

Helicobacter Pylori Pozitif Alopesi Areata ve Vitiligo Hastalarında Cag-A İlişkisi**The Relationship of Cag-A In Patients with HP Positive Alopecia Areata and Vitiligo****Gamze Erfan¹, Mustafa Oran², Rafet Mete³, Hayati Güneş⁴, Mehmet Emin Yanık¹, Hulya Albayrak¹, Mustafa Kaan Taşolar¹, Murat Aydın⁵, Birol Topçu⁶, Mustafa Kulaç¹**¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı³Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı⁴Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı⁵Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı⁶Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı**Özet**

Amaç: Helicobacter Pylori (HP) ile bazı dermatolojik hastalıklar arasında ilişki kurulurken, alopesi areata (AA) ve HP arasında çelişkili veriler mevcuttur. Bu çelişkili sonuçların nedeni, HP'nin virulansından sorumlu faktörlerden biri olan Cag-A (sitotoksin ilişkili gen ürünü A) olabilir. Vitiligo da ise HP'nin muhtemel rolü hakkında tıbbi literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Literatürde tespit edilebildiği kadarıyla Cag-A (+) suşlarının rolünün saptandığı sadece bir çalışma bulunmaktadır.

Yöntem: Altmış AA ve 52 vitiligo tanısı almış, dispepsi, eşlik eden otoimmün hastalıklar ve diğer enfeksiyonlar açısından hikâye, belirti, tanı ve tedavileri olmayan hastalar ve 60 sağlıklı bireyde HP stool antijeni ve serumlarında Cag-A seroprevalansı ELİSA kullanılarak incelendi. Hastalık şiddetleri AA grubunda alopesi şiddet ölçeği (SALT) skoru ve vitiligo grubunda ise "dokuzlar kuralı" ile ölçüldü ve HP, Cag-A pozitifliği ile ilişkisi karşılaştırıldı.

Bulgular: AA grubunda 43 (%71,7), vitiligo grubunda 26 (%50) hastada HP (+)'liği saptandı. Bu hastalardan AA hastalarında Cag-A (+)'liği 26 (%60,4), vitiligo hastalarında 17 (%65,3) kişide saptandı. AA hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, HP (+)'liği ve Cag-A (+)'liği AA hastalarında belirgin olarak yüksek sayıda saptanırken ($p < 0.05$), vitiligo hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise HP (+)'liği ve Cag-A (+)'liği ile herhangi bir fark ve hastalık şiddeti açısından ilişki saptanmadı.

Sonuç: Cag-A (+) HP suşları sağlıklı bireylere göre dispeptik olmayan AA hastalarında yüksek orandadır ancak vitiligo hastalarında bu yükseklik ve hastalık şiddetleri ile ilişki tespit edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Alopesi areata, Cag-A, helicobacter pylori, otoimmünite, virulans, vitiligo.

Abstract

Objective: Even though some dermatological diseases have been related to Helicobacter pylori (HP), in alopecia areata there are conflicting data. The reason of this conflict might be Cag-A (cytotoxin-associated gene A) which is one of the factors responsible from virulence of HP. According to the search of medical literature in vitiligo there is only one study which reports possible role of HP and Cag-A.

Method: HP stool antigen and Cag-A seroprevalence in serum with ELISA investigated in 60 healthy subjects, 60 AA and 52 vitiligo patients without history, symptom, diagnosis and treatment of dyspepsia, autoimmune disorders and other infections. The severity of diseases were assessed by severity of alopecia tool/SALT and rule of nine and relationship between HP, Cag-A positivity and severity of diseases were investigated.

Results: Fourty-three (%71.7) of AA, 26 (%50) of vitiligo patients were HP (+). Also Cag-A positivity was in 26 (%60,4) of AA, 17 (%65,3) of vitiligo patients. In comparison of healthy subjects and AA patients HP and Cag-A positivity were significantly higher in AA patients ($p < 0.05$), but there were no significance in vitiligo group and no significant relationship between severity of diseases and these positivities.

