

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ALOPESİ AREATADA TOPIKAL KORTİKOSTEROİD VE
TOPIKAL ANTHRALİN TEDAVİSİNİN ETKİ VE YAN
ETKİSİNİN FOTOTRIKOGRAM İLE TAKİBİ**

Dr. Aydan YAZICI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şükrü BALEVİ

KONYA

2008

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	40
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	55
SONUÇ ve ÖZET.....	62
SUMMARY.....	64
KAYNAKLAR.....	66

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimimde emeği geçen hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İnci Mevlitoğlu'na, tez yöneticim Sayın Prof. Dr. Şükrü Balevi'ne, istatistiksel analizleri yapan Arş.Görevlisi Dr. Alper Sinan ve Dr. Lütfi Değer'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teőekkür ederim.

SİMGE VE KISALTMALAR

AA	Alopesi areata
AT	Alopesi totalis
AU	Alopesi üniversalis
HLA	Human leukocyte antigen (insan doku uygunluk antijeni)
IL	İnterlökin
sT3	Serbest Triiodothyronine
sT4	Serbest Thyroxine
TMAB	Anti Mikrozomal Antikor
TSH	Thyroid-stimulating hormone (tiroid stimüle edici hormon)
TGAB	Anti Tiroglobulin Antikor
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
PSS	Periferel Sinir Sistemi
CGRP	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
SP	Substance P
ICAM-1	İntersellüler Adezyon Molekülü
AGA	Androjenetik Alopesi
ATP	Adenozin Trifosfat
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
Fe	Demir
DBK	Demir Bağlama Kapasitesi
IgE	İmmunoglobulin E
KS	Kıl sayısı
SY	Saç yoğunluğu
ASO	Anagen saç oranı
TSO	Telogen saç oranı
YY	Yanıt yok
KY	Kısmi yanıt
YV	Kozmetik yanıt
DNCB	Dinitroklorobenzen
SADE	Skuarik asit dibütil ester
DPCP	Difenilsiklopropenon
8-MOP	8- Metoksi Psoralen

GİRİŞ

Alopesi areata (AA) yama şeklinde, sıklıkla progresif seyirli, skarsız saç kaybı ile karakterize olan organa özgü otoimmün bir hastalıktır. Poliklinik hastalarının % 1-2'sini oluşturur. Her iki cinsiyeti de eşit oranda etkiler. Çevresel faktörler ve genetik yatkınlığın hastalığın başlangıcında etkili olduğu düşünülse de etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Tüm kıl foliküllerinin etkilenebildiği T hücre aracılı otoimmünite mevcuttur. Hastalığın tedaviye yanıtını etkileyen faktörler başlangıç yaşı, yaygınlığı, aile anamnezi, beraberinde otoimmün hastalık varlığı, ofiyazis bulunması, atopi varlığıdır. Hastalığa yönelik verilen tüm tedaviler hastalığı kontrol etmekte ve palyatif etki göstermektedir. Tüm lokal tedaviler hastalık bölgesine sınırlı etki gösterir fakat sistemik etkileri yoktur (1-5). Bu çalışmamızda alopesi areatalı hastalara uygulanan topikal anthralin ve topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisinin etki ve yan etkilerini fototrikogramla araştırdık.

GENEL BİLGİLER

KIL EMBRİYOLOJİSİ

Primitif kıl germi epidermisin bazal tabakası boyunca embriyonik 9. haftada ortaya çıkar. İlk gelişen kıl folikülleri kaş, üst dudak ve çene bölgesinde yer alırken, diğer kıl foliküllerinin gelişimi 22. haftada tamamlanır (1- 4). Kıl folikül gelişiminin ilk belirtisi, primitif kıl germini oluşturmak üzere fetal epidermiste bazal hücre nükleuslarının toplanmasıyla ortaya çıkar. Kıl germi asimetrik olarak genişler, aşağıya dermise doğru, oblik olarak büyür ve kıl askısı denilen solid hücre sütununu oluşturur. Genişleyen kıl askısının (peg) alt ucu ampul şeklini alır ve papillayı oluşturacak olan bir grup mezenkimal hücreye yaklaşır. Aynı zamanda kıl peg'inin arka duvarında 2 veya 3 şişlik meydana gelir. Üstteki şişlik apokrin bezlerin germidir. Ortadaki şişlik sebace glandların germidir. Altteki şişlik kıl siklusundaki anagen kılların rejenerasyonunu sağlayan foliküler kök hücrelerin kaynağı olan kıl çıkıntısı (bulge) oluşturur (4).

İnsan cildi yaklaşık 5 milyon kıl folikülü içermektedir. Bu kıl foliküllerin 1 milyon tanesi baş bölgesinde, bunun da 100.000 tanesi saçlı deride yerleşmiştir. Postnatal dönemde yeni kıl folikülü gelişmi olmaz (4).

KIL ANATOMİSİ

Kıl, kıl folikülünün keratinize bir ürünüdür. Oblik bir kas olan musculus errektör pili, folikül duvarının orta kısmından dermoepidermal bileşkeye yakın şekilde papiller dermise uzanır.

Kasın yukarısında bir veya daha fazla sayıda sebese bez ve vücudun bazı bölgelerinde apokrin bez foliküle açılır. Kıl lifi üç hücre tabakasından yapılmıştır. Dıştan içe doğru kutikül, kortex ve en içte medulla yer alır. Gelişimini tamamlamış kıl folikülü klasik olarak iki bölgeye ayrılır. Üst segment infundibulum ve istmust; alt segment kıl bulbusu ve suprabulbar bölgeden oluşur (2, 3, 5).

İfundibilum : Perifoliküler orifis ile sebese bez kanalı girişine kadar olan bölüm.

İstmus : Sebese bez kanalı ile musculus arrektör pili kasının tutunduğu yer (şişlik bölgesi) arasında yer alır. Bu bölgede dış kök kılıf keratinizasyonu meydana gelir. Bu keratinizasyona Trichilemmal keratinizasyon denir.

Subrabulbar bölge : İstmusun altı ve bulbusun üstünü içeren bölgedir.

Bulbus : Dermal papillayı çevreleyen folikülün en dipteki subkutan yağ dokusunda bulunan bölümüdür. Kıl matriksinin pluripotent hücreleri kıl bulbusunda bulunur. Kıl ve iç kök kılıfın oluşumunu sağlar.

Dermal papilla : Papillada zengin bir nöromusküler destek vardır. Bu da embriyolojik folikül oluşumu ve kıl siklusunun düzenlenmesinde rol oynar. Damar ve az sayıda sinir ucu içeren bazal membran proteinleri ve proteoglikanlardan zengin bir konnektif doku oluşumudur. Mezenkimal hücrelerin yoğunlaşmasıyla meydana gelir. Saçın beslenmesini sağlar ve saç gelişim aşamalarını etkileyen önemli bir yapıdır. Destruksiyonunda kalıcı saç kaybı gelişir. Papillanın volumü kıl folikülünün ve kıl

liflerinin boyutlarını belirler. Kıl folikülündeki androjen etkisinin temel hedefi de dermal papilladır.

Kıl folikülünün en önemli kısmı matrikstir. Yoğun mitotik aktivitesi olup saça rengini veren melanositleri de içerir. Matriks hücreleri farklılaşarak medulla, korteks, kutikulyayı meydana getirir (2, 3, 6, 7).

Kılın merkezden perifere doğru tabakaları şu şekilde sıralanır. İçten dışa doğru sırasıyla;

1. Medulla : En merkezdeki kısımdır. Süngersi keratine çatı oluşturmak üzere bulunur. Bazı kıllarda bulunmayabilir. Medulla bulunan kıllarda ya sürekli şekilde ya da kesintili olarak mevcuttur.

2.Korteks : Kılın renk ve mekanik özelliklerinin çoğuna katılır. Melanositler sadece korteksin tabanındaki kıl matriksinde bulunur. Sert alfa keratin intermediate filamentler korteksin esas yapıtaşlarıdır. Kıl shaftının büyük bir kısmını oluşturur.

3. Kütiküla : Korteksi saran 5-10 kat kiremit gibi üst üste dizilmiş hücreden oluşan bir tabakadır. Bu hücreler ortaya çıkan saçın ilk bölümüdür ve keratinizasyonla sertleşir. Bu tabaka fiziksel ve kimyasal etkenlere karşı kılı korur. Bu tabakanın kuvvetini sağlayan yüksek miktardaki sulfur proteinleridir. Saçın parlaklık ve yumuşaklığından sorumludur. Kutiküla hasarlandığında korteks hızlı şekilde dejenere olur ve kırık saçlar ortaya çıkar.

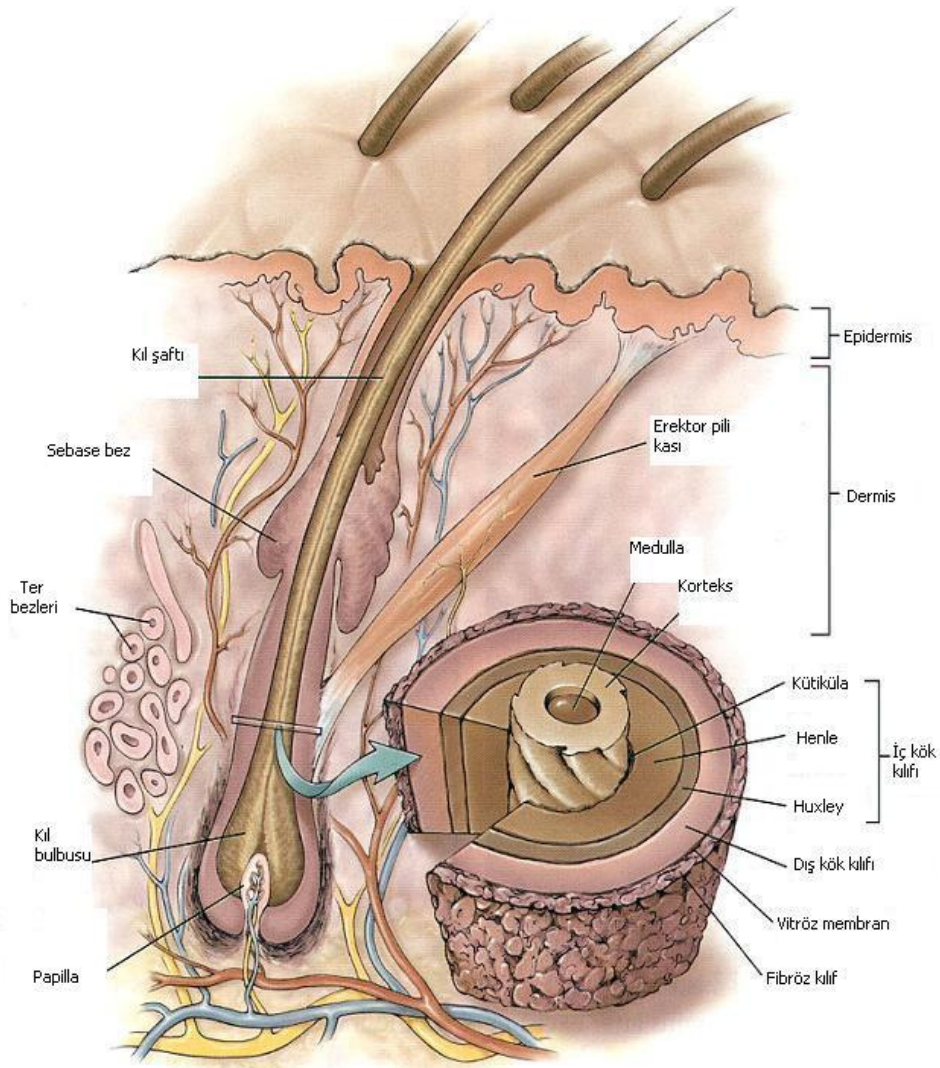
4. İç kök kılıfı : Bu kılıf en dıştan içe doğru üç tabaka içerir. Henle tabakası, Huxley tabakası ve en içte iç kök kılıf kütikulası'dır. İç kök kılıfı hücrelerinin sitoplazmalarında amorf trikohiyalin granülleri mevcuttur. Bu üç tabaka da hızlıca kıl shaftından önce keratinize olarak kıl shaftının kesin şeklini belirler. İstmusta parçalanmış rezidü pilosebase kanala atılır. Folikülden ortaya çıkan kılın iç kök kılıfı boştur.

5. Dış kök kılıfı : Bu kılıfın hücreleri glikojenle doludur. Trikolemma olarak da bilinir. İstmusta en kalın bulbusta en incedir. İstmus kadar keratinize değildir. İç kök kılıfının baskı etkisinden kurtulup keratinize olur. Buna trikolemmal keratinizasyon denir.

6. Vitröz membran (Hyalin Bazal Membran) : Dış kök kılıfının bazal membranının dışında uzanan hücresel olmayan şeffaf bir membrandır.

7. Fibröz kılıf : Dış kök kılıfı ve vitröz membranın dışındaki kollajen lifler, birkaç elastik lif ve fibroblastlardan oluşan bağ dokusu ile çevrili kılıftır (1-8)

Şekil I : Kılın Anatomisi



KIL RENGİ

Kılların rengi, kıl kalınlığı ile melanin pigmentinin nicelik ve niteliğine bağılı olup genetik ve hormonal olarak kontrol edilir. Melanositler, foliküler papilla civarında, folikül matriksi içinde bulunur ve sentez ettikleri melanin pigmentini melanozomlar içerisinde dendritik oluşumlarla kıllara ulaştırırlar. Kılların renkleri, melanozomların özellikleri ve içerdikleri melanin pigmentine bağılı olarak değişir. Genetik olarak ömelanın siyah/kahverengi kılların pigmenti, feomelanin sarı kılların, eritromelanin ise kızıl kılların baskın pigmentidir. Melanin pigmentinin miktarı kılın renk tonunu belirler. Koyu renkli kıllarda pigment miktarı, açık renkli kıllarda bulunandan daha fazladır. Kızıl saçlarda, kahverengi ve siyah saçlardaki oval melanozomlar yerine küresel melanozomlar bulunmaktadır. Kıl, anagen evrede aktif olarak melanogenezle pigmentlenir. Katagen evrede melanin sentezi durur ve telogen evrenin başından sonuna kadar da görülmez (1-4).

KIL TİPLERİ

1. Lanugo : Fetüste görülen yumuşak, nonpigmente ince ve santral medullasız kıllardır. İntrauterin yedinci veya sekizinci ayda dökülür.

2. Vellus : İki santimetreden kısa, ince, medullasız ve hafif pigmente kıllardır. Vellus kılları pubertede, androjenik hormon etkisi ile terminal kıllara dönüşebilir.

3. Terminal : Sert, kalın, pigmente ve medullalı kıllardır. Puberteden önce kaşlar, kirpikler ve saçlı deride mevcut iken erişkin dönemde sakal, göğüs, aksilla ve pubik bölgede bulunan kıllardır (1-8).

KIL SIKLUSU

İnsanlarda kıl folikülleri intermittan bir aktivite gösterir. Aynı bölgedeki diğer foliküllerden bağımsız bir şekilde siklusunu tamamlar. Her bir kıl folikülü siklusun farklı evrelerindedir. Her kıl maksimum bir uzunluğa kadar büyür. Belli bir zaman süresince uzamadan kalır. Daha sonra kıl dökülür ve yenisi çıkar (1, 2, 4, 9).

Foliküler periyot üç faza ayrılır:

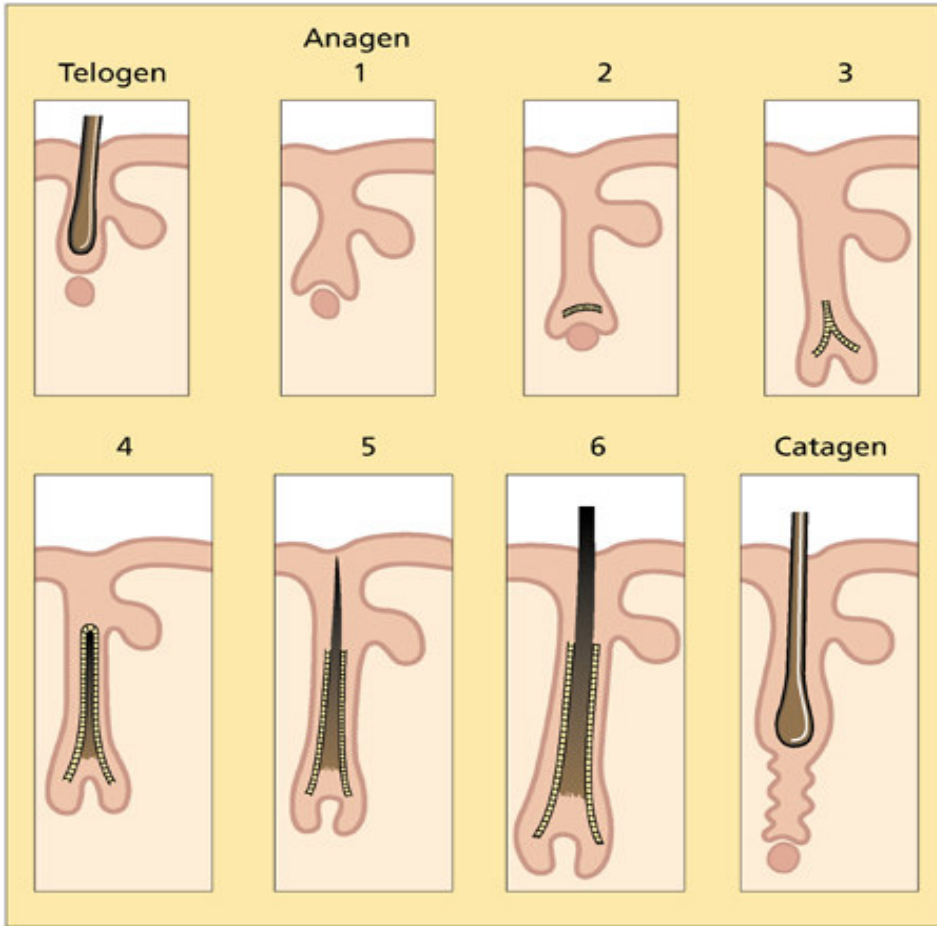
1. Anajen faz : Kıl folikülünün büyüme fazıdır. Folikülün mitotik ve metabolik aktivitesinin en fazla olduğu dönemdir. Anajenin altı tane alt evresi vardır. İlk beş evre proanajen, altıncı evre ise metaanajen olarak bilinir ve kıl cilt yüzeyinden dışarı çıkar. Anajen fazda matür folikülün kıl kökü dermisin derinlerinde veya subkutan dokuda yer alır. Kıl folikülündeki matriks hücrelerinin yüksek mitotik aktivite gösterdiği evredir. Matriks hücreleri her yirmidört saatte bölünerek kılı meydana getirir. Anajen kıl, kıl köküne sıkıca bağlanır. Bu fazın süresi kılın en son boyunu belirler. Saçlı deride kıl foliküllerinin % 85 - %90'ı anajen fazdadır. Anajen kılların sağlam bir iç ve dış kök kılıfı ile örtülü olan uzun ve girintili kökleri vardır. Anajen fazda kılın büyümesi ayda ortalama 1-1,5 cm'dir. Anajen fazın süresi saçlı deride 2-6 yıl, bacakta 19-26 hafta, kolda 6-12 hafta, bıyıkta 4-14 haftadır (1, 2, 4, 7, 10, 11).

