparison of monometasone fuorate 0,1% ointment and betamethasone dipropionate 0,05% ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. *Acta Dermatovenereol Croat* 2000; 8:223-226.

1.3. STRUČNI RADOVI OBJAVLJENI U ČASOPISIMA

1. Lenković M, Katalinić S, Gruber F, Brajac I, Kaštelan M. Sweet s syndrome: clinical spectrum. *Acta Dermatovenereol Croat* 1997;5:39-42.
2. Peharda V, Brajac I, Kaštelan M, Stojnić L, Gruber F. Navika uzimanja alkohola i pušenja kod bolesnika s psorijazom. *Psoriasis* 1998;23:21-24.

3. Peharda V, Brajac I, Kaštelan M, Saftić M, Gruber F. Diabetes mellitus I bolesti kože. *Medicina* 1999;35:73-78.

1.3. ZNANSTVENI SAŽECI OBJAVLJENI U ČASOPISIMA CITIRANIM CITIRANIM U "CURRENT CONTENTSU"

1. Gruber M, Brajac I. Melanin in the residual hyperpigmentation and leucoderma lesion in vulgar psoriasis. *Austral J Dermatol* 1997;38:142.

1.4. OSTALI ZNANSTVENI SAŽECI

1. Kaštelan M, Brajac I, Gruber F. Haemotherapy in the treatment of leg ulcers. Second Meeting of the Croatian Phlebologic Society, Poreč 1995; Book of abstracts:32.
2. Brajac I, Gruber F, Palle M, Čabrijan L. Indagine clinico-statistica sul melanoma nella regione di Rijeka. Congresso SIDEV, Sezione Nord-Est, Trieste 1996; Riassunti:95.
3. Gruber F, Stašić A, Lenković M, Brajac I. Azithromycin in the treatment of chlamydial urethritis in seamen. Third meeting of the European Society for Chlamydia Research, Vienna 1996; Book of abstracts:453.
4. Gruber F, Simonić E, Stojnić L, Brajac I. L. Azitromicina nella terapia dell'eritema cronico migrante. II Congresso Nazionale, Gruppo Italiano per lo studio della Malattia di Lyme, triest 1996; Riassunti:73.
5. Gruber F, Lenković M, Čabrijan L, Brajac I, Kaštelan M. Treatment of generalised pruritus. *Period Biol* 1997; 99 (supp 1):107.

6. Brajac I, Kaštelan M, Gruber F, Čabrijan L, Stojnić L. Moniletrix in mother and son. II European Trichology Forum, Bologna 1997; Book of abstracts:29.
7. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk E, Kerhin-Brkljačić V, Brkljačić-Šurkalović Lj, Pavlović S, Brajac I, Kaštelan A. Risk HLA antigens for psoriasis vulgaris in Croatia. *Acta Dermatovenereol Croat* 1988;6:32.
8. Gligora M, Brajac I. Melanocytes in lesion of vulgar psoriasis and psoriasis guttata-before and after the treatment. *Acta Dermatovenereol Croat* 1998;
9. Kaštelan M, Brajac I, Simonić E, Gruber F. Prevention of recurrent genital herpes infection. *Acta Dermatovenereol Croat* 1999;4:201-202.
10. Tkalčić M, Malnar-Dragojević D, Brajac I. Psychoneuroimmunological aspects of alopecia areata. VI European Congress of Psychology, Rome 1999; Book of abstracts:446.
11. Brajac I, Kaštelan M, Tkalčić M, Simonić E, Prpić L. Sexual behavior and self-esteem of patients with condylomata acuminata: a preliminary study. *Acta Dermatovenereol Croat* 1999; 4:190.
12. Tkalčić M, Malnar-Dragojević D, Brajac I. Psychoneuroimmunologic perspectives of alopecia areata and psoriasis. International Conference on Psychology "Psychology After the Year 2000", Haifa 2000; Book of abstracts:273.
13. Stašić A, Lenković M, Brajac I, Gruber F. Masking of cutaneous fungal infections by topical corticosteroid treatment. *Acta Dermatovenereol Croat* 2000;6:112.
14. Brajac I, Prpić L, Stojnić L, Stašić A, Lenković M. Epidemiology of dermatomycoses in the Rijeka area 1990-1999. *Acta Dermatovenereol Croat* 2000;6:104.
15. Gruber F, Saftić M, Brajac I, Kaštelan M. Treatment of STD in travelers. 6. Alpe-Adria-Danube STD Workshop, Trieste 2000; Abstracts:6.