Conclusion: The incidence of HP with Cag-A (+) strains is higher in AA patients where as not in vitiligo patients. Also Cag-A strain positivity is not related to severity of diseases.

Keywords: Alopecia areata, autoimmunity, Cag-A protein, helicobacter pylori, virulence, vitiligo.

Giriş

Enfeksiyonlar sonrası bazı otoimmün hastalıkların gelişimi, araştırmacıları birçok enfeksiyöz ajan ile bu grup hastalıklar arasında ilişki bulmaya yönelik çalışmalara yönlendirmiştir (1). Bu ajanlar arasında yer alan Helicobacter Pylori (HP) ile kronik ürtiker, otoimmün büllöz hastalıklar, rozasea, psoriasis, Behçet hastalığı ve tekrarlayan oral aft gibi dermatolojik hastalıklar arasında ilişki kurulmaktadır. Ancak otoimmün bir hastalık olan alopesi areata (AA) ve HP ara-

sında çelişkili veriler mevcuttur (2-7). Çelişkili gibi görünen bu sonuçların nedeni, HP'nin virulansından sorumlu faktörlerden biri olan Cag-A (sitotoksin ilişkili gen ürünü A/cytotoxin-associated gene) olabilir. Zira bu çalışmaların hiçbirinde otoimmüniteyi daha efektif bir şekilde tetikleyebilen Cag-A pozitif [CagA(+)] suşlarının varlığı irdelenmemiştir. Bunun haricinde bir diğer otoimmün hastalık olan vitiligoda ise HP'nin muhtemel rolü ve Cag-A (+) suşlarının



rolünü destekleyen medikal literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (8,9).

Bu çalışmada HP ve özellikle Cag-A (+) HP suşları ile iki otoimmün dermatolojik hastalık olan AA ve vitiligo ilişkisi ve hastalık şiddetleri üzerine etkisi araştırılmaktadır.

Materyal ve Metod

Çalışma Nisan 2012 ve Ocak 2014 tarihleri arasında dermatoloji, gastroenteroloji ve iç hastalıkları polikliniklerinde gerçekleştirildi. 97 AA ve 102 vitiligo tanısı almış hasta değerlendirildi. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınıp, onamlar yazılı olarak kayıt altına alındı. Çalışma için Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan izin alındı. Tüm katılımcıların dispepsi, eşlik eden otoimmün hastalıklar ve diğer enfeksiyonlar açısından hikaye, belirti, tanı ve tedavileri sorgulandı ve hastalar detaylı olarak muayene edildi. Yukarıda belirtilen hikayeler ya da bulgulardan herhangi biri saptanan katılımcılar çalışmaya alınmadı. Sonuç olarak 18 yaşın üzerinde klinik olarak 60 AA ve 52 vitiligo tanısı alan hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet ile istatistiksel olarak uyumluluk gösteren 60 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Tüm katılımcılarda tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit ve HP stool antijeni bakıldı. HP stool antijeni (Generic Assay, Germany) pozitif [HP (+)] bireylerin serumlarında Cag-A (de Dia Pro s.r.l., Italy) seroprevalansı ELİSA kullanılarak incelendi. Hastalık şiddetleri AA grubunda alopesi şiddet ölçeği (severity of alopecia tool/SALT) skoru ve vitiligo grubunda ise "dokuzlar kuralı" ile ölçüldü.

SALT skoru; saçlı derinin farklı her dört alanının görüntülerinin terminal saç kaybı açısından değerlendirilerek, toplam değeri %100 olarak hesaplanan bir skorlandırmadır. Bu skorlamada sağ ve sol temporal alanlar %18, oksipital alan %24 ve frontal ve parietal alanlar ise %40 olarak değerlendirilir (10).