2. Katajen faz : Gerileme dönemi olarak bilinir. Katajen faz 7-21 gün sürer. Saçlı derideki saçların % 1'i katajen evrededir. Bu evrede mitoz spontan olarak duraklar. Keratinositlerde hızlı bir şekilde terminal diferansiyasyon, apoptozis ve kıl bulbusunda regresyon ortaya çıkar. Katajen fazda iç kök kılıfı kaybolmaya başlar, folliküler bulbus involüsyona girer ve papillanın mezodermal hücrelerinden ayrılarak papillayı serbest bırakır. Dış kök kılıfı ise "trikolemmal keratinizasyon" olarak bilinen keratinizasyon

sürecine girer. Melanin yapımı durur ve melanositler dentritlerini rezorbe eder. Kıl şaftında sopa benzeri bir görünüm ortaya çıkar (12).

3. Telojen faz : Dinlenme dönemi olarak bilinir. Saçlı derideki kılların % 13'ü telojen fazda bulunur. Yaklaşık saçlı deride üç ay sürer. Telojen evrede kıl, folikülün içindeki proksimal sonlanmada çomak şeklini alır, tipik olarak bu dönemde ya da sonraki anagen evrede folikülden ayrılarak dökülür. Sonraki anagen evrede oluşan yeni kıl, önceki sıklustaki kılı itemeyebilir ve bir folikül içinde iki kıl birlikte bulunabilir. Normalde telojen folikül, yağ bezi kanal ağzı seviyesinde, iç kök kılıfından tamamen yoksundur (1, 2, 4, 9, 12).

Şekil II : Kıl Siklusu



ALOPESİ AREATA

Tanım : Her yaşta görülebilen, kıl folikülü olan tüm vücut bölgelerinde skarsız ortaya çıkan, semptomsuz kendiliğinden iyileşme ve nöksler gösterebilen bir hastalıktır. En sık görüleni yama tarzı dökülmelerle karakterize olan alopesi areatadır (AA). Saç kaybı tüm sağlıklı deride olursa alopesi totalis (AT), tüm vücut kıllarını tutarsa alopesi universalis (AU) olarak isimlendirilir (1, 2, 4, 7).

EPİDEMİYOLOJİ

Alopesi areata tüm dünyada sık görülür. Normal popülasyonda yaklaşık %0,15 oranında görülür. Poliklinik hastalarının yaklaşık % 1 – 2' sinde görülür. Çoğu hastada meydana gelen tek yama spontan olarak iyileşir. Tüm hastaların % 30'unda alopesi totalis veya universalis gelişmektedir. Alopesi totalise ilerleme şansı çocuklukta başlayanlarda, Down sendromlularda ve atopik hastalarda daha yüksektir. Alopesi areatada başlangıç yaşı iki pik yapar. Birincisi beş yaş civarında, ikincisi otuz yaş civarındadır. Kadın ve erkekleri eşit oranda tutmaktadır (1, 4, 7, 13).

AA çocuklardaki dermatozların yaklaşık % 6-7'sini oluşturarak en sık görülen deri hastalıkları içinde 3. sıradadır (14).

GENETİK FAKTÖRLER

Alopesi areatada genetik faktörlerin önemi, etkilenen bireylerin ailelerinde bu hastalık öyküsünün olmasıyla ortaya çıkmıştır (15). Etkilenen bireylerde aile öyküsü olanların frekansı % 10 ile % 42 arasında olup yüksektir (16, 17). Erken yaşta başlayan vakalarda aile öykü sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ailesel insidans ilk lezyonu 30 yaşından önce ortaya çıkan vakalarda % 37 iken, 30 yaşından sonra ilk lezyonu

ortaya çıkanlarda % 7,1'dir (18). AA'lı tek yumurta ikizlerinde % 55'e varan oranda hastalık birlikteliği saptanmıştır (19).

HİSTOKOMPATİBİLİTE KOMPLEKS GENLERİ, HLA

HLA (İnsan lökosit antijen) sistemi aynı zamanda majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ismi ile de bilinen, genetik olarak kromozom 6p21'de yerleşen, transmembranöz glikoproteinlerin ucundaki polimorfik bölgeyi kodlayan, hastalıklara yatkınlığı ve otoimmün hastalık gelişimine direnci kısmen gösterebilen bir yapıdır. Çoğu otoimmün hastalıkta HLA antijenlerinin sıklığında artış olması nedeniyle AA'lı hastalarda da HLA kompleksi araştırılmaktadır (20). HLA Klas II (HLA-DR, -DQ, -DP) AA'lı hastalarda çalışılmıştır. HLA Klas I antijenleri olan HLA A9, -B7 ve B8(10), -B12, -B8, -B13, -B27 ile yapılan çalışmalarda AA ile ilişki saptanmamıştır (21).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda HLA Klass II antijenleri ile hastalık arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmalar HLA-DR4, DR5 ve DQ3 ile anlamlı ilişki ortaya koymuştur. Ayrıca HLADRS AA'nın erken başlangıçlı formu ve daha yoğun saç kaybı ile ilişkilendirilmiştir (21).

Özellikle HLA-DRB1* 0301 (DQ7), DQ B1*03 (DQ3) ve HLA-DRB1* 1104 (DR11) AA'lı hastalarda anlamlı artış saptanmıştır (21, 22).

HLA-DQB1*03(DQ3) alopesi areatanın tüm formları için hastalığa yatkınlık için HLA markıdır. DRB1*0401(DR4) ve HLA- DQB1*0301(DQ7) daha ciddi ve uzun süreli alopesi totalis / universalis için markıdır (21, 23).

Türkiye'de yapılan bir çalışma HLA klas 1 antijenleri ile AA'da anlamlı ilişki saptanamazken, klas 2 antijenlerinden HLA-DR14 sıklığında artış sağlanmıştır (24). Kavak ve arkadaşları HLA-A1, HLA-B62, HLA-DQ1 ve HLA-DQ3'ün hasta grubundan

daha sık görüldüğünü saptamışlardır. (25) Başka bir çalışmada Türk hastalarda HLA-DQB1*03'ün AA'da hastalığa yatkınlık ve daha şiddetli formlarda etkili olduğu ortaya konmuştur (26). IL-1 reseptör antagonisti (IL1RN) ve bunun homoloğu IL1F5'deki polimorfizmin alopesi areatanın şiddeti ile ilişkisi yayınlanmıştır (27). Down sendromlu hastalarda AA %8,8 daha sık oranda görülmektedir. Bu nedenle 21. kromozomdaki bir genin AA'ya yatkınlıkta etkili olduğu da öne sürülmektedir (28).

Çeşitli çalışmalar AA ile atopik hastalıklar arasında ilişki olduğu ve atopik hastalarda hastalığın daha erken yaşta başladığı ve daha şiddetli seyrettiği yayınlanmıştır. Atopik yapı ile AA birlikteliği %10 - % 50 arasında değişmektedir (16,17).

İMMULÖJİK FAKTÖRLER VE OTOİMMÜNİTE

AA'nın otoimmün bir hastalık olduğu fikri ilk kez Rothman tarafından ortaya atıldı ve akabinde Van Scott tarafından otoimmünite ile ilgili bir yazı yayınlandı (29). AA miksödem ve pernisyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir. Tip 1 diyabetes mellitus (DM) sıklığı hastaların kendilerinde artmazken yakınlarında artmış olarak saptanmıştır. AA'ya predispozisyonun DM gelişimine karşı koruduğu öne sürülmüştür (17). AA ile klasik otoimmün hastalıklar özellikle de tiroid hastalıkları ve vitiligo arasında ilişki olduğu yayınlanmıştır. Çeşitli yayınlarda AA'lı hastalarda tiroid hastalığı insidansı %8 ile %11,8 iken normal populasyonda %2 olarak ortaya konmuştur (16,17). Bu bulgu daha sonra antitiroid antikorları ve tiroid mikrozomal antikorlarının AA'lı hastalarda daha yüksek prevalansta saptanması ile doğrulanmıştır (30). AA'lı hastalarda vitiligo insidansı 4 kat daha yüksek bulunmuştur (31).

AA ile pernisyöz anemi, diyabet, lupus eritematozus, miyastenia gravis, romatoid artrit, polimiyaljiya romatika, ülseratif kolit, liken planus ve kandida endokrinopati sendromu arasında ilişki yayınlanmıştır (31).

HÜCRESEL İMMUNİTE

Hücresel immunité ile ilgili çalışmalar periferik kandaki bulgulara yoğunlaşmıştır. Dolaşımdaki total T lenfosit sayısı azalmıştır yada normal olarak bildirilmiştir. Freidmann dolaşan T hücre sayısının azaldığını ve bu azalma düzeyinin hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğunu öne sürdü (32). Bir çok çalışma, dolaşan T-supresör/baskılayıcı (CD8+) hücre sayısında azalma, total (CD3+) lenfosit ile T-helper/yardımcı (CD4+) sayısının normal olduğunu saptamıştır. Bazı araştırmacılar interlökin -2 (IL-2) ve tümör nekrozis faktör alfada (TNF- α) azalma tespit etmiştir (33-36). İnterferon gama gibi T hücre sitokinleri AA patogenezinde önemli rol oynar. Otoreaktif T hücreleri tarafından epidermal keratinositler ve dermal papilla hücreleri tarafından IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α üretilir ve kıl folikülü büyümesi inhibe olarak AA'dakine benzer değişiklikler ortaya çıkar. AA'da IL-2, IL-1 β , IFN- γ yüksek bulunmuştur (35). AA'da kıl folikülü çevresinde bir inflamatuvar hücre infiltratının bulunması üzerine infiltratın kıl folikülüne hasar verdiği düşüncesiyle AA'lı hastalarda oksidatif stres enzimleri incelenmiştir. Nitrik oksit seviyesi ve ksantin oksidaz aktivitelerinin azaldığı saptanmıştır (37).

EMOSYONEL STRES

Alopesi areatalı bazı olgularda stresin hızlandırıcı bir faktör olabileceği düşünölmektedir. AA'nın ortaya çıkışından kısa süre önce meydana gelen psikolojik travma, saç dökölmesinden önceki 6 ayda yaşanan stresli olaylar, psikiyatrik tanı prevalansının yüksek oluşu, ailevi etkenler ve psikolojik faktörlerin etiyolojide rol oynadığı düşünölmektedir (38). Aksine emosyonel stresin AA patogenezinde anlamlı bir rol oynamadığını öne süren yayınlar da bulunmaktadır (39).

ENFEKSİYONLAR

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun etyolojide yer alabileceği öne sürülse de AA'da patogenezindeki kesin rolü kabul edilmemiştir (40).

KERATİNOSİT VE MELANOSİTLERİN İNTRİNSİK BOZUKLUKLARI

Aktif AA lezyonlarındaki foliküllerin morfolojik analizinde anajen kıl köklerinde regresif değişiklikler, anormal melanogenez, anormal melanositlere sık rastlanır. Ayrıca prekortikal keratinositlerde dejenerasyon da saptanmıştır (33).

NÖROLOJİK FAKTÖRLER

Periferel sinir sisteminin (PSS) dermal papilla seviyesindeki lokal değişiklikler AA oluşumunda rol oynayabilir. Çünkü PSS inflamatuvar ve proliferatif süreçleri düzenleyen nöropeptidleri salabilir. AA'lı hastaların saçlı derisinde kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve substance P (SP) düzeylerinde azalma, nöropeptid yıkıcı enzim düzeyinde artış meydana geldiği gösterilmiştir (33, 41).

KLİNİK ÖZELLİKLER

AA'da küçük yama şeklinde dökülmelerden tüm vücut kıllarında dökülmeye kadar gidebilen değişik klinik formlar görülebilmektedir. Ancak çoğunlukla sınırları belirgin, oval veya yuvarlak yamalar halinde lokalize saç kayıpları mevcuttur. Kıl bulunan herhangi bir vücut bölgesini tutabilmekle beraber en sık saçlı deride ortaya çıkar. % 60 olguda ilk etkilenen bölge saçlı deridir. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte parestezi, hafif veya orta şiddette kaşıntı, hassasiyet, yanma hissi, veya ağrı yamalar çıkmadan önce bazı hastalarda tanımlanmıştır (33,42). AA'nın klinik prezentasyonu kıl kaybının paterni veya yoğunluğuna göre altı kategoriye ayrılmıştır.

Paterne göre kategorize edilirse aşağıdaki formlar görülür:

1. Patchy Tip: Yuvarlak veya oval yamalar halinde kıl kaybı (en sık).
2. Retiküler Tip: Retiküler paternde yamalar halinde kıl kaybı.
3. Ophiazis: Parieto-temporo-okspital bölgede saç çizgisi ile derinin birleşim yerinde görülen form.
4. Ophiazis inversus (sisafö) tip: Fronto-parieto-temporal bölgeyi tutan ve dökülmenin nadir görüldüğü bant şekli.
5. Diffüz tip: Tüm saçlı deride saç yoğunluğunda yaygın azalma.
6. Triangüler tip: Üçgen şeklinde dökülme (1,33,40,43,44).

Tutulunun şiddetine göre kategorize edilirse:

1. Alopesi areata; saçlı derideki kısmi saç kaybı
2. Alopesi totalis (AT); saçlı derideki % 100 kaybı
3. Alopesi universalis (AU); vücut ve saçlı derideki kılların % 100 kaybını ifade etmek için kullanılır (1,33 ,40,43 ,44).

Ikeda, Japonya'da yaklaşık 2000 AA'lı olgunun öykülerini de dikkate alarak AA'yı 4 farklı tipe ayırmıştır:

Tip I; en sık görülen, karakteristik plaklar halinde olan, iyi prognoza sahip, aile hikayesi olmayan tiptir. %83 oranında görülür. AT'e dönüşme riski %6'dan azdır. Genellikle 20-40 yaş arasında gözlenir.

Tip II; atopi ile ilişkilidir. Olgularda astım, allerjik rinit ve atopik dermatit hikayesi vardır. Hastalık daha uzun sürer ve mevsimsel özellik gösterebilir. Yuvarlak veya retiküler

tarzda dökülme vardır. %10 oranında görülür. Başlangıç çoğunlukla çocuklukta olur ve olguların yaklaşık %75'inde AT gelişebilir.

Tip III; (prehipertansif tip) olgularda hastalık devamlılık arzeder ve retiküler tipte saç dökülmesi vardır. %4 oranında görülür. Ailelerinde %95 oranında hipertansiyon hikayesi bulunmaktadır. %39'unda AT gelişebilir.

Tip IV; kombine tip olarak da kabul edilir. Olgularda bazı endokrinolojik disfonksiyonlar bulunur. %3 oranında görülür. Lezyonlar, yuvarlak, retiküler ya da ophiasis şeklinde olabilir. 40 yaş üzerinde ve uzun süreli olarak gözlenir. %10 oranında AT olabilir. Ikeda'nın bu klinik sınıflaması bazı yazarlarca kabul görmüş, bazılarınca uygun bulunmamıştır (2).

Çoğu hastada bulunan sınırlı yama tip kolayca kamufle edilebilir. AA'da başlangıçtaki yeni çıkan kıllar ince ve pigmentsizken daha sonra bunlarda normal renklerini ve kalınlıklarını alırlar (33).

Fizik muayenede kılsız bölgenin çevresindeki kılların incelenmesi önemlidir. Çevredeki kıllar hafifçe çekmekle kolayca ele gelirler (pozitif çekme testi). Çekilen kıllar mikroskopla incelenirse nokta gibi bir proksimal uç ve kök kılıfının eksikliği nedeniyle "ünlem işareti"ne benzer kırılmış, kısa kıllar görülür. Alopesik alanın çevresinde komedona benzeyen nekrotik matriks kalıntısı içeren kadük kıllar görülebilir. Bu iki bulgu varsa hastalığın aktif olduğu ilerleyebileceği unutulmamalıdır (1,2,33, 43,44).

AA'lı hastalarda çeşitli tırnak değişiklikleri de gözlenir. Sıklığı %10-%66 arasındadır. Saç dökülmesinden önce veya aynı zamanda ortaya çıkabilir. Tırnak tutulum derecesinin dökülmenin yaygınlığı ile paralel olduğu ve kötü prognoz gösterdiği düşünülmektedir. En sık gözlenen bulgu "pitting"dir. Ayrıca tırnak plağı incilmesi veya kalınlaşması trakionişi, onikolizis, onikomadesiz, beau çizgileri, kırmızı lanula, lökonişi ve

koiloniştir. AA'da saçlar çıkarken çoğunlukla tırnaklar da düzelir. Bu yüzden tırnaklar için ek tedaviye gerek yoktur (2,33,40,44).

Gözde Horner sendromu, pupil ektopisi, iris atrofisi veya fundus damarlarında tortuozite ve bazı AT'li hastalarda katarakt bildirilmiştir (2).

PATOLOJİ

Erken aktif AA'da, tutulan alanlardaki foliküller telogen veya geç katogen evreye erken girer. Kıl kaybı hem sağlam hem de kırılmış saçlarda artmıştır. Bu ünlem işareti şeklindeki kıllar korteks ve medulladaki hasarın yol açtığı kırıklar sonucunda ortaya çıkar (45). AA histopatolojisinde 4 evre tanımlanmıştır. Akut saç kaybı, dirençli AA, kısmen telojen evrenin anagen evreye dönmesi ve iyileşme evresidir. AA'nın 4 evresinde de karakteristik olan peribulbar lenfosik infiltrattır (Arı kovanı görüntüsü) (46). Tüm evrelerde eozinofiller saptanabilir. İnflamatuar infiltrat CD4+ hücrelerinin baskın olduğu aktive T lenfositleri ve makrofajlar ve Langerhans hücrelerinin karışımından oluşur. Dermal papilla ve bulbar epitelin lenfositik infiltrasyonuna; HLA klas I ve klas II antijenlerinin ekspresyonunun artışı ve artmış intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) eşlik edebilir. Bu alanlarda hem anagen hem de telogen foliküller bulunmuştur. Normal saçlı deriye nazaran telogen oranı daha yüksektir. Foliküller normalden küçüktür. Kıl shaftı oluşmaya başladığında anagen foliküller anagen 3-4 fazından öteye geçemez. Erken evrede alopesik alandaki folikül, uzun süreli olgularda folikül yoğunluğunda azalma görülür (1,2,33,47).

LABORATUAR

AA'da tanı koydurucu spesifik bir test yoktur. Trikogram ve çekme testi yapılabilir. Trikogramda telogen kıllarda artış görülür. Eşlik edebilecek hastalıklara yönelik testler ve otoantikolar araştırılabilir (1,33).

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda klinik olarak sıklıkla telogen effluvium, androjenetik alopesi (AGA) ve trikotilomani akla gelmelidir. Ayrıca tinea kapitis süperfisialis, erken lupus eritematozus, sifiliz, alopesi neoplastika, gevşek anagen sendromu, travmatik alopesi ve traksiyon alopesi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Telogen effluviumda saç kaybı tüm saçlı deride yaygındır. Dökülen kılların tamamı telogendir. AGA'de hastalarda tipik paternde dökülme görülür. Dökülme yoğun değildir, hastalık kroniktir ve çekme testi negatiftir. Trikotilomanide, alopesik alanda kıvrılmış, kırık ve çeşitli uzunlukta kıllar görülür. Tinea kapitis süperfisyaliste kırık saçlar, pitriyazik deskuamasyon mevcuttur. Potasyum hidroksit ile inceleme tanıya götürür. Sifilitik alopeside güveyeniği tarzı dökülme olup, serolojik testler pozitifdir (33,43).

PROGNOZ

Alopesi areatanın klinik seyri tam olarak bilinmemektedir. Hastalar hayatları boyunca çok sayıda saç dökülmesi ve ardından saçların yeniden çıkması periyodunu yaşamaktadır. İyileşme tamamen, kısmi olabilir veya hiç gerçekleşmeyebilir. Hastaların üçte birinde altı ay, diğer üçte birindeyse bir yıl içinde kıllar yerine gelebilir. Kalan üçte bir olguda bir yılın sonunda bile alopesinin devam ettiği gözlenir. Atopik bünye, başka bir otoimmün hastalığın varlığı, aile hikayesi, erken yaşta başlama, tırnak distrofileri, saç kaybının yoğun olması ve ofiazis şeklindeki dökülmeler kötü prognoz göstergesidir (33).

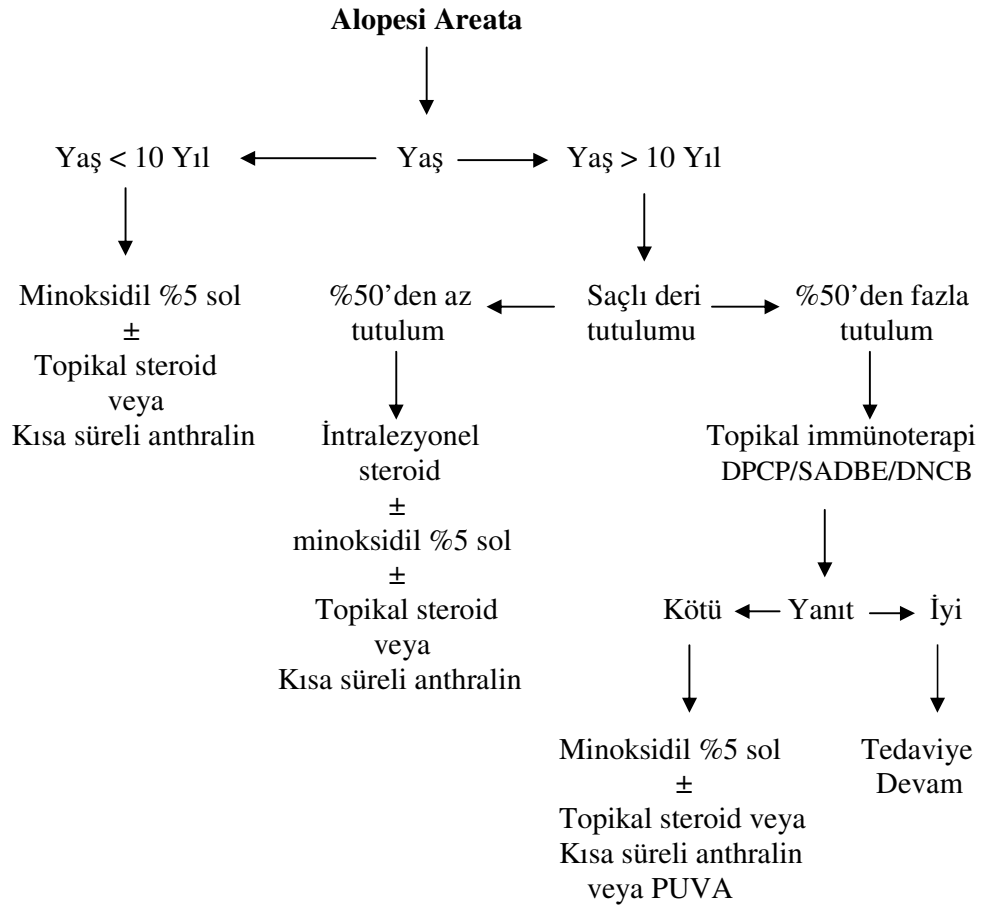
TEDAVİ

Saç kaybı şiddetinin tüm vücudu tutabilecek kadar yaygın bir şekilde ilerleyebilmesi nedeniyle remisyon ve kozmetik iyileşmenin sağlanması güçtür. Hastalığın sürprizlere açık, önceden kestirilemeyen seyrinin tedavi yöntemleriyle fazla değiştirilememesi de farklı bir özelliğidir. Tüm lokal tedaviler, tedavi alanına etki ederler, ancak hastalığın

yayılmasını engelleyemezler. Ayrıca AA'nın kronik yapısından dolayı tedavi ajanlarının uzun süreli kullanılma ihtiyacı vardır. Saçlı deri tutulumu %40'dan az olan yama tipi AA genellikle sınırlıdır ve olguların büyük çoğunluğunda tedavi ile veya tedavisiz saçların gelmesi beklenir (48,49).

Shapiro ve arkadaşları AA tedavisinde aşağıdaki tabloyu önermektedir (50).

Tablo 1 : AA tedavisinde algoritmik yaklaşım



DNCB: Dinitroklorobenzen, SADBE: Skuarikasit dibutil ester,
DPCP:Difenilsiklopropenon, PUVA: Psorolen + Ultraviyole A

A. GÜNCEL TEDAVİLER VE YENİLİKLER;

1. Kortikosteroidler:

- a) İntralezyonal
- b) Topikal
- c) Sistemik

2. Minoksidil

3. Anthralin (Dithranol)

4. İmmunmodulatörler:

- a) Dinitroklorobenzen (DNCB)
- b) Skuarik asit dibütil ester (SADBE)
- c) Difenilsiklopropenon (DPCP)

5. Fotokemoterapi (PUVA):

- a) Lokal
- b) Sistemik
- c) Kombinasyon tedavileri

6. Diğer tedaviler:

- a) Siklosporin
- b) Sulfosalazin
- c) İnterferon
- d) Takrolimus
- e) Nikel ve izoprinozin
- f) Dapson
- g) İmiquimod
- h) Talidomid
- i) Aromaterapi

- i) Kriyoterapi
- j) Akupunktur
- k) Timektomi
- l) Selektif seratonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
- m) Lazer

7. Nonfarmakolojik metodlar (Kozmetik yaklaşımlar):

- a) Dermografi
- b) Lokal saç aksesuarları (peruk)

8. Psikiyatrik tedavi yaklaşımları

9. Hasta eğitimi

B. SAÇ GELİŞİMİNDEKİ YENİ ARAŞTIRMALAR:

- a) Kıl follikül kültür sistemleri
- b) Saçlı deri implantasyonları
- c) Gen Tedavisi Çalışmaları

İNTRALEZYONEL KORTİKOSTEROİDLER

Saçlı deri tutulumu %50'den az olan, genç hastalarda ilk tercihlerdendir. İmmünoşüpresyon sağlar. Bir seferde maksimum 3 ml. olacak şekilde 5 mg/ml konsantrasyonunda, bir insülin enjektörü ile 1 cm aralıklarla her seferinde 0.1 ml olacak dozda intradermal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Sakal bölgesine ve kaşlara 2.5 mg/ml dozunda uygulanır. Tedavi her 4-6 haftada bir tekrarlanır. İyileşme, genellikle 4-8 haftada başlar. 6 ay sonunda hala yanıt alınamamışsa tedavi kesilir. Bu durum hastanın saçlı derisindeki kortikosteroid reseptörlerinin yeterli olmadığını düşündürür (33). İntralezyonal uygulamada Hoigne sendromunu unutmamak gerekir. Triamsinolon asetonid kristal süspansiyon olduğu için, bir miktar ilacın damar içine kaçması durumunda akciğer ve

beyinde mikroemboliler oluşarak hastada korku hali, taşikardi, ve şuur bulanıklığı gelişebilir. Hastanın yarım saat istirahat ettirilerek bulgularının kaybolmasını beklemek yeterlidir. Kaş ve yüzün üst yarısına yapılan uygulamalarda santral arter embolisi sonucu körlük olabildiği gibi, nadir de olsa hastanın ani hareket etmesi sonucu enjektörün göze girerek de körlüğe neden olabileceği unutulmamalı ve bu konuda hasta, ani hareket etmemesi için uyarılmalı, muayene masasına yatırılarak tedavisi yapılmalıdır İntralezyonal kortikosteroid uygulaması fazla miktarda ve derin yapılırsa ancak 1-3 yılda düzelebilen atrofi gelişimi görülebilir. Steril şartlarda ve dikkatli uygulamalara rağmen enfeksiyon gelişimi, hemorajiler, hipopigmentasyon ve telenjiektazi oluşumu da diğer komplikasyonlardır (33,51).

Bir olguda intralezyonel uygulanan triamsinolon asetonite karşı anafilaksi geliştiği bildirilmiştir. On yaş altı çocuklara, enjeksiyon yerinde ağrı olması nedeniyle pek uygulanmaz. AA'da sık kullanılmasına rağmen, etkinliğini gösteren çok çalışma yoktur. Bir çalışmada 84 olguda plak AA'lı olguların %92'sinde, AT'li olguların %61'inde tedavide başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (48). Ferrando ve Moreno-Arias, mezoterapide kullanılan çoklu enjeksiyon sistemini AA'lı olgularda 5 veya 7 iğneli olarak intralezyonel kortikosteroid şeklinde uygulamışlar ve hastaların daha memnun olduklarını belirtmişlerdir (52). Triamsinolon asetonid en sık kullanılan ajandır. Diğer sık kullanılan bir ilaç da metilprednizolon asetatıdır. İntralezyonel kortikosteroidler AT, AU ve yaygın, şiddetli AA olgularında çok etkili değildir (33, 48).

TOPIKAL KORTİKOSTEROİD

AA da topikal kortikosteroidlerin etkileri üzerine yeterli çalışma yoktur. Saç çıkışında bir takım etkileri olmakla birlikte saçların tamamını çıkarmakta yetersiz kalmaktadır. Değişik formülasyonlar ve oklüzyon prosedürlerinin eklenmesiyle daha iyi

sonuçlar alınmaktadır. Bununda nedeni cilt penetrasyonunun ve ilacın kıl köküne geçişinin artmasıdır.

Yakın zamanlarda yapılan, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 12 haftalık, günde iki kez %0.25'lik desoksimeazon krem uygulanmış, ancak tam iyileşme sağlamada plaseboya üstünlüğü bulunamamıştır (53).

Sınırlı yama tarzı AA'da %0.12 betametazon valerat köpük formunun % 0.05 betametazon dipropionat losyondan anlamlı derecede üstün olduğu gösterilmiştir (54).

Tosti ve arkadaşları 6 ay boyunca % 0.05 klobetazol propionat ile gece oklüzyon uygulanan kronik tedaviye dirençli AT veya AU li hastalarda başarı elde etmiştir (55).

On yaş altı çocuklarda bir yıllık tedavi ile iyi sonuç alınabilmektedir. Tek başlarına kullanıldığında etkili değildir, ancak minoksidil, anthralin veya intralezyonel kortikosteroid ile kombine edilebilir (56).

ANTHRALİN

Anthralin (Dithranol) ilk olarak 1916 yılında Galevski tarafından "krisarobin" adı altında, deri hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek bir ajan olarak ortaya konmuştur. Dithranol (1,8-dihydroxy-9-anthrone) Güney Amerika'da bulunan araroba ağacının kabuklarından doğal olarak elde edilebilir. Aynı zamanda anthrondan da sentezlenebilir. Anthralin, krizarobinin sentetik türevi olan bir hidrokarbondur. Anthralin, sarımsı turuncu veya sarımsı kahverengi renkte, kokusuz, kristalize bir toz yapısındadır. Işıkta bozunma özelliğine sahip olduğu için işıktan uzak tutulması gerekmektedir. Kuvvetli irritan etkiye sahip olan dithranol, göz, mukozalar ve diğer deri alanlarında ciddi reaksiyonlara yol açabilir.

Anthralin ile birlikte oxyde de zinc içeren patlarda anthralin etkisinin korunabilmesi için salisilik asid veya benzoik asid katkısının da bulunması gerekmektedir. Bunun olmaması halinde anthralinin oxyde de zinc ile etkileşimi sonucu etkinliği büyük ölçüde azalmakta ve bu durum kendini preparattaki renk değişikliği ile göstermektedir. Buna karşın %0.25 ve %0.5'lik anthralinin sarı-yumuşak parafin içersinde salisilik asid katkısı olmaksızın da etkisini koruyabildiği gözlenmiştir (57).

Özellikle perilezyonel deriye teması halinde dithranol bir yanma etkisi oluşturur. Göz ve mukozalar üzerinde ise şiddetli irritan etkiye sahiptir. Bu nedenle kullanımdan sonra her zaman hastaya ellerini yıkaması önerilmelidir. İnflame deride ise kullanılmamalıdır. Yan etkisi irritan kontakt dermatit, follikülit, eritem, kaşıntı, kepeklenme ve bölgesel lenfadenopatidir. Elbiseler dışında deride de pigmentasyona neden olmaktadır. Derideki pigmentasyon tedavi kesildikten sonra gerilemektedir (49,58).

Yapılan iki araştırmada tip I deriye sahip kişilerde tip II-III ve tip IV derilerde iritasyon ve eritem oluşturuucu etkinin çok daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Anthralinin eritem yapıcı etkisinin serbest radikal oluşumuna bağlı olduğu düşünülmüşse de bu mekanizma yine de tartışmalıdır. Anthralin, insan hücre kültürlerinde hücre büyümesini tam olarak inhibe etmekte, ayrıca DNA replikasyonu ve tamir dokusu sentezini de inhibe etmektedir. Özellikle mitokondriyal DNA için bu etki spesifik görülmektedir. Epidermal hücrelerde de ATP takviyesini engellediği düşünülmüştür. Keratinositlerdeki bu enerji takviyesinin kaybolması kısmen de olsa anthralinin psoriasis olgularındaki etkinliğini açıklamaktadır (59).

Anthralinin alopesi areata olgularındaki etkisinin doğrudan irritan etkiye bağlı olduğu düşünülmekte ancak hafif kontakt dermatit oluşturacak %0.5'den az konsantrasyonlarda etkisiz kaldığı bildirilmektedir. Yine de anthralinin alopesi areata

olgularındaki etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Anthralin olasılıkla kendine has bir şekilde serbest radikallerin oluşumu sonucu inflamasyon oluşturmaktadır. Reaktif oksidanlar kemotaksis, interlökin-2 üretimi, doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik aktiviteleri ile B ve T lenfositlerin transformasyonunu engelleyen güçlü antiproliferatif ve immunsupresif ajanlardır. Langerhans hücreleri için toksik olduğu psoriasis olgularında gösterilmiştir. Kontakt dermatit oluşturarak, Langerhans hücrelerinde ve T lenfositlerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle alopesi areata olgularında anthralinin terminal saç gelişimini sağlaması çok çeşitli mekanizmalara bağlanabilir (59). Kısa süreli tedavi yeterlidir. Anthralin %0.5-1'lik krem tüm gece veya 30 dakikalık kısa süreli tedavi şeklinde uygulanabilir ve tedavi sonuçları 3 ay içinde görülmeye başlar. Anthralin çocuklar için iyi bir seçenektir. Yapılan çalışmalarda kozmetik olarak kabul edilen başarı oranı %20-%25 arasındadır.