Dokuzlar Kuralı; baş, boyun, her kol, her bacak ve gövdenin her dört kadranının %9 ve genital bölgenin %1 olarak kabul edildiği, Wood ışığı kullanılarak vitiligoya ait depigmentasyon yamalarının subjektif ve görsel olarak bir değerlendirildiği bir yöntemdir (11).

Bulguların istatistiksel analizi SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program ile yapıldı. Analizde demografik, hastalık şiddeti ve laboratuvar sonuçları için ki-kare ve t test kullanıldı. Anlamlılık için sınır değer $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada yer alan 60 AA hastasının 27'si (%45) kadın, 33'ü (%55) erkek, yaşları ortalama 37.5 ± 10.1 , 52 vitiligo hastasının 34'ü (%65.4) kadın, 18'i (%34.6) erkek, yaşları ortalama 41.29 ± 12.1 idi. AA'da SALT skoru ortalama 12.6 ± 18.2 iken vitiligo hastalarında ise vücut alan yüzeyi ortalama 5.6 ± 2.6 arasında depigmentasyon göstermekteydi. Kontrol grubunda yer alan 60 gönüllü 32 (53.3%) kadın ve 28 (46.7%) erkekten oluşmaktaydı ve yaş ortalaması 38.7 ± 12.6 idi (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma gruplarının demografik dağılımları ve hastalık şiddet skorları

	AA n=60	Vitiligo n=52	Sağlıklı Kontrol n=60
Yaş (yıl)	37.5 ± 10.1	41.29 ± 12.1	38.7 ± 12.6
Cinsiyet	27(%45)	34(%65.4)	32(53.3%)
Kadın			
Erkek	33(%55)	18(%34.6)	28(46.7%)
SALT skoru	12.6 ± 18.2	-	-
Dokuzlar kuralı	-	$\%5.6 \pm 2.6$	-

AA grubunda 43 (%71.7), vitiligo grubunda 26 (%50) hastada HP (+)'liği saptandı. Bu hastalardan AA hastalarında Cag-A (+)'liği 26 (%60.4), vitiligo hastalarında 17 (%65.3) kişide saptandı. Hasta gruplarının sırası ile vitamin B12 düzeyleri AA grubunda ortalama 337.2 ($115.2-905.9$) iken, vitiligo grubunda 373.2 ($144.6-2000$) idi. Sağlıklı kontrol grubunda yer alan gönüllülerin 26'sı (43.3%) HP(+) iken bu grup içinde 14'ünde (47.6%) Cag-A (+) olarak tespit edildi. Vitamin B12 düzeyleri ortalama 328.5 ($117.6-975.2$) ± 156.9 idi.

AA hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, HP (+)'liği ve Cag-A (+)'liği AA hastalarında belirgin olarak yüksek sayıda saptanırken ($p < 0.05$), serum vitamin B12 seviyeleri açısından fark saptanmadı (Tablo 2).



Tablo 2: AA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu HP(+)’liği ve CagA(+)’liğinin karşılaştırılması

	AA n=60	Sağlıklı Kontrol n=60	p
HP(+)	43(%71.7)	26(%43.3)	<i>p<0.05</i>
CagA(+)	26(%60.4)	14(%47.6)	<i>p<0.05</i>
Vitamin B12 pg/dL	337.2±162.5	328.5±156.9	<i>p=0.92</i>

Cag-A (+) AA hastalarında SALT skoru belirgin olarak düşük olarak saptandı ($p<0.05$). Vitiligo hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise HP (+)’liği ve Cag-A (+)’liği ile herhangi bir fark ve hastalık şiddeti açısından ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Vitiligo hastaları ile sağlıklı kontrol grubu HP(+)’liği ve CagA(+)’liğinin karşılaştırılması

	Vitiligo n=52	Sağlıklı Kontrol n=60	p
HP(+)	26(%50)	26(%43.3)	<i>p=0.98</i>
CagA(+)	17(%65.3)	14(%47.6)	<i>p=0.59</i>
Vitamin B12 pg/dL	373.2±304.6	328.5±156.9	<i>p=0.27</i>