SİSTEMİK STEROİD

AA'da tedavide kullanılmaları tartışmalıdır. Sıklıkla etkilidir, ancak yan etki profili, ilacın kesilmesi ile nükslerin sıklığı sebebiyle kullanımları kısıtlı kalmıştır (60). Etkinliği %27-89 arasında değişmektedir ve değişik doz rejimleri ve değişik metodlu çalışmalar nedeniyle kıyaslama yapmak ve değerlendirmek güçtür.

% 50'den fazla saç dökülmesi olan, genç hastalarda, hızlı progresyon gösteren hastalarda sistemik steroidlerin kullanılması önerilmektedir. Yan etkilerinin fazla oluşu ve ilaç kesildikten sonra nüks oranının yüksek olması steroid kullanımını sınırlandırmaktadır. Prednizonun, 40-60 mg dozda başlanıp, haftada 5 mg azaltılarak kullanılması önerilmektedir.

Çok odaklı, aktif dökülmesi olan, şiddetli AA olgularında intravenöz veya oral pulse steroid kullanımı tavsiye edilmektedir. Aylık 300 mg prednizolon tablet veya

5mg/kg/gün prednizolona eşdeğerde betametazon sodyum fosfat şurupların 2x1 verildiği çocuk ve genç hastalarda, 6 ay sonra, % 60 mükemmel saç gelişimi gözlemlenmiş ve aylık pulse steroid tedavisinin yaygın AA'sı olan çocuk olgularda da kullanılabilceği vurgulanmıştır. Metilprednizolonun, günde iki kez 250mg veya 8mg/kg/gün intravenöz olarak, ayda bir 3 gün üst üste, 3 ay kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Pulse steroid tedavisinin yan etkileri ve nüks oranının daha az olduğu ve daha kolay tolere edilebildiği bildirilmektedir (61). Başka bir çalışmada intravenöz 500 mg metilprednizolon 3 gün üst üste tek seans uygulama ile özellikle erken başlangıçlı ve % 50 den az dökülme olan olgularda başarılı olunmuştur (62, 63,64).

MİNOKSİDİL

Antihipertansif bir ilaçtır. Folliküler DNA sentezini stimüle eder ve follikül keratinositlerin proliferasyonu ve differansiasyonuna etki eder. AA'da tam etki mekanizması bilinmemektedir. Son zamanlarda etki mekanizmasının hücre içi kalsiyum girişinin engellenmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca prostaglandin sentezi aktive ederek prostaglandin sentezini değiştirdiği şeklinde etki de edebilir (48).

Dermatolojide kullanılan minoksidil % 2 ve % 5'lik solüsyon şeklinde olup, fasiyal kılınma yan etkisi nedeniyle çocuklar ve kadınlarda % 2'lik formun kullanımı önerilmektedir. Minoksidilin % 5'lik solüsyonu günde 2 kez, 1'er ml uygulandığında, genellikle 12 hafta sonra % 20-45 arasında değişebilen yanıt gelişimi gözlenmekte ve maksimum etkiye ise 1 yıl sonra ulaşılmaktadır. Yan etki nadirdir, lokal irritasyon, allerjik kontakt dermatit ve hipertrikoz gözlenebilir. Sistemik bir yan etki gözlenmemiştir (33).

Ülkemizde halen reçeteye girmemesi ve pahalı olması nedeniyle AA tedavisinde pek tercih edilmemektedir.

İMMUNMODÜLATÖRLER

Kontakt duyarlandırıcılar, kontakt allerjenler ve topikal immunoterapi ajanları olarak bilinen DNCB, SADBE, DPCP'nin kronik ve yaygın AA olgularında kullanılması önerilmekte olup, etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Güçlü kontakt allerjenlerin topikal uygulanması ile bir allerjik kontakt dermatit meydana gelir. Topikal sensitizörlerin immunomodülatör etkileri peribulbar bölgede CD4+/ CD8+ lenfosit oranını azaltması, T lenfositlerinin perifoliküler alandan interfoliküler alana ve dermise kaymasını sağlaması şeklindedir. Son zamanlarda ise antijenik yarışma ile kıl follikülüne karşı immün cevabı nonspesifik olarak inhibe ettiği ve dolayısıyla saç büyümesini sağladığı düşünülmektedir. Bununla beraber immunojenler, folliküler keratinositlerce salınan proinflamatuvar sitokinlerin üretimine de engel olmaktadır (33,65).

İmmunomodülatör ilaçlarla saç gelişiminin 12-24 haftada başlamakta olup kozmetik yanıtın % 22-68 oranında sağlanabildiği ve nüks oranlarının da % 11-45 arasında değiştiği bildirilmektedir (66).

Dinitroklorobenzen (DNCB) AA tedavisinde ilk kullanılan topikal immunomodülatör olmakla beraber karsinojenik etkileri nedeniyle pek kullanılmamaktadır. Aseton içinde % 0,001-0,1 konsantrasyonlarda saçlı deride dermatit oluşturacak şekilde uygulanır. Saç çıkışı 2-4 ay içerisinde başlar. Kronik olgularda cevap çok azdır. Yan etkileri, kaşıntı, lenfadenopati, ekzema gelişimi ve ürtikerdi (33, 65).

Skuarik asit dibütil ester (SADBE) güçlü bir duyarlandırıcıdır, doğal çevrede bulunmaz, dolayısıyla diğer kimyasallarla çapraz reaksiyona girmez ve mutajenik değildir. Bu nedenle ideal bir immunojen olarak kabul edilmektedir. Asetondaki solusyonu ancak 2 ay süreyle stabil kalabilir. Hastaların % 29-87'de iyi sonuçlar alındığına dair çalışmalar vardır. Kullanım şekli, süresi ve konsantrasyonu DPCP gibidir. Gebelikte, emzirme

dönemlerinde ve 12 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır. Nadiren hipersensitivite, anafilaksi, ürtiker, eritema multiform ve servikal lenfadenopati görülebilir (33,65).

Difenilsiklopropanon (DPCP) en çok tercih edilen immunmodulatördür. Asetondaki % 2'lik solüsyonunun SADBE'ye kıyasla daha stabil oluşu avantajıdır. Saçlı deride, 4x4 cm'lik alana, pamuk uçlu aplikatörle uygulanarak hasta sensitize edilir. Bir hafta sonra ciddi ekzematöz yanıt olmazsa % 0,0001'lik solüsyonu, saçlı derinin yarısına yayılabilir. Reaksiyonda ciddi artış varsa tedaviye bir hafta ara verilir. Haftalık yapılan uygulamadan 24-36 saat sonra, tolere edilebilir derecede eritem, skuam ve kaşıntı beklenen ve istenen etkilerdir. Uygulanacak konsantrasyonuna bir önceki hafta görülen reaksiyona göre karar verilmesi önerilmektedir. Her uygulamadan 48 saat sonra, bölge yıkanmalı ve ultraviyole ile inaktive olduğu için hasta ışıktan korunmalıdır. Uygulanan alanda kıl gelişimi tamamlandıktan sonra, diğer bölgelerin tedavisine başlanmalıdır (65,67).

En sık görülen yan etkiler, büllü veya bülsüz ekzematöz reaksiyon, kontakt dermatitin vücuda yayılması, kaşıntı, saçlı deri ve yüzde ödem, servikal ve postaurikular lenfadenopati, postenflamatuvar hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyondur. Gebelikte, emzirme dönemi ve 12 yaş altında kontrendike kabul edilmektedir (33,49,65,67).

6 ay boyunca DPCP uygulanan yaygın ve kronik AA'lı 56 olgunun 52 'si görülmüş. Bu hastaların %60'ında da 6-18 aylık takipte nüks gözlenmemiştir (67).

DPCP kullanılan çalışmaların değerlendirilmesinde immünoterapi ile tam iyileşme oranları %0 ile %70 (ortalama %30) oranında olduğu saptanmıştır (68).

FOTOKEMOTERAPİ (PUVA)

AA'da PUVA'nın etki mekanizmasının fotoimmünolojik etkiyle olduğuna inanılmaktadır. İmmünmodülatör etki yaparak kıl follikülü çevresindeki mononükleer hücre infiltrasyonunu yok ederek etki yapar. T hücre fonksiyonuna ve antijen sunumuna etki ederek azaltmaktadır. Langerhans hücrelerinin fonksiyonlarını azaltarak kıl follikülüne karşı lokal immünolojik atağı muhtemelen inhibe etmektedir. İmmünoşüpresif etkisi vardır. T hücre ve IL-2 reseptör sayısını azaltmaktadır. Topikal veya oral psoralen verilmesinden bir veya iki saat sonra UVA uygulanır. Haftada 2-3 kez veriliyor. En büyük problem yüksek relaps hızıdır (33, 48,49).

LOKAL PUVA: Hasta alana topikal olarak % 0,1-0,15'lik 8-MOP solusyonu sürüldükten 20-30 dakika sonra UVA uygulanan hastalarda % 45 başarı sağlanırken, UVB uygulanan hastalarda başarı oranı % 33 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin kesilmesinden birkaç ay sonra başlayan yüksek nüks oranları tespit edilmektedir (69).

Türban-PUVA yönteminde 8-MOP solüsyonu ile ıslatılmış ve fazla suyu alınmış havlu hastanın başına türban şeklinde 20 dakika sarılır ve arkasından hastaya UVA uygulanır. Haftada 3-4 seans uygulama ile başarılı sonuç alınmış ve tedavinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği gözlenmiştir (70).

SİSTEMİK PUVA

PUVA ile ilgili çalışmalarda, başlangıçta yanıt oranı %20 ile %73 arasında değişirken, nüks hızı %50-88 gibi yüksek olabilir (48). İyi bir yanıt almak için 20-40 tedavi seansı gerekmektedir. PUVA'da 10 yıllık bir deneyimi anlatan bir çalışmada, ilk yanıtta plak AA'da %43.8 ve AT ve AU'da %50 olarak bulurlarken, 4 ay sonra oran %6.3 ve AT ve AU'da oran %12.5'e inmektedir (33, 48).

PUVA İLE KOMBİNE TEDAVİLER

Konvansiyonel tedavilere yanıtın alınmadığı, ciddi AA, AT, AU'li olgularda 30 seans sistemik PUVA ile vellüs tipi kılınma gözlenmez ise iyileşmeyi hızlandırmak, etkinliği arttırmak, tedaviye uyumu kolaylaştırmak, relapsları önlemek için kombine tedavilere gereksinim duyulur. Oral PUVA ile anthralin, steroid, siklosporin, inosipleks kombinasyonları denenmiştir (71).

SİKLOSPORİN

İmmunosupresif etki yaparak, CD4+ / CD8+ oranını düşürdüğü ve yeni kıl gelişimini stimüle ettiği düşünülmektedir. Topikal ve sistemik olarak AA tedavisinde kullanılmıştır. Ancak topikal tedaviden %5 ve 10'luk solüsyonları ile günde iki kere olmak üzere en azından 4 aylık tedavi süresinde iyi sonuçlar alınamamıştır. İki solüsyon da sistemik emilim göstermemiş ve kan basıncını yükseltmemiştir (48).

Sistemik kullanımı 1-6 mg/kg/gün olarak 3 ay verildiğinde başarılı sonuçlar alınmış fakat ilaç kesildiğinde kısa sürede nüksler görülmüştür. Sistemik siklosporin A, sistemik kortikosteroid veya PUVA ile kombine edildiğinde daha başarılı sonuçlar alınmıştır (66).

AA tanısı ile siklosporin A kullanan 27 olgu incelenmiş ve 10 olguda tek başına siklosporin A, 17 olguda da sistemik steroid ile birlikte kullanılmıştır. Sonuçta olguların %77.8'inde kozmetik iyileşme gözlenmiş ve olguların %48.1'nde tedavi süresince yeni atak gelişmemiştir (72).

DIĞER TEDAVİLER

KRİYOTERAPİ: İmmunmodulator etkisi, kan dolaşımını artırıcı ve plasebo etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Akyol ve arkadaşları kontrol grubu olmadan 27 AA'lı

hastaya haftada 1 kez, 4 hafta süreyle, pamuk uçlu apareyle, çift donma-erime siklusu şeklinde kullandıklarında, hastaların % 77,8'de tedaviye yanıt almışlardır (73).

% 25'den az tutulumu olan olgularda yapılmış bir çalışmada ise başarı oranı % 97,2 olarak bildirilmiştir (74).

TAKROLİMUS: İmmüsupresif etkili olan takrolimusun % 0,03 ve % 0,1'lik merhemleri kullanılmaktadır. Kılısız farelerde topikal kullanımının kıl gelişimine neden olmasına karşın, oral kullanımı etkisiz bulunmuştur (66).

Yapılmış çalışmalarda, % 0,1'lik formunun 6 ay süreyle kullanılmasına karşın hastaların hiç birinde olumlu yanıt alınamamıştır (75).

SULFOSALAZİN: Ciddi alopesisi olan 4 hastada 500 mg/gün sulfosalazin ile tedaviye başlanıp haftalık 500 mg'lık artışlarla 3gm/gün doza ulaşılmış. Hastaların % 23'ünde 4 ay kullanıldığında kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlar elde edilmiştir (76).

İNTERFERON: İntralezyonal interferon α -2'nin AA'lı 11 hastaya (1,5 milyon IU) haftada 3 kez olmak üzere 3 hafta süre ile uygulanmış fakat başarı elde edilememiştir (77).

DAPSON: Sulfon ile ilgili 27 hastada yapılmış bir çalışmada, 10 ay süre ile oral 100mg/gün verildiğinde topikal immunoterapiden daha az başarılı bulunmuştur (78).

İMİQUİMOD: AT'li 10 hasta ve AU'li 5 hastaya haftada 3 kez en az 15 hafta imiquimod tedavisi uyulanarak yapılan bir çalışmada başarı sağlanamamıştır (79).

LAZER: 308-nm excimer laserin 12 hafta boyunca kullanıldığı 18 hastalık bir çalışmada yamaların % 41,5'inde yeniden saç çıkışı gözlenmiştir (80). Zakaria ve arkadaşları 308-nm excimer laser ile yaptıkları bir çalışmada yama tarzı yeni kıl çıkışı gözlemekle birlikte AT ve AU'li vakalarda yeni kıl çıkışı sağlayamamıştır (81). İnfrared

diyod lazerin (904 nm) 34 ısrarlı yaması olan 16 hastaya uygulandığı çalışmada yamaların % 94'ünde yeniden kıl çıkışı gözlenmiştir (82).

ALEFACEPT: 21 yaşındaki AU'li bir hastada 12 haftalık tedavi sonucunda saçlı deri ve vücut kıllarında tamamen iyileşme gözlenmiştir (83).

ETANERCEPT: Haftada 2 Kez Etanercept uygulanan AA'lı hastalarda bu ilaçla yanıt alınamamıştır (84).

PİMEKROLİMUS: 24 hafta boyunca günde 2 kez pimekrolimus uygulanan AA'lı hastalarda tedavi sonunda anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır (85).

MYCOFENOLAT MOFETİL: Köse ve arkadaşlarının yaptığı 7 hastayı içeren bir çalışmada hastalara 4 ay boyunca 2 gr mycofenolat mofetil verilmiş fakat başarı sağlanamamıştır (86).

SA BÜYÜMESİNİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Sa büyümesini değerlendirmek için bilim adamları ve klinisyenlerce pek çok metod tanımlanmıştır. Bunların çoğu normal sa fizyolojisini anlamak, tedaviye cevabı değerlendirmek ve sa büyümesi için gereken maddeleri tespit edebilmeyi amaçlamaktadır. Bugün sa dökülmesini değerlendirmede altın standart yoktur. İdeal ölçüm noninvazif, uygulanması kolay, üretken, ekonomik ve tüm temel biyolojik parametreleri açıklayacak nitelikte olmalıdır. Ölçüm metodlarının ogu AGA'da çalışılmıştır.

Sa büyümesini değerlendirme yöntemleri invaziv, noninvaziv ve yarı invaziv olmak üzere üçe ayrılır (87).

İNVAZİV YÖNTEMLER

SAÇLI DERİ BİYOPSİSİ: Saçlı deri biyopsileri lokal anestezi eşliğinde 4mm' lik punch aletiyle alınır. 4 mm' lik punch biyopsinin alanı 0.126 cm²'dir. Günümüzde horizontal kesitlerin vertikal kesitlerden daha fazla tanısal bilgi verdiği ortaya konulmuştur. Bunun sebebi vertikal kesitlerdeki kıl sayısının tanısal olarak yeterli olmamasıdır. Horizontal kesitlerde ise alınan örnekteki tüm foliküllerin incelenmesi ve sayılabilmesi, anagen / telogen kıl oranı, terminal / vellus kıl oranı saptanabilmektedir. Horizontal kesitlerde inflamatuvar infiltratlar ve bunların foliküler yapılarla olan ilişkisi daha rahat saptanabilmektedir. Üst dermis seviyesinden yapılan transvers kesitte hem terminal hem de vellus kılları görülür. Kantitatif sayımlar bu seviyeden (mid istmus) yapılmalıdır. Total kıl sayısı ırk ve yaşa göre değişse de ortalama 38 (19-59) dir. Subkutan seviyesinde yapılan transvers kesitte sadece terminal kıllar görülür, foliküler birim bu seviyede görülmez (88, 89, 90).

YARI İNVAZİV YÖNTEMLER

TRİKOGRAM: İlk olarak 1957'de Van Scott tarafından tanımlanmış ve isimlendirilmiş olan trikogram, follikül siklusu dinamiği hakkında bilgi edinilmesini sağlayan, kıl kökü ve shaft anomalilerini ortaya koyabilen semi-invaziv bir tekniktir (91). Trikogram, sayıları 50-100 kadar olan bir grup saçta sağlıklı ve patolojik kökler ile follikül siklüs fazlarının yüzdelenmesi, shaft anomalilerinin belirlenmesi esasına dayanan bir tekniktir (91,92). Uygulamadan önceki son 5 gün içinde hasta saçını yıkamamalı, bağlamamalı, taramamalı, sprey, jöle kullanmamalı, boya, perma gibi travmatik uygulamalardan kaçınmalıdır. Lastik uçlu bir klemp arasına sıkıştırılan 50-100 kadar saç telinin çekilmesiyle elde edilen saç örneği, lam ve lamel arasına yerleştirilerek incelemeye hazır hale getirilir (örneğin yerleştirildiği lam üzerine su veya, saklanması amaçlanıyorsa, Kanada balzamu damlatılır). 10-15 dakika kurumaya bırakıldıktan sonra ışık

mikroskobunda x 40'lık büyütmede incelemeye alınır. Saç örneği alınan bölgeler alopesi tipine göre belirlenir, diffüz ve androjenetik alopeside biri frontal bölgede orta hattın 2 cm sağ veya solundan ve saç çizgisinin 2 cm gerisinden, diğeri ise oksipital bölgede protuberentia occipitalisin 2 cm sağ veya solundan olmak üzere iki farklı bölgeden örnekler alınır. Alopesi areatada ise alopesik alanın kenarından ve kontrlateralinden iki örnek şeklinde hazırlanır. Trikogramdan daha ileri bir teknik ise birim alan trikogramıdır. Bu standardizedir; dansiteyi daha kesin olarak saptamak için yıkama ve tarama protokolünü içerir ve belirli bir alandan (genellikle 35-44 mm²) saçların koparılmasını içerir. Trikogramın ana eksikliği erken anajen ve vellüs kılların küçük boyutlarından dolayı standart çekmede kolaylıkla koparılamamaktadır. Ayrıca 50-100 saçı koparmak biraz ağırlı bir prosedürdür. Koparmanın, saç siklusunun doğal akışını değiştirdiği bilinmektedir (89,93,94).

NONİNVAZİV YÖNTEMLER

Noninvaziv yöntemler global ve analitik olarak ikiye ayrılır.

1. Global Yöntemler:

a. Standardize Anket: Son zamanlarda AGA'lı erkek hastalarda saç dökülmesindeki subjektif değişimlikleri bulmayı amaçlayan onaylanmış ve standardize anket geliştirildi. Bu anket hastaların saç büyümesindeki algılarını ve saç görünümündeki memnuniyetlerini belirleyen beş sorudan oluşmaktadır.

b. Kategorisel sınıflama sistemi: Saçlı derideki belli paternler klinisyenlerce tanımlanmıştır. Bu diyagramlar saç dinamiğini ölçmede yardımcı değildir. Buna örnek olarak androjenik alopesideki skorlama verilebilir (95).

c. Global fotoğraflar: Bu yöntem ile tedavi öncesi ve sonrası kayıtlar alınarak tedaviye yanıt değerlendirilebilir. Saçlı derinin global fotoğrafları AGA'nın

değerlendirmesinde klinik olarak uygundur çünkü hastanın kozmetik durumu ile ilgili doğru bir kayıt sağlarlar (96).

d. Günlük dökülen saçların toplanması: Siklik saç büyüme aktivitesi sırasında telojen saçlar dökülür ve yerini anajen saçlar alır. Günlük 100 adet dökülme normal olarak kabul edilmektedir (97).

e. Saç çekme testi: Çekme gücü tüm saç demeti üzerine uniform olarak dağılmaz bu da her bir saça farklı çekme gücü uygulanmasına neden olur. Bu yöntem sadece ciddi durumlarda (ilaca bağlı saç dökülmesi, alopesi areata, vs.) saç dökülmesinin akut fazında yararlı görünmektedir (97).

f. Skalp coverage skorlaması: Başın tepesi kafatası kemikleriyle anatomik olarak uygunluk göstermeyecek şekilde ufak alanlara ayrılır (projeksiyon düzleminde eşit olacak şekilde). Saçların arasından saçlı deriyi görmedeki nispi zorluk skalp coverage skorlara (zorluk olmadığında skor 0 ve zorlukla ancak mümkün olduğunda skor 5) çevrilir. Bu yoğunluğun objektif ölçümlerine karşı yorumlanır. Kalibrasyon çalışmaları esnasında skalp coverage skorlar klinik olarak anajen saç oranı, incelmış saçların dansitesi gibi saç parametreleri ile uyumludur ve verimlilik çok yüksektir (87).

2. Analitik Yöntemler:

Fototrikogram: İlk olarak 1970 yılında Saitoh tarafından kullanılan fototrikogram, uygulanması kolay, tekrarlanabilir, invaziv olmayan bir tekniktir. Saç büyüme siklusunun in vivo olarak çalışılmasına imkan verir (98).

Başlangıçta, fototrikogram analizleri manuel olarak yapılmıştır. 0. ve 5. günlerde çekilen fotoğraflar yan yana karşılaştırılmıştır. Kılların uzunluğu ve çapı, bir cetvelle ölçülmüş ve ortalama kıl büyüme hızı hesaplanmıştır (98). Daha sonraları imajlar dijital kameraya bağlanan dermatoskop üniteleri ile veya videomikroskopi kullanılarak 20-30-40-50 kat büyütülerek dijital olarak görüntülenmiş ve imaj işleme programları ile sayımlar

gerçekleştirilmiştir. İki fotoğraf karşılaştırılarak aşağıdaki parametreler hesaplanır. 48 saat sonra çekilen fotoğrafta uzayan kıllar, anajen kılları, uzamayan kıllar telojen kılları gösterir (98,99,100).

Fototrikogramın en son modifikasyonu epiluminesan mikroskop ile dijital analizin birleştirilmesini içerir (TrichoScan). Geleneksel fototrikogramla kıyaslanacak olunursa bu teknik makrofotoğraf çekimi yerine epiluminesan mikroskobu kullanır ve geçici boya ile kontrast artırılır. Uygulamada, önce hedef alandaki saçlar traşlanır, 3 gün sonra boyanır (10-12 dakika süreyle) ve dijital kamera veya epiluminesan mikroskop ile fotoğraflanır. Fotoğraf, kılları tanıyabilen program ile incelenir, program standart olarak 0.651 mm² lik alanı tarar ve aşağıdaki verileri saniyeler içinde otomatik olarak hesaplanır (98). Özellikle geliştirilmiş bilgisayar programları 20 dakikalık bir zaman içerisinde saç büyümesinin dört biyolojik parametresinin ölçülmesine olanak sağlar. Kontrast artımı saç tespitini artırır TrichoScan geliştiricileri hem hassas hem de hasta uyumu iyi olan, kliniğe dayalı bir ölçüm aracı yaratmak için yıllarca yaptıkları fototrikogram araştırmalarında ilgi çekmişlerdir. Kliniği bu sistemle donatmanın masrafı cevaplanması gereken önemli bir sorudur. Trichoscan, tekrarlanabilir olduğundan tedavinin başarısını izlemede kullanılabilir. Sistemin dezavantajı kontrast artırımı için boyaya ihtiyaç duyması ve yine saçların kesilmesidir. Programın hızlı sonuç vermesi dışında bir avantajı görülmemektedir (101).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Topikal anthralin ve topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon uygulanan alopesi areatalı hastalarda bu hastaların tedaviye olan cevaplarını ve ilaçların yan etkilerini fototrikogram ile takip etmek amacıyla bu çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, topikal anthralin (110) topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon (54) literatürde belirlenen formları arasında yaklaşık 3/1 oranındaki klinik başarılarını esas alarak iki ilaç arasında benzer oranlarda klinik başarı farkını göstermek için %95 güven düzeyinde ($\alpha = 0.05$) ve %95 güçle ($\text{power} = 1-\beta$; $\beta=0.10$) çalışmaya alınacak örnek büyüklüğü formülle hesaplandı. Her iki gruba 20'şer kişi alınmasına karar verildi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, klinik olarak alopesi areata tanısı konulan 19 erkek, 21 kadın toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Total veya üniversal alopesi olguları çalışmaya dahil edilmemiş yalnızca multilokuler alopesi bulunan hastalar çalışmaya alınmıştır. Tüm olgularda atrofi bulunup bulunmadığı klinik bakı ile araştırılmıştır. Klinik olarak tinea kapitis superficialis düşünülen çocuk hastalarda direkt mikroskopik mantar incelemesi yapılmıştır. Çalışmaya alınan olgular alopesi areata lezyonlarına önceden herhangi bir topikal tedavi uygulamamış ve sistemik tedavi almamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalara yaş veya hastalık süresi ayırd edilmemiştir. Tüm olgularda yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç zamanı, aile anamnezi, kaçınıcı tekrarı olduğu, remisyon şekli, remisyon süresi, lezyonun yeri kaydedilmiştir. Hastalarda rutin olarak hemogram, hematokrit, TSH, sT3 ve sT4, anti-TPO, anti-TG, Fe, DBK, ferritin, çinko, B12 vitamini, folik asit, IgE, AKŞ bakıldı. Tüm hastaların tedaviden önce alopesik alanın başlangıç fototrikogramı yapıldı. Tedavi uygulanan yama saçlı deri bölgesindeydi. Tedaviye alınan hastaların 20'sine klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon ve 20'sine anthralin % 0.5 konsantrasyonda başlandı. Topikal anthralin %0.5'e kısmi ve kozmetik

yanıt alınan hastalarda anthralin %1'e geçildi. Hastalar tedavilerini kendileri evde uyguladı. Topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon verilirken tutulum alanı vücut yüzeyinin %20'sini geçmeyenler tedaviye alındı. Hastaların alopesik bölgelerinin aylık fototrikogramı yapılp ilaçların etki ve yan etkileri (anthralin krem için kaşıntı, papül, püstül, eritem, renk değişikliği, yanma ve % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon için atrofi, telenjiektazi, papül, püstül, renk değişikliği, striata, kontakt dermatit) değerlendirildi. Epiluminesan mikroskopi ile telenjiektazi yan etkisi daha objektif olarak değerlendirildi.

Hastalara her gün anthralin krem alopesik alana tabaka oluşturacak şekilde ortalama 0.5-1 parmak ucu birimi miktarında (102) uygulandıktan sonra yirmi dakika bekletildi ve bu sürenin sonunda bol su ile yıkamaları söylendi. Hastalar anthralin kremin uygulama süresini irritasyon gelişmemişse her hafta 5 dakika arttırarak uyguladı. İlacın maksimum uygulanma süresi 120 dakika ile sınırlandırıldı. Hastalara uygulama sonrası ellerini yıkamaları, uygulama alanını güneşten korumaları ve elbise ya da çamaşırlarının anthralin ile boyanmasına karşı dikkatli olmaları konusunda uyarıda bulunuldu. Topikal anthralin 12 hafta uygulandıktan sonra tedavi yanıtına göre ya topikal % 0.05 klobetasol 17 propionat losyona geçildi ya da anthralin konsantrasyonu %1'e çıkarıldı ve 12 hafta daha bu tedavi uygulandı. Hastaların alopesik bölgeden aylık fototrikogram yapılmış ve kaşıntı, papül, püstül, eritem, renk değişikliği, yanma açısından her ay değerlendirildi.

Diğer hasta grubuna % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon şeklinde günde 2 kez uygulandı. Hastaların aylık fototrikogramları alındı. Lokal % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon tedavisi alan hastalar atrofi, telenjiektazi, papül, püstül, renk değişikliği, stria, kontakt dermatit yan etkileri açısından her ay değerlendirildi. % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon tedavisine 12 hafta içinde cevap alınamayan hastalarda topikal anthralin

%0.5 tedavisine geçildi ve 12 hafta boyunca anthralin uygulandı. % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon tedavisine yanıt alınan hastalara 12 hafta daha tedaviye devam edildi.

Fototrikogram yönteminde 1 milimetre kalınlığında delinmiş 1 cm²'lik şablon kullanılarak saçlar derinin 1 milimetre üstünde kesildikten 3 gün kadar sonra boyar madde ile boyanıp 12 dakika kadar beklendikten sonra alkol içerikli madde ile temizlenip fotoğraflandı. Program yardımıyla standart olarak 0.651 mm²'lik alan taranıp kıl sayısı (KS), saç yoğunluğu (SY), anagen saç oranı(ASO) ve telogen saç oranı (TSO) hesaplandı. Kullanılan ilaçların kıl sayısı (KS), saç yoğunluğu (SY), anagen saç oranı(ASO) ve telogen saç oranı (TSO) üzerine olan etkileri değerlendirildi. Topikal anthralin ve topikal % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon alan her iki hasta grubunda da ilk ay ve son ay KS, SY, ASO ve TSO değerlerindeki artış açısından değerlendirildi.

Hastalara başlangıç tedavisi 3 ay uygulanıp tedaviye yanıtları ve yan etkileri değerlendirildi. 3 ay içinde tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavi değişikliğine gidilmiştir. Tedavi değişikliği yapılan hastalarında yeni uygulanan tedavilerin yan etkileri de değerlendirilmiştir. Tedaviye cevap alınanlarda tedavi süresi 6 ay olarak belirlendi. Tedaviye alınan yanıt şu şekilde değerlendirildi:

1. Yetersiz Yanıt: Herhangi bir değişiklik olmayıp alopesik yamanın devam etmesi, sadece vellus kıllarının çıkması ya da seyrek tek tük pigmente veya pigmentsiz kılların olması

2. Kısmi Yanıt: Alopesi alanında % 75 ten az terminal kıl gelişimi olması

3. Kozmetik Yanıt: Alopesik alanda % 75' ten fazla terminal kıl gelişimi

İstatistiksel değerlendirmelerde veriler SPSS 13.0 programına girildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Topikal % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon va topikal anthralin alan grupların sürekli değişkenlerinin

karşılaştırılmasında normal dağılan gruplarda ve bağımsız gruplarda *t testi*, normal dağılmayan gruplarda ise Mann–Whitney *U testi* kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson kare testi kullanıldı. Her iki grupta ayrı ayrı KS, SY, ASO, TSO başlangıç ve 3. ve 6. aylardaki değerlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi. 3. aydaki fototrikogram değerlerinin gruplara ve zaman içindeki değişimi univariate kovaryans analizi ile irdelendi. S. Ü. Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 25/04/2007 tarihinde 2007/070 karar sayısı ile etik kurul onayı alındı. Tüm hastalara aydınlatılmış hasta onam formu imzalatıldı.

BULGULAR

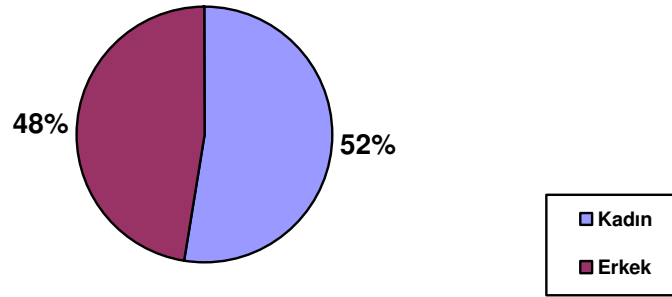
Tedaviye alınan toplam 40 hastanın yaş, cinsiyet, hastalık süresi, uygulanan tedavi çeşidi, alopesik alan sayısı, tedaviye yanıtları Tablo 2’de verilmiştir. Tedaviye alınan toplam 40 hastanın 19’u erkek (%47,5), 21’i kadın (%52,5) idi (Grafik 1). Topikal anthralin başlanan hastaların 10’u (%50) kadın, 10’u (%50) erkekti. Topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon başlanan hastaların 11’i kadın (%55), 9’u (%45) erkekti.