AA ve vitiligo hastalarının vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında AA hastalarında anlamlı olarak düşük saptandı (337.2 ± 162.5 ve 373.2 ± 304.6 , $p < 0.05$). Her hasta grubu ve alt grupların sağlıklı bireylerle karşılaştırılmalarında tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve folik asit seviyeleri açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Tartışma

Otoimmüniteyi tetiklediği düşünülen çeşitli enfeksiyöz ajanlar arasında yer alan HP, konakta uzun süre kalması, tüm ırklarda olan yaygınlığı ve konak immün sistemi ile olan kompleks ilişkisi nedeniyle en çok araştırılan bakterilerden biridir. HP’nin tüm dünya nüfusunun yaklaşık %50’sini infekte ettiği kabul edilmektedir (12). Özellikle kronik atrofik gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser gibi gastrointestinal sistem hastalıkları başta olmak üzere romatolojik, hematolojik ve dermatolojik hastalıklar gibi birçok gastrointestinal sistem dışı hastalığında etyopatogenezinde suçlanmaktadır (1). Vac-A (vacuolating cytotoxin) ve Cag-A, HP suşları

nın ürettiği ve bakteri virulansından sorumlu olan iki önemli sitotoksindir (13). Bu sitotoksinler içinde Cag-A özellikle doğu ülkelerinde düşük sıklıkta saptanmaktadır ve gastrointestinal dışı hastalıklar ve komplikasyonlardan temel olarak sorumlu tutulmaktadır (13). Literatürde; AA’nın etyolojisinde HP’nin ilişkili olabileceğini gösteren çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (14,15). Bunun nedeni çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna ait özellikler olabilir. Ek olarak HP’nin çeşitli virulans faktörlerinin dikkate alınmadan ilişkinin irdelenmesi, birbiri ile çelişen sonuçların ortaya çıkmasına yol açmış olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda da, bazı dermatolojik hastalıklarda HP ilişkisini destekleyen ve etyopatogenezde anti-Cag-A pozitifliği kanıtlanmıştır (7,14-17).

Rigopoulos ve arkadaşları; 30 AA hastasında ve 30 sağlıklı bireyde HP’ye karşı IgG antikorunu tespit etmeye yönelik yaptıkları bir çalışmada herhangi bir fark bulamamışlardır (18). Bizim çalışmamız ile benzer laboratuvar teknikleri kullanarak benzer çalışma ile Abdel-Hafez ve arkadaşları AA ve sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlar ve bu iki grup arasında istatistiksel bir ilişki bulamamışlardır (19). Bizler bu çelişkinin önemli ölçüde dispeptik hasta grubunun seçilmesi ve özellikle virulanstan sorumlu tutulan suş ile beraber değerlendirilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Öte yandan tüm bu çalışmalar ile çelişecek ve çalışmamızı destekleyecek şekilde; 2011 yılında Campuzano-Maya ve arkadaşları bir vaka sunumunda; 43 yaşında erkek bir AA hastasında HP eradikasyon tedavisi sonrası lezyonlarda tam gerileme olduğunu bildirmişlerdir (20). Burada sunulan çalışmanın bulguları daha önceki çalışmalar ile çelişmektedir.

Öte yandan etyolojisinde otoimmünitenin rol oynadığı bir diğer hastalık olan vitiligo ile HP arasında ilişkiyi irdelleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu amaçla, Rifaioğlu ve arkadaşları