Tablo 2: Hastaların genel bulguları ve ilk üç aylık tedaviye olan yanıtları

NO	CİNS	YAŞ (yıl)	AİLE	TEKRARI	HASTALIK SÜRESİ (gün)	İLAC	YANIT
1	E	19	var	ilk	3	STEROİD	YV
2	K	29	yok	ilk	15	STEROİD	YY
3	K	38	yok	ilk	15	STEROİD	YY
4	E	42	yok	ilk	60	STEROİD	KY
5	K	26	yok	ilk	30	STEROİD	KY
6	E	21	yok	ilk	45	STEROİD	KY
7	K	7	yok	ilk	9	STEROİD	YV
8	K	30	yok	ilk	30	STEROİD	KY
9	K	26	yok	ikinci	720	STEROİD	KY
10	K	28	var	ilk	120	STEROİD	YY
11	K	39	yok	ilk	45	STEROİD	YY
12	K	23	yok	ilk	45	STEROİD	KY
13	E	15	yok	ilk	180	STEROİD	YV
14	K	50	yok	ilk	90	STEROİD	KY
15	E	24	yok	ilk	30	STEROİD	KY
16	E	25	var	ilk	30	STEROİD	YY
17	E	18	yok	ilk	30	STEROİD	YV
18	E	24	yok	ikinci	720	STEROİD	YY
19	E	20	yok	ilk	60	STEROİD	YV
20	K	24	var	ilk	180	STEROİD	YY
21	E	22	yok	ilk	360	ANTHRALİN	YY
22	E	7	var	ilk	60	ANTHRALİN	YV
23	E	7	yok	ilk	150	ANTHRALİN	YV
24	K	18	yok	ilk	45	ANTHRALİN	KY
25	K	18	yok	ilk	60	ANTHRALİN	YV
26	K	21	yok	ilk	90	ANTHRALİN	KY
27	K	37	yok	ikinci	15	ANTHRALİN	YY
28	E	19	yok	ilk	30	ANTHRALİN	YV
29	K	13	yok	ilk	60	ANTHRALİN	YV
30	E	12	yok	ilk	30	ANTHRALİN	YV
31	E	28	yok	ikinci	30	ANTHRALİN	KY
32	K	27	yok	ilk	90	ANTHRALİN	YY
33	K	9	var	ilk	15	ANTHRALİN	YV
34	E	11	yok	ilk	30	ANTHRALİN	YV
35	E	40	yok	ilk	60	ANTHRALİN	YY
36	K	23	var	ilk	150	ANTHRALİN	KY
37	K	26	var	ilk	90	ANTHRALİN	KY
38	E	31	yok	ilk	60	ANTHRALİN	KY
39	E	27	var	ikinci	120	ANTHRALİN	KY
40	K	13	yok	ilk	30	ANTHRALİN	KY

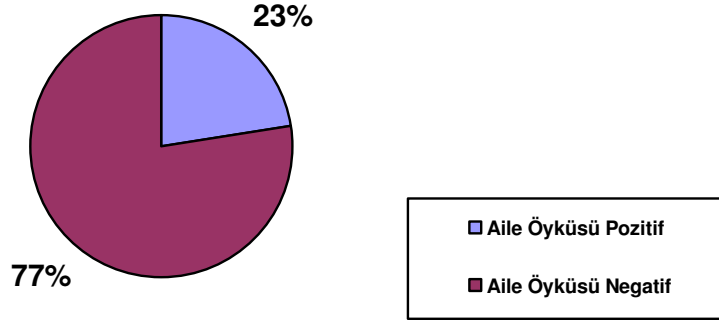
YY: Yanıt yok, KY: Kısmi yanıt, YV: Kozmetik yanıt var

Grafik 1: Hastaların cinsiyet dağılımı

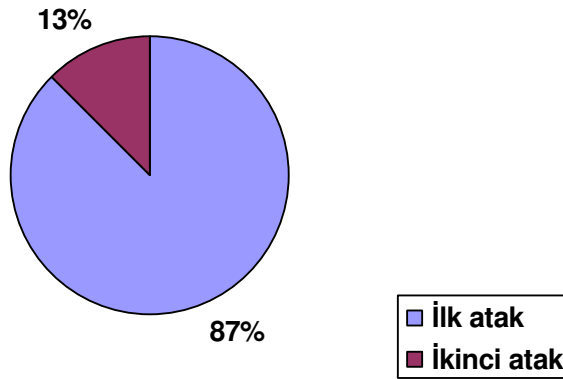


Tüm hastaların yaş ortalaması $23,42 \pm 10,04$ yılı. Hastalar 7 ile 50 yaşları arasındaydı. Kadın hastaların yaş ortalaması $25,00 \pm 10,44$ yılı. Erkek hastaların yaş ortalaması $21,68 \pm 9,54$ yılı. Hastalık süresi 3 ile 720 gün arasında olup hastalık süresi ortalaması tüm hastalar genelinde $100,8 \pm 158,05$ gün, kadın hastalarda $92,57 \pm 151,11$ gün ve erkek hastaların ki $109,89 \pm 169,01$ gündü. Hastaların 31'inde (%77,5) ailesinde alopesi areata öyküsü yokken, 9'unda (%22,5) aile tutulumu mevcuttu (Grafik 2). Hastaların 35'inde (%87,5) ilk kez alopesi atağı mevcutken, 5'inde (%12,5) ikinci kez atak olmuştu (Grafik 3).

Grafik 2: Alopesi areatalı hastalardaki aile öyküsü



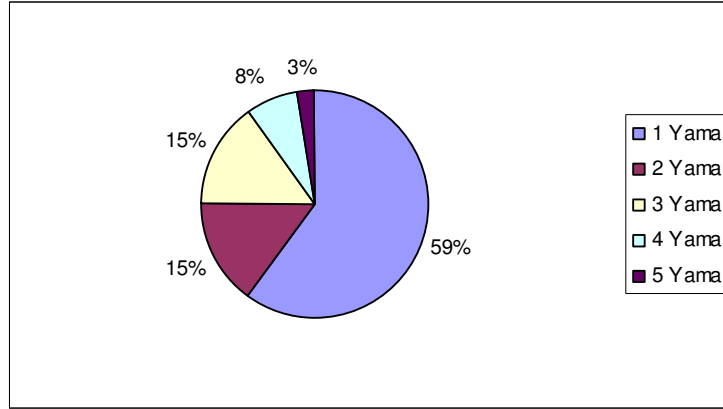
Grafik 3: Hastaların atak sıklığı



Alopesi areata yaygınlığı değerlendirildiğinde hastaların 24'ünde (%60) bir yama, 6'sında (%15) iki yama, 6'sında (%15) 3 yama, üçünde (%7,5) dört yama, birinde (%2,5) beş yama vardı (Grafik 4). Hastaların alopesi areata lezyonlarının dağılımına bakıldığında

dördünde (% 10) frontotemporal, sekizinde (%20) temporal, 12'sinde (%30) frontal, 15'inde (%37,5) vertex, 15'inde (%37,5) oksipital, 3'ünde (%7,5) sakal, 1'inde (%2,5) kaşta alopesik yama mevcuttu.

Grafik 4: Alopesi areata hastalarında lezyon sayısı



İlk üç aylık tedavi sonunda hastaların uygulanan tedaviye cevapları değerlendirildiğinde lokal % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon alan 20 hastanın 7'sinde (%35) yanıt alınmadı, 8'inde (% 40) kısmi yanıt alındı ve 5'inde (% 25) kozmetik yanıt alındı. Lokal olarak anthralin alan 20 hastanın ise 4'ünde (% 20) yanıt yoktu, 8'inde (% 40) kısmi yanıt alındı, 8'inde (% 40) ise kozmetik olarak saç gelişimi gözlemlendi. Üç aylık uygulama sonunda tedaviye alınan yanıtın tedavi gruplarına göre (lokal % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon ve lokal anthralin) dağılımı Tablo 3'de verilmiştir. Lokal anthralin ile kozmetik yanıt oranı daha yüksek saptandı. Fakat bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.470). Her iki ilaçla da aynı sayıda hastada kısmi yanıt alındı. Topikal anthralin alan grupta tedaviye yanıtızsız hasta oranı daha azdı fakat istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (p=0.321).

Tablo 3: İlk üç ayda uygulanan tedavi ile yanıt yüzdeleri

	YANITSIZ	KISMİ YANIT	KOZMETİK YANIT
STEROİD	7 (% 35)	8 (% 40)	5 (% 25)
ANTHRALİN	4 (% 20)	8 (% 40)	8 (% 40)

İlk üç aylık tedavi sonucu oluşan yan etkiler değerlendirildiğinde lokal anthralin alan hastalarda ilk ayda hastaların 5'inde (%25) kaşıntı, 8'inde (%40) eritem, 7'sinde (%35) yanma, 20'sinde (%100) renk değişikliği gözlemlendi. İkinci ayda hastaların 2'sinde (%10) kaşıntı, 4'ünde (%20) eritem, 3'ünde (%15) yanma, 1'inde (%5) papül, 20'sinde (%100) renk değişikliği gözlemlendi. Üçüncü ayda hastaların 1'inde (%5) kaşıntı, 2'sinde (%10) eritem, 1'inde (%5) yanma, 20'sinde (%100) renk değişikliği mevcuttu. Hiçbir hastada tedaviyi bırakmayı gerektirecek yan etki gelişmedi (Tablo 4).

Tablo 4 : Altı aylık lokal anthralin tedavisi sonucunda hastalarda görülen yan etki oranları

AY	Kaşıntı	Eritem	Yanma	Papül	Renk değişikliği
1.	5 (%25)	8 (%40)	7 (%35)	0	20 (%100)
2.	2 (%10)	4 (%20)	3(%15)	1 (%5)	20(%100)
3.	1 (%5)	2 (%10)	1 (%5)	0	20 (%100)
4.	0	1 (%6.25)	0	1 (%6.25)	16 (%100)
5.	0	0	0	0	12(%75)
6.	0	0	0	0	12(%75)

İlk üç aylık tedavi sonucu oluşan yan etkiler değerlendirildiğinde lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alan hastalarda ilk ayda hastalarda herhangi bir yan etki oluşmadı. İkinci ayda hastaların 1'inde (%5) papül ve püstüller gözlemlendi. Üçüncü ayda hastaların 1'inde (%5) atrofi, 2'sinde (%10) papül ve püstüller ortaya çıktı (Tablo 5).

Tablo 5 : Altı aylık topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisi alan hastalarda görülen yan etki oranları

AY	Atrofi	Telenjektazi	Papül, püstül	Taşiflaksi	Renk değişikliği	Stria	Kontakt dermatit
1.	0	0	0	0	0	0	0
2.	0	0	1 (%5)	0	0	0	0
3.	1 (%5)	0	2 (%10)	0	0	0	0
4.	1 (%5)	0	2 (% 15.3)	0	0	0	0
5.	2 (% 15.3)	2 (% 15.3)	2 (% 15.3)	5 (%38.4)	0	0	0
6.	2 (% 15.3)	2 (% 15.3)	2 (% 15.3)	5 (%38.4)	0	0	0

İlk 3 ay için yapılan fototrikogram incelemesinde (Tablo 6) her iki ilacı kullanan hasta gruplarında KS, ASO, TSO artışları değerlendirildiğinde topikal anthralin ve topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon kullanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,148). Saç yoğunluğunda anthralin grubunda anlamlı artış saptanmıştır (Tablo 7)

Tablo 6 : İlk üç aylık tedavi sonucunda KS, SY, ASO, TSO

NO	İLAC	KS_0	SY_0	ASO_0	TSO_0	KS_3	SY_3	ASO_3	TSO_3	YANIT
1	S	19,5	32,1	18	82	43,5	62,1	40	60	YV
2	S	14,5	24,7	5	95	24,1	31,9	15	85	YY
3	S	10,5	17	3	97	17,9	29,1	10	90	YY
4	S	17	25	14	86	28	42	30	70	KY
5	S	23	38,5	10	90	37,2	23,1	25	75	KY
6	S	17,8	23,2	11	89	29	45	30	70	KY
7	S	18,3	27,4	5	95	45,9	64,1	35	65	YV
8	S	28,5	43,1	11	89	45	74	30	70	KY
9	S	14,5	23,1	2	98	23	39	20	80	KY
10	S	19,7	29,4	10	90	15,4	22,5	3	97	YY
11	S	26,5	45,2	24	76	16,4	21,9	2	98	YY
12	S	20	34,1	10	90	30	55	25	75	KY
13	S	21	32,4	9	91	38	59,1	30	70	YV
14	S	13,9	24,1	8	92	13,9	21,4	7	93	KY
15	S	16	27,3	0	100	25	45	14	86	KY
16	S	27,5	40,2	25	75	36	55	35	65	YY
17	S	24,5	41,8	27	73	51,4	82,4	42	58	YV
18	S	26,5	33,9	20	80	18	24	16	84	YY
19	S	14,5	24,7	0	100	21,3	35,4	12	88	YV
20	S	19,5	33,3	9	91	38,4	62,1	32	68	YY
21	A	13,4	20,8	5	95	14	20	3	97	YY
22	A	29	39,3	20	80	50,2	88,5	35	75	YV
23	A	15	22,9	9	91	37,3	61,4	36	64	YV
24	A	14,3	20,5	8	92	24	39,4	25	75	KY
25	A	17,5	23,4	11	89	33,2	57,4	30	70	YV
26	A	16	26,4	10	90	26	40	23	77	KY
27	A	28	42	23	77	34,7	60,1	25	75	YY
28	A	22,5	38,4	25	75	49,5	68	39	61	YV
29	A	26	38,1	22	78	55,8	92,3	40	60	YV
30	A	23	34,3	20	80	41,5	74,6	34	66	YV
31	A	16	25,4	5	95	20	35	10	90	KY
32	A	14,5	22,8	0	100	16,4	27,6	10	90	YY
33	A	17	23,4	3	97	32,6	54	20	80	YV
34	A	15	22,9	7	93	27	42	20	80	YV
35	A	18	30,7	12	88	20,4	38	19	81	YY
36	A	28,5	43,4	10	90	42	72	25	75	KY
37	A	32,5	52,4	20	80	48	84,7	35	65	KY
38	A	21,4	35,3	18	82	32	60	35	65	KY
39	A	19	32,4	9	91	28	45	18	82	KY
40	A	15	25,1	3	97	24	42	10	90	KY

YY: Yanıt yok, KY: Kısmi yanıt, YV: Kozmetik yanıt var, KS: Kıl Sayısı, SY: Saç Yoğunluğu, ASO: Anagen Saç Oranı, TSO: Telogen Saç Oranı, 0: Başlangıç değerler, 3: 3. aydaki değerler, S: Steroid, A: Anthralin

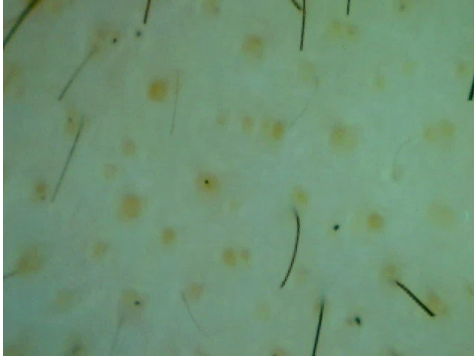
Tablo 7 : Başlangıçta ve üçüncü ayda KS, SY, ASO, TSO değerleri (ort±SS)

	Klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon			Anthralin		
	Başlangıç	3. ay	P	Başlangıç	3.ay	P
KS	19.6± 5.1	29.8±11.4	<0.001	20.1±5.8	32.8±11.9	<0.001
SY	31.0±7.7	44.7±18.7	0.005	30.9±9.0	55.1±20.1*	<0.001
ASO	11.0±8.1	22.6±12.2	0.002	12.0±7.5	24.6±10.8	<0.001
TSO	88.9±8.1	77.3±12.2	0.002	88.0±7.5	75.9±10.6	<0.001

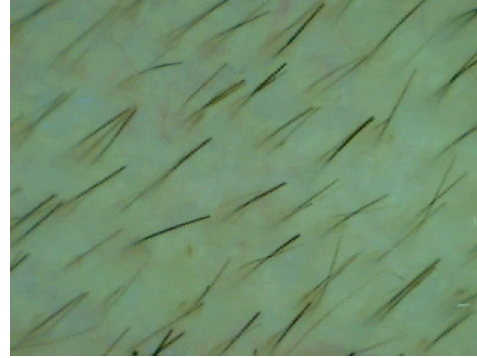
*Steroid grubuna göre üçüncü ayda P<0.05

Resim 1 : Tedavi sonunda kozmetik yanıt gelişen bir hastanın başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki fototrikogram görüntüleri

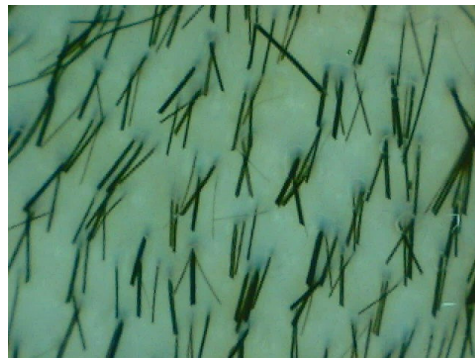
Başlangıç fototrikogram



3. aydaki fototrikogram



6. aydaki fototrikogram



Kısmi yanıt alınan hastalarda mevcut tedaviye 3 ay daha devam edildi. Kısmi veya kozmetik yanıt alınamayan hastalarda ise lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alan hastalarda lokal anthralin, lokal anthralin alan hastalara ise lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine geçilip 3 ay süresince uygulandı. Kısmi veya kozmetik yanıt alınan hastalarda başlangıçtaki tedavi 6 aya tamamlandı.

Anthralin tedavisi başlanmış olan, kozmetik yanıt ve kısmi yanıt alınan 16 (%80) hastada lokal anthralin tedavisine üç ay daha devam edildi. Kısmi yanıt alınan 8 (%40) hastanın 2'sinde (% 25) üç ay sonunda kozmetik yanıt alındı. Yanıt alınamayan 4 (%20) hastaya lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisi başlandı. Bu hastalardan 1 (%25) tanesinde kısmi yanıt alındı.

Anthralin tedavisine devam edilen kozmetik yanıt ve kısmi yanıt alınan 16 (%80) hastada ikinci üç ayda yan etkileri değerlendirildiğinde 1 (%6.25) hastada eritem, 12 (% 75) hastada renk değişikliği, 1 (% 6.25) hastada papül gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde ciddi kaşıntı ve bül gibi ciddi reaksiyon ve bölgesel lenfadenopati gelişmedi. Anthralin tedavisine yanıt alınamayan ve lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon başlanan 4 (%20) hastada yan etki olarak 1 (%25) hastada papül, 1 (%25) hastada atrofi gelişti.

Lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisi başlanmış olan, kozmetik yanıt alınan 5 (%25) ve kısmi yanıt alınan 8 (%40) hastada lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine üç ay daha devam edildi. Kısmi yanıt alınan hastaların 1'inde (%12.5) kozmetik olarak yanıt alındı. Yanıt alınamayan 7 (%35) hastada lokal anthralin tedavisine geçildi. Yanıt alınamayan 7 (%35) hastanın 2'sinde (%28.5) kozmetik olarak yanıt alındı.

Lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine devam edilen kozmetik yanıt ve kısmi yanıt alınan 13 (%65) hastada ikinci üç ayda yan etkileri

değerlendirildiğinde 2 (%15.3) hastada papül, 2 (%15.3) hastada atrofi, 5 (%38.4) hastada taşiflaksi , 2 (%15.3) hastada telenjektazi gözlemlendi.

Lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine yanıt alınamayan ve lokal anthralin başlanan 7 (%35) hastada yan etki olarak 1 (%14.2) hastada kaşıntı, 2 (%28.4) hastada eritem, 1 (%14.2) hastada yanma, tüm hastalarda renk değişikliği gözlemlendi.

Altı aylık tedavi sonucunda tedavi stili değiştirilmeyen hastalarda tedavi sonundaki değerlendirmede lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alan 13 (%65) hastanın 6'sında (%46.1), lokal anthralin alan 16 (%80) hastanın 10'unda (%62.5) kozmetik olarak yanıt alındı (Tablo 8). İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda her iki ilacın da kozmetik yanıt oranında anlamlı fark olmadığı ortaya çıktı (p = 0.379).

Tablo 8 : Lokal anthralin ve lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine altı ay devam eden hastaların tedavi sonunda kozmetik yanıtlarının değerlendirilmesi

	HASTA SAYISI	KOZMETİK YANIT ALINAN
STEROİD	13 (%65)	6 (%46.1)
ANTHRALİN	16 (%80)	10 (%62.5)

İlk üç ay sonunda tedavi değişikliğine gidilen hastalar tedavi açısından değerlendirildiğinde lokal anthraline cevap alınamayan 4 (%20) hastaya lokal steroid tedavisine geçilip 1 hastada (%25) kısmi yanıt elde edildi. Topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine yanıtızsız 7 (%35) hastada topikal anthraline geçilip 2 hastada (%28.5) kozmetik yanıt alındı (Tablo 9). İstatistiksel olarak lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyona yanıt alınamayıp anthralin tedavisine geçilen hasta grubunda tedavi başarısı istatistiksel olarak üstündü (p= 0.026).

Tablo 9: İkinci üç ayda tedavi değişikliğine gidilen hastaların tedavi yanıtları

	HASTA SAYISI	KOZMETİK YANIT	KISMİ YANIT	YANITSIZ
STEROİD + ANTHRALİN	7 (%35)	2 (%28.5)	5 (%71.5)	0
ANTHRALİN + STEROİD	4 (%20)	0	1 (%25)	3 (%75)

Kullanılan ilaçların kıl sayısı (KS), saç yoğunluğu (SY), anagen saç oranı(ASO) ve telogen saç oranı (TSO) üzerine olan etkileri değerlendirildi. Topikal anthralin ve topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alan her iki hasta grubunda da ilk ay ve son ay KS, SY, ASO ve TSO değerlerindeki artış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.148).

Hastaların yapılan laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin değeri 14,00±1,46 SD idi. İki hastada (%5) düşük, 38 (%95) hastada normaldi. Demir ortalaması 41,84±3,88 SD idi. 11 hastada (%27.5) düşük, 15'inde (%37.5) normal, 14'ünde (%35) yüksekti. Demir bağlama kapasitesi ortalaması 264,17±56,77 SD olup tüm hastalarda normaldi. Ferritin düzeyi ortalaması 42,75±35,33 SD olup 17 hastada (%42.5) düşük, 23'ünde (%57.5) normaldi. Çinko düzeyi ortalaması 11,93±1,82 SD olup 9 hastada (%22.5) düşük, 31'inde (%77.5) normaldi. Açlık kan şekerinin düzeyinin ortalaması 95,02±11,73 SD idi ve 36 hastada (%90) normal, 4'ünde (%10) yüksekti. B12 vitamini düzeyinin ortalaması 242,25±108,60 SD olup 6 hastada (%15) düşük, 34 hastada (%85) normaldi. Ig E düzeyi ortalaması 80,24±180,87 SD olup 8 hastada (%20) yüksek, 32 hastada (%80) normaldi. s T3 ortalaması 3,27±0,71 SD olup 2 hasta (%5) yüksek, 38 hasta (%95) normaldi. s T4 ortalaması 1.39±0,26 SD idi ve 2 hastada (%5) yüksek, 38 hastada (%95) normaldi. TSH ortalaması 1,77±1,10 SD olup 2 hastada (%5) yüksek, 2 hastada (%5) düşük, 36 hastada (%90) normaldi. TGAb 9 hastada (%22,5) yüksek, 31 hastada (%77,5) normaldi. TMAb düzeyi 8 hastada (%20) yüksek, 32 hastada (%80) normaldi.

TARTIŞMA

Alopesi areata hastalarında yaygın tutulum halinde tedavi genellikle yüz güldürücü olmazken saçlı deri tutulumu % 40'dan az olan yama tipi AA'lı olguların çoğunda tedavi ile saçların gelmesi beklenir. Günümüzde uygulanan tedaviler sadece hastalığı kontrol etmekte ve palyatif etki göstermektedir. Uygulanan topikal tedavilerin tümü sadece tedavi alanına etki etmekte olup sistemik etkileri yoktur (33). Topikal iritanlar tedavi seçeneklerinden biri olup anthralin (dithranol) bu amaçla kullanılan bir maddedir. Diğer bir topikal tedavi seçeneği ise topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyondur. Bu iki tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Çalışmamızda yama tarzı alopesi areatalı olgularda topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon ve topikal anthralin % 0.5-1 etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen her tedavi grubunda 20 olmak üzere toplam 40 hastada erkeklerin %47.5'lük oranına karşılık, kadınların %52.5'lük bir orana sahip olduğu saptanmıştır, yani kadınlarda hafif bir baskınlık söz konusudur. Alopesi areatanın genellikle her iki cinsi eşit olarak tuttuğu bilinmesine rağmen kadınlarda (103,104,105) veya erkeklerde daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (106,107).

Olguların %95'inde alopesi 40 yaşın altında başlamıştı. Benzer şekilde Tan %85.8 ve Sharma %91.2 oranında alopesinin 40 yaşın altında ortaya çıktığını bildirmiştir (106,108). Çalışmamızda yaşla birlikte alopesinin ortaya çıkış sıklığının azaldığı görüldü. Başlangıç yaşı 20 yaş altında olan olguların oranı %35 olarak saptandı ve yapılan çalışmalarda da 20 yaş altında alopesi başlangıç oranı %20-60 arasında bulunmuştur (106,108,109). Klinik patern yönünden incelendiğinde, tek yama %60 ve multiple yama %40 olguda gözlenmiştir.

Hastaların alopesi areata lezyonlarının dağılımına bakıldığında dördünde (%10) frontotemporal, sekizinde (%20) temporal, 12'sinde (%30) frontal, 15'inde (%37.5) verteks, 15'inde (%37.5) oksipital, üçünde (%7.5) sakal, birinde (%2.5) kaşta alopesik yama mevcuttu. Saçlı deri tutulumu daha sık gözlenmekteydi.

Aile anamnezi, 40 kişinin 9'unda alınmıştır ki bu oransal olarak %22.5' e denk düşmektedir. Genel olarak yapılan çalışmalarda aile insidansı % 10-27 olarak bildirilmektedir (17).

Çalışmamızda lokal anthralin tedavisi alan hastalar ilk üç ayda değerlendirildiğinde % 40'ında kozmetik iyileşme, % 40'ında kısmi iyileşme ortaya çıkarken, 4 (% 20) hastada tedaviye cevap vermedi. Schmoekel'in yaptığı çalışmada 24 olgudan 18'inde (%75) topikal anthralin ile kozmetik iyileşme saptanmıştır (110). Nelson ise anthralinin minimal kontakt dermatit oluşturacak konsantrasyonlarının hiçbir olguda yanıt vermediğini tespit etmiştir (111). Fiedler ve arkadaşlarının çalışmasında ise 38 hastanın 11'inde (%29) kozmetik iyileşme gözlenmiştir (112). Tek başına anthralin kullanılarak yapılan çok fazla sayıda çalışma mevcut değildir. Anthralin ile yapılan çalışmalarda etkinlik yönünden belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Bu farklılıklar değişik çalışmalarda kozmetik iyileşmenin tanımının farklı yapılması ve de hasta gruplarının farklı oluşundan kaynaklanmaktadır. Schmoekel'in çalışmasına yalnızca yama alopesi areata olguları dahil edilmiştir. Biz de çalışmamızda yama tarzı alopesi areata hastalarına tedavi verdik. Fiedler ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş oldukları çalışma ise saçlı derinin %75'ini tutan alopesi olgularını kapsamaktaydı. Yalnızca 4 hastada saçlı derinin %25'inden az saç kaybı gözlenmektedir. Yalnızca minimal iritan kontakt dermatit oluşturacak anthralin konsantrasyonlarının (%0.1

ve %0.5) hiçbir olguda terminal saç gelişimini sağlayamadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (111).

Hastaların başlangıç ve 3. aydaki KS, SY, ASO, TSO karşılaştırıldığında heriki ilaç arasında KS, ASO, TSO arasında anlamlı bir fark saptanmazken SY anthralin alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$).

Yama tarzı alopesi areatada azeleik asit ve anthralin tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada anthralin ile hastaların % 18'inde yetersiz yanıt, % 25'inde kısmi yanıt ve % 57'sinde kozmetik yanıt elde edilmiştir. Hiçbir hastada ciddi yan etki gelişmezken sadece 2 olguda kaşıntı, yanma ve kızarıklık saptanmıştır (113).

Lokal anthralin tedavisine ilk üç ay içerisinde yanıt alınamayan 4 (% 20) hastaya lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisi başlandı. Bu hastalardan 1 tanesinde üç ay sonunda lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon ile kısmi yanıt alındı.

Bizim çalışmamızda tedavi sonucu oluşan yan etkiler değerlendirildiğinde lokal anthralin alan hiçbir hastada allejik reaksiyon gelişmedi. Ortaya çıkan hafif iritasyon belirtileri tedavi devamında kayboldu. Yapılan çalışmalarda bazı olgularda aşırı kaşıntı ve deskuamasyon, lokal piyodermi gelişimi veya rejyonel lenfadenopati şeklindeki yan etkiler bizim çalışmamızda gözlenmemiş hiçbir olguda tedaviye ara verilmesini veya tedavinin kesilmesini gerektirecek derecede bir iritasyon gelişmemiştir (112,114). Fiedler birçok hastada tedavinin başlangıcında çok hafif inflamasyon belirtileri geliştiğini ve giderek bunların kaybolduğunu yayınlamıştır (59).

Çalışmamızda lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisi alan hastalar ilk üç ayda değerlendirildiğinde % 25'inde kozmetik iyileşme, % 40'ında kısmi iyileşme gözlenirken, 7'sinde (%35) yanıt alınamadı. AA tedavisinde topikal kortikosteroidlerin

etkileri üzerine çok az çalışma vardır ve etkisi hala tartışmalıdır. Bazı yazarlar etkisinin plasebodan üstün olmadığı görüşüne sahiptirler (48).

Topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon kullandığımız hastalarda ilk üç ay içinde yanıt alınamayan 7 (% 35) hastada lokal anthralin tedavisine geçildi ve 2 hastada kozmetik olarak yanıt alınırken diğer 5 hasta tedaviye kısmi yanıt verdi.

AA'nın standart topikal kortikosteroid losyon, krem, pomad ile yapılan kontrollü çalışmalarda bir kısım fayda sağlamakla beraber, yakın zamanlarda yapılan, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 12 haftalık, günde iki kez %0.25'lik desoksümetazon krem uygulanmış, ancak tam iyileşme sağlamada plaseboya üstünlüğü bulunamamıştır (53).

Çalışmamızda lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon verilen hastalarda tedavi süresi boyunca allerjik reaksiyon gelişmedi. Tedavinin ikinci ayında topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyona bağlı komplikasyon olarak papül ve püstül gözlenmeye başlarken, atrofi üçüncü ayda telenjektazi ise beşinci ayda gözlendi.

Fluosinolone asetonid krem günde iki kez 6 ay süre ile uygulanarak yapılan bir çalışmada, olguların %61'inde başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir. Hiçbir hastada iritan veya allerjen dermatit gelişmezken, hastaların % 18'inde lokalize akneiform erüpsiyon gelişmiştir (48).

Çok güçlü topikal kortikosteroidler en azından üç ay kullanılmalı ve etkili ise devam edilmelidir. İlacın cilde penetrasyonu ve kıl bulbusuna ulaşımını arttırdığı düşünülen farklı formülasyonlar ve oklüzyon prosedürlerinin eklenmesi daha iyi sonuçlar alınabilmesini sağlamaktadır. Çok merkezli olarak yapılan sınırlı yama tarzı AA'sı (%26'dan az saç kaybı) olan 61 hastalık bir çalışmada 12 hafta günde iki kez uygulanan %0.12 betametazon valerat köpük formunun % 0.05 betametazon dipropionat losyondan anlamlı olarak üstün olduğu

saptanmıştır. Tedaviden 8 hafta sonra köpük ile tedavi edilen hastaların %61'inde %75'den fazla yeni saç çıkışı gözlenirken bu oran losyon kullanan hastalarda % 27 idi (54). Bu çalışmalardan da anlaşıldığı gibi kortikosteroidlere ait yeni formülasyonların uygulanması ile daha iyi yanıtlar alınabilmektedir.

Her iki ilaca ilk üç ay içerisinde kozmetik yanıt değerlendirildiğinde lokal anthralin alan hastalarda %40 iken lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alan grupta bu oran %25 olarak saptandı. Lokal anthralin ile kozmetik yanıt oranı daha yüksek saptandı. Fakat bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (Ki kare = 0.470). Her iki ilaçla da aynı sayıda hastada kısmi yanıt alındı. Tedaviye yanıtız hastalar karşılaştırıldığında lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alan hastaların %35'lik oranına karşı lokal anthralin alan hastaların %20'sinde yanıt alınmadığı saptandı. Yine burada da anthralin alan grupta yanıtız hasta oranı daha azdı fakat istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (p=0.321).

Her iki grupta da kısmi yanıt alınan hastaların altı aylık tedavi sonundaki değerlendirilmesinde lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alan grupta 1 hastada, anthralin alan grupta 2 hastada kozmetik yanıt elde edildi. Anthralin tedavisi alan hastaların altı aylık değerlendirilmesinde %62.5 hastada kozmetik yanıt alınırken, lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alan grupta bu oran %46.1 olarak saptandı. Yapılan istatistiksel çalışmalar bu ilacın kozmetik yanıt oranında anlamlı fark olmadığı ortaya çıktı (p= 0.379).Anthralin tedavisinin altı aylık süreçte de daha başarılı olduğu saptandı. İlk üç aylık tedaviye yanıtız hastalarda tedavi değişikliği sonrası yanıtlara bakıldığında lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon yanıt alınamayıp anthralin başlanan grupta %28.5 oranında kozmetik yanıt, %71.5 oranında kısmi yanıt alınırken; anthraline yanıt alınamayıp lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon başlanan grupta %25 oranında kısmi yanıt alındı. İstatistiksel olarak lokal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon yanıt alınamayıp anthralin alan hasta grubunda tedavi başarısı anlamlı olarak üstündü (p = 0.026).

Bağımsız örneklem t-testi kullanılarak ilk üç ay içerisinde kullanılan ilaçların kıl sayısı (KS), saç yoğunluğu (SY), anagen saç oranı(ASO) ve telogen saç oranı (TSO) üzerine olan etkileri değerlendirildi. Topikal anthralin ve topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alan her iki hasta grubunda da ilk ay ve son ay KS, SY, ASO ve TSO değerlerindeki artış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,148$).

Hastalık süresi ile hastaların tedaviye cevabı korelasyon testiyle değerlendirildi. Hastalık süresi arttıkça her iki ilaç grubundaki hastalarda da tedaviye yanıtın azaldığı ve ilacın KS, SY, ASO, TSO olan etkisinin hastalık süresi arttıkça azaldığı tespit edildi.

Diğer tedavi yöntemleri olan DNCB ile % 22-68 (65), topikal minoksidil ile % 0-52 (112, 116 ,117), intralezyonel kortikosteroid ile % 65-95 (59), topikal azeleik asit ile %53,3 (113) şeklinde cevap alındığı bildirilmiştir. Topikal anthralin ve topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon ile elde edilen sonuçlar diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırılabilir. Diğer tedavi yöntemleri ile daha başarılı etkiler elde edilmesine rağmen bunlar çelişkili olup bu ilaçların gerek yan etkileri, gerek uygulama güçlükleri gerekse maddi olarak yüksek maliyetleri kullanımlarını sınırlamaktadır. Topikal anthralin ve topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon yama tipi AA'da güvenli ve etkin bir tedavi seçeneğidir. Topikal kortikosteroid uygulamasına cilde penetrasyonu ve kıl bulbusuna ulaşımını arttıran farklı formülasyonlar ve oklüzyon prosedürlerinin eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alınabilir.

Çalışmamız sonucunda topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon ve topikal anthralinin yama tarzı alopesi areata tedavileri arasında istatistiksel olarak kesin bir üstünlük saptanamamıştır. Buna rağmen topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine yanıtız hastalara uygulanan anthralin tedavisi, anthralin tedavisine yanıtız hastalara uygulanan topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine kıyasla tedavide kısmi

olarak üstün saptanmıştır. Topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine cevap alınamayanlarda tedavi seçeneği olarak topikal anthralin tercih edilebilir.

SONUÇ VE ÖZET

Topikal anthralin ve topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon alopesi areata olgularındaki etkinliğini karşılaştıran, bu iki ilacın yan etkilerini değerlendiren randomize, prospektif çalışma mevcut değildir. Yaptığımız bu çalışmada klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon ve anthralin % 0.5 yama tarzı alopesi areata olgularındaki etkinliği, tedavilere bağlı gelişen yan etkiler fototrikogram ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda her iki tedavinin terapötik olarak üstünlüğü saptanmamıştır. Yalnızca topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon cevap vermeyen hasta grubunda anthralin tedavisine geçildiğinde, anthraline cevap vermeyip topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyona geçilen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı bir saç gelişimi gözlenmiştir.