34 vitiligo ve 30 sağlıklı bireyde C14 üre nefes testi ile HP varlığını araştırmış ve vitiligo hasta grubunda anlamlı olarak HP pozitifliği yüksek tespit edilmiştir (9). Öte yandan, Doğan ve arkadaşları 68 vitiligo ile 65 telegen effluvium hastasını karşılaştırmıştır (8). Nefes üre testi pozitif olan her iki hasta grubunda serumda HP'ye karşı IgG antikor ve Cag-A taranmıştır. Telogen effluvium ile karşılaştırıldığında vitiligo hastalarında yüksek oranda HP ve Cag-A (+)'liği tespit edilmiştir. Burada sunduğumuz çalışmamız ile bu sonuçlar çelişmektedir. Bizim çalışmamız ile bu çalışmalar arasında farklı sonuçlara ulaşılmasının nedeninin, bizim çalışmamızda özellikle dispeptik olmayan vitiligo hastalarını seçmemizin ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırmamızın olduğuna inanmaktayız. Ek olarak çalışmamız ile benzer şekilde Doğan ve arkadaşları da hastalık şiddeti ve HP ve Cag-A (+)'liği arasında ilişki tespit etmemiştir (8,9).

Vitamin B12 düşüklüğü birçok otoimmün hastalık ile birliktelik gösterebilmektedir. Birçok otoimmün hastalık ile bu birlikteliğin etyopatogeneze rolü olduğu belirtilse de, AA ve vitiligo etyopatogenesinde vitamin B12 düşüklüğünün etkili olduğu düşünülmemektedir (21,22). Bu çalışmada da benzer şekilde her iki hastalık grubunda sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Ancak iki hasta grubu karşılaştırıldığında belirgin olarak vitamin B12 düşüklüğü AA hastalarında yüksek sayıda tespit edilmiştir. Literatürde daha önce bildirilen çalışmalar nedeni ile aslında daha ön planda vitiligo hastalarında B12 düşüklüğü saptanması beklenebilir. Ancak unutulmamalıdır ki literatürde vitiligo ve AA hastalarında vitamin B12 seviyesi ile ilgili birçok çalışmada da çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizler tüm bu veriler ışığında etyopatogeneze sorumlu olabilecek ilişkinin immünolojik mekanizmalar ile gerçekleşebileceğine inanmaktayız. Tüzün ve arkadaşlarının sunduğu bir derlemede; Behçet hastalığı ve akne rozacea gibi dermatolojik hastalıkların patogeneğinde yer alan bazı sitokinlerin, Cag-A proteininin yüksek seviyede interlökin-8 (IL-8) gibi inflamatuvar sitokinleri gastrik epitelden salgılatarak bunun sonucunda bu sitokinlerin kan dolaşımına geçmesi hipotez olarak sunulmaktadır (23). IL-8 en güçlü kemotaktik sitokinlerden biridir. AA etyopatogenesinde anagen kıl foliküllerine karşı antikorlar tanımlanmıştır.

Ek olarak bazı interlökinlerin (IL-1 ve IL-4 gibi) belirgin olarak hasta serumlarında arttığı gösterilmiştir (24,25). Bu çalışmada belirtilen AA hastalarında Cag-A pozitifliğinin sağlıklı bireylerle göre yüksek bulunması hastalık oluşum mekanizmasında bu sitokinlerin tetiklenmesi ile hastalığın geliştiği sonucuna ulaştırılabilir.

Sonuç olarak; Cag-A (+) HP suşları sağlıklı bireylere göre dispeptik olmayan AA hastalarında yüksek orandadır. Ancak bu durum vitiligo hastalarında tespit edilememiştir. Bu nedenle; AA hastalarında, HP ile beraber virulanstan sorumlu Cag-A gibi suşlar taranmalıdır. Ancak; bu ilişkinin immünolojik açıdan değerlendirildiği, Cag-A (+) suş saptanan hastalarda tedavi yanıtının tespit edildiği ve HP'nin diğer virulans suşlarının da dikkate alındığı, çok sayıda hastanın katıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