Topikal anthralin kullanan hastaların yan etkileri değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında gözlenen kaşıntı, eritem, yanma, renk değişikliği şeklindeki yan etkiler tedavi devamında kaybolmuştur. Hastaların hiçbirinde tedaviye son vermeyi gerektirecek irritasyon gelişmemiştir.

Topikal % 0.05 klobetasol 17 propionat losyon kullanan hastaların yan etkileri değerlendirildiğinde atrofi üçüncü ayda, telenjektazi beşinci ayda, papül ve püstül ikinci ayda, taşıflaksi beşinci ayda ortaya çıktı.

Alopesi areata kronik seyirli, hızlı progresyon gösterebilen bir hastalık olup tedaviye dirençli bir seyri mevcuttur. Uygulanan tedaviler altta yatan nedenin supresyonuna yöneliktir. Hastalarda kozmetik yanıt sağlanabilmesi için uzun süreli tedaviler uygulanması gerekmektedir. Uygulanacak tedavi etkili, yan etkisi az, uygulanabilmesi kolay ve maliyeti düşük bir tedavi olmalıdır. Bu şartlar göz önüne alındığında topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon ve topikal anthralin yama tarzı alopesi areatada iyi birer seçenek gibi gözükmektedir. Topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon tedavisine cevap alınamayanlarda tedavi seçeneği olarak topikal anthralin tedavisi bir tedavi seçeneği olabilir.

Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçları ve literatür taramaları bu iki ilacın etkinliği açısından daha geniş serilerde çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: alopesi areata, topikal anthralin, topikal klobetasol 17 propiyonat % 0.05 losyon

SUMMARY

Not many randomized, prospective researches are found to compare the effectiveness in cases of topical anthralin and clobetasol 17 propiionate % 0.05 lotion in alopecia areata and evaluating side effects of these two drugs. It's been evaluated in our research the effectiveness and side effects of the drugs by phototrichogram on clobetasol 17 propiionate % 0.05 lotion and anthralin % 0.5 patch type of cases. No therapeutic superiority of both two treatment has been determined in our research. When only anthralin treatment put into practise on the patient group who is not giving response to topical clobetasol 17 propiionate % 0.05 lotion, an noteworthy hair growing has been observed statistically in proportion to the patient group who is not giving response to anthralin and practise topical clobetasol 17 propiionate % 0.05 lotion.

When side effects have been evaluated on the patients using topical anthralin, the side effects such as itch, erythema, burning, colour difference have been disappeared on going therapy. No irritation has been observed on any patients to stop the therapy.

When side effects have been evaluated on the patient using topical clobetasol 17 propiionate % 0.05 lotion, atrophy in third month, telangiectasia in fifth month, papul and pustul in second month, tachyphylaxis in fifth month have been come out.

Alopecia areata is such a chronic and showing fast progress sickness that it has strong resistance to the treatment. The treatment aims suppression of basic reasons. A long lasting treapy is necessary to get cosmetic results on patients. The therapy to be applied must be effective, with few side effects, easy application and low cost . When taking into consideration of these condition topical corticosteroid and topical anthralin seems a good alternative for patch type of alopecia areata. Topical anthralin can be an alternative treatment for the patients that can not be taken response to topical clobetasol 17 propiionate % 0.05 lotion treatment.

Our research and literature studies have proved that larger series are needed for effectiveness of these two drugs.

Key words: alopecia areata, topical anthralin, topical clobetasol 17 propiyonate % 0.05 lotion.

KAYNAKLAR

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Disease of hair. *Dermatology*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000.p.1099-140.
2. Dawber RPR, Berker de D. Disorders of hair. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds.). *Textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1998. p.2869-973.
3. Forslind B. Structure and function of the hair follicle. In: Camacho FM, Randall VA, Price VH, editors. *Hair and its disorders. Biology, pathology and management*. 1st ed. London, Martin Dunitz Ltd; 2000.p.3-15.
4. Sinclair R, Banfield C, Dawber RPR. *Handbook of disease of the hair and scalp*, Blackwell Science; 1999.p.3-23.
5. Aras N: Kılın yapısı ve Gelişim Siklusu. 13.Ulusal Dermatoloji Kongresi, Adana, Türkiye 2-5 Ekim 1990:20-5
6. Jakubovic RH, Ackerman AB: *Structure and Function of skin: Development, Morphology and physiology in Dermatology* (eds. Moschella, SL, Hurley HJ). 3rd ed., Vol1 WB Saunders Company, Philadelphia, 1992; 3-79.
7. Olsen EA. Hair. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 6th ed. New York : Mc Grow-Hill; 2003.p. 633-55.
8. Habif TP. *Clinical Dermatology: a color guide to diagnosis and therapy*. 4th ed. New York: Mosby; 2004.p.834-63.
9. Sperlink LC. Hair Anatomy for the clinician. *J. Am. Acad. Dermatol* 1991; 25: 1-17.
- 10 - Foitzik K. *Biology of the Hair Follicle : The Basics*. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25:2-10.

11. Paus R, Foitzik K. In Search of the "Hair Cycle Clock": A Guided Tour. *Diferantiation* 2004;72:489-511.
12. Lavker RM, Bertolina AP, Sun TT. Biology of hair follicles. In: Freednerg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 6th ed. New York : Mc Grow-Hill; 2003.p.148-59.
13. Dawber RPR, James WD, Berger TG. Disorders of the skin appendages. *Andrews' diseases of the skin*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders CO.2000.p.943-90.
14. Nanda A, Al-Fouzan AS, al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002;19:482-5.
15. Mc Donagh AJG, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996;14:661-70.
16. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata : an evaluation of 763 patients. *Arch. Dermatol* 1963;88:290-7.
17. Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata : a questionnaire analysis of patient and family. *Int. J. Dermata* 1992;31:186-9.
18. Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J am Acad Dermatol* 1995;33:757-64.
19. Srerri L, Pace JL. Identical twins with identical alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:766-7.
20. So A. Genetics, polymorphism and regulation of expression of HLA region genes. In : Lechler R, editor. *HLA and disease*. San Diego (CA) : Academic Pres. 1994.p.1-10.
21. Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:757-64.

22. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, et al. Class II alleles in long standing patchy alopecia totalis/alopecia universalis and longstanding patchy alopecia areata differentiate these two clinical groups. *J. Invest Dermatol* 1995;104:4-5.
23. Colombe BW, Lou CD, Price VH. Genetic basis of alopecia areata : HLA in longstanding disease (oral presentation). Third International Research Workshop on Alopecia areata. Washington DC; Nov 5,1998.
24. Utaş S , Patiroğlu T , Özcan H. Alopesi areatalı hastalarda HLA klas 1 ve klas 2 antijenleri. *Türkderm* 1997;31:120-3.
25. Kavak A, Baykal C, Özarmağan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000;39:589-92.
26. Akar A, Orkunoğlu E, Şengül A, Özata M, Gür AR. HLA class II alleles in patients with alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2002;12:236-9.
27. Tazi-Ahnini R, Cox A, McDonagh AJ et al. Genetic analysis of the interleukin-1 receptor antagonist and its homologue IL-1L1 in alopecia areata: strong severity association and possible gene interaction. *Eur J Immunogenet* 2002;29:25-30.
28. Carter DM, Jegasothy BV. Alopecia areata and Down Syndrome. *Arch.Dermatol* 1976;112 :1397-9.
29. Van Scott EJ. Morphologic Changes in pilosebaceous units and anagen hair in alopecia areata. *J. Invest Dermatol* 1958;31:35-43.
30. Bergfeld WF, Tam RC, Remzi BK. Alopecia areata and thyroid disease. Presented as a poster at the Third International Research Workshop on Alopecia Areata, Washington, DC, Nov 5,1998.
31. McDonagh AJG, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1998;14:661-70.

32. Friedmann PS. Decreased lymphocyte reactivity and autoimmunity in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1981;105:145-52.
33. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:549-66.
34. Kalish RS, Gilhar A. Alopecia areata autoimmunity-the evidence is compelling. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8:164-7.
35. Kalish RS, Gilhar A. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatologic Therapy* 2001;14:322-8.
36. Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:73-8.
37. Koca R, Armutçu F, Altınyazar HC, Gürel A. Evaluation of lipid peroxidation, antioxidant status, and serum nitric oxide levels in alopecia areata. *Med Sci Monit* 2005;11:296-9.
38. Colon EA, Popkin MK, Callies AL, Dessert NJ, Hordinsky MK. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Compr Psychiatry* 1991;32:245-5.
39. Güleç AT, Taşkıntuna N, Duru Ç, Saray Y, Akçalı C. Alopesi areatada psikolojik faktörlerin rolü ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Türkderm* 2002;36:178-81.
40. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999;38:19-24.
41. Toyoda M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Expression of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2001;144:46-54.
42. Olsen E, Hordinsky MK, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, Stenn K. Alopecia areata investigational assessment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:242-6.
43. Önder M, Özsoy E. Alopesi areata. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B (Editörler). *Pediyatrik dermatoloji*'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p.501-8.

44. Hordinsky MK. Clinical presentations of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001;14:291-6.
45. Peereboom-Wynia JDR, Koerten HK, Van Joost TH, et al. Scanning electron microscopy comparing exclamation mark hairs in alopecia areata with normal hair fibers, mechanically broken by traction. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:47-50.
46. Headington JT. The histopathology of alopecia areata [abstract]. *J Invest Dermatol* 1991;96:69.
47. Whiting DA. The histopathology of alopecia areata in vertical and horizontal sections. *Dermatologic Therapy* 2001;14:297-305.
48. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. *Dermatologic Therapy* 2001;14:306-16.
49. Balevi Ş. Alopesi areata. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:15-18.
50. Shapiro J, Price V, Lui H. Hair regrowth: therapeutic agents. *Dermatol Ther* 1998;16:341-56.
51. Niedner R, Schötf E: *Deri Hastalıkları. Kortizon Tedavisi*. Ed. Kaiser H, Kley K. 9. baskı, 1. Türkçe baskı. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1976;346-85.
52. Ferrando J, Moreno-Arias GA. Multi-injection plate for intralesional corticosteroid treatment of patchy alopecia areata. *Dermatol Surg* 2000;26:690-1.
53. Charuwichitratana S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000;136:1276-7.
54. Mancuso G, Balducci A, Casadio C, et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol* 2003;42:572-5.
55. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:96-8.

56. Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999;341:9649-73.
57. Griffiths WAD, Wilkinson JD: Topical Therapy. *Textbook of Dermatology* Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. 5th ed. London, Blackwell Scientific Publ, 1992:3037-84.
58. Morliere P, Dubertret L, Melo T, Salet C, Fosse M, Santus R: The effect of anthralin (dithranol) on mitochondria. *Br J Dermatol* 1985;112:509-15.
59. Fiedler VC: Alopecia areata: A review of therapy, efficacy, safety and mechanism. *Arch Dermatol* 1992;128:1519-22.
60. Fisher DA. Desideratum dermatologica-wanted: a dependable and safe means to prevent alopecia areata progression to the totalis/universalis state. *IntJ Dermatol* 1998;37:497-9.
61. Seiter S, Uğurel S, Tilgen W, Reinhold U: High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology* 2001;202:230-4.
62. Nakajima T, Inui S, Itami S: Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: study of 139 patients. *Dermatology* 2007;215:320-4.
63. Sharma VK: Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Dermatol* 1996;35:133-6.
64. Sharma VK, Muralidhar S: Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatric Dermat* 1998;15:313-7.
65. Rokhsar CK, Shupack J L, Vafai J J, Washenik K: Efficacy of topical sensitizers in treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:751-61.
66. Sehgal VN, Jain S. Alopecia areata: past perceptions. *Int JDermatol* 2002;41:189-90
67. Cotellesa C, Peris K, Caracciolo E, Mordenti C, Chimenti S. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:73-6.
68. Buckley DA, DuVivier AWP. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol* 2001;145:385-405.
69. Denli YG, Memişoğlu HR, Acar NA. Alopesi areatada PUVA tedavisinin etkinliği. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı, 1996;149-54.

70. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R, Weidman M, Peter RU, Kerscher M. The PUVA turban as a new option applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001;449:248-52.
71. Denli YG, Yücel A. PUVA ile kombine tedaviler. *T Klin Dermatoloji* 2002;12: 88-93.
72. Oğuz O, Serdaroğlu S, Kutlubay Z, Küçükkoğlu S. Alopesi areatada siklosporinin yeri: ne zaman ve nasıl? *Türkderm* 2000;34:41-4.
73. Akyol A, Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E. Alopesi areatada kriyoterapi ile elde edilen sonuçlar. XII. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu Serbest Bildiriler Kitabı, 1995;123-9.
74. Lei Y, Nie Y, Zhang J, Liao D, Li H. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. *Arch Dermatol* 1991;127:1851-2.
75. Thiers BH. Topical tacrolimus; treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000;136:124.
76. Ellis CN, Brown M F, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:541-4.
77. Magee KL, Hsu SM, Tucker SB. Trial of intralesional interferon alfa in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1990;126:760-2.
78. Baar HM, Vleuten CJ, Kerkhof PC. Dapsone versus topical immunotherapy in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995;133:270-4.
79. D'Ovidio R, Claudatus J, Di Prima T. Ineffectiveness of imiquimod therapy for Alopecia Totalis/Universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:416-7.
80. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg* 2007;33:1483-7.
81. Waiz M, Saleh AZ, Hayani R, Jubory SO. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata. *J Cosmet Laser Ther* 2006;8:27-30.
82. Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, Lacour JP, Ortonne JP. 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:837-8.
83. Bui K, Polisetty S, Gilchrist H, Jackson SM, Frederic J. Successful treatment of alopecia universalis with alefacept: a case report and review of the literature. *Cutis* 2008;81:431-4.

84. Abramovits W, Losornio M. Failure of two TNF-alpha blockers to influence the course of alopecia areata. *Skinmed* 2006;5:177-81.
85. Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C, Gintzou C, Vergou T, Katrinaki A, Kalogeromitros D. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:456-7.
86. Köse O, Safali M, Bülent Taştan H, Gür AR. Mycophenolate mofetil in extensive Alopecia areata: no effect in seven patients. *Dermatology* 2004;209:69-70.
87. Neste V. Assessment of hair loss. clinical relevance of hair growth evaluation methods. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:358-65.
88. Uno H, Cappas A, Schlagel C. Cyclic dynamics of hair follicles and the effect of minoxidil on the bald scalps of stump-tailed macaques. *Am J Dermatopathol* 1985;7:283-97.
89. Headington JT. Transverse microscopic anatomy of human scalp. *Arch. Dermatol* 1984;120:449-56.
90. Lee MS, Kossard S, Wilkinson B, Doyle JA. Quantification of hair follicle parameters using computer image analysis: A comparison of androgenetic alopecia with normal scalp biopsies. *Australas. J. Dermatol* 1995;36:145-7.
91. Van Scott EJ. The growing hair roots of the human scalp and morphologic changes therein following Amethopterin therapy. *J Invest Dermatol* 1957;29:197-204.
92. Rushton DH, Brouvver BD, Coster WD. Comparative evaluation of scalp hair by phototrichogram and unit area trichogram analysis within the same subjects. *Acta Derm Venereol* 1993;73:150-3
93. Dawber RPR, Ebling FJG, Wojnarowska FT. Disorders of Hair in *Textbook of Dermatology* (Eds Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG), ed 5, Vol 4. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992;2533-57.
94. Pecoraro V, Astore IPL. Measurement of hair growth under physiological conditions. In: Orfanos CE, Happle R (eds). *Hair Diseases*. Berlin: Springer-Verlag, 1989;237-54.
95. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977;97:247-54.

96. Canfield D. Photographic documentation of hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin* 1996;14:713-21.
97. Guarrera M, Semino MT, Rebora A. Quantitating hair loss in women: a critical approach. *Dermatology* 1997;194:12-6.
98. Dhurat R. Phototrichogram. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:242-4.
99. Tajima M, Hamada C, Arai T, Miyazawa M, Shibata R, Ishino A. Characteristic features of Japanese women's hair with aging and with progressing hair loss. *J Dermatol Sci* 2007;45:93-103.
100. Van Neste D. Female patients complaining about hair loss: documentation of defective scalp hair dynamics with contrast-enhanced phototrichogram. *Skin Res Technol* 2006;12:83-8.
101. Chamberlain AJ, Dawber RPR. Methods of evaluating hair growth. *Australas J Dermatol* 2003;44:10-8.
102. Long CC, Finlay AY. The fingertip unit-a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:444-7.
103. Nanda A, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. A prospective survey of pediatric dermatology clinic patients in Kuwait: an analysis of 10,000 cases. *Pediatr Dermatol* 1999;16:6-11
104. Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. *Pediatr Dermatol* 2002;19:6,482-5.
105. Tan E, Tay YK, Goh CL, et al. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore-a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002;41:748-53.
106. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996;35:22-7.
107. Sharma VK, Kumar B, Dawn G. A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh, India. *Pediatr Dermatol* 1996;13:372-7.
108. Tan E, Tay YK, Giam YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatr Dermatol* 2002;19:298-301.
109. Price VH. Alopecia areata. clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991;96:68.

110. Schmoekel C, Weissmann I, Plevvig et al. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis. *Arch Dermatol* 1979;115:1254-5.
111. Nelson DA, Spielvogel RL. Anthralin therapy for alopecia areata. *Int J Derm* 1985;24:606-7.
112. Fiedler-Weiss V, Buys C. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987;123:1491-3.
113. Saşmaz Sezai, Arıcan Ö. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:403-6.
114. Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ et al. Treatment of resistant alopecia areata. *Arch Dermatol* 1990;126:756-9.
115. Shi YP. Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata and male-pattern alopecia. *Arch Dermatol* 1986;122:506.
116. White SI, Friedmann PS. Topical minoxidil lacks efficacy in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1985;121:591.
117. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate %0.05 foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1243-7.