- 1- Hasni SA. Role of Helicobacter pylori infection in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:429-34.
- 2- Akashi R, Ishiguro N, Shimizu S, Kawashima M. Clinical study of the relationship between Helicobacter pylori and chronic urticaria and prurigo chronica multiformis: effectiveness of eradication therapy for Helicobacter pylori. *J Dermatol* 2011;38:761-6.
- 3- Sagi L, Baum S, Agmon-Levin N, Sherer Y, Katz BS, Barzilai O, Ram M, Bizzaro N, SanMarco M, Trau H, Shoenfeld Y. Autoimmune bullous diseases the spectrum of infectious agent antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011;10:527-35.
- 4- Szlachcic A. The link between Helicobacter pylori infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16: 328-33.
- 5- Daudén E, Cabrera MM, Oñate MJ, Pajares JM, García-Díez A..CagA seropositivity in Helicobacter pylori positive patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18: 116-7.
- 6- Ersoy O, Ersoy R, Yayar O, Demirci H, Tatlıcan S. H pylori infection in patients with Behçet's disease. *World J Gastroenterol* 2007;13: 2983-5.
- 7- Erfan G, Mete R, Oran M, Yanık M.E, Güneş H, Kaya Ş, Topçu B. CagA strain of Helicobacter Pylori in recurrent aphtous stomatitis patients without dyspeptic symptoms: response to eradication therapy. *Acta Medica Mediterranea* 2014;30:285-9
- 8- Doğan Z1, Özdemir P, Ekşioğlu M, Filik L..Relationship between Helicobacter pylori infection and vitiligo: a prospective study. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:457-62.



- 9- Rifaioğlu EN, Aydoğan F, Bulbul Sen B, Sen T, Ekiz O. Investigation into the frequency of *Helicobacter pylori* infection with carbon 14 urea breath test in patients with vitiligo. *Turk J Med. Sci.* 2014;44: 1051-4
- 10-Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, Duvic M, King LE Jr, McMichael AJ, Randall VA, Turner ML, Sperling L, Whiting DA, Norris D. Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part II. National alopecia areata foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004;51: 440-7.
- 11-Alghamdi KM1, Kumar A, Taïeb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26: 1463-71.
- 12-Covacci A, Telford JL, Del Giudice G G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999;284: 1328-33.
- 13-Suzuki R, Shiota S, Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol* 2012;12:203-13.
- 14-Islam N, Leung PS, Huntley AC, Gershwin ME. The Autoimmune Basis of Alopecia Areata: A Comprehensive Review. *Autoimmun Rev.* 2015;14:81-9
- 15-Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnesi P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *International Journal of Dermatology* 2003;42:601-4.
- 16-Galeone M, Colucci R, D'Erme AM, Moretti S, Lotti T. Potential infectious etiology of behcet's disease. *Patholog Res Int* 2012;2012:595380.
- 17-Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol* 2009; 19:431-44.
- 18-Rigopoulos D, Katsambas A, Karalexis A, Papatheodorou G, Rokkas T. No increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:141.
- 19-Abdel-Hafez HZ, Mahran AM, Hofny ER, Attallah DA, Sayed DS, Rashed HA. Is *Helicobacter pylori* infection associated with alopecia areata? *J Cosmet Dermatol* 2009;8:52-5.
- 20-Campuzano-Maya G. Cure of alopecia areata after eradication of *Helicobacter pylori*: a new association? *World J Gastroenterol.* 2011;17:3165-70.
- 21-Ertugrul DT, Karadag AS, Takci Z, Bilgili SG, Ozkol HU, Tural E, Akin KO. Serum holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in alopecia areata patients. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013; 32:1-3.
- 22-Gonul M, Cakmak SK, Soylu S, Kilic A, Gul U. Serum vitamin B12, folate, ferritin and iron levels in Turkish patients with vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:448
- 23-Tuzun Y, Keskin S, Kote E. The role of *Helicobacter pylori* infection in skin disease: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010;28:478-82
- 24-Fan XG, Chua A, Fan XJ, Keeling PW. Increased gastric production of interleukin-8 and tumour necrosis factor in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 1995;48:133-6.
- 25-Teraki Y1, Imanishi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Derm Venereol* 1996;76:421-3